

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

Ivana I. Vasiljević

DOPRINOS SAVREMENIH MATEMATIČKIH PRISTUPA
MEHANISTIČKOM RAZUMEVANJU FARMACEUTSKO-
TEHNOLOŠKIH KARAKTERISTIKA VIŠEČESTIČNIH SISTEMA

doktorska disertacija

CONTRIBUTION OF NOVEL MATHEMATICAL APPROACHES TO
MECHANISTIC UNDERSTANDING OF PHARMACEUTICAL
MULTIPARTICULATE SYSTEM PROPERTIES

doctoral dissertation

Beograd, 2023.

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

Ivana I. Vasiljević

DOPRINOS SAVREMENIH MATEMATIČKIH PRISTUPA
MEHANISTIČKOM RAZUMEVANJU FARMACEUTSKO-
TEHNOLOŠKIH KARAKTERISTIKA VIŠEČESTIČNIH
SISTEMA

doktorska disertacija

Beograd, 2023.

University of Belgrade – Faculty of Pharmacy

Ivana I. Vasiljević

CONTRIBUTION OF NOVEL MATHEMATICAL
APPROACHES TO MECHANISTIC UNDERSTANDING OF
PHARMACEUTICAL MULTIPARTICULATE SYSTEM
PROPERTIES

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2023.

Mentor

Dr sc. Jelena Parojčić, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

Članovi komisije

Dr sc. Jelena Đuriš, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

Dr sc. Ivana Aleksić, vanredni profesor
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

Dr sc. Andreas Zimmer, redovni profesor
Institut farmaceutskih nauka, Univerzitet u Gracu

Beograd, _____

ZAHVALNICA

Zahvaljujem se svojoj mentorki, prof. dr Jeleni Parojčić, na podršci tokom celog toka izrade i pisanja doktorske disertacije i na podstreku da svaki izazov sagledavam iz više uglova. Zahvaljujem se prof. dr Jeleni Đuriš i prof. dr Ivani Aleksić na svesrdnoj pomoći prilikom uobličavanja disertacije i svim sugestijama koje su doprinele da rezultati budu jasnije prikazani i prodiskutovani. Takođe, zahvaljujem se prof. dr Andreasu Cimeru, koji mi je omogućio da budem gostujući istraživač na Institutu farmaceutskih nauka i da eksperimentalni rad i boravak u Gracu budu prijatni i korisni.

Zahvaljujem se kolegicama i kolegama sa Katedre za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju na razumevanju i višegodišnjoj saradnji.

Posebno se zahvaljujem asist. Erni Turković, koja je kao multifunkcionalni ekscipijens, uvek me bodri i dopunjava kafu na našem zajedničkom putu ka doktoratu.

Zahvaljujem se svojoj velikoj i divnoj porodici što se raduje svakom mom uspehu i svojim dragim prijateljima, koji su imali razumevanja za povremenu nervozu i nedostatak mog slobodnog vremena.

Najveću zahvalnost dugujem svojim roditeljima i sestri Nini, koji su mi oduvek bili velika inspiracija i vetar u jedra, i Marku, koji je podrška u svakom izazovu i najzaslužniji je što je disertacija finalizovana.

ACKNOWLEDGEMENT

I would like to express gratitude to my mentor, Prof. Jelena Parojčić, for her support during the entire course of the preparation and writing of the doctoral dissertation and for encouraging me to always analyse the challenges from multiple angles. I would like to thank Prof. Jelena Đuriš and Prof. Ivana Aleksić for their help in improving the dissertation and for all the suggestions that contributed to the clarification of the results' presentation and discussion. I would also like to thank to Prof. Andreas Zimmer, who welcomed me as a guest researcher at the Institute of Pharmaceutical Sciences and enabled my pleasant and fruitful stay and experimental work in Graz.

I would like to thank my colleagues from the Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology for the understanding and many years of cooperation.

I owe a special thanks to Asst. Erni Turković, who has been like a multifunctional excipient, always cheering me up and refilling the coffee during our path towards obtaining a doctoral degree.

I would like to thank my big and wonderful family for always celebrating my achievements, and my friends, who were full of understanding for my occasional nervousness and lack of free time.

I owe the greatest gratitude to my parents and sister Nina, who have been a great inspiration and the wind in my sails throughout my life, and to Marko, who is a support in every challenge I face and was the key person during the finalization of this dissertation.

Doprinos savremenih matematičkih pristupa mehanističkom razumevanju farmaceutsko-tehnoloških karakteristika višečestičnih sistema

SAŽETAK

Višečestični sistemi (VČS) predstavljaju savremeni pristup razvoju čvrstih farmaceutskih oblika koji omogućavaju fleksibilno doziranje i bolju prihvatljivost od strane pacijenata. Izrađuju se primenom različitih metoda, kao aglomerati pojedinačnih čestica aktivnih i pomoćnih supstanci, u obliku granula, peleta ili mini-tableta. U zavisnosti od farmakoterapijskog cilja, VČS se mogu koristiti kao takvi ili inkorporirati u tablete ili kapsule.

U razvoju i optimizaciji čvrstih farmaceutskih oblika sve više se koriste različiti matematički pristupi koji podrazumevaju sveobuhvatnu karakterizaciju materijala u pogledu oblika i veličine čestica, gustine, protočnosti, sa posebnim fokusom na kompresibilna svojstva (SeDeM ekspertski sistem za razvoj lekova i različiti sistemi klasifikacije materijala zasnovani na njihovom ponašanju pri kompresiji). U ovom istraživanju ispitana je mogućnost primene ovih alata u karakterizaciji VČS izrađenih metodom ekstruzije/sferonizacije (P-serija), gnječenja/granulacije (G-serija), tehnologije tečno-čvrstih smeša (L-serija) i selektivnog laserskog sinterovanja (S-serija).

Dobijeni rezultati ukazuju da uzorke P- i L-serije karakteriše ujednačena veličina čestica uglavnom sfernog oblika i dobra protočnost. Uzorci G-serije sastojali su se od aglomerata nepravilnog oblika, koji su pokazivali slabu protočnost, ali dobra kompresibilna svojstva. Uzorci S-serije su okarakterisani relativno širokom raspodelom veličine čestica donekle pravilnog oblika i dobrom protočnošću. Kompresibilna svojstva S-uzoraka zavisila su od vrste polimera u njihovom sastavu.

Primenjeni matematički pristupi doprineli su boljem razumevanju uticaja metode izrade i sastava na karakteristike ispitivanih VČS. Uporedna analiza različitih matematičkih pristupa ukazuje da je SeDeM ekspertski sistem pogodan za rutinsku karakterizaciju materijala i optimizaciju formulacije, zbog relativno jednostavne metodologije i standardizovanog eksperimentalnog protokola. Sistem klasifikacije materijala na osnovu pogodnosti za proizvodnju omogućava sveobuhvatnu karakterizaciju uzoraka, uzimajući u obzir ponašanje prilikom kompresije, kao i oblik čestica i svojstva materijala *in bulk*, dok su ostali sistemi još uvek u fazi razvoja i potrebno ih je dodatno unaprediti kako bi se uspostavili jasni kriterijumi i omogućila njihova primena u razvoju lekova.

Ključne reči: Ekspertski sistem za razvoj lekova, Sistem klasifikacije materijala na osnovu pogodnosti za proizvodnju, Sistem klasifikacije zasnovan na ponašanju prilikom kompresije, Sistem klasifikacije materijala zasnovan na svojstvima prilikom tabletiranja, ekstruzija/sferonizacija, gnječenje/granulacija, tehnologija tečno-čvrstih smeša, selektivno lasersko sinterovanje, obrada višečestičnih sistema

Contribution of novel mathematical approaches to mechanistic understanding of pharmaceutical multiparticulate system properties

ABSTRACT

Multiparticulate systems (MPS) represent relatively new approach in solid dosage form development, enabling flexible dosing and higher patient acceptability. MPSs containing drugs and excipients are prepared using different technologies, as particle agglomerates in the form of granules, pellets or mini-tablets. Depending on the therapy goals, MPSs may represent a final dosage form or may be further processed into capsules or tablets.

Different mathematical approaches have been implemented in the solid dosage form development and optimization (SeDeM Expert System and different classification systems based on the material compression properties). These tools are based on the comprehensive material characterization, regarding particle size and shape, density, flowability and, particularly, compression-related properties. The aim of the present research was to investigate the applicability of these mathematical approaches in the characterization of MPSs, prepared using extrusion/spheronization (P-series samples), kneading/granulation (G-series samples), liquisolid technology (L-series samples), and selective laser sintering (S-series samples).

The obtained results indicated that P- and L-series samples exhibited narrow particle size distribution, spherical shape, and high flowability. G-series samples consisted of irregularly shaped agglomerates with poor flowability, but good compression-related properties. S-series samples exhibited relatively wide particle size distribution, regularly shaped particles, and high flowability. Their compression behavior was affected by the polymer type incorporated.

Mathematical approaches implemented in MPS characterization contributed to understanding of the preparation method and composition impact on the MPS characteristics. The SeDeM Expert System was found useful for routine sample characterization due to its simple methodology and standardized experimental protocols. Manufacturability Classification System enabled comprehensive sample characterization, evaluating compression-related properties, as well as particle shape and material in-bulk properties, whereas the other mathematical approaches explored would need further elaboration in order to provide relevant criteria and facilitate pharmaceutical development.

Keywords: SeDeM Expert System, Manufacturability Classification System, Compression behavior classification system, Classification system based on tableting properties, extrusion/spheronization, kneading/granulation, liquisolid technology, selective laser sintering, multiparticulate system processability

Sadržaj

UVOD	1
1. Višečestični sistemi	1
1.1. Metode izrade višečestičnih sistema.....	2
1.1.1. Oblaganje inertnog jezgra	2
1.1.2. Ekstruzija/sferonizacija.....	3
1.1.3. Tehnologija tečno-čvrstih sistema.....	4
1.1.4. 3D štampanje	5
1.2. Karakterizacija višečestičnih sistema.....	6
1.2.1. Oblik i raspodela veličine čestica višečestičnih sistema.....	6
1.2.2. Nasipna gustina.....	8
1.2.3. Protočnost.....	8
1.2.4. Mehanička svojstva višečestičnih sistema	9
1.3. Mogućnost obrade višečestičnih sistema.....	10
1.3.1. Karakteristike višečestičnih sistema koje utiču na oblaganje.....	10
1.3.2. Karakteristike višečestičnih sistema koje utiču na punjenje u kapsule/kesice.....	10
1.3.3. Karakteristike višečestičnih sistema koje utiču na kompresiju	11
1.4. Procena mogućnosti dalje obrade materijala korišćenjem različitih matematičkih pristupa .	14
1.4.1. Ekspertski sistem za razvoj lekova.....	14
1.4.2. Sistem klasifikacije materijala na osnovu pogodnosti za proizvodnju.....	16
1.4.3. Sistem klasifikacije zasnovan na tabletabilnosti	20
1.4.4. Sistem klasifikacije zasnovan na svojstvima prilikom tabletiranja	21
1.4.5. Model evaluacije kompresibilnosti i kompaktilnosti materijala.....	22
1.4.6. Sistem klasifikacije zasnovan na ponašanju prilikom kompresije	23
1.4.7. Ekspertski sistemi zasnovani na matematičkim pristupima za procnu mogućnosti dalje obrade materijala	25
1.4.8. Primena matematičkih pristupa u karakterizaciji višečestičnih sistema.....	26
2. Cilj.....	28
EKSPERIMENTALNI DEO	289
3. Materijali i metode.....	29
3.1. Materijali.....	29
3.2. Metode.....	29
3.2.1. Izrada višečestičnih sistema	29
3.2.2. Karakterizacija višečestičnih sistema	31
3.2.3. Karakterizacija višečestičnih sistema zasnovana na matematičkim pristupima.....	35
3.2.4. Analiza, vizuelizacija i statistička obrada podataka.....	39

4. Rezultati i diskusija	40
4.1. Višečestični sistemi izrađeni metodom ekstruzije/sferonizacije i gnječenja/granulacije	40
4.1.1. Izrada višečestičnih sistema	40
4.1.2. Karakterizacija višečestičnih sistema	40
4.1.3. Karakterizacija zasnovana na matematičkim pristupima	51
4.2. Višečestični sistemi izrađeni primenom tehnologije tečno-čvrstih smeša	62
4.2.1. Izrada višečestičnih sistema	62
4.2.2. Karakterizacija višečestičnih sistema	62
4.2.3. Karakterizacija zasnovana na matematičkim pristupima	78
4.3. Višečestični sistemi izrađeni metodom selektivnog laserskog sinterovanja.....	85
4.3.1. Izrada višečestičnih sistema	85
4.3.2. Karakterizacija višečestičnih sistema	86
4.3.3. Karakterizacija zasnovana na matematičkim pristupima	96
4.4. Usporedna analiza ispitivanih uzoraka.....	107
4.4.1. Oblik i raspodela veličina čestica	107
4.4.2. Gustina	111
4.4.3. Protočnost	113
4.4.4. Sadržaj vlage.....	115
4.4.5. Kompaktibilna svojstva.....	116
4.4.6. Procena pogodnosti za dalju obradu	119
4.4.7. Sistem za procenu pogodnosti višečestičnih sistema za dalju obradu.....	123
4.5. Ispitivanje mogućnosti primene korišćenih matematičkih pristupa.....	127
5. Zaključak.....	129
6. Literatura.....	261

Contents

INTRODUCTION.....	131
1. Multiparticulate drug delivery systems.....	131
1.1. Multiparticulate systems preparation methods.....	132
1.1.1. Powder layering.....	132
1.1.2. Extrusion/spheronization.....	133
1.1.3. Liquisolid technology.....	134
1.1.4. 3D printing.....	135
1.2. Multiparticulate system characterization.....	136
1.2.1. Multiparticulate system particle shape and size distribution.....	136
1.2.2. Bulk density.....	137
1.2.3. Flowability.....	138
1.2.4. Multiparticulate system mechanical properties.....	139
1.3. Multiparticulate system processing.....	140
1.3.1. Multiparticulate system characteristics affecting coating.....	140
1.3.2. Multiparticulate system characteristics affecting capsule/sachet filling.....	140
1.3.3. Multiparticulate system characteristics affecting compaction.....	141
1.4. Evaluation of material processability using different mathematical approaches.....	144
1.4.1. Expert System for Drug Development.....	144
1.4.2. Manufacturability Classification System.....	146
1.4.3. Tableability Classification System.....	149
1.4.4. Classification system based on tableting properties.....	151
1.4.5. Material compressibility-compatibility evaluation model.....	152
1.4.6. Compression behavior classification system.....	153
1.4.7. Expert systems based on the mathematical approaches for materials processability evaluation.....	155
1.4.8. Applicability of the mathematical approaches in multiparticulate system characterization.....	156
2. Aim.....	158
EXPERIMENTAL PART.....	159
3. Materials and methods.....	159
3.1. Materials.....	159
3.2. Methods.....	159
3.2.1. Multiparticulate system preparation.....	159
3.2.2. Multiparticulate system characterization.....	161
3.2.3. Mathematical approach-based multiparticulate system characterization.....	165
3.2.4. Data analysis, visualization and statistical analysis.....	169

4.	Results and discussion.....	170
4.1.	Multiparticulate systems prepared by extrusion/spheronization and kneading/granulation.....	170
4.1.1.	Multiparticulate system preparation.....	170
4.1.2.	Multiparticulate system characterization.....	170
4.1.3.	Mathematical approach-based characterization.....	181
4.2.	Multiparticulate systems obtained by liquisolid technology.....	192
4.2.1.	Multiparticulate system preparation.....	192
4.2.2.	Multiparticulate system characterization.....	192
4.2.3.	Mathematical approach-based characterization.....	208
4.3.	Multiparticulate systems obtained by selective laser sintering.....	215
4.3.1.	Multiparticulate system preparation.....	215
4.3.2.	Multiparticulate system characterization.....	216
4.3.3.	Mathematical approach-based characterization.....	226
4.4.	Comparative evaluation of the investigated samples.....	237
4.4.1.	Particle shape and size distribution.....	237
4.4.2.	Density.....	241
4.4.3.	Flowability.....	243
4.4.4.	Moisture content.....	245
4.4.5.	Compression-related properties.....	246
4.4.6.	Processability evaluation.....	249
4.4.7.	Multiparticulate system processability evaluation.....	253
4.5.	Applicability evaluation of the investigated mathematical approaches.....	257
5.	Conclusions.....	259
6.	References.....	261

UVOD

1. Višečestični sistemi

Višečestični sistemi (VČS) se sastoje od velikog broja aglomerata čestica dobijenih različitim metodama izrade u vidu peleta, granula ili mini tableta, inkorporirane u jedan farmaceutski oblik (Abdul i sar, 2010; Xu i sar, 2016). VČS sadrže jednu ili više aktivnih supstanci, a mogu biti različitih veličina, od veoma malih, kao što je 150 μm , u slučaju jezgara namenjenih za oblaganje, do 2-3 mm u prečniku, u slučaju mini-tableta (Abdul i sar, 2010).

VČS se često oblažu, čime se obezbeđuje maskiranje neprijatnog ukusa, zaštita aktivne supstance od degradacije, ili modifikovano oslobađanje aktivne supstance (Abdul i sar, 2010). VČS mogu se inkorporirati u tečne preparate koji su spremni za upotrebu, kao što su sirupi i suspenzije (Archari i sar, 2020; Ronchi i sar, 2019a; Ronchi i sar, 2019b), ili mogu biti namenjeni za rekonstituciju neposredno pre primene (Mundada i sar, 2017). Pored toga, VČS mogu biti namenjeni za posipanje po mekoj hrani, što olakšava primenu leka. Prema smernicama Američke uprave za hranu i lekove (engl. *Food and Drug Administration*, skr. FDA), VČS namenjeni za posipanje treba da budu manji od 2,8 mm u prečniku kako bi se smanjila potreba pacijenta da žvaće preparat (Food and Drug Administration, 2012). Osim hrane i napitaka, VČS mogu se primeniti nakon inkorporiranja u komercijalno dostupne vehikulume, koji omogućavaju standardizovanu primenu preparata (Kluk i Sznitovska, 2014).

VČS mogu se puniti u kapsule/kesice ili komprimovati u tablete kao konačni farmaceutski oblik (Kállai-Szabó i sar, 2022; Rajabi-Siahboomi, 2017; Wagner i sar, 2013; Xu i sar, 2016). VČS izrađeni koekstruzijom inkorporirani su u mini-tablete (Vynckier i sar, 2014), kao i složenije farmaceutske oblike, kao što su gastro-retentivne tablete (Desai i Purohit, 2017), cucle ili prethodno napunjene slamčice namenjene pedijatrijskoj populaciji (Richter, 2010), kao i sisteme tipa kapsula u kapsuli (Capsugel, 2014). VČS mogu biti inkorporirani u oralno-disperzibilne farmaceutske oblike, kao što su oralno-disperzibilne tablete i oralno-disperzibilni filmovi. Ovaj novi pristup formulaciji posebno je pogodan za pedijatrijsku i gerijatrijsku populaciju, zbog olakšanog gutanja i bolje adherence pacijenata (Cantor i sar, 2015; Martínez-Terán i sar, 2017). Inkorporiranje mikropeleta u oralno-disperzibilne filmove omogućilo je produženo oslobađanje aktivne supstance (Speer i sar, 2019). Različiti pristupi razvoju formulacije višečestičnih sistema predstavljeni su na Slici 1.



Slika 1. Različiti pristupi razvoju formulacija višečestičnih sistema (prilagođeno prema Acino, 2022; LCI, 2022; Speer i sar, 2019; Strickley, 2019)

Višečestični sistemi poseduju određene biofarmaceutske i tehnološke prednosti u poređenju sa tabletama, kapsulama i drugim konvencionalnim monolitnim farmaceutskim oblicima. Doza aktivne supstance u višečestičnim sistemima podeljena je na veći broj subjedinica, tako da dejstvo leka neće biti značajno narušeno u slučaju oštećenja jedne jedinice, nasuprot monolitnim farmaceutskim oblicima. Nakon peroralne primene, višečestični sistemi mogu da prođu kroz želudac kada je pilorus kontrahovan, što dovodi do homogene distribucije leka unutar gastrointestinalnog trakta. Na ovaj način smanjena je varijabilnost vremena prolaska leka kroz digestivni trakt i apsorpcije, što dovodi do veće bioraspoloživosti. Takođe, primena višečestičnih sistema smanjuje rizik od visoke koncentracije aktivne supstance lokalno i neželjenih efekata koji se usled toga javljaju (Al-Hashimi i sar, 2018; Palugan i sar, 2015; Xu i sar, 2016).

VČS pogodniji su od konvencionalnih čvrstih farmaceutskih oblika u slučaju pacijenata sa otežanim gutanjem, kao što su pedijatrijski i gerijatrijski pacijenti. Pored toga, omogućavaju efikasnije maskiranje neprijatnog ukusa, podešavanje doze aktivne supstance prema individualnim potrebama pacijenta, isporuku više aktivnih supstanci u jednom preparatu i kontrolisano oslobađanje aktivne supstance (Lopez i sar, 2015).

Osim terapijskih prednosti, VČS pokazuju i tehnološke prednosti, kao što su poboljšana protočnost, uska raspodela veličine čestica i ujednačeno doziranje (Muley i sar, 2016).

1.1. Metode izrade višečestičnih sistema

U literaturi su opisane različite metode izrade/proizvodnje VČS (Awad i sar, 2019; Charoenthai i sar, 2007; Chamsai and Sriamornsak, 2013; De Espíndola i sar, 2019; dos Santos Fonseca i sar, 2020; Dukić i sar, 2007; Lam i sar, 2019; Maderuelo i sar, 2019). Metoda izrade u velikoj meri utiče na karakteristike višečestičnih sistema, kao što su porozitet, gustina, ponašanje prilikom kompresije itd. U narednim poglavljima prikazan je kratak pregled metoda koje se najčešće koriste u izradi VČS.

1.1.1. Oblaganje inertnog jezgra

Jedna od najčešće korišćenih metoda izrade višečestičnih sistema je nanošenje slojeva sa aktivnom supstancom, što uključuje raspršivanje rastvora/suspenzije koji sadrže aktivnu supstancu ili slojeva praška na nosač/jezgro. Ovaj proces se najčešće izvodi u uređaju tipa fluidizirajućeg sistema, a kao nosač koriste se granule ili inertna jezgra, kao što su komercijalno dostupna jezgra na bazi skroba, saharoze ili mikrokristalne celuloze (Priese i sar, 2015).

U slučaju nanošenja slojeva rastvora/suspenzije, aktivna supstanca se rastvara ili disperguje u odgovarajućem vehikulumu i pripremljena disperzija se raspršuje na jezgra. U slučaju nanošenja praška, rastvor vezivnog sredstva se raspršivanjem nanosi na jezgra, a zatim se dodaje sloj praška. Vlažna jezgra se kreću unutar komore uređaja i čestice praška se lepe i prijanjaju za njihovu površinu, posredstvom kapilarnih sila tečne faze. Rastvor vezivnog sredstva se ponovo raspršuje i slojevi praška se kontinuirano nanose na jezgra, sve dok se ne postigne odgovarajuća veličina višečestičnog sistema. Nakon nanošenja nekoliko slojeva rastvora vezivnog sredstva i dobijanja željene veličine peleta, sledi faza sušenja. Na deponovanje sloja praška na jezgro utiču postupak raspršivanja, svojstva formiranih kapi vezivnog sredstva i sposobnost kvašenja materijala, dok na fazu sušenja utiču temperatura, dužina sušenja i kretanje materijala unutar komore uređaja tipa fluidizirajućeg sistema (Muley i sar, 2016).

1.1.2. Ekstruzija/sferonizacija

Ekstruzija-sferonizacija predstavlja tipičnu metodu izrade peleta, odnosno sfernih aglomerata prečnika između 0,6 i 2 mm, glatke površine i uske raspodele veličine čestica (Bornhöft i sar, 2005). U farmaceutskoj industriji prečnik peleta obično je u rasponu od 0,6 do 1,2 mm. Zbog glatke površine i ujednačenog oblika, pelete predstavljaju višečestične sisteme koji su veoma pogodni za oblaganje (Rajabi-Siahboomi i sar, 2017).

Prilikom procesa ekstruzije smeša praškova se potiskuje kroz sito određene veličine otvora. Otvor je obično okrugao, pa se dobijaju ekstrudati cilindričnog oblika. Dužina ekstrudata može da varira, ali je njihov prečnik konstantan. Ekstruderi se dele na ekstrudere sa klipom i ekstrudere sa pužastim elementom. Ekstruderi sa klipom sadrže klip, koji generiše pritisak, potreban za istiskivanje mase. Ekstruderi sa pužastim elementom se dele na aksijalne ili radijalne, u zavisnosti od konfiguracije uređaja, tj. položaja otvora i pravca u kom ekstrudati izlaze (u produžetku pužastog elementa ili pod pravim uglom u odnosu na njega). Ekstruderi sa pužastim elementom mogu imati jedan ili dva pužasta elementa (Perdikoulis and Dobbie, 2003).

Postoje različiti procesi ekstruzije za proizvodnju peleta, a najčešće se koristi vlažna ekstruzija (ekstruzija pod niskim pritiskom). Pre ekstruzije, praškovi se mere, mešaju i kvase odgovarajućom tečnom fazom. Dobijeni ekstrudati se prenose u sferonizer, gde se lome i postepeno sferonizuju u pelete, usled brze rotacije i sudara sa pločom sferonizera. Na kraju, pelete se suše u uređaju tipa fluidizirajućeg sistema ili sušnici sa tacnama. Ekstruzija/sferonizacija je i dalje zastupljena kao tehnologija za dobijanje višečestičnih sistema, iako su se pojavile i druge metode. Ova tehnologija pokazuje niz prednosti u odnosu na druge procese. Može se postići inkorporiranje velike količine aktivne supstance (do 80%), bez značajnog povećanja mase farmaceutskog oblika, a pripremljene pelete pokazuju unapređena svojstva: visoku nasipnu gustinu, sferni oblik i glatku površinu čestica, nisku higroskopnost, nisku friabilnost, usku raspodelu veličine čestica i nisku frakciju sitnih čestica. Ova svojstva peleta su prepoznata kao povoljna za dalju obradu, oblaganje i pakovanje peleta (Sahoo i Parashar, 2013).

Tečna faza koja se koristi u vlažnoj ekstruziji/sferonizaciji je obično rastvor vezivnog sredstva u vodi ili smeši voda/etanol. Na proces ekstruzije/sferonizacije značajno utiču vrsta i udeo tečne faze, na primer, vlažna masa mora da poseduje odgovarajuća elastična i plastična svojstva kako bi mogla da bude potisnuta kroz otvor i formira ekstrudate. Drugi značajni faktori formulacije su vrsta i udeo sredstva za dopunjavanje u formulaciji, kao i udeo aktivne supstance. Mikrokristalna celuloza predstavlja najčešće korišćeno sredstvo za dopunjavanje usled svojstava pogodnih za ekstruziju/sferonizaciju, ali su u literaturi opisani i drugi ekscipijensi, kao što su skrob, hitozan i alginat (Charoenthai i sar, 2007; Dukić i sar, 2007). Udeo aktivne supstance, kao i njena rastvorljivost u tečnoj fazi utiču na ekstruziju/sferonizaciju i karakteristike peleta (Hegyesi i sar, 2017). Što se tiče parametara procesa, potrebno je optimizovati brzinu ekstruzije, brzinu sferonizacije, dužinu trajanja sferonizacije i dužinu trajanja sušenja. Sferne pelete se dobijaju uz odgovarajuću optimizaciju sadržaja tečne faze, brzine rotacije ploče sferonizera, dužine trajanja sferonizacije i punjenja sferonizera (Muley i sar, 2016).

U slučaju ekstruzije rastopa (engl. *hot melt extrusion*) povećanje temperature dovodi do potiskivanja i ekstruzije materijala, vezivno sredstvo se topi, ukoliko je u kristalnom stanju, ili omekšava, ukoliko je u amorfnom stanju, pri čemu dolazi do vezivanja praškova (Chokshi i Zia, 2004). Otvor koji se koristi u ekstruziji je okruglog oblika tako da se skoro sferne čestice višečestičnih sistema mogu dobiti sečenjem ekstrudata u kratke cilindre.

Ekstruzija čvrstih lipida (engl. *solid lipid extrusion*), poznata i kao hladna ekstruzija, predstavlja treći tip ekstruzije. Ovaj proces izvodi se na temperaturi ispod tačke topljenja vezivnog sredstva, najčešće pogodnog lipidnog ekscipijensa koji može omekšati prilikom povećanja temperature ili primene mehaničkog stresa (Kleinebudde i sar, 2013). Dobijeni ekstrudati mogu biti sferonizovani na višoj temperaturi. Da bi se omogućila sferonizacija, najčešće je potrebna kombinacija lipida sa nižim i višim tačkama topljenja i održavanje temperature u uskom opsegu (Reitz i Kleinebudde, 2009).

1.1.3. Tehnologija tečno-čvrstih sistema

Tečno-čvrsti sistemi (engl. *liquisolid systems*) predstavljaju relativno nov pristup formulaciji, gde se aktivna supstanca u tečnom stanju ili njena disperzija u neisparljivom rastvaraču apsorbuje/adsorbuje na porozni nosač, čime se dobija prašak dobre protočnosti (Kulkarni i sar, 2010; Spireas i sar, 2002). Uprkos značajnim prednostima u formulaciji lekova koje ovaj proces omogućava, posebno u slučaju aktivnih supstanci koje imaju nisku rastvorljivost u vodi i ograničenu bioraspoloživost, postoje i određena ograničenja. Inkorporiranje visoke doze aktivne supstance u tečno-čvrste smeše je otežano, a ove formulacije često pokazuju nisku protočnost i nisku kompaktilnost, što ograničava širu primenu ove tehnologije (Lam i sar, 2019). Zbog toga se istražuje na koji način se mogu prevazići nedostaci tečno-čvrstih sistema, a da njihove prednosti budu zadržane. Jedan od pristupa predstavlja kombinovanje tehnologije tečno-čvrstih sistema i procesa ekstruzije/sferonizacije, pri čemu se izrađuju višečestični sistemi, odnosno pelete sa tečno-čvrstom smešom (engl. *liquisolid pellet* ili *liquipellet*) (Chamsai i Sriamornsak, 2013; dos Santos Fonseca i sar, 2020; De Espíndola i sar, 2019; Lam i sar, 2019; Lam i sar, 2020a; Lam i sar, 2020b; Pezzini i sar, 2016; Pezzini i sar, 2019).

Chamsai i Sriamornsak (2013) su prvi opisali višečestične sisteme na bazi tečno-čvrstih smeša kao „nove pelete izrađene sa mikrokristalnom celulozom koje se raspadaju“. Indometacin, kao nisko rastvorljiva model aktivna supstanca, inkorporiran je u pelete na bazi mikrokristalne celuloze, koje su sadržale i kroskarmelozu-natrijum. Tečnost za granulaciju sastojala se iz smeše etanola sa makrogolom (polietilenglikolom) 400 ili polisorbatom 80. Izrađene tečno-čvrste pelete su se brže raspadale u poređenju sa konvencionalnim peletama istog sastava i omogućile su brže i potpunije rastvaranje aktivne supstance iz preparata. Javaheri i saradnici (2014) su sprovedi vlažnu granulaciju tečno-čvrstih sistema koji su sadržali mikrokristalnu celulozu, silicijum-dioksid i glibenklamid, kao model aktivnu supstancu. Ovi istraživači su primetili da je vlažna granulacija poboljšala protočnost i kompaktilnost tečno-čvrstih smeša, što je dovelo do poboljšanih karakteristika tableta, posebno u pogledu brzine rastvaranja aktivne supstance i čvrstine kompakata, bez pojave laminacije ili kapingovanja nakon kompresije. Dodatno, vlažna granulacija je omogućila inkorporiranje viskoznih tečnosti u tečno-čvrste sisteme tako da su problemi pri automatizaciji procesa tabletiranja bili sprečeni.

U slučaju istraživačke grupe Pezzini i saradnika (dos Santos Fonseca i sar, 2020; De Espíndola i sar, 2019; Pezzini i sar, 2016; Pezzini i sar, 2019), izrada tečno-čvrstih smeša podrazumevala je pripremu disperzije aktivne supstance (felodipin ili ritonavir) i dodavanje mikrokristalne celuloze, kao nosača, u tečnu fazu. U poslednjoj fazi, u smešu je dodat krosповidon, kao sredstvo za oblaganje. Tečno-čvrste pelete sa krosповidonom pokazale su usku raspodelu veličine čestica, glatku površinu čestica, odličnu protočnost, brzo dezintegraciju i znatno pospešenu brzinu rastvaranja aktivne supstance iz preparata. Dos Santos Fonseca i saradnici (2020) razvili su matematičke modele koji opisuju uticaj svakog ekscipijensa na kritična svojstva kvaliteta tečno-čvrstih peleta i mogu se koristiti za predviđanje karakteristika peleta i kao alat u razvoju i optimizaciji formulacije.

Lam i saradnici (2019; 2020a; 2020b) opisali su izradu tečno-čvrstih peleta prema sličnom protokolu: aktivna supstanca (naproksen) je rastvorena u odgovarajućem neisparljivom rastvaraču, zatim je dodata mikrokristalna celuloza i pomešana sa pripremljenim rastvorom. Smeša je prenetu u mešalicu i dodati su natrijum-skrbroglikolat, prečišćena voda i silicijum-dioksid kao sredstvo za oblaganje. Izrada tečno-čvrste smeše, tj. apsorpcija/adsorpcija rastvora aktivne supstance, dovela je do manje izraženog stepena kristaliniteta naproksena i pospešene brzine rastvaranja naproksena iz uzoraka, u poređenju sa peletama izrađenim od smeše praškova. Tečno-čvrste pelete su imale glatku površinu pogodnu za oblaganje, dobru protočnost, uprkos relativno velikom udelu tečne faze, nisku friabilnost i usku raspodelu veličine čestica. Autori navode da formulacije tečno-čvrstih peleta mogu da prevaziđu lošu protočnost tečno-čvrstih sistema sa visokim udelom tečne faze i da su ispitivani uzorci bili pogodni za industrijsku proizvodnju (Lam i sar, 2019; Lam i sar, 2020a; Lam i sar, 2020b).

Taghizadeh i saradnici (2021) su izradili smešu karvakrola, kao tečne aktivne supstance, sa rastvorom povidona (polivinilpirolidona) ili sa otopljenom stearinskom kiselinom, a potom sprasili dobijeni čvrsti film. Dodatno, pomešali su karvakrol sa silicijum-dioksidom, koji je korišćen kao nosač. Pripremljeni praškovi su potom granulirani, ekstrudovani i sferonizovani kako bi se dobile tečno-čvrste pelete. Ovaj pristup je omogućio proširenje koncepta tečno-čvrstih smeša, pošto je korišćen rastopljeni lipidni materijal. Međutim, uzorci na bazi polivinilpirolidona bili su povoljniji u pogledu mehaničkih svojstava, brzine rastvaranja aktivne supstance iz uzoraka i stabilnosti, u poređenju sa uzorcima sa stearinskom kiselinom.

Suliman i saradnici (2019) opisali su da je vlažna granulacija tečno-čvrstih sistema na bazi mikrokristalne celuloze korišćenjem vode kao rastvarača vezivnog sredstva poboljšala sposobnost apsorpcije tečne faze. Izrađeni uzorci pokazali su poboljšanu protočnost, kompresibilnost i brzinu rastvaranja aktivne supstance, uprkos većem sadržaju tečnosti.

1.1.4. 3D štampanje

Trodimenzionalno štampanje, odnosno 3D štampanje, predstavlja jednu od najraznovrsnijih tehnologija proizvodnje, koja je nedavno razvijena, a koristi se u različitim oblastima istraživanja i industrije. Podrazumeva nanošenje materijala u nizu slojeva u tri pravca, čime se stvaraju trodimenzionalni objekti, a materijal se najčešće zasniva na različitim polimerima kao nosačima (Wallis i sar, 2020). Primena 3D štampanja u farmaceutskom istraživanju i razvoju omogućava proizvodnju raznovrsnih farmaceutskih oblika, koje bi bilo teško izraditi konvencionalnim tehnologijama, uključujući farmaceutske oblike različite geometrije, dimenzija i unutrašnje strukture (Fina i sar, 2018a; Fina i sar, 2018b; Isreb i sar, 2019; Martinez i sar, 2018). Pored toga, 3D štampanje omogućava kombinovanje više aktivnih supstanci u jednom preparatu i postizanje ciljnog profila oslobađanja aktivne supstance (Maroni i sar, 2017; Pereira i sar, 2019). Međutim, pronalaženje odgovarajućeg dizajna objekta koji se štampa i pogodnog materijala za štampanje predstavlja preduslov za primenu tehnologije 3D štampanja u proizvodnji farmaceutskih oblika (Wallis i sar, 2020).

Objavljeni rezultati u vezi sa mogućnošću 3D štampanja višečestičnih farmaceutskih oblika su retki, a do sada su istraživane tehnologije stereolitografije i selektivnog laserskog sinterovanja. Xu i saradnici (2021) štampali su pelete stereolitografijom. Korišćeni rezin za štampanje sastojao se iz polietilenglikol-diakrilatu, dok je kao fotoinicijator korišćen difenil (2,4,6-trimetilbenzoil) fosfin oksid, a kao aktivna supstanca inkorporiran je ibuprofen. Pelete su štampane u četiri veličine i prečnika 1, 2, 3 i 6 mm i karakterisane u pogledu veličine, oblika i brzine rastvaranja aktivne supstance. U slučaju sitnijih VČS rastvaranje ibuprofena bilo je brže, zbog povećane površine peleta u kontaktu sa medijumom za rastvaranje.

Štampanje smeša sa većim udelom hidrofilnog rastvarača polietilenglikola 400 bilo je zahtevnije. U slučaju ovih formulacija, izrađene pelete pokazale su loša mehanička svojstva, ali je rastvaranje aktivne supstance bilo pospešeno, posebno kod većih peleta (3 i 6 mm).

Awad i saradnici (2019) štampali su miniprintlete prečnika 1 i 2 mm pomoću tehnologije selektivnog laserskog sinterovanja. Formulacije su sadržale etilcelulozu ili umreženi kopolimer polivinil-alkohola i polietilenglikola, dok su kao aktivne supstance inkorporirani ibuprofen i paracetamol. Izrađeni uzorci sadržali su paracetamol ili kombinaciju obe aktivne supstance, pri čemu je svaka polovina miniprintlete bila sastavljena iz jednog polimera i jedne aktivne supstance. Autori su utvrdili da su miniprintlete omogućile ciljno oslobađanje aktivnih supstanci, uprkos maloj veličini. U slučaju etilceluloze, aktivna supstanca se rastvarala produženo, tokom 24 sata, dok je u slučaju polovine miniprintlete sa umreženim kopolimerom polivinil-alkohola i polietilenglikola postignuto trenutno oslobađanje aktivne supstance.

Osim u slučaju izrade višestitnih sistema, 3D štampanje je primenjeno i za izradu čaure kapsula namenjenih za isporuku višestitnih sistema u gastrointestinalnom traktu (Suryavanshi i sar, 2023). Omotač kapsule proizveden je stereolitografijom, korišćenjem smeše polietilenglikola 400 i polietilenglikol-diakrilata kao rezina, dok je kao fotoinicijator korišćen difenil (2,4,6-trimetilbenzoi) fosfin oksid. Izrađena čaura kapsule omogućila je modifikovano oslobađanje norfloksacina, kao ispitivane model aktivne supstance, inkorporirane u VČS. Autori su naveli da je omotač kapsule izrađen 3D štampanjem pogodan za isporuku aktivne supstance i da se može koristiti za obezbeđivanje kontrolisanog oslobađanja, kao i za prilagođavanje i punjenje tačne doze aktivne supstance prilikom magistralne izrade lekova.

1.2. Karakterizacija višestitičnih sistema

Kao i u slučaju razvoja i optimizacije drugih farmaceutskih oblika, karakterizacija višestitičnih sistema nije jednostavna i jednoznačna. Krajnji cilj karakterizacije je identifikacija kritičnih svojstava kvaliteta VČS i razumevanje njihovog uticaja na performanse finalnog farmaceutskog oblika. Zbog toga je neophodno sprovesti sveobuhvatnu karakterizaciju višestitičnih sistema i prikupiti informacije od značaja za kvalitet finalnog proizvoda.

1.2.1. Oblik i raspodela veličine čestica višestitičnih sistema

Veličina čestica predstavlja važnu karakteristiku VČS, bez obzira na narednu fazu procesa proizvodnje. Utiče na specifičnu površinu čestica kao i relevantne osobine materijala *in bulk*, kao što su nasipna gustina i protočnost. Raspodela veličine čestica prepoznata je kao kritično svojstvo kvaliteta VČS (Sonaglio i sar, 2012), a najčešće se ispituje metodom sitane analize, mikroskopijom, laserskom difrakcijom, ali pojavljuju se i nove metode, kao što je određivanje veličine čestica zasnovano na analizi slike (engl. *image analysis*) (Dietrich i Petrak, 2017; Šibanc i sar, 2017). Sitana analiza predstavlja metodu opisanu u Evropskoj farmakopeji (poglavlje 2.9.38) i često se koristi zbog svoje jednostavnosti i ekonomičnosti. Međutim, ova metoda daje uvid u opsege veličina čestica, ali ne i podatke o prosečnom prečniku čestica. Mikroskopija kombinovana sa kamerom visoke rezolucije predstavlja statičku metodu analize slike. Zbog orijentacije čestica koje leže na ravnoj površini, dolazi do greške prilikom merenja čestica nepravilnog oblika. S obzirom da je potrebno izmeriti veliki broj čestica (obično između 500 i 10 000), ova metoda je vremenski zahtevna. Dinamička analiza slike može izmeriti čak 15 000 čestica u jednom minutu (Heinicke i Schwartz, 2006).

Orijentacija čestica je nasumična, što obezbeđuje reproduktivno i tačno merenje veličine, kao i oblika čestica. Laserska difrakcija sa jedinicom za merenje u suvom stanju ili disperziji takođe je opisana za određivanje veličine čestica višečestičnih sistema. Za razliku od mikroskopije, ova metoda ne pruža informacije o obliku i morfologiji čestica (Dietrich i Petrak, 2017). Šibanc i saradnici (2013; 2017) su razvili brzu metodu namenjenu analizi veličine, oblika i ujednačenosti oblaganja granula pomoću modifikovanog skenera. Ova metoda je omogućila merenje velikog broja granula u kratkom vremenskom periodu, što je ukazalo na mogućnost ekonomski isplative alternative konvencionalnoj opremi za merenje.

Oblik VČS se procenjuje korišćenjem različitih metoda, koje su uglavnom iste kao metode opisane za analizu veličine čestica. Zbog dvodimenzionalnih podataka dobijenih mikroskopijom, trodimenzionalni oblik višečestičnih sistema je samo delimično opisan. Kako bi se postigla odgovarajuća procena oblika čestica, opisan je veliki broj različitih parametara koji se odnose na oblik čestice.

Sferičnost (engl. *sphericity*) se zasniva na merenju površine čestica i izračunava se prema jednačini (1) (Wadell, 1933):

$$\text{Sferičnost} = \frac{\text{Površina sfere ekvivalentne zapremine kao ispitivana čestica}}{\text{Stvarna površina ispitivane čestice}} \quad (1)$$

Ovaj parametar opisuje koliko je oblik čestice blizak sfernom obliku i odražava hrapavost čestica, odnosno čestice oštih ivica i nepravilnog oblika imaju nižu sferičnost. Međutim, određivanje sferičnosti nije jednostavno, zbog ograničenja u preciznom merenju površine i zapremine čestica (Grace i Ebneyamini, 2021).

Stepen zaokrugljenosti (engl. *circularity*) predstavlja dvodimenzionalni ekvivalent sferičnosti i izračunava se prema jednačini (2) (Cox, 1927):

$$\text{Stepen zaobljenosti} = \frac{\text{Obim sfere ekvivalentne površine kao ispitivana čestica}}{\text{Stvarni obim ispitivane čestice}} \quad (2)$$

U slučaju idealne sfere, sferičnost i stepen zaokrugljenosti jednaki su 1, dok ove vrednosti odstupaju od 1 kada je oblik čestice nepravilan. U slučaju stepena zaokrugljenosti, površina i obim čestice mogu biti izmereni na dvodimenzionalnim mikrografijama, za razliku od parametara od značaja za sferičnost. Zbog toga se stepen zaokrugljenosti češće koristi od sferičnosti i pokazao se korisnim u razlikovanju različitih oblika VČS (Bouwman i sar, 2004; Grace i Ebneyamini, 2021). Međutim, određeni autori su opisali da se sferičnost i stepen zaokrugljenosti mogu značajno razlikovati, npr. u slučaju kocke (0,806 i 0,886, redom) (Grace i Ebneyamini, 2021).

Odnos dimenzija (engl. *aspect ratio*) je takođe odavno prepoznat kao pouzdan i diskriminatoran parametar za procenu oblika čestice (Schneiderhöhn i sar, 1954). Predstavlja odnos između prečnikâ čestice, izmerenih duž manje i veće ose čestice. Kao prečnici mere se dva najveća rastojanja između tačaka na projekciji čestice, međusobno postavljena pod pravim uglom. Jedan od nedostataka odnosa dimenzija je što ne postoji razlika između kvadrata i kruga. Međutim, odnos dimenzija čestica pruža informacije o obliku čestica i da li je on više izdužen ili sferan (Bouwman i sar, 2004). Podczeck i saradnici (1999) utvrdili su da se odnos dimenzija pokazao kao pogodniji za procenu oblika čestica višečestičnih sistema od stepena zaokrugljenosti. Odnos dimenzija od 1,2 ili manje, odnosno 0,83 ili više, predstavlja graničnu vrednost pri kojoj se oblik VČS smatra sfernim. Takođe, odnos dimenzija od 1,2 je opisan kao prag za pogodnost punjenja VČS u kapsule, prema navodima istraživača Chopra i saradnika (1999; 2002). Ovi rezultati su takođe potvrđeni trodimenzionalnom kompjuterskom simulacijom, gde su višečestični sistemi sa odnosom dimenzija čestice od 1,2 ili manjim pokazali ujednačenu masu punjenja, bez variranja mase (Rowe i sar, 2005).

1.2.2. Nasipna gustina

Međučestične i unutrašnje šupljine, porozitet i gustina višestrukih sistema utiču na njihove karakteristike (Al-Hashimi i sar, 2018). Nasipna gustina opisuje na koji način čestice zauzimaju prazan prostor i pakuju se unutar određene zapremine, a zavisi od oblika i raspodele veličine čestica. Poznavanje nasipne gustine je važno jer utiče na konačnu masu farmaceutskog oblika, variranje mase i maksimalnu dozu aktivne supstance koja se može inkorporirati (Osorio i Muzzio, 2013). Na primer, što je veća nasipna gustina VČS, u čauru kapsule može se inkorporirati veća masa VČS i veća doza aktivne supstance (Dietrich i Petrak, 2017; Lam i sar, 2020).

1.2.3. Protočnost

Protočnost predstavlja kritično svojstvo materijala koje utiče na niz proizvodnih procesa, kao što su mešanje, punjenje matrice tablet-mašine i kompresija. Takođe, protočnost određuje da li materijal može da se razmerava i transportuje pomoću konvencionalne opreme, koja se puni pod dejstvom gravitacije (Crowder i Hickey, 2000). Tokom punjenja kapsula i kompresije tableta neophodno je obezbediti kontinuirano i ujednačeno proticanje materijala kako bi se proizveo finalni oblik sa prihvatljivom ujednačenošću sadržaja, variranjem mase i mehaničkim svojstvima (Navaneethan i sar, 2005; Tiong i Elkordy, 2009).

Različite karakteristike materijala mogu uticati na protočnost, kao što su oblik i raspodela veličina čestica, gustina, porozitet, sadržaj vlage i hrapavost površine (Martin i sar, 2006). U slučaju potpuno sfernih čestica, broj kontaktnih tačaka i međučestičnih interakcija je smanjen, što dovodi do visoke protočnosti. Većina praškova koji ulaze u sastav formulacija lekova ima čestice nepravilnog oblika, što dovodi do velikog broja međučestičnih interakcija i pogoršava protočnost (Zhou i Qiu, 2010). Veličina čestica takođe utiče na protočnost praškova i obično je lošija u slučaju manje veličine čestica i većeg udela frakcije sitnih čestica, usled izraženijih adhezivnih sila. Protočnost praška povezana je i sa trenjem između čestica praška. Obrada čestica može poboljšati protočna svojstva materijala, a izrada/proizvodnja višestrukih sistema predstavlja jedan od takvih pristupa (Dietrich i Petrak, 2017).

Protočnost se određuje različitim metodama i parametrima, kao što su Hausnerov odnos i Karov indeks (u literaturi poznat i kao indeks kompresibilnosti), određivanje nasipnog ugla, merenje brzine proticanja kroz levak, određivanje reoloških svojstava praškova, metoda smicajne ćelije (Leturia i sar, 2014; Navaneethan i sar, 2005;). Karov indeks i Hausnerov odnos se izračunavaju iz vrednosti nasipne i tapkane gustine materijala. U slučaju kohezivnih praškova, dolazi do značajne konsolidacije materijala i velike razlike između vrednosti nasipne i tapkane gustine, što dovodi do većih vrednosti Karovog indeksa i Hausnerovog odnosa. Tokom tapkanja uzorka, može doći do oštećenja i usitnjavanja čestica VČS, ali je primećeno i da može doći do aglomeracije čestica, pri čemu se protočnost uzorka povećava (Legoix i sar, 2017). Osim klasifikacije protočnosti materijala koja je opisana u Evropskoj farmakopeji, u literaturi su opisane i druge granične vrednosti za klasifikaciju. Leturia i saradnici (2014) opisali su materijale sa vrednostima Karovog indeksa u opsegu 5–15% kao „lako protočni“, one sa Karovim indeksom u opsegu 15–22% kao „srednje protočni“, dok su materijali sa Karovim indeksom većim od 22% opisani kao „slabo protočni“. Legoix i saradnici (2017) su pojednostavili ovaj pristup i klasifikovali materijale sa Karovim indeksom ispod 15% kao materijale sa „slobodnim proticanjem“, dok su oni sa Karovim indeksom iznad 15% označeni kao „kohezivni“.

Nasipni ugao predstavlja ugao koji formira kupa nasutog praška i odražava kohezivnost praška. Kohezivni materijali pokazuju izraženo međučestično vezivanje, što otežava protok i klizanje čestica niz ivice, uzrokujući veću visinu kupe i veće vrednosti

nasipnog ugla. Niska robusnost metode predstavlja jednu od najvećih nedostataka određivanja nasipnog ugla (Zhou i Qiu, 2010).

Metode za procenu Karovog indeksa, Hausnerovog odnosa i nasipnog ugla su jednostavne, opisane i prepoznate u farmakopejama i široko korišćene u istraživanju, industriji i *scale-up* postupcima, ne samo u farmaceutskim naukama. Međutim, protočnost se procenjuje indirektno i neki autori smatraju da stvarno ponašanje čestica u pokretu nije u potpunosti oslikano (Blanco i sar, 2006; Sarraguca i sar, 2010). Osim toga, ovi parametri nisu osetljivi na varijacije u sadržaju vlage, koja, generalno, utiče na protočnost materijala (Gabbott i sar, 2016; Juarez-Enrikuez i sar, 2022). Zbog toga je ove metode neophodno kombinovati sa komplementarnim metodama, kako bi se dobile detaljne informacije o protočnosti materijala (Leturia i sar, 2014; Sarraguca i sar, 2010).

Brzina proticanja materijala kroz levak predstavlja dinamičko merenje protočnosti, obično izraženo kao maseni ili zapreminski protok. Navodi se kao jedna od najpogodnijih metoda za ispitivanje protočnosti, kada je primenljiva (Nalluri i Kuentz, 2010).

1.2.4. Mehanička svojstva višestičnih sistema

Mehanička svojstva pojedinačne čestice VČS mogu se ispitati pomoću reometra sa ploča-ploča mernim sistemom ili analizatora teksture (Šibanc i sar, 2013). Ove metode omogućavaju izračunavanje zatezne čvrstine i Young-ovog modula, na osnovu grafika koji opisuju vezu sila-pomeraj. Pojedinačna čestica se postavlja na ploču i na njenu površinu sa gornje strane se primenjuje mehanička sila. Uređaj detektuje prečnik čestice (rastojanje od donje ploče), kao i silu potrebnu da se čestica slomi. Ispitivanje je vremenski zahtevno, tako da se obično ispituje samo mala količina uzorka. Uobičajeno, frakcija većih čestica pokazuje veće vrednosti zatezne čvrstine pojedinačne čestice. U slučaju manjih čestica, primećene su niže vrednosti zatezne čvrstine pojedinačnih čestica, kao i problemi u vezi sa friabilnošću. Na mehanička svojstva VČS utiče i sadržaj vlage u uzorku (Gabbott i sar, 2016). Neadekvatna mehanička svojstva pojedinačnih čestica mogu dovesti do raspadanja i lomljenja VČS prilikom izlaganja mehaničkom stresu (Dietrich i Petrak, 2017).

Friabilnost granula i sferoida opisana u Evropskoj farmakopeji (poglavlje 2.9.41) namenjena je za procenu friabilnosti neobloženih VČS. Navedene su dve metode ispitivanja, korišćenjem uređaja tipa fluidizirajućeg sistema ili oscilatornog uređaja, koje su opisane u karakterizaciji VČS (Kotlovska i sar, 2020; Roblegg i sar, 2011). Rezultati friabilnosti nisu uvek u korelaciji sa karakteristikama VČS, pa su opisane i modifikacije metoda, kao što je ispitivanje zasnovano na modifikaciji ispitivanja friabilnosti tableta ili dodavanje staklenih kuglica u oscilacioni uređaj za ispitivanje VČS (Di Pretoro i sar, 2012; Lam i sar, 2021). Rezultati se izražavaju kao smanjenje mase nakon testa, a navodi se da su vrednosti friabilnosti ispod 1,7% prihvatljive za uzorke tipa VČS, kako bi podneli oblaganje, rukovanje i drugo (Hellen i sar, 1993).

1.3. Mogućnost obrade višestetičnih sistema

Višestetični sistemi obično predstavljaju međuproizvode u proizvodnji čvrstih farmaceutskih oblika, koji se dalje oblažu, pune u kapsule/kesice ili komprimuju u tablete. Zbog toga postoji veliko interesovanje za procenu mogućnosti obrade VČS. Zbog raznovrsnosti proizvodnih tehnologija, različite karakteristike VČS mogu biti od značaja i mogućnost dalje obrade treba razmatrati u zavisnosti od proizvodne tehnologije, odnosno da li će se oblagati, puniti u kapsule/kesice ili komprimovati.

1.3.1. Karakteristike višestetičnih sistema koje utiču na oblaganje

Oblaganje VČS vrši se sa različitim ciljevima. U slučaju određenih aktivnih supstanci i preparata potrebno je obezbediti zaštitu aktivne supstance od spoljašnjih uticaja ili povećati mehaničku otpornost. Obloga može da obezbedi kontrolisano oslobađanje aktivne supstance, čime se smanjuje rizik od naglog oslobađanja celokupne doze aktivne supstance (engl. *dose dumping*) (Zakowiecki i sar, 2020), kao i maskiranje ukusa gorkih aktivnih supstanci, što je posebno važno u formulacijama namenjenim pedijatrijskoj populaciji (Khater i sar, 2022).

Količina i ujednačenost obloge je određena karakteristikama površine VČS, odnosno veličinom, oblikom i hrapavošću čestica. Manja jezgra zahtevaju više materijala za oblaganje za dobijanje ekvivalentne debljine obloge kao kod većih VČS, zbog većeg odnosa površine i zapremine (Sidwell i sar, 2017). Ujednačena raspodela veličine čestica i glatka površina doprinose ujednačenom oblaganju (Johansson i Alderborn, 1996).

Sferne čestice su posebno pogodne za oblaganje, jer imaju najmanji odnos površine i zapremine, u poređenju sa česticama nepravilnog oblika. Sferni VČS su ravnomerno izloženi disperziji obloge, što omogućava ravnomerno oblaganje. U slučaju igličastih VČS, obloga je neujednačena, pošto površina čestica nije jednako izložena disperziji obloge (Tang i sar, 2005). Optimalna protočnost je takođe značajna za proces oblaganja, pošto lepljenje čestica VČS može da dovede do problema u transportu tokom proizvodnje, kao i do neujednačenih slojeva obloge.

Tokom oblaganja, friabilne čestice VČS mogu se slomiti. Nastala frakcija sitnih čestica može da adherira na sloj obloge, a da bude uklonjena prilikom kontakta sa vodenim medijumom, stvarajući šupljine, koje mogu da ubrzaju rastvaranje aktivne supstance iz preparata sa modifikovanim oslobađanjem. Ako je protok vazduha prilikom oblaganja previsok, krhka i friabilna jezgra mogu da erodiraju, pri čemu mogu nastati pukotine, koje oštećuju oblogu. Porozitet VČS može uticati na proces oblaganja, kada se koriste vodene disperzije polimera. Pore mogu zadržati tečnost kapilarnim silama i usporiti isparavanje rastvarača/vehikula tokom formiranja filma (Tunón i sar, 2003).

1.3.2. Karakteristike višestetičnih sistema koje utiču na punjenje u kapsule/kesice

Jedan od najčešćih načina za primenu VČS je njihovo punjenje u kesice ili tvrde želatinske kapsule. Različiti načini za punjenje VČS su razvijeni i dostupni na tržištu, a mogu se i kombinovati različiti VČS, kao što je prikazano na Slici 2. Proces je robustan i pouzdan, a *in-line* kontrolni sistemi obezbeđuju praćenje i kontrolu procesa, čime je omogućeno postizanje ciljnih karakteristika proizvoda (Bertuzzi i Barzanti, 2017).

Prevažodno je istraživani proces punjenja kapsula praškom/smešom praškova, ali se principi mogu proširiti i na VČS. Faulhammer i saradnici (2014) su izvestili da se velika masa punjenja kapsule postiže u slučaju malih čestica, velike nasipne i tapkane gustine, zbog veće

kohezivnosti. Masa punjenja kapsule bila je u korelaciji sa vrednostima Karovog indeksa, tj. veći Karov indeks je bio praćen većom masom punjenja kapsule. Pored toga, veličina čestica i kompresibilnost su prepoznati kao glavni faktori od značaja za masu punjenja kapsule (Faulhammer i sar, 2014). Loidolt i saradnici (2017) razvili su simulaciju punjenja kapsula i ispitivali svojstva materijala značajna za proces. Protočnost je prepoznata kao kritično svojstvo materijala, koje utiče na punjenje i sabijanje praška u čauru kapsule. Osorio i Muzzio (2013) su takođe izvestili da je protočnost kritično svojstvo materijala, koje utiče na masu i ujednačenost mase kapsula. Osim toga, povećanje nasipne i tapkane gustine dovelo je do manjeg variranja mase, za razliku od povećanja kompresibilnosti i kohezivnosti (Osorio i Muzzio, 2013). Odnos dimenzija VČS ispod 1,2 bio je praćen ujednačenom masom punjenja kapsula i malim variranjem mase (Chopra i sar, 1999; Chopra i sar, 2002; Rove i sar, 2005).

Dobro je poznato da higroskopni materijali nisu pogodni za punjenje u kapsule, jer mogu da vežu vlagu iz omotača kapsule, koja postaje krta (Stegemann, 2002). Takođe je važno odrediti sadržaj vlage u materijalu, jer može uticati na svojstva omotača kapsule.



Slika 2. Različite mogućnosti punjenja kapsula (preuzeto i prilagođeno prema Bertuzzi i Barzanti, 2017)

1.3.3. Karakteristike višestetičnih sistema koje utiču na kompresiju

Kompresija VČS predstavlja izazov, jer može dovesti do oštećenja ili fuzije čestica, zbog međučestične adhezije (Xu i sar, 2016). U prvom koraku kompresije VČS, kada se primeni pritisak kompresije, jedinice VČS se preraspodeljuju i deformišu. Nakon toga dolazi do plastične deformacije i čestice VČS se lome i formira se kompakt (Al-Hashimi i sar, 2018). Porozitet i deformabilnost VČS predstavljaju kritična svojstva za drugu fazu kompresije i zavise od sastava i metode izrade VČS (Fichtner i sar, 2007; Nicklasson i Alderborn, 2000; Šantl i sar, 2011). Do izraženije deformacije dolazi u slučaju manje rigidnih VČS (Chen i sar, 2017). Opisano je da prilikom kompresije peleta na bazi mikrokristalne celuloze nije došlo do fragmentacije (Johansson i Alderborn, 2001). Porozni VČS su podložniji većoj deformaciji tokom kompresije, što može dovesti do oštećenja čestica i pojave spljoštenih čestica u dobijenim kompaktima (Al-Hashimi i sar, 2018). Pored toga, visoki porozitet VČS dovodi do većeg udela čvrste faze i veće zatezne čvrstine kompakata.

Veličina čestica VČS predstavlja važan faktor koji utiče na kompresiju. Sitne čestice VČS se češće koriste u izradi tableta, jer na njih manje utiče proces kompresije i niži je stepen deformacije (Johansson i sar, 1998). VČS koji su namenjeni za kompresiju se obično izrađuju u opsegu veličina 0,5–1,5 mm (Muley i sar, 2016). Dodatno, potrebno je ispitati i optimizovati protočnost, kako bi se obezbedila ujednačenost sadržaja i izradile tablete prihvatljivih

mehaničkih svojstava (Sarraguca i sar, 2010). Objavljeno je da na ponašanje VČS tokom kompresije utiče vrsta ekscipijensa i tečnost za vezivanje, koja se koristi u procesu granulacije (Bashaiwoldu i sar, 2011).

Ispitivanje ponašanja prilikom kompresije se od nedavno zasniva na proceni kompresibilnosti, kompaktilnosti i tabletabilnosti materijala (Pitt i sar, 2015b), što je takođe opisano i u Američkoj farmakopeji (poglavlje 1062). Procena materijala vrši se na osnovu odnosa između pritiska kompresije, udela čvrste faze i zatezne čvrstine kompakata. Ovaj pristup omogućava uvid u široki spektar informacija značajnih za razvoj kompresibilnih formulacija, pri čemu se sprovodi mali broj eksperimenata, sa malom količinom uzorka.

Zatezna čvrstina kompakta (σ) se izračunava prema jednačini (3) (Fell i Newton, 1970):

$$\sigma = \frac{2 \cdot F}{\pi \cdot t_c \cdot R} \quad (3)$$

gde F predstavlja čvrstinu kompakta, tj. silu potrebnu za lomljenje kompakta, R je prečnik kompakta i t_c je debljina kompakta nakon izbacivanja iz matrice.

Udeo čvrste faze kompakta (engl. *solid fraction*, D) predstavlja odnos između gustine kompakta (ρ_c , tj. odnos mase i zapremine kompakta) i stvarne gustine uzorka (ρ_0) i izračunava se prema jednačini (4) (Leuenberger i sar, 1981):

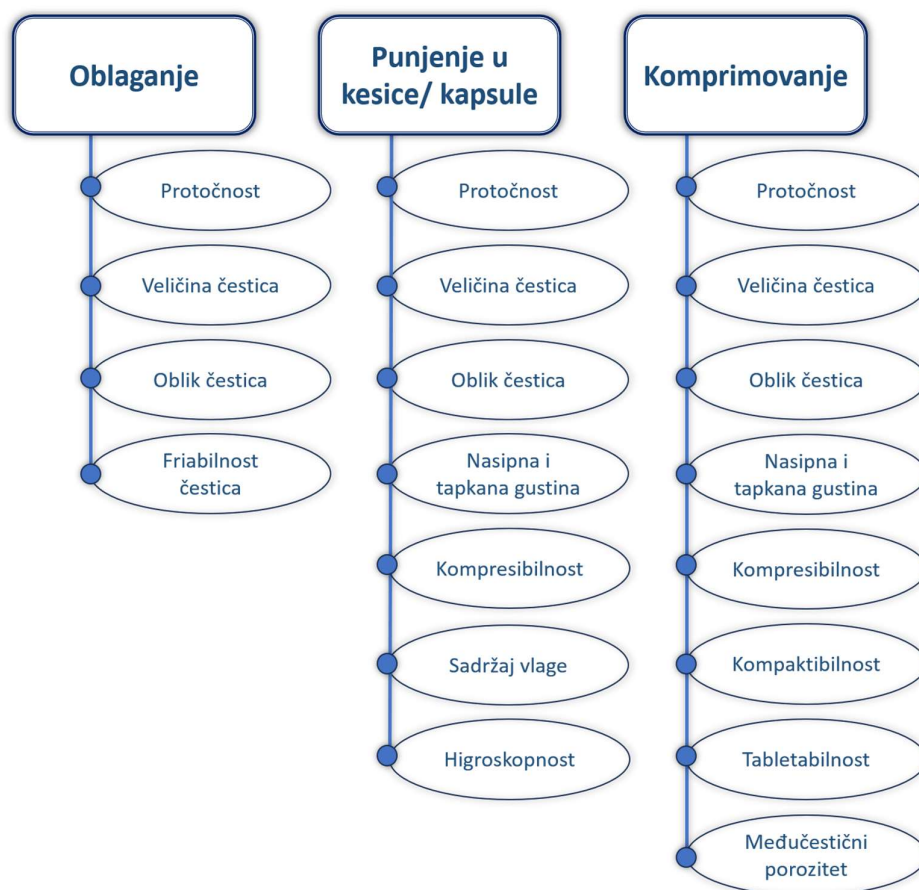
$$D = \frac{\rho_c}{\rho_0} = \frac{m_c}{r^2 \pi t \rho_0} \quad (4)$$

gde m_c predstavlja masu kompakta, r je poluprečnik kompakta, a t predstavlja debljinu kompakta.

Uticaoj pritiska kompresije na udeo čvrste faze kompakta izražava se kao kompresibilnost i pokazuje sklonost materijala ka smanjenju zapremine kada je izložen pritisku. Kompaktilnost je predstavljena grafikom zatezna čvrstina–udeo čvrste faze i predstavlja sposobnost materijala za izradu kompakata prihvatljivih mehaničkih svojstava, pri određenom udelu čvrste faze. Grafik koji povezuje pritisak kompresije i zateznu čvrstinu kompakta predstavlja tabletabilnost i pokazuje sposobnost materijala da se transformiše u kompakat određene čvrstine, pod uticajem pritiska kompresije.

U literaturi je opisano da kompakti sa udelom čvrste faze < 0,9 treba da imaju zateznu čvrstinu od 1,7 MPa ili veću, kako bi se obezbedila mehanička otpornost, potrebna za dalju obradu, odnosno oblaganje filmom, pakovanje, transport, distribuciju i rukovanje od strane pacijenata. U slučaju kada se tablete neće naknadno oblagati, smatra se da je zatezna čvrstina veća od 1,0 MPa dovoljna (Leane i sar, 2015; McCormick, 2005; Pitt i Heasley, 2013). Mehaničke osobine kompakta, kao što su zatezna čvrstina i friabilnost, predstavljaju kritične atribute materijala, koji utiču na izbor farmaceutskog oblika.

Glavni faktori koji utiču na mogućnost obrade VČS prikazani su na Slici 3.



Slika 3. Osobine višestrukih sistema koje utiču na pogodnost za dalju obradu

1.4. Procena mogućnosti dalje obrade materijala korišćenjem različitih matematičkih pristupa

Razvoj lekova predstavlja izazovan, vremenski zahtevan i skup proces. Zbog potrebe da se obezbedi visok kvalitet lekova, proces razvoja se ubrzava i pomerio sa konvencionalnog pristupa „pokušaj-greška“ na pristupe zasnovane na znanju, koji određuju razvoj formulacije i izbor proizvodnog postupka. Implementacija koncepta dizajna kvaliteta (engl. *Quality-by-Design*) u farmaceutskom razvoju, opisanog u ICH Q8 (EMA, 2017), postavlja sve veća očekivanja za razumevanje svojstava materijala i uticaja parametara procesa na performanse leka. Veliki broj različitih ekscipijenasa, koji je dostupan na tržištu, predstavlja izazov za naučnike koji se bave formulacijom, u pogledu izbora vrste i koncentracije ekscipijenasa, kako bi se postigla željena svojstva farmaceutskog oblika i bioraspoloživost aktivne supstance. Potrebno je da se definiše prostor za dizajn (engl. *design space*), određen kritičnim svojstvima materijala i rasponima kritičnih parametara procesa, korišćenjem matematičkih odnosa. Američka uprava za hranu i lekove prepoznala je potrebu za mehanističkim razumevanjem aktivnih supstanci, ekscipijenasa i efekata proizvodnog procesa na finalni proizvod, kako bi se racionalizovao izbor ekscipijenasa i smanjio broj eksperimentalno ispitivanih formulacija (Lionberger, 2008). Ova zapažanja su usmerila istraživače ka ispitivanju sveobuhvatnog uticaja smeša aktivnih supstanci i ekscipijenasa na osobine konačnog farmaceutskog oblika. Tokom prethodne decenije, nekoliko istraživačkih grupa je uvelo koncept matematičkih pristupa, odnosno okvira za klasifikaciju materijala, kako bi što bolje opisali veze između kritičnih svojstava materijala i osobina dobijenog čvrstog farmaceutskog oblika (Dai i sar, 2019a; Leane i sar, 2015; Pérez i sar, 2006; Sun i sar, 2016; Osamura i sar, 2016; Yu i sar, 2020). Ovi pristupi se zasnivaju na proceni osobina čestica praška, osobina praška *in bulk* i kompaktilnih svojstava, a očekuje se da će olakšati razvoj čvrstih farmaceutskih oblika.

1.4.1. Ekspertski sistem za razvoj lekova

Ekspertski sistem za razvoj lekova (špan. *Systema Experto para DEsarrollo de Medicamentos*, ili SeDeM ekspertski sistem), predstavlja okvir osmišljen kao alat za: *i*) procenu pogodnosti praškova (model aktivne supstance, ekscipijenasa i smeše praškova) za direktnu kompresiju; *ii*) prepoznavanje osobina praškova, koje mogu dovesti do problema prilikom dalje obrade, posebno kompresije; i *iii*) prepoznavanje najpogodnijeg ekscipijensa/ekscipijenasa i njihovih odnosa, sa ciljem dobijanja kompresibilnih formulacija i tableta sa odgovarajućim mehaničkim osobinama i raspadljivošću (Pérez i sar, 2006).

SeDeM ekspertski sistem je zasnovan na 12 parametara značajnih za kompresiju praška. Svakom parametru se dodeljuju određene granične vrednosti, kao što je prikazano u Tabeli 1. Nakon karakterizacije praška, svaki parametar se matematički transformiše u odgovarajući parametar radijusa (engl. *radius parameter*), u rasponu od 0 do 10, pri čemu viša vrednost ukazuje na povoljnija svojstva praška, a 5 se smatra graničnom vrednošću za razlikovanje prihvatljivih i neprihvatljivih svojstava. Svi parametri u okviru SeDeM-a su podeljeni u 5 domena, koji se nazivaju faktori pogodnosti (engl. *incidence factor*) i koriste se za numeričku procenu relevantnih svojstava materijala. Pored toga, vizuelna procena se sprovodi na osnovu SeDeM dijagrama, tj. radarskih dijagrama na kojima su prikazani preračunati parametri radijusa (Pérez i sar, 2006). U slučaju idealnog materijala, SeDeM dijagram bi izgledao kao pravilan mnogougao opisan oko kružnice pošto bi sve vrednosti parametara radijusa bile jednake 10.

Tabela 1. Faktori pogodnosti, parametri, granične vrednosti i matematičke transformacije opisane u SeDeM ekspertskom sistemu (preuzeto i prilagođeno prema Pérez i sar, 2006)

Faktori pogodnosti	Parametar (P)	Granična vrednost	Matematička transformacija
Gustina	Nasipna gustina (ρ_b)	0 – 1 g/ml	10P
	Tapkana gustina (ρ_t)	0 – 1 g/ml	10P
Protočnost	Hausnerov odnos (HR)	1 – 3	$(30-10P)/2$
	Proticanje kroz levak (f'')	0 – 20 s	10 – P/2
	Nasipni ugao (α)	0 – 50 °	10 – P/5
Kompresibilnost	Međučestični porozitet (I_e)	0 – 1.2	10P/1,2
	Karov indeks (CI)	0 – 50%	P/5
	Indeks kohezije (I_{cd})	0 – 200 MPa	P/20
Veličina čestica	Udeo sitnih čestica (P_i)	0 – 50%	10 – P/5
	Indeks homogenosti	0 – $2 \cdot 10^{-2}$	500P
Stabilnost	Sadržaj vlage (MC)	0 – 10%	10 – P
	Higroskopsnost	0 – 20%	10 – P/2

U okviru SeDeM ekspertskog sistema preporučena je implementacija 12 parametara, a smatra se da je potrebno uključiti najmanje 8 parametara za relevantnu evaluaciju materijala. Ovaj okvir omogućava fleksibilnost za dalje prilagođavanje, u zavisnosti od izazova i zahteva formulacije. Izbor parametara, kao i njihove granične vrednosti, mogu se izmeniti, na primer, može se uključiti još parametara, kako bi se postigla veća osetljivost ili procena usmerena ka izboru konkretnog farmaceutskog oblika.

Osim za karakterizaciju praškova, SeDeM ekspertski sistem može se primeniti za identifikaciju optimalnog kompresibilnog sredstva za dopunjavanje, za odabranu model aktivnu supstancu, i preračun odgovarajućeg udela ekscipijensa u smeši praškova, korišćenjem sledeće jednačine (5):

$$CE = 100 - \frac{RE-R}{RE-RD} \cdot 100, \quad (5)$$

gde CE predstavlja koncentraciju sredstva za dopunjavanje koje treba pomešati sa model aktivnom supstancom, RE predstavlja srednju vrednost parametra radijusa ekscipijensa, R predstavlja srednju vrednost parametra radijusa koju treba postići u smeši praškova (obično je jednaka 5, što predstavlja najmanju prihvatljivu vrednost faktora pogodnosti) i RD predstavlja srednju vrednost parametra radijusa aktivne supstance, koji je potrebno poboljšati (Suñé-Negre i sar, 2008).

SeDeM ekspertski sistem najčešće je primenjivan sa ciljem procene i upoređivanja kompresibilnih ekscipijenasa, najčešće sredstava za dopunjavanje i sredstava za raspadanje (Aguilar-Díaz i sar, 2009; Suñé-Negre i sar, 2008; Suñé-Negre i sar, 2015), kao i koprocesovanih ekscipijenasa (Scholtz i sar, 2017). Zahvaljujući fleksibilnosti i jednostavnim i dobro poznatim metodama karakterizacije praškova, primena SeDeM ekspertskog sistema je proširena i ovaj matematički pristup primenjen je u razvoju različitih kompresibilnih formulacija. SeDeM-ODT ekspertski sistem predstavlja jednu od modifikacija namenjenih za unapređenje razvoja formulacija oralno-disperzibilnih tableta (ODT). Osim parametara i faktora pogodnosti koji su predloženi u okviru SeDeM ekspertskog sistema, u SeDeM-ODT dodat je faktor pogodnosti pod nazivom Raspadljivost (engl. *Disgregability*), koji se zasniva na ispitivanju raspadljivosti efervescentnih tableta i konvencionalnoj metodi za ispitivanje raspadljivosti tableta, koja je opisana u Evropskoj farmakopeji, sa ili bez diskova (Aguilar-Díaz i sar, 2009). Istraživači su opisala da je primena SeDeM-ODT ekspertskog sistema omogućila identifikaciju neprihvatljivih formulacija, što je smanjilo vreme i troškove u fazi preformulacije i formulacije. Izrađene tablete imale su odgovarajuća mehanička svojstva, tj.

čvrstinu i friabilnost, kao i raspadljivost i brzinu rastvaranja aktivne supstance (Khan i sar, 2022; Rao i sar, 2023).

Zieschang i saradnici (2019) su modifikovali SeDeM ekspertski sistem kako bi pospešili razvoj komprimovanih guma za žvakanje. Pripremljena smeša praškova uspešno je komprimovana, uprkos tome što su rezultati analize prema SeDeM ekspertskom sistemu ukazivali na neprihvatljiva kompaktilna svojstva. Utvrđeno je da veza između udela komponente u smeši i svojstava smeše nije linearna, kao što se podrazumeva u okviru SeDeM ekspertskog sistema. Autori su ukazali da je povećanje broja parametara u okviru SeDeM ekspertskog sistema neophodno u slučaju razvoja komprimovanih guma za žvakanje i da su potrebni dodatni parametri, kao što su friabilnost, koja ukazuje na mehanička svojstva tableta, i prikladnost za žvakanje (engl. *chewability*), kao kritično svojstvo kvaliteta komprimovanih guma za žvakanje (Zieschang i sar, 2019).

Shah i saradnici (2021) primenili su SeDeM ekspertski sistem u karakterizaciji nosača/adsorbenasa tečnosti i razvili SeDeM-SLA (engl. *Solid-Liquid Adsorption*). U ovom pristupu sadržaj vlage zamenjen je gubitak adsorbovanog ulja usled isparavanja (engl. *Percent of oil spontaneously released*), dok je indeks kohezije zamenjen kapacitetom adsorpcije (engl. *Adsorption capacity*), koji predstavlja odnos između količine ulja i nosača u smeši. Utvrđeno je da SeDeM-SLA ekspertski sistem predstavlja koristan alat za izbor nosača i prevazilazi konvencionalni pristup pokušaja i grešaka (engl. *trial-and-error*) (Shah i sar, 2021).

Mamidi i sradnici (2021) sprovedli su karakterizaciju sredstava za dopunjavanje namenjenih za formulaciju tečno-čvrstih sistema korišćenjem SeDeM ekspertskog sistema, zasnovanog na jedanaest parametara. Srednji prinosni napon uključen je u matematički pristup kao parametar koji opisuje kompresibilnost, umesto međučestičnog poroziteta, Karovog indeksa i indeksa kohezije. Kompaktilnost je dodata kao novi faktor pogodnosti i izražena je kao maksimalna zatezna čvrstina kompakta. Opisano proširenje SeDeM ekspertskog sistema dovelo je do većeg uticaja kompaktilnih svojstava na rezultate sveobuhvatnog ispitivanja materijala (Mamidi i sar, 2021).

1.4.2. Sistem klasifikacije materijala na osnovu pogodnosti za proizvodnju

Sistem klasifikacije materijala na osnovu pogodnosti za proizvodnju (engl. *Manufacturability Classification System*, MCS) predstavlja farmaceutski pristup razvoju, koji procenjuje pogodnost aktivnih supstanci za različite metode proizvodnje čvrstih farmaceutskih oblika (Leane i sar, 2015; Pitt i sar, 2015a). Koncept MCS-a zasniva se na podacima o karakteristikama aktivne supstance, odgovarajućem farmaceutskom obliku i procesu proizvodnje (Leane i sar, 2015). Prema mogućnosti za dalju obradu, aktivne supstance se dele u četiri grupe u okviru MCS-a (Leane i sar, 2015):

- Klasa 1 MCS-a: aktivne supstance pogodne za direktnu kompresiju,
- Klasa 2 MCS-a: aktivne supstance pogodne za suhu granulaciju,
- Klasa 3 MCS-a: aktivne supstance pogodne za vlažnu granulaciju, i
- Klasa 4 MCS-a: aktivne supstance koje zahtevaju kompleksnije procese proizvodnje čvrstih farmaceutskih oblika, kao što su granulacija topljenjem, punjenje kapsula tečnim ili polučvrstim sadržajem, oblaganje inertnog jezgra itd.

U okviru MCS-a, definisan je niz relevantnih karakteristika aktivne supstance i odgovarajućih graničnih vrednosti parametara, kao što je prikazano u Tabeli 2 (Hancock, 2004; Leane i sar, 2015; McCormick, 2005; Pitt i sar, 2015a; Rohrs i sar, 2006).

Tabela 2a. Parametri i granične vrednosti opisani u MCS-u, značajni za različite tehnologije proizvodnje: direktna kompresija (preuzeto i prilagođeno prema Leane i sar, 2015)

Svojstvo	Parametar	Granična vrednost
Oblik i veličina čestica	D4,3 (srednji zapreminski prečnik)	>80 μm
	D10 (prečnik koji odgovara 10. percentilu)	>30 μm
	D90 (prečnik koji odgovara 90. percentilu)	$\leq 1000 \mu\text{m}$
	Odnos dimenzija čestica (engl. <i>aspect ratio</i>)	< 1,5
Ujednačenost sadržaja	Adekvatni sadržaj aktivne supstance u uzorcima smeše	< 2% od relativne standardne devijacije
Protočnost praška	Efektivni ugao unutrašnjeg trenja	< 41°
Gustina praška	Stvarna gustina	1,0–2,5 g/ml
	Nasipna gustina	> 0,5 g/ml
Performanse pri tabletiranju	Osetljivost na vreme kontakta sa klipovima (engl. <i>dwelt-time sensitivity</i>)	Niska
	Sila prekompresije	Niska
	Pritisak kompresije (potreban za izradu kompakta sa udelom čvrste faze od ~0,85)	20–125 MPa
Mehanička svojstva kompakata (pri udelu čvrste faze od ~0,85)	Zatezna čvrstina	> 1,0 MPa
	Indeks krtog loma (engl. <i>brittle fracture index</i>)	< 0,2
	Tvrdoća određena metodom utiskivanja (engl. <i>indentation hardness</i>)	75–250 MPa

Tabela 2b. Parametri i granične vrednosti opisani u MCS-u, značajni za različite tehnologije proizvodnje: suva granulacija (preuzeto i prilagođeno prema Leane i sar, 2015)

Svojstvo	Parametar	Granična vrednost
Kompaktibilnost	Pri udelu čvrste faze od 0,7	> 1 MPa
Gubitak kompresibilnosti	Kompresibilnost granula	> 1,7 MPa
Nasipna gustina	Pri udelu čvrste faze > 0,14	> 0,2 g /ml
Trenje sa zidovima	Ugao trenja sa zidovima	< 20°
Protočnost	Koeficijent funkcije protočnosti (engl. <i>flow function coefficient</i>)	> 4
	Karov indeks	< 35%
	Tačka topljenja	> 90 °C
Karakteristike čvrstog stanja	Temperatura staklastog prelaza (Tg)	> 90 °C
	Gubitak kristalne faze prilikom kompresije	Bez gubitka
Ujednačenost sadržaja	Adekvatni sadržaj aktivne supstance u uzorcima smeše	U skladu sa kriterijumima prema Rohrs-u (Rohrs i sar, 2006)
Stabilnost sa ekscipijensima	Prihvatljiva stabilnost	> 2 godine na sobnoj temperaturi (Yalkowsky i Bolton, 1990)

Tabela 2c. Parametri i granične vrednosti opisani u MCS-u, značajni za različite tehnologije proizvodnje: vlažna granulacija (VG) (preuzeto i prilagođeno prema Leane i sar, 2015)

Svojstvo	Uslov	Udeo aktivne supstance		
		Nizak	Srednji	Visok
<i>Niska gustina Loša svojstva kvašenja Osetljivost na vlagu</i>			Povod za VG	Povod za VG
		Povod za VG	Povod za VG	Povod za VG
		Visok rizik	Visok rizik	Visok rizik
<i>Oblik čestica</i>	Pločast	Nizak rizik	Umereni/visok rizik	Visok rizik
	Igličast	Nizak rizik	Visok rizik	Visok rizik
	Ravni	Nizak rizik	Nizak rizik	Nizak rizik
<i>Mehanizam deformacije</i>	Elastična	Nizak rizik	Nizak/umereni rizik	Umereni/visok rizik
	Plastična	Nizak rizik	Nizak rizik	Nizak rizik
	Krta	Nizak rizik	Nizak rizik	Nizak rizik
<i>Interakcije pri rastvaranju</i>	Interakcija sa vezivnim sredstvom pospešuje oslobađanje	Nizak rizik	Nizak rizik	Nizak rizik
	Interakcija sa vezivnim sredstvom usporava oslobađanje	Nizak/umereni rizik	Umereni rizik	Visok rizik
		Umereni/visok rizik	Umereni/visok rizik	Umereni/visok rizik
<i>Javljanje polimorfnih oblika/hidrata</i>				
<i>Opseg temperature topljenja</i>	< 90 °C	Nizak rizik	Nizak/umereni rizik	Umereni/visok rizik
	> 90 °C	Nizak rizik	Nizak rizik	Nizak rizik
<i>Slaba protočnost</i>		Povod za VG	Povod za VG	Povod za VG
<i>Visoka sklonost ka segregaciji</i>		Povod za VG	Povod za VG	Povod za VG

Broj prethodno definisanih svojstava aktivnih supstanci i rigidnost postavljenih graničnih vrednosti opadaju od Klase 1 do Klase 4 MCS-a. Zbog toga se aktivne supstance koje nisu pogodne za dalju obradu mogu inkorporirati u oblike koji se proizvode tehnologijama iz Klase 3 MCS-a, a, posebno, iz Klase 4, što omogućava kompenzaciju nepovoljnih karakteristika aktivne supstance. Međutim, tehnologije proizvodnje su sve složenije i vremenski zahtevnije od Klase 1 do Klase 4 MCS-a. Na primer, direktna kompresija, kao najjednostavniji pristup, je pogodna jer zahteva samo dva koraka - mešanje i kompresiju i potrebno je manje ulaganje vremena i drugih resursa. Međutim, svojstva aktivne supstance koja se komprimuje moraju da budu u skladu sa nizom zahteva, uključujući visoke performanse pri tabletiranju i dobra mehanička svojstva kompakata (Hancock, 2004; Leane i sar, 2015; McCormick, 2005). Pristup MCS-a detaljno opisuje svojstva praškova, kao što su karakteristike čestica, svojstva praškova *in bulk* i ponašanje prilikom kompresije. U okviru MCS-a razmatra se širok spektar karakteristika aktivne supstance značajnih za formulaciju čvrstih farmaceutskih oblika, uključujući dozu, veličinu i oblik čestica, površinska svojstva, karakteristike čvrstog stanja, protočnost, sklonost segregaciji i ponašanje prilikom kompresije (Pitt i sar, 2015a). Takođe, razmatra se i prag perkolacije, odnosno najmanji udeo aktivne supstance pri kom njene karakteristike počinju da utiču na svojstva smeše praškova ili finalnog farmaceutskog oblika. U okviru MCS-a koriste se vizuelni alati za kvantitativnu evaluaciju materijala, kao što su

dijagrami paralelnih koordinata ili radarski dijagrami, kao i analiza rizika na osnovu relevantnih karakteristika aktivne supstance i ciljnih svojstava farmaceutskog oblika (Pitt i sar, 2015a).

Leane i saradnici (2018) sproveli su anketu među stručnjacima uključenim u razvoj čvrstih farmaceutskih oblika kako bi ispitali mogućnost primene metodologije MCS-a u farmaceutskom razvoju. U sprovedenom istraživanju veličina čestica i udeo aktivne supstance prepoznati su među stručnjacima iz farmaceutske industrije kao najvažnije karakteristike aktivne supstance koje utiču na jednostavnost proizvodnje. Takođe, izdvojeni su oblik čestica, fizička i hemijska stabilnost aktivne supstance, uključujući kompatibilnost sa ekscipijensima, nasipna i tapkana gustina i mehanička svojstva aktivne supstance, kao što su čvrstina čestica i prinosni napon, koji predstavlja granicu između elastične i plastične (nepovratne) deformacije, površinska svojstva, kao što su kohezija/adhezija, mogućnost kvašenja, površinski napon, hrapavost površine, kao i kristalne karakteristike, kao što su način pakovanja čestica i higroskopsnost (Leane i sar, 2018). Kako bi se obezbedila dvodimenzionalna klasifikacija aktivnih supstanci, Leane i saradnici istakli su dozu aktivne supstance i njenu klasu u okviru Biofarmaceutskog sistema klasifikacije (BSK) kao ključne osobine od značaja za mogućnost dalje obradu, na osnovu mišljenja formulatora koji rade u industriji (Leane i sar, 2018). Istraživači su pretpostavili da se veličina čestica nisko rastvorljivih aktivnih supstanci (BSK klasa 2/4) obično podešava i kontroliše (na primer, mikronizacijom), što dovodi do nastanka sitnih čestica, sa slabom protočnošću i lošim svojstvima pri kompresiji. Zbog toga Leane i saradnici (2018) pretpostavljaju da su, u slučaju aktivnih supstanci iz BSK klasa 2/4, potrebne složenije tehnologije proizvodnje.

MCS okvir predstavlja sveobuhvatan matematički pristup, a takođe se može primeniti i kao alat u ciljnom inženjeringu čestica aktivne supstance za odabranu tehnologiju proizvodnje i odgovarajući čvrsti farmaceutski oblik (Leane i sar, 2018). Koncept okvira MCS-a može se proširiti sa evaluacije aktivne supstance na procenu smeše praškova i VČS. U skladu sa specifičnim karakteristikama materijala i ciljnim karakteristikama farmaceutskog oblika, može biti potrebno prilagoditi listu parametara i njihove granične vrednosti. Leane i Pitt (2021) predložili su implementaciju profila kompaktilnosti, kompresibilnosti i tabletabilnosti, odnosno odnosa između pritiska kompresije, udela čvrste faze i zatezne čvrstine u okviru MCS-a. Ovi parametri su dobro poznati i opisani u literaturi i mogu predstavljati bolju alternativu složenijim metodama karakterizacije, koje nisu pogodne za rutinsko izvođenje u farmaceutskim laboratorijama, kao što su indeks krtog loma i tvrdoća određena metodom utiskivanja.

Dai i saradnici (2019b) opisali su da se materijali pogodni za direktnu kompresiju (materijali iz Klase 1 MCS-a) mogu razlikovati na osnovu karakterizacije zasnovane na SeDeM ekspertskom sistemu. Oni su izvestili da SeDeM radarski dijagrami omogućavaju brzi uvid u nivo rizika za proizvodnju i pomažu u identifikaciji svojstava praškova nepovoljnih za proces kompresije (Dai i sar, 2019b). Radarski dijagrami, opisani u okviru SeDeM ekspertskog sistema, prepoznati su u okviru MCS-a kao vizuelni alat u kvantitativnoj proceni svojstava materijala (Leane i sar, 2015). Uprkos opisanim vezama između MCS-a i SeDeM ekspertskog sistema, komparativne analize uzoraka u skladu sa ovim pristupima nisu sprovedene.

1.4.3. Sistem klasifikacije zasnovan na tabletabilnosti

Sun i saradnici (2016) razvili su Sistem klasifikacije zasnovan na tabletabilnosti (engl. *Classification system for tableting behavior of binary powder mixtures*, tj. *Tabletability Classification System*, TCS). Ovaj koncept zasniva se na razmatranju uticaja udela praška u smeši na zateznu čvrstinu kompakta, određenu pri konstantnom pritisku kompresije. Okvir TCS-a namenjen je za evaluaciju binarnih smeša praškova i podrazumeva određivanje odstupanja zatezne čvrstine kompakata, pripremljenih od pojedinačnih komponenata smeše, od zatezne čvrstine kompakata smeše. Smeše praškova su podeljene u tri grupe i petnaest podgrupa, što bi trebalo da unapredi razumevanje interakcija praškova u smeši (Sun i sar, 2016):

- *Tip I*: komponente smeše praškova mogu se pojedinačno komprimovati u kompakte sa vrednostima čvrstine većim od nule, pri čemu se zatezne čvrstine razlikuju za više od 10%.

Većina binarnih smeša sredstava za dopunjavanje/vezivanje ponašaju se kao *Tip I*. Prepoznato je sledećih sedam podgrupa smeša *Tipa I*: smeše praškova *Tipa I(a)* pokazuju linearnu vezu između zatezne čvrstine i masenog udela; smeše praškova *Tipa I(b)* i *I(c)* pokazuju blago, odnosno značajno pozitivno odstupanje od idealnog linearnog odnosa zatezne čvrstine i masenog udela; smeše praškova *Tipa I(d)* i *I(e)* pokazuju blago, odnosno značajno negativno odstupanje od idealnog linearnog odnosa zatezne čvrstine i masenog udela; smeše *Tipa I(f)* i *I(g)* pokazuju konstantne vrednosti zatezne čvrstine pri rasponu masenog udela, koje odgovaraju minimalnim ili maksimalnim vrednostima.

- *Tip II*: zatezne čvrstine kompakata izrađenih od pojedinačnih komponenata smeše su približno jednake (manje od 10% razlike).

U okviru *Tipa II*, razlikuju se tri podgrupe. U slučaju *Tipa II(a)*, zatezna čvrstina kompakata izrađenih od smeše praškova ne odstupa od zatezne čvrstine kompakata izrađenih od svake komponente. Ovo ukazuje da nema interakcije između praškova i predstavlja idealan slučaj, gde su vrednosti zatezne čvrstine predvidljive. *Tip II(b)* karakteriše veća zatezna čvrstina kompakata izrađenih od smeše praškova u poređenju sa kompaktima pojedinačnih komponenti, dok *Tip II(c)* predstavlja suprotan slučaj: zatezna čvrstina kompakata pojedinačnih komponenata je veća od zatezne čvrstine kompakata smeše praškova.

- *Tip III*: komponente smeše ne pokazuju sposobnost vezivanja i imaju ograničenu tabletabilnost do određene koncentracije u smeši praškova, što predstavlja prag za komprimovanje.

Ovu kategoriju karakteriše zanemarljiva sposobnost vezivanja čestica iste vrste, a maksimalni udeo praška u kompaktu sa prihvatljivom zateznom čvrstinom izračunava se na osnovu teorije perkolacije. *Tip III* se deli na pet podgrupa i ponašanje smeše praškova se analizira ispod kritičnog udela komponente. U slučaju *Tipa III(a)*, odnos između zatezne čvrstine i masenog udela je linearan ispod kritične koncentracije. Analogno *Tipu II*, *Tipovi III(b)* i *III(c)* pokazuju pozitivno i negativno odstupanje od idealne prave, što je važno za razvoj formulacija slabo kompresibilnih aktivnih supstanci namenjenih za direktnu kompresiju. U slučaju *Tipa III(d)*, zatezna čvrstina kompakata dobijena iz smeše praškova ispod kritične koncentracije veća je od zatezne čvrstine kompakata pojedinačnih komponenata. *Tip III(e)* je poseban slučaj *Tipa I(f)*, gde komponenta smeše praškova nije pogodna za kompresiju i ne može se dobiti intaktni kompakat pri odabranom pritisku kompresije, a zatezna čvrstina kompakata smeše ne odstupa značajno u odnosu na zateznu čvrstinu kompakata izrađenih od druge komponente smeše, sve dok se ne dostigne kritični udeo u smeši.

Prema zapažanjima autora, dosledna upotreba predloženog sistema TCS može poboljšati razumevanje mehaničkih svojstava aktivnih supstanci i ekscipijenasa i pospešiti

razvoj kompakata binarnih smeša sa dobrim mehaničkim svojstvima (Sun i sar, 2016). Jedan od nedostataka TCS-a je to što su smeše praškova namenjene za proizvodnju tableta obično složenije i sadrže dodatne ekscipijense potrebne za dobijanje odgovarajućih kompakata, osim sredstva za dopunjavanje i aktivne supstance, kao što su sredstva za raspadanje, lubrikansi, antiadhezivi. Ovi ekscipijensi takođe utiču na zateznu čvrstinu kompakata i treba razmotriti i njihov uticaj.

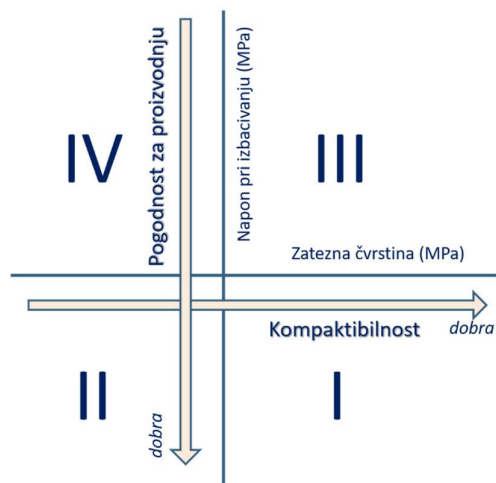
1.4.4. Sistem klasifikacije zasnovan na svojstvima prilikom tabletiranja

Sistem klasifikacije zasnovan na svojstvima prilikom tabletiranja (engl. *Classification system based on tableting properties*, CSTP), koji su razvili Osamura i saradnici (2016), zasniva se na ponašanju praška pri kompresiji, odnosno na evaluaciji kompresibilnosti, kompaktilnosti i pogodnosti za proizvodnju praškova. Kompresibilnost se procenjuje kao promena relativne gustine praška prilikom kompresije. Kompaktilnost oslikava vezivanje čestica pod uticajem primenjenog pritiska kompresije, dok se pogodnost za proizvodnju razmatra kao pogodnost za kompakciju i procenjuje na osnovu sile trenja između kompakta i zida matrice, što može dovesti do lepljenja materijala i oštećenja kompakata.

U okviru CSTP-a ističu se dva parametra: zatezna čvrstina kompakata, koja odražava kompaktilnost materijala, i napon pri izbacivanju kompakata, koji odražava pogodnost za proizvodnju. Da bi se omogućilo lako komprimovanje i transport tablete do pacijenta, preporučuje se zatezna čvrstina od najmanje 2 MPa i napon pri izbacivanju od najviše 5 MPa (Pitt i sar, 2013; Pitt i sar, 2015b). Na osnovu ovih kriterijuma, materijali su klasifikovani u 4 klase (Osamura i sar, 2016):

- Klasa I: dobra „Kompaktilnost“ i dobra „Pogodnost za proizvodnju“ (npr. mikrokristalna celuloza),
- Klasa II: slaba „Kompaktilnost“ i dobra „Pogodnost za proizvodnju“,
- Klasa III: dobra „Kompaktilnost“ i slaba „Pogodnost za proizvodnju“ (npr. laktoza sušena raspršivanjem, manitol sušen raspršivanjem), i
- Klasa IV: slaba „Kompaktilnost“ i „Pogodnost za proizvodnju“ (npr. laktoza monohidrat, manitol, granulirana laktoza, granulirani manitol)

Osamura i saradnici (2016) su takođe opisali grafičku interpretaciju parametara, čime je olakšano vizuelno razumevanje osobina praškova od značaja za kompresiju (Slika 4).



Slika 4. Dijagram prema sistemu CSTP-a (prilagođeno prema Osamura i sar, 2018; objavljeno u preglednom članku Vasiljević i sar, 2022)

U narednoj fazi, Osamura i saradnici (2017) ispitivali su kompakte izrađene pomoću klipova različitih veličina i oblika (ravni, konveksni, sa linijom itd), na osnovu koncepta CSTP-a. Kompakti izrađeni na simulatoru kompakcije odražavali su osobine kompakata izrađenih na rotacionoj tablet-mašini. Količina lubrikansa uspešno je optimizovana korišćenjem parametara opisanih u CSTP-u, tj. zatezne čvrstine i napona pri izbacivanju, kako bi se sprečili defekti kompakata koji su uočeni za svaki oblik klipa pojedinačno (Osamura i sar, 2017).

Osim primene u razvoju i evaluaciji direktno kompresibilnih formulacija, Osamura i saradnici (2018) primenili su metodologiju CSTP-a za razvoj formulacije za vlažnu granulaciju. Na osnovu ispitivanja pomoću simulatora kompakcije, autori su optimizovali količinu vezivnog sredstva, sredstva za raspadanje i lubrikansa u granulama izrađenim u uređaju tipa fluidizirajućeg sistema. Mogućnost kapingovanja i lepljenja materijala za klipove ispitana je pomoću grafika zavisnosti napona pri izbacivanju od zatezne čvrstine kompakata (kao što je prikazano na Slici 4), pri čemu je utvrđeno da kompakti sa zateznom čvrstinom manjom od 1,5 MPa pokazuju sklonost ka kapingovanju, dok se lepljenje javlja kada je napon pri izbacivanju veći od 20 MPa. Rezultati ispitivanja na simulatoru kompakcije bili su u skladu sa ponašanjem kompakata prilikom proizvodnje na rotacionoj tablet-mašini. Uočeno je da primena CSTP-a sprečava probleme koji se javljaju pri kompresiji (npr. lepljenje, kapingovanje, laminacija), olakšava prepoznavanje ograničenja formulacije i ubrzava prenos sa laboratorijskog na industrijski nivo proizvodnje (engl. *scale-up*) (Osamura i sar, 2016; Osamura i sar, 2018;).

1.4.5. Model evaluacije kompresibilnosti i kompaktilnosti materijala

Yu i saradnici (2020; 2021) predložili su pristup za istovremenu evaluaciju kompresibilnosti i kompaktilnosti materijala. Oni su sprovedli detaljnu karakterizaciju 18 ekscipijenasa, koji se često koriste u preparatima koji se izrađuju metodom direktne kompresije, i procenili svojstva praškova *in bulk* i svojstva prilikom kompresije. Razvijen je model koji opisuje vezu između stepena deformacije praška tokom kompresije i sile kompresije, što je pružilo osnovu za efikasno ispitivanje i optimizaciju materijala. Autori su naveli da je model pokazao i određena ograničenja, slično kao i drugi modeli, i da kompresibilnost i kompaktilnost materijala nisu u potpunosti kvantifikovani. Stoga je zaključeno da treba razmotriti više karakteristika materijala kako bi se dobila relevantni modeli za evaluaciju materijala (Yu i sar, 2020).

U sledećem istraživanju, autori su ispitivali prirodne biljne proizvode i često korišćene direktno kompresibilne ekscipijense (Yu i sar, 2021). Okarakterisana 42 materijala podeljeni su na osnovu svojstava u 5 grupa i sprovedena je analiza glavnih komponenata (engl. *principal component analysis*, PCA). Primećeno je da materijali klasifikovani u grupe 2, 4 i 5 mogu biti pogodni za direktnu kompresiju, dok je za materijale iz grupe 1 i 3 potrebna modifikacija čestica ili granulacija. Autori su takođe potvrdili zaključke drugih istraživačkih grupa i izvestili da (Yu i sar, 2021):

- (i) Praškovi sa odličnom kompresibilnošću i kompaktilnošću pokazuju visoke vrednosti zatezne čvrstine i niske vrednosti napona pri izbacivanju kompakata, kao i da izrađeni kompakti pokazuju odlična mehanička svojstva.
- (ii) Praškovi sa dobrom kompresibilnošću imaju veću sklonost ka smanjenju zapremine, ali obično se i brže raspadaju, jer je olakšano formiranje kanala za penetraciju medijuma.
- (iii) U slučaju praškova sa visokom kompaktilnošću, raspadljivost može predstavljati problem zbog jačeg međučestičnog vezivanja. Dobra kompaktilnost dovodi do visokog udela čvrste faze.

- (iv) Visoka stvarna gustina i srednja veličina čestica doprinose većem udelu čvrste faze, ali se lokalno mogu javiti zone visoke gustine ukoliko je udeo čvrste faze previše visok, što dovodi do oštećenja kompakta.

Ovi radovi doprinose sveobuhvatnom razumevanju svojstava praškova od značaja za direktnu kompresiju i olakšavaju razvoj direktno kompresibilnih formulacija, posebno za proizvode na bazi prirodnih materijala.

1.4.6. Sistem klasifikacije zasnovan na ponašanju prilikom kompresije

Sistem klasifikacije zasnovan na ponašanju prilikom kompresije (engl. *Compression behavior classification system*, CBCS) razvijen je kao matematički pristup namenjen za direktno kompresibilne praškove, zasnovan na poznavanju mehaničkih karakteristika procesa kompresije (Dai i sar, 2019a). Pristup CBCS-a integriše nekoliko modela kompresije praškova, kao što su *Kawakita*, *Shapiro* i *Heckel*-ova jednačina (Heckel, 1961; Kawakita i Lüdde, 1971; Klevan i sar, 2010; Nordström i sar, 2009; Nordström i sar, 2012).

Veza između pritiska kompresije (P) i udela čvrste faze (D) opisana je *Heckel*-ovom jednačinom (6) (Heckel, 1961):

$$\ln \frac{1}{1-D} = P \cdot K + A \quad (6)$$

gde A predstavlja odsečak, a K nagib regresione prave. Takođe, opisuje sklonost materijala ka plastičnoj deformaciji i koristi se za određivanje prinosnog napona (P_y), koji predstavlja granicu elastičnosti materijala, prema jednačini (7):

$$P_y = \frac{R^2}{K} \quad (7)$$

gde R^2 predstavlja koeficijent korelacije prave linearne regresije dobijene *Heckel*-ovom jednačinom (Sonnergaard, 1999).

Kawakita jednačina koristi se za opisivanje odnosa između kompresije i smanjenja zapremine materijala (V_{red}), koji se preračunava na osnovu početne zapremine praška i zapremine praška nakon primenjenog pritiska kompresije (P) (Kawakita i Lüdde, 1971), prema jednačini (8):

$$\frac{P}{V_{red}} = \frac{P}{a} + \frac{1}{ab} \quad (8)$$

Konstanta a u vezi je sa najmanjim udelom čvrste faze u stubu praška pre kompresije, odnosno sa početnim porozitetom praška u matrici. Recipročna vrednost konstante b opisuje pritisak kompresije potreban za smanjenje zapremine praška za 50% (Kawakita i Lüdde, 1971). Ova konstanta takođe daje informacije o sklonosti materijala ka plastičnoj deformaciji, odnosno niža vrednost konstante b^{-1} ukazuje na veći stepen plastične deformacije (Odeku, 2007). Nordström i saradnici (2012) detaljnije su ispitali *Kawakita* jednačinu i opisali vezu između parametara *Kawakita* jednačine i veličine čestica materijala. Utvrdili su da sitne čestice, koje su najčešće sklone prepakivanju pri niskim silama kompresije, pokazuju niske vrednosti parametra b^{-1} i visoke vrednosti parametra a . Autori su predložili upotrebu parametra ab^{-1} kao sveobuhvatnog pokazatelja doprinosa prepakivanja čestica profilu kompresije praška. Preuređivanje čestica bilo je značajno u slučaju čestica majnih od 40 μm i uticalo je na profil kompresije u velikoj meri (Nordström i sar, 2012).

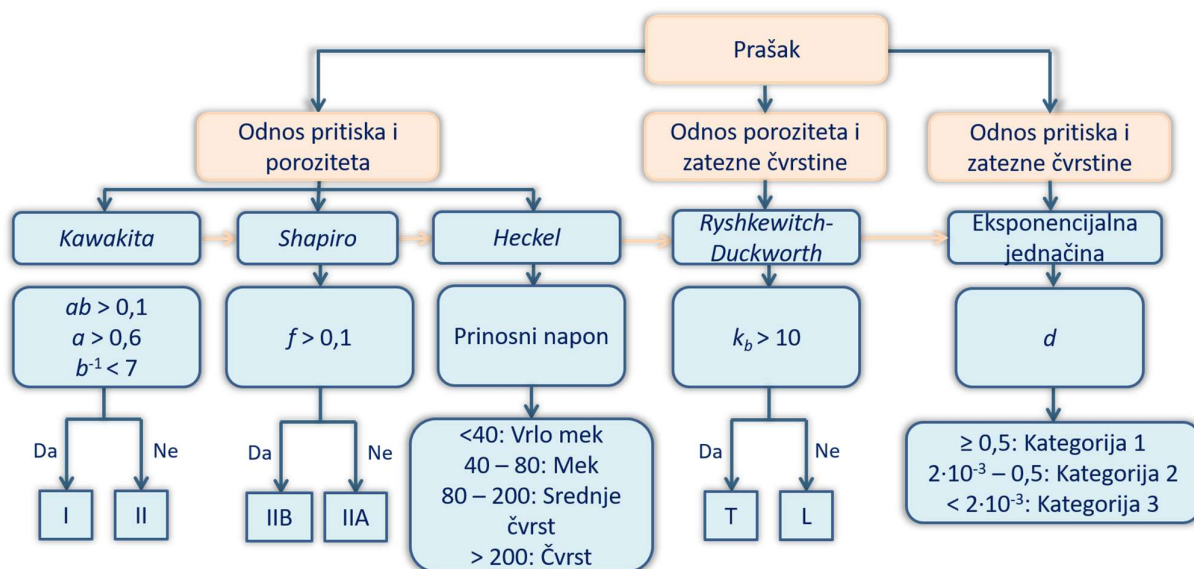
Odnos između zatezne čvrstine i poroziteta opisan je *Ryshkewitch-Duckworth* jednačinom (Duckworth, 1953; Ryshkewitch, 1953) (9):

$$\sigma = \sigma_0^{-k_b(1-D)} \quad (9)$$

Vrednost zatezne čvrstine kompakata pri porozitetu od 0 (σ_0) dobijena je ekstrapolacijom, dok k_b predstavlja konstantu koja opisuje kapacitet vezivanja čestica. Određuje se pri vrednosti udela čvrste faze niže od 0,95, budući da grafik koji opisuje odnos zatezne čvrstine i poroziteta može odstupiti od linearne korelacije pri veoma visokom udelu čvrste faze.

Klevan i saradnici (2010) ispitivali su široko korišćene modele koji opisuju kompresiju praškova: *Kawakita*, *Shapiro* i *Heckel*-ovu jednačinu, kako bi utvrdili odnose između parametara koji opisuju kompresiju. Ispitali su 17 praškova (ekscipijensi i aktivne supstance), sa različitim veličinom i oblikom čestica, mehaničkim svojstvima i ponašanjem pri kompresiji. Rezultati su ukazali da se kombinacijom relevantnih parametara koji opisuju kompresiju i korišćenjem tehnika multivarijantne analize podataka mogu uočiti značajne varijacije u ponašanju pri kompresiji različitih materijala.

Okvir CBCS-a predstavlja proširenje pomenute procene kompresije zasnovane na jednačinama (Dai i sar, 2019a) (Slika 5). U prvom koraku evaluira se profil kompresije prema *Kawakita* jednačini (Kawakita i Lüdde, 1971). Ukoliko kompresija u velikoj meri zavisi od preraspodele čestica, prašak pokazuje niske vrednosti b^{-1} i visoke vrednosti parametra a . Praškovi sa vrednostima $ab > 0,1$, $a > 0,6$ i $b^{-1} < 7$ klasifikuju se u Klasu I, dok praškovi sa $ab < 0,1$ pripadaju Klasi II. U drugom koraku, profil kompresije se analizira iz aspekta *Shapiro* jednačine (Klevan i sar, 2009) i Klasa II se deli na rastegljive materijale, tj. tip IIA ($f > 0,1$), ili krte materijale, tip IIB ($f < 0,1$), što ukazuje na stepen fragmentacije čestica tokom kompresije. U trećem koraku, koristi se *Heckel*-ova jednačina, koja odražava odnos poroziteta i pritiska kompresije (Heckel, 1961). Prinosni napon određen iz *Heckel*-ove jednačine ukazuje na sklonost materijala ka plastičnoj deformaciji i koristi se za klasifikaciju materijala u grupe, od vrlo mekih do čvrstih. U četvrtom koraku, primenjuje se *Ryshkewitch-Duckworth* jednačina, kako bi se opisala kompaktabilnost praška (Duckworth, 1953; Ryshkewitch, 1953) i dobijeni parametri ukazuju na sklonost čestica ka vezivanju. Materijali se klasifikuju kao lako kompaktabilni (tip L, $k_b < 10$) i teško kompaktabilni (tip T, $k_b > 10$).



Slika 5. Algoritam opisan u CBCS-u (preuzeto i prilagođeno prema Dai i sar, 2019a, objavljeno u preglednom radu Vasiljević i sar, 2022)

Dai i saradnici (2019a) dodatno su implementirali korak namenjen proceni tabletabilnosti u CBCS-u, zasnovan na odnosu između zatezne čvrstine kompakta i pritiska kompresije, opisanog eksponencijalnom jednačinom (10) (Dai i sar, 2019a):

$$\sigma = dP^g \quad (10)$$

gde d predstavlja kapacitet tabletabilnosti, a g predstavlja indeks koji zavisi od pritiska kompresije.

Materijali sa odličnom tabletabilnošću pripadaju Kategoriji 1 ($d \geq 0,5$). Kategorija 2 ($2 \cdot 10^{-3} \leq d < 0,5$) se deli: *i*) Kategorija 2A – praškovi sa prihvatljivom tabletabilnošću (zatezna čvrstina kompakata $> 2,0$ MPa) pri niskom do srednjem pritisku kompresije (50–100 MPa), a dobru tabletabilnost (zatezna čvrstina kompakata $> 3,0$ MPa) pri srednjem do visokom pritisku kompresije (100–150 MPa), *ii*) Kategorija 2B – praškovi pokazuju prihvatljivu tabletabilnost samo pri srednjem do visokom pritisku kompresije (100–200 MPa), *iii*) Kategorija 2C – praškovi imaju neprihvatljivu tabletabilnost pri celom opsegu pritiska kompresije (< 200 MPa). Praškovi iz Kategorije 3 ($d < 2 \cdot 10^{-3}$) pokazuju neprihvatljivu tabletabilnost čak i pri visokim vrednostima pritiska kompresije (150–200 MPa). Praškovi iz Kategorije 2A i 2B zahtevaju precizno podešavanje pritiska kompresije. Praškovi iz Kategorije 2C i Kategorije 3 mogu se direktno komprimovati, ali mehaničke osobine kompakata mogu biti lošije, kako se udeo praška u smeši približava pragu perkolacije (Worku i sar, 2017).

1.4.7. Ekspertski sistemi zasnovani na matematičkim pristupima za procnu mogućnosti dalje obrade materijala

Visoka potreba za mehanističkim razumevanjem svojstava materijala podstakla je proizvođače ekscipijenasa da razviju platforme koje omogućavaju naučno zasnovani pristup razvoju formulacija (engl. *knowledge-based development*). *DFE pharma* pruža alat za razvoj čvrstih farmaceutskih oblika koji je dostupan *on-line* (*DFE pharma*, 2022). Ovaj alat je dostupan u osnovnom i naprednom režimu (modu) i sadrži sledeće opcije:

- izbor farmaceutskog oblika: tablete sa trenutnim oslobađanjem, oralno-disperzibilne tablete, mini-tablete, kapsule, kesice;
- izbor procesa proizvodnje: direktna kompresija, vlažna granulacija, suva granulacija;
- srednja ili medijana veličine čestica aktivne supstance: mala (manja od 50 μm), srednja (50–100 μm), velika (veća od 100 μm);
- udeo aktivne supstance u formulaciji: do 100%;
- kompaktilnost aktivne supstance: u 4 nivoa, od slabe do dobre;

Ovaj alat za razvoj formulacije predlaže ekscipijense i njihov udeo u formulaciji na osnovu unetih podataka, kao i dodatne savete, razmatranja i redosled mešanja supstanci. Aplikacija je jednostavna za korišćenje. Međutim, podaci o aktivnoj supstanci nisu dovoljno konkretni i detaljni, a njene karakteristike se ne analiziraju detaljno, tako da je broj predloženih formulacija mali i ograničen. Formulaciona platforma je kreirana i kao marketinški alat, pa su istaknuti ekscipijensi iz portfolija *DFE-a*.

BASF je razvio platformu *ZoomLab™-Virtual Formulation Assistant*, koja je složenija u poređenju sa platformom *DFE pharma* (BASF, 2022). Takođe je dostupna u dva režima, osnovni i napredni. U osnovnom režimu, dostupne su četiri opcije, uključujući i „čarobnjaka za formulaciju“ (engl. *Formulation Wizard*). To je alat za razvoj čvrstih farmaceutskih oblika na osnovu sledećih ulaznih podataka:

- farmaceutski oblik: pelete, tablete
- kinetika oslobađanja: trenutno oslobađanje i odloženo oslobađanje (namenjeno za gastrozistentne oblike)

- ciljni profil farmaceutskog oblika: doza model aktivne supstance, maksimalni pritisak kompresije, željena masa tablete i zatezna čvrstina
- podaci od značaja za razvoj preparata, odnosno svojstva aktivne supstance: molekulska svojstva (molekulska masa, logP, broj vodoničnih veza, vrsta funkcionalnih grupa), svojstva praška (stvarna gustina, D10, D50, D90, nasipni ugao), kompaktilna svojstva (pritisak kompresije pri porozitetu jednakom 0, otpornost prema kompresiji, zatezna čvrstina pri porozitetu jednakom 0, sklonost čestica ka međučestičnom vezivanju), biofarmaceutska svojstva i klasa aktivne supstance u sistemu BSK, stabilnost
- željene grupe ili vrste ekscipijenasa, na osnovu prethodnog iskustva formulatora ili dostupnosti ekscipijenasa.

Nakon unosa podataka, platforma pruža predlog formulacija, koji korisnik može dalje modifikovati.

Napredni režim omogućava mnogo različitih opcija, uključujući analizu pogodnosti aktivne supstance ili smeše praškova za dalju obradu (engl. *Processability of Active Ingredient* i *Processability of Powder Blend*). Ove opcije predstavljaju alate za identifikaciju odgovarajućeg procesa proizvodnje, na osnovu kombinacije SeDeM ekspertskog sistema i okvira MCS-a. Na osnovu unetih podataka, na platformi se prikazuju radarski dijagram i interpretacija mogućnosti dalje obrade materijala. Evaluacija pruža podatke o svakom procesu proizvodnje pojedinačno, odnosno da li se u slučaju ispitivane model aktivne supstance ili smeše praškova može primeniti direktna kompresija, suva granulacija ili vlažna granulacija. Na platformi je dostupna i obimna baza sa osobinama aktivnih supstanci, što omogućava razvoj formulacije na osnovu dostupnih informacija, bez potrebe za dodatnom eksperimentalnom karakterizacijom (BASF, 2022). Ova platforma odražava potencijalnu upotrebu razvijenih matematičkih pristupa za procenu pogodnosti materijala za dalju obradu prilikom razvoja VČS i tableta. Predstavlja značajnu olakšicu u razvoju čvrstih farmaceutskih oblika, jer je dostupna *on-line*, omogućava pristup i korišćenje baze podataka o karakteristikama aktivnih supstanci i sveobuhvatnu analizu unetih podataka. Međutim, neki od parametara karakterizacije aktivne supstance mogu biti teški za procenu u rutinskim ispitivanjima koja se vrše u farmaceutskim laboratorijama, kao što je navedeno za pojedine parametre opisane u okviru MCS-a (npr. tvrdoća određena metodom utiskivanja i indeks krtoeg loma). Takođe, karakteristike aktivne supstance i ekscipijenasa mogu varirati, pa je neophodno dodatno ispitati primenljivost podataka koje generiše platforma.

1.4.8. Primena matematičkih pristupa u karakterizaciji višečestičnih sistema

Primena opisanih matematičkih pristupa u evaluaciji mogućnosti dalje obrade VČS može doprineti unapređenju karakterizacije i detaljnijem razumevanju njihovih svojstava. Međutim, ovo nije temeljno istraženo i opisano u literaturi. Zbog svoje jednostavne upotrebe i mogućnosti podešavanja graničnih vrednosti parametara, SeDeM ekspertski sistem je najčešće primenjivan u karakterizaciji višečestičnih sistema. Luo i saradnici (2017) sproveli su karakterizaciju granula na bazi mikrokristalne celuloze izrađenih u mikseru/granulatoru velike brzine, koristeći modifikovani SeDeM ekspertski sistem. Radarski dijagrami izrađenih granula bili su uporedivi, bez obzira na vreme kvašenja, količinu tečnosti za granulaciju i zapreminu komore miksera (1, 2 ili 4 l). Dobijeni rezultati ukazali su na pogodan *scale-up* procesa i pogodnost granula za direktnu kompresiju (Luo i sar, 2017). Khan (2019) je sproveo optimizaciju procesa kompresije na valjcima (engl. *roller compaction*) na osnovu ispitivanja granula prema metodologiji SeDeM-ODT ekspertskog sistema. Ispitivanje je zasnovano na 15 parametara implementiranih u SeDeM-ODT ekspertski sistem i procenjujane su relevantne

osobine granula, kao što su protočnost, kompresibilnost i raspadljivost. Autori su naveli da je ovaj pristup unapredio procenu pogodnosti granula za dalju obradu i omogućio predviđanje mehaničkih svojstava i raspadljivosti kompakata (Khan i sar, 2019).

Hamman i saradnici (2018; 2019) sprovedli su analizu kompresije višestetičnih sistema prema metodologiji SeDeM ekspertskeg sistema. Ispitali su uticaj veličine peleta (Hamman i sar, 2018) i inkorporiranih aktivnih supstanci (Hamman i sar, 2019) na karakteristike kompakata izrađenih od višestetičnih sistema. U prvom koraku, korišćena je ekstruzija/sferonizacija za izradu placebo peleta različitih veličina, tj. 0,5, 1,0, 1,5, 2,0 i 2,5 mm u prečniku (Hamman i sar, 2018). Bez obzira na veličinu peleta, preračunate vrednosti faktora pogodnosti kompresibilnosti bile su ispod 5, što predstavlja najmanju prihvatljivu vrednost. Jednačina (5) opisana u SeDeM ekspertskeg sistemu primenjena je za izračunavanje udela direktno kompresibilnog ekscipijensa, koji je dodat peletama pre kompresije. Utvrđeno je da je kopovidon bio najpogodniji ekscipijens za poboljšanje kompresibilnosti peleta. Izrađeni kompakti višestetičnih sistema pokazali su prihvatljivo variranje mase, raspadljivost i mehanička svojstva, tj. friabilnost i čvrstinu (Hamman i sar, 2018). Ovi rezultati ukazuju da je izbor vrste i izračunavanje udela ekscipijensa zasnovano na SeDeM ekspertskeg sistemu primenljivo i u razvoju formulacija višestetičnih sistema. U sledećem istraživanju, Hamman i saradnici (2019) ispitivali su višestetične sisteme različite veličine čestica i sa tri različite aktivne supstance, tj. doksilaminom, ibuprofenom ili paracetamolom. Kopovidon je dodat kako bi se poboljšala kompresibilnost višestetičnih sistema. Izrađeni kompakti višestetičnih sistema pokazali su dobra svojstva u pogledu čvrstine, friabilnosti i raspadljivosti. Utvrđeno je da tri formulacije koje su sadržale ibuprofen i jedna formulacija sa paracetamolom nisu zadovoljile kriterijume za ujednačenost sadržaja, prema zahtevima Evropske farmakopeje. Ispitivanje brzine rastvaranja aktivne supstance pokazalo je da se gotovo 100% aktivne supstance iz izrađenih kompakata rastvorilo za 2 sata, što je dodatna potvrda uspešno razvijenih i izrađenih kompakata višestetičnih sistema, zasnovanih na SeDeM ekspertskeg sistemu.

Shoab i saradnici (2023) primenili su SeDeM ekspertskeg sistem u razvoju kompleksnijeg farmaceutskeg oblika - gastroretentivnih mini-tableta koji su sadržale loksoprofen-natrijum. Nakon karakterizacije ekscipijensa i aktivne supstance, svaki parametar je matematički transformisan i evaluiran u okviru SeDeM ekspertskeg sistema. Najmanji udeli direktno kompresibilnih ekscipijensa izračunati su na osnovu jednačine (5), koja je predložena u metodologiji SeDeM ekspertskeg sistema. Ovaj matematički pristup omogućio je uštedu vremena u preformulacionim istraživanjima, što je doprinelo razvoju formulacije gastroretentivnih mini-tableta.

CILJ

2. Cilj

Cilj ovog istraživanja bilo je ispitivanje uticaja sastava i metode izrade na farmaceutsko-tehnološke karakteristike višestručnih sistema i mogućnost inkorporiranja u finalne farmaceutske oblike, primenom odabranih savremenih matematičkih pristupa.

Specifični ciljevi istraživanja bili su:

- izrada višestručnih sistema primenom različitih metoda: *i)* metoda ekstruzije/sferonizacije ili gnječenja/granulacije, *ii)* tehnologija tečno-čvrstih smeša i *iii)* metoda selektivnog laserskog sinterovanja;
- sveobuhvatna karakterizacija izrađenih višestručnih sistema u pogledu morfologije površine čestica, oblika i veličine čestica, gustine, protočnosti, sadržaja vlage i kompaktilnih svojstava;
- ispitivanje mogućnosti primene različitih matematičkih pristupa u karakterizaciji višestručnih sistema i njihova uporedna analiza.

EKSPERIMENTALNI DEO

3. Materijali i metode

3.1. Materijali

Višečestični sistemi izrađeni su korišćenjem različitih metoda i sledećih ekscipijensa:

- (i) poli(etilen) oksid visoke molekulske mase (PEO-H, Polyox™ WSR 303, Dow Chemicals, SAD), karbomer (KBM, Carbopol® 974P, Lubrizol, SAD), mikrokristalna celuloza (MKC, Avicel® PH101, FMC, SAD);
- (ii) mikrokristalna celuloza (MKC, Avicel® PH101, FMC, SAD), kao nosač tečno-čvrstih sistema, i krosppovidon (KPV, Kollidon® CL-SF, BASF, Nemačka) ili silicijum-dioksid (SDO, Aerosil® 200, Evonik Industries, Nemačka) kao sredstvo za oblaganje;
- (iii) poli(etilen) oksid, niske molekulske mase (PEO-L, Polyox™ WSR N12K, Colorcon, SAD), etilceluloza (EC, Ethocel™ 7, Colorcon, SAD), kopolimer metakrilne kiseline i etil-akrilata (1:1) (MA-EA, Eudragit® L 100–55, Evonik, Nemačka); Candurin® Gold Sheen (CGS, Merck KGaA, Nemačka) korišćen je kao boja odobrena za primenu u farmaciji, koja pospešuje proces štampanja.

Kofein (KOF, Sigma Aldrich, SAD) i ibuprofen (IBU, Fagron, Holandija) korišćeni su kao aktivne supstance. Prečišćena voda, apsolutni etanol (Honeywell, SAD) i polietilenglikol 400 (PEG 400, Macrogol, Fagron, Holandija) korišćeni su kao tečna faza pri izradi višečestičnih sistema. Hlorovodonična kiselina (Fisher Scientific, SAD), kalijum-dihidrogenfosfat (Sigma Aldrich, Nemačka) i natrijum-hidroksid (Sigma Aldrich, Nemačka) korišćeni su za izradu medijuma za ispitivanje brzine rastvaranja aktivne supstance.

3.2. Metode

3.2.1. Izrada višečestičnih sistema

3.2.1.1. Vlažna ekstruzija/sferonizacija i gnječenje/granulacija

Uzorci P-serije izrađeni su metodom vlažne ekstruzije/sferonizacije. Praškovi su mešani i kvašeni tečnošću za granulaciju tokom 10 minuta u planetarnom mikseru Kenwood Chef (Kenwood, Velika Britanija). Vlažna masa je zatim prebačena u aksijalni ekstruder sa jednim pužastim elementom Pharmex T35 (Gabler Maschinenbau GmbH, Nemačka) i ekstrudovana kroz matricu sa otvorima prečnika 0,8 mm. Ekstrudati su potom prebačeni u sferonizer Sphaeromat 250 T (Gabler Maschinenbau GmbH, Nemačka) i sferonizovani.

Uzorci G-serije izrađeni su metodom gnječenja/granulacije. Smeša praškova je ručno mešana u tarioniku pomoću pistila, a zatim je tečnost za granulaciju dodavana u kapima. Vlažna masa je zatim mešana i potisnuta kroz sito (veličina otvora 0,8 mm) kako bi se formirali aglomerati.

Izrađeni višečestični sistemi sušeni su u sušnici Memmert UE400 (Memmert, Nemačka), nakon čega je prinosna frakcija (0,5–1,00 mm) sakupljena i korišćena u daljoj karakterizaciji. Sastav uzoraka P- i G-serije prikazan je u Tabeli 3.

Tabela 3. Sastav uzoraka P- i G-serije

Uzorak	Model aktivna supstanca (%)		Ekscipijensi (%)			Tečna faza
	KOF	IBU	MKC	PEO-H	KBM	
P1/G1	50,00	/	45,00	5,00	/	50% etanol
P2/G2			40,00	10,00	/	
P3/G3			45,00	/	5,00	prečišćena voda
P4/G4			40,00	/	10,00	
P5/G5	/	50,00	45,00	5,00	/	50% etanol
P6/G6			40,00	10,00	/	
P7/G7			45,00	/	5,00	prečišćena voda
P8/G8			40,00	/	10,00	

3.2.1.2. Tehnologija tečno-čvrstih smeša

Uzorci L- i A-serije izrađeni su tehnologijom tečno-čvrstih smeša. Aktivna supstanca (IBU) rastvorena je u PEG-u 400 i izrađeni rastvor je potom adsorbovan/aporbovan na nosač (MKC) u tarioniku, pomoću pistila, i uz dodatak sredstva za oblaganje (silicijum-dioksid ili krosprovidon), u skladu sa metodom izrade tečno-čvrstih smeša, koju su opisali Spireas i saradnici (2002). Uzorci A-serije su ispitani kao tečno-čvrste smeše, dok su uzorci L-serije naknadno kvašeni i ekstrudovani/sferonizovani, na isti način kao što je opisano u odeljku 3.2.1.1, sa prinosnom frakcijom 0,7–1,2 mm. Sastav uzoraka A- i L-serije predstavljen je u Tabeli 4.

Tabela 4. Sastav uzoraka A- i L-serije

Uzorak	Model aktivna supstanca (%)	Ekscipijensi (%)			Tečna faza (%)
		MKC	KPV	SDO	
A1/L1	IBU (rastvoren u PEG 400)	35,70	35,70	/	28,6
A2/L2		33,35	33,35	/	33,3
A3/L3		31,25	31,25	/	37,5
A4/L4		52,64	5,26	/	42,1
A5/L5		47,64	4,76	/	47,6
A6/L6		43,45	4,34	/	52,2
A7/L7		52,64	/	5,26	42,1
A8/L8		47,64	/	4,76	47,6
A9/L9		43,45	/	4,34	52,2

3.2.1.3. Selektivno lasersko sinterovanje

Uzorci S-serije izrađeni su metodom selektivnog laserskog sinterovanja. Smeša praškova je pripremljena u mešalici za praškove (Farmalabor, Italija), a potom stavljena u komoru štampača Sintratec Kit SLS (Sintratec AG, Švajcarska); 3D modeli, tj. sfere prečnika 1 ili 2 mm, izrađeni su korišćenjem softvera Autodesk Fusion 360 (Autodesk Inc, SAD), a parametri procesa su podešeni upotrebom softvera 3D štampača Sintratec Central Software (Sintratec AG, Švajcarska); brzina skeniranja lasera bila je podešena na 50 mm/s; temperatura u komori/na površinskom sloju praška podešena je na 35/50, 80/100 i 60/80 °C za uzorke sa PEO-L, EC i MA-EA, redom; izrađeni uzorci S-serije odvojeni su od praška iz komore prosejavanjem i dalje okarakterisani. Sastav uzoraka S-serije je prikazan u Tabeli 5.

Tabela 5. Sastav uzoraka S-serije

Uzorak	Model aktivna supstanca (%)		Ekscipijensi (%)				Prečnik čestica
	KOF	IBU	PEO-L	EC	MA-EA	CGS	
S1/S2			87,00	/	/	3,00	1 mm / 2 mm
S3/S4	10,00	/	/	87,00	/	3,00	
S5/S6				/	87,00	3,00	
S7/S8			87,00	/	/	3,00	
S9/S10	/	10,00	/	87,00	/	3,00	
S11/S12				/	87,00	3,00	

3.2.2. Karakterizacija višečestičnih sistema

3.2.2.1. Morfologija površine čestica

Morfologija površine izrađenih višečestičnih sistema ispitana je trinokularnim mikroskopom SZM-168-TL (Motic, Španija), pri čemu su napravljene odgovarajuće fotomikrografije.

Uzorci tečno-čvrstih smeša (uzorci L-serije) analizirani su pomoću skenirajućeg elektronskog mikroskopa Supra 35 VP-24-13 (Carl Zeiss, Nemačka), pri naponu od 1 kV i rastojanju od 3,7 mm, kako bi se sagledala raspodela tečne faze. Uzorci su posmatrani pod uvećanjem od 200x do 500x. Pre analize, uzorci su postavljeni na dvostruko lepljivu karbonsku traku i napravljene su odgovarajuće fotomikrografije.

3.2.2.2. Oblik i raspodela veličina čestica

Određivanje oblika i veličine čestica vršeno je korišćenjem različitih metoda.

- Sitana analiza

Sitana analiza sprovedena je prema protokolu opisanom u Evropskoj farmakopeji (poglavlje 2.9.38), korišćenjem višenamenskog sistema Erweka AR400 (Erweka, Nemačka) i sita veličine otvora u opsegu od 0,05 do 2,00 mm. Rezultati raspodele veličine čestica su predstavljeni grafički.

- Dinamička obrada slike

Određivanje oblika i veličine čestica sprovedeno je korišćenjem sistema za dinamičku obradu slike QicPic (Sympatec, GmbH, Nemačka) sa pratećom jedinicom za merenje u suvom stanju Rhodos/L. Čestice su raspršene pod pritiskom od 0,2 bara, a odgovarajuće slike su analizirane pomoću pratećeg softvera. Određeni su zapreminski prečnici čestica (D10, D50, D90) i vrednosti odnosa dimenzija čestica (AR). Ispitano je najmanje 1500 čestica svake serije VČS.

- Slikanje modifikovanim skenerom

Ispitivanje veličine i oblika tečno-čvrstih peleta sprovedena je modifikovanim skenerom Perfection V700 (Seiko Epson Corporation, Japan), prema proceduri koju su opisali Šibanc i saradnici (2017; 2013). Čestice VČS raspoređene su po površini skenera i skenirane pri rezoluciji od 1200 dpi (veličina piksela približno 20 μm). Slikanje je vršeno sa otvorenim poklopcem skenera, kako bi se pojačao kontrast između pozadine i čestica uzoraka. Približno 5500 čestica je analizirano za svaku formulaciju. Detekcija i merenje veličine čestica vršeni su korišćenjem softvera za analizu slike koji je razvijen *in-house*. Maksimalni Feretov prečnik čestice (FE_{max}) i maksimalni prečnik čestice pod pravim uglom u odnosu na Feretov

maksimalni prečnik (FE_{90}) određeni su uklapanjem pravougaonika sa minimalnom površinom na sliku čestice. Odnos dimenzija čestica (AR) izračunat je pomoću jednačine (11):

$$AR = \frac{FE_{max}}{FE_{90}} \quad (11)$$

Širina raspodele veličine čestica procenjena je izračunavanjem raspona raspodele čestica (engl. *Span*), prema jednačini (12):

$$Span = \frac{D_{90} - D_{10}}{D_{50}} \quad (12)$$

- Polarizaciona mikroskopija

Veličina i oblik uzoraka S-serije mereni su polarizacionim mikroskopom Olympus BX5 (Olympus, Japan), korišćenjem uvećanja od 40x. Prateći softver Olympus cellSens Entry 1.15 (build 14760), sa integrisanom opcijom za merenje čestica, korišćen je za merenje prečnika VČS, odnosno najvećeg rastojanja na površini čestice, koja odgovara Feretovom prečniku, i najvećeg rastojanja postavljenog normalno na Feretov prečnik. Prečnik čestica (d) izračunat je kao srednja vrednost izmerenih rastojanja, a odnos dimenzija čestica (AR) kao njihov količnik, prema jednačini (11). Analizirano je najmanje 30 čestica svake serije, a rezultati su predstavljeni kao srednja vrednost i standardna devijacija.

- Softverska analiza slike

Set fotografija čestica VČS izrađenih kamerom od 16 megapiksela (Samsung Galaxy A5, Samsung, Južna Koreja) analizirane su softverom otvorenog koda za obradu slika ImageJ (Nacionalni institut za zdravlje i Laboratorija za optičku i računarsku instrumentaciju, SAD). Pre analize izvršeno je prevođenje fotografija u binarni oblik, a potom određivanje Feretovog maksimalnog prečnika i odnosa dimenzija čestica pomoću softvera. Sakupljeni podaci korišćeni su za analizu veličine čestica (D_{10} , D_{50} , D_{90} , $Span$ i AR). Ispitano je najmanje 500 čestica svakog uzorka.

Rezultati dobijeni analizom raspodele veličine čestica korišćeni su za određivanje udela sitnih čestica (P_f), koji predstavlja udeo čestica manjih od 350 μm (za uzorke P-, G-, L- i S-serije) ili 50 μm (za uzorke A-serije). Dodatno, raspodela veličine čestica korišćena je za izračunavanje indeksa homogenosti ($I\theta$), koji se zasniva na podacima o veličini čestica i količini (udelu) čestica u pojedinačnim frakcijama određenih metodom sitane analize. Indeks homogenosti izračunat je prema jednačini (13), koju su opisali Pérez i saradnici (2006):

$$I\theta = \frac{F_m}{100 + \dots + (d_m - d_{m-n})F_{m-n} + (d_{m+n} - d_m)F_{m+n}} \quad (13)$$

gde F_m predstavlja masu čestica u najviše zastupljenoj frakciji veličine čestica, F_{m-n} i F_{m+n} predstavljaju masu čestica u frakcijama veličine čestica koje nisu najviše zastupljene, tj. masu čestica manjih ili većih dimenzija u odnosu na čestice iz najzastupljenije frakcije; n je redni broj određene frakcije, u odnosu na najzastupljeniju frakciju; d_m predstavlja prosečan prečnik čestica u najzastupljenijoj frakciji; d_{m-n} i d_{m+n} predstavljaju prosečne prečnike čestica u ostalim frakcijama veličina čestica (Pérez i sar, 2006).

3.2.2.3. Karakterizacija čvrstog stanja

- Infracrvena spektroskopija difuzno reflektovanih zraka sa Furijeovom transformacijom

Infracrvena spektroskopija difuzno reflektovanih zraka sa Furijeovom transformacijom (engl. *diffuse reflectance infrared Fourier transform spectroscopy*, DRIFT) odabranih uzoraka VČS i početnih materijala sprovedena je pomoću FTIR spektrometra

Spectrum Two (Perkin-Elmer, SAD). Ispitivani uzorci dispergovani su u kalijum-bromidu spektroskopskog kvaliteta sušenom u sušnici (indeks prelamanja 1,559, veličina čestica 5–20 μm) u udelu od približno 5% m/m. Pripremljeni uzorci skenirani su pri rezoluciji od 4 cm^{-1} i spektri su analizirani u srednjem infracrvenom (engl. *midIR*) regionu (4000–400 cm^{-1}).

- Difrakcija X-zraka na prašku

Difrakcija X-zraka na prašku (engl. *X-ray powder diffraction*, XRPD) sprovedena je sa ciljem identifikacije čvrstog stanja polaznih materijala i odabranih uzoraka VČS. Uzorci su sprašeni u tarioniku i postavljeni na nosač uzorka od monokristalnog silicijuma. Analiza je sprovedena pomoću difraktometra Ultima IV (Rigaku, Japan), opremljenog sa $\text{CuK}\alpha_{1,2}$ zračenjem, korišćenjem napona generatora (40,0 kV) i generatora struje (40,0 mA) u opsegu od 5–60° 2 θ . Merenje je sprovedeno na svakih 0,02°, pri brzini skeniranja 5°/min, korišćenjem ultrabrzog detektora D/TeX. Fazna analiza sprovedena je pomoću kristalografskog softvera PDXL2 (verzija 2.8.4.0) (Rigaku, Japan), sa integrisanom Međunarodnom kristalografskom bazom podataka (International Crystallographic Database, 2012).

3.2.2.4. Stvarna gustina

Stvarna gustina izrađenih uzoraka VČS (ρ_0) merena je pomoću helijumskog piknometra AccuPyc 1330 (Micromeritics, SAD). Prilikom merenja gas je propuštano deset puta kroz uzorak pri 19500 psi i izvršeno je pet ciklusa merenja na 19500 psi, sa brzinom ujednačavanja pritiska od 0,05 psi/min. Rezultati su izraženi kao srednja vrednost sa standardnom devijacijom za pet ponovljenih merenja.

3.2.2.5. Protočnost

Protočnost višestrukih sistema ispitana je direktnom i indirektnom metodom za određivanje protočnosti, kao i merenjem nasipnog ugla. Direktna metoda zasnivala se na merenju vremena potrebnog da uzorak protekne kroz otvor uređaja za direktno određivanje protočnosti Erweka GDT (Erweka, Nemačka). Rezultati su predstavljeni kao brzina proticanja kroz levak (f'), tj. masa uzorka koja protiče kroz otvor u jednoj sekundi, izražena kao srednja vrednost tri ponovljena merenja sa standardnom devijacijom.

Ispitivanje protočnosti indirektnom metodom zasniva se na određivanju nasipne (ρ_b) i tapkane gustine (ρ_t), koje se izmerene tako što je poznata masa uzorka nasuta u menzuru i potom tapkana 1250 puta, pomoću volumetra StaV 2003 (J. Engelsmann AG, Nemačka). Karov indeksi (CI), Hausnerov odnos (HR) i međučestični porozitet (I_e) izračunati su pomoću jednačina (14–16), redom. Sva merenja su izvršena u triplikatu i izražena kao srednja vrednost sa standardnom devijacijom.

$$CI = \frac{\rho_t - \rho_b}{\rho_b} \cdot 100 \quad (14)$$

$$HR = \frac{\rho_t}{\rho_b} \quad (15)$$

$$I_e = \frac{\rho_t - \rho_b}{\rho_t \cdot \rho_b} \quad (16)$$

Pri određivanju nasipnog ugla (α), uzorak je kroz levak nasut na ravnu podlogu. Visina kupe koju je uzorak formirao (h_c) i prečnik osnove kupe (d_b) mereni su trouglastim lenjirom i izračunat je nasipni ugao prema jednačini (17). Rezultati su predstavljeni kao srednja vrednost sa standardnom devijacijom najmanje šest ponovljenih merenja.

$$\tan \alpha = \frac{2h_c}{d_b} \quad (17)$$

3.2.2.6. Sadržaj vlage

Sadržaj vlage (MC) ispitivanih uzoraka VČS određen je gravimetrijski, pomoću infracrvenog vlagomera LJ16 (Mettler Toledo, SAD).

3.2.2.7. Čvrstina pojedinačne čestice

Čvrstina pojedinačne čestice ispitana je pomoću univerzalnog elektromehaničkog uređaja za ispitivanje mehaničkih svojstava materijala EZ-LX (Shimadzu Corporation, Japan), korišćenjem merne ćelije od 500 N i nastavka za probadanje uzoraka. Praćenje sile i pomeraja u realnom vremenu vršeno je pratećim softverom TrapeziumX, verzija 1.5 (Shimadzu Corporation, Japan). Rezultati su izraženi kao srednja vrednost i standardna devijacija deset merenja.

3.2.2.8. Kompresija

Izrađeni VČS komprimovani su pomoću simulatora kompakcije GTP serije D (Gamlen Tableting Ltd, Velika Britanija) u režimu pojedinačne kompresije. Komprimovanje je vršeno bez dodatka kompresibilnih sredstava za dopunjavanje ili ekscipijenasu koji ublažavaju pritisak kompresije (engl. *cushioning agents*) kako bi se ispitala razlike između VČS i izdvojili uzorci sa povoljnijim svojstvima. Kompakti (100 mg) su pripremljeni pod najmanje dva opterećenja kompresije u opsegu 200–500 kg (što odgovara pritisku kompresije od 69,4–173,5 MPa), korišćenjem klipa ravne površine i prečnika 6 mm, pri brzini kompresije od 30 mm/min. Praćenje sile i pomeraja u realnom vremenu vršeno je pratećim softverom Gamlen Tableting Controller/Graph Plotter, verzija 3.26.0.0 (Gamlen Tableting Ltd, Velika Britanija) i dobijeni podaci korišćeni su za preračunavanje parametara koji opisuju ponašanje pri kompresiji, i to (Gamlen i sar, 2015):

- smanjenje zapremine stuba praška pre i nakon primene pritiska kompresije
- neto rad kompresije, koji predstavlja površinu ispod krive sila-pomeraj, preračunato metodom najmanjih pravougaonika,
- elastični oporavak, koji predstavlja promenu debljine kompakta u matrici (engl. *in-die*) pri najvećem i najmanjem pritisku kompresije,
- napon pri odvajanju, tj. sila trenja kompakta u fazi odvajanja, koja odgovara odnosu maksimalne sile pri odvajanju i površine kompakta,
- napon pri izbacivanju, tj. sila trenja kompakta u fazi izbacivanja, koja odgovara odnosu maksimalne sile izbacivanja i proizvodu prečnika kompakta, debljine kompakta u matrici (engl. *in-die*) i broja π .

Dobijeni rezultati izraženi su kao srednja vrednost i standardna devijacija najmanje tri ponovljena merenja.

Uzorci L- i A-serije izrađeni tehnologijom tečno-čvrstih smeša komprimovani su na ekscentar tablet-mašini EK0 (Korsch, Nemačka), pri čemu su korišćeni klipovi prečnika 9 mm, a masa kompakata bila je 150 mg.

3.2.2.9. Karakterizacija kompakata

Dimenzije kompakata izmerene su 24 sata nakon kompresije. Debljina kompakata izvan matrice (engl. *out-of-die*) određena je nonijusom (t_c), dok su prečnik (R) i čvrstina kompakta (F) ispitani uređajem za ispitivanje čvrstine Erweka TBH 125D (Erweka GmbH, Nemačka). Zatezna čvrstina (σ) i udeo čvrste faze kompakata (D) izračunati su prema jednačinama (3–4). Rezultati su izraženi kao srednja vrednost i standardna devijacija za tri kompakta, izrađenih pri opterećenju kompresije od 500 kg, tj. pritisku kompresije od 173,5 MPa. Analiza kompresibilnosti, kompaktilnosti i tabletabilnosti sprovedena je na osnovu

vrednosti pritiska kompresije, udela čvrste faze i zatezne čvrstine kompakata određenih pri različitim vrednostima opterećenja kompresije, kod uzoraka gde to je bilo primenljivo.

Alternativno, mehanička svojstva kompakata ispitana su pomoću univerzalnog elektromehaničkog uređaja za ispitivanje mehaničkih svojstava materijala EZ-LX (Shimadzu Corporation, Japan), korišćenjem merne ćelije od 500 N i nastavka za probadanje uzoraka. Praćenje sile i pomeraja u realnom vremenu vršeno je pratećim softverom TrapeziumX, verzija 1.5 (Shimadzu Corporation, Japan). Rezultati su izraženi kao srednja vrednost i standardna devijacija tri merenja.

3.2.2.10. Brzina rastvaranja aktivne supstance iz uzoraka

Brzina rastvaranja aktivne supstance iz uzoraka ispitana je u aparaturi sa rotirajućom lopaticom Erweka DT 600 (Erweka GmbH, Nemačka), pri brzini obrtaja od 50 rpm. Ispitivanje je sprovedeno u 900 ml kiselog ili baznog medijuma (hlorovodonična kiselina, pH 1,2 ili fosfatni pufer, pH 6,8), zagrejanog na $37 \pm 0,5$ °C. Ispitivanje je uporedno sprovedeno za uzorke VČS, njihove kompakte, model aktivnu supstancu (prašak) i komercijalno dostupne film-tablete (FT).

3.2.3. Karakterizacija višečestičnih sistema zasnovana na matematičkim pristupima

Različiti matematički pristupi primenjeni su u evaluaciji i upoređivanju uzoraka VČS, gde je bilo primenljivo, sa ciljem procene mogućnosti dalje obrade VČS. Eksperimentalno dobijeni parametri matematički su transformisani u standardizovane parametre radijusa (engl. *radius parameter*), koji su korišćeni za procenu i poređenje svojstava VČS. U ovom istraživanju primenjeni su sledeći matematički pristupi:

- (i) Ekspertski sistem za razvoj lekova (engl. *SeDeM Expert System*),
- (ii) Sistem klasifikacije materijala na osnovu pogodnosti za proizvodnju (engl. *Manufacturability Classification System*),
- (iii) Sistem klasifikacije zasnovan na ponašanju prilikom kompresije (engl. *Compression behavior classification system*), i
- (iv) Sistem klasifikacije zasnovan na svojstvima prilikom tabletiranja (engl. *Classification system based on tableting properties*).

3.2.3.1. Ekspertski sistem za razvoj lekova

Ekspertski sistem za razvoj lekova (SeDeM ekspertski sistem) primenjen je u skladu sa metodologijom koju su opisali Pérez i saradnici (2006), uz određene modifikacije, kao što je prikazano u Tabeli 6. Relevantna svojstva VČS, opisana odgovarajućim parametrom, matematički su transformisana u odgovarajući parametar radijusa, u opsegu od 0 do 10, pri čemu 5 predstavlja graničnu vrednost koja razdvaja povoljna i nepovoljna svojstva uzoraka, kako su opisali Pérez i saradnici (2006).

Tabela 6. Faktori pogodnosti (engl. *incidence factors*), granične vrednosti i matematičke transformacije primenjene u okviru koncepta SeDeM ekspertskog sistema (preuzeto i prilagođeno prema Pérez i sar, 2006)

Faktor pogodnosti	Parametar (P)	Granična vrednost	Matematička transformacija
Gustina	Nasipna gustina (ρ_b)	0 – 1 g/ml	10P
	Tapkana gustina (ρ_t)	0 – 1 g/ml	10P
Protočnost	Hausnerov odnos (HR)	1 – 1,5	30-20P
	Proticanje kroz levak (f'')	0 – 10 g/s	P
	Nasipni ugao (α)	30 – 45 °	30 – 2P/3
Kompresibilnost	Međučestični porozitet (I_e)	0 – 1,2	10P/1,2
	Karov indeks (CI)	0 – 25 %	P/2,5
	Zatezna čvrstina (MPa)	0 – 1,7 MPa	10P/1,7
Veličina čestica	Udeo sitnih čestica (P_f)	0 – 50%	10 – P/5
	Indeks homogenosti	0 – $2 \cdot 10^{-2}$	500P
Stabilnost	Sadržaj vlage (MC)	0 – 10 %	10 - P
Oblik	Odnos dimenzija čestica (AR)	0,5 – 1,0	20(P-0,5)

Kako bi metodologija SeDeM ekspertskog sistema bila optimizovana, uvedene su i primenjene modifikacije u izražavanju parametara i njihovim transformacijama (Tabela 6):

- Udeo sitnih čestica (P_f) procenjen je kao udeo čestica manjih od 355 μm umesto predložene granice od 50 μm u većini uzoraka VČS (uzorci P-, G-, L- i S-serije), kao što je opisano u odeljku 3.2.2.2. U slučaju uzoraka A-serije, korišćena je preporučena granica od 50 μm .
- Procena mehaničkih svojstava kompakata sprovedena je na osnovu vrednosti zatezne čvrstine kompakata (σ), koji su izrađeni na simulatoru kompakcije, pri opterećenju kompresije od 500 kg (što odgovara pritisku kompresije od 173,5 MPa), umesto indeksa kohezije, koji je preporučen u okviru SeDeM ekspertskog sistema. Indeks kohezije predstavlja čvrstinu kompakta, tj. otpornost kompakta na lomljenje, i zavisi od veličine kompakta. Kako bi ispitivanje čvrstine kompakta bilo standardizovano i pospešeno poređenje kompakata, uvedena je zatezna čvrstina. Opseg graničnih vrednosti zatezne čvrstine bio je 0–1,7 MPa, tako da je zatezna čvrstina jednaka ili veća od 1,7 MPa smatrana povoljnijom vrednošću, kao što je predloženo i u literaturi (Leane i sar, 2015; Pitt i Heasley, 2013), koja odgovara parametru radijusa jednakom 10.
- Odnos dimenzija čestica (AR) dodat je kao parametar koji opisuje oblik VČS i prepoznat je kao važan parametar koji utiče na mogućnost dalje obrade VČS (Leane i sar, 2018). Granične vrednosti odnosa dimenzija čestica bile su u opsegu od 0,5, što odgovara česticama štapićastog oblika (odnos dimenzija 1:2) i vrednosti parametra radijusa jednake 0, do 1,0, što odgovara idealnoj sferi i vrednosti parametra radijusa jednake 10.
- Brzina proticanja kroz levak (f'') izražena je kao masa uzorka koja protekne kroz otvor u jednoj sekundi, umesto vremena potrebnog da 100 g uzorka protekne kroz levak, kao što je predloženo u radovima koji su opisivali SeDeM ekspertski sistem po prvi put (Aguilar-Díaz i sar, 2014; Pérez i sar, 2006; Suñé-Negre i sar, 2014), ili 20 g uzorka, što je preporučeno u modifikacijama SeDeM ekspertskog sistema (Gülbağ i sar, 2018). Granične vrednosti brzine proticanja kroz levak kretale su se od 0, što odgovara

parametru radijusa 0 (tj. neprihvatljivo), do 10 g/s, što odgovara parametru radijusa jednakom 10 (tj. idealnoj vrednosti brzine proticanja kroz levak). Ova modifikacija omogućila je bolje oslikavanje i jednostavniju interpretaciju rezultata brzine proticanja kroz levak, posebno što matematička transformacija nije bila potrebna.

- Matematičke transformacije osobina koje oslikavaju protočnost prilagođene su kako bi se dobila pogodnija procena uzoraka, u skladu sa klasifikacijom protočnih svojstava opisanom u Evropskoj farmakopeji (od izuzetno loše do odlične protočnosti):
 - Granične vrednosti Karovog indeksa podešene su u opseg 10–25, pri čemu vrednosti jednake ili manje od 10 odgovaraju vrednostima parametra radijusa od 0 (tj. neprihvatljivo), dok vrednosti jednake ili veće od 25 odgovaraju vrednostima parametra radijusa od 10 (tj. najbolji slučaj).
 - Granične vrednosti Hausnerovog odnosa su smanjene, tako da budu u rasponu od 1,00 (vrednost parametra radijusa jednaka 10, tj. najbolji slučaj) do 1,50 (vrednost parametra radijusa jednake 0, tj. neprihvatljivo).
 - Granične vrednosti nasipnog ugla prilagođene su tako da budu u opsegu 30–45°, pri čemu vrednosti koje su jednake ili niže od 30° odgovaraju vrednosti parametra radijusa jednake 10 (tj. najbolji slučaj), dok vrednosti koje su jednake ili veće od 45° odgovaraju vrednosti parametra radijusa jednake 0 (tj. neprihvatljivo).

Nakon matematičkih transformacija, preračunate vrednosti parametara radijusa su grafički prikazane radarskim dijagramima. Dodatno, srednja vrednost parametara radijusa je izračunata za svaku grupu parametara (faktor pogodnosti) i dobijene vrednosti korišćene su u numeričkoj analizi. U skladu sa tim, sprovedena je opšta procena pogodnosti VČS za dalju obradu izračunavanjem Indeksa parametarskog profila (engl. *Parameter Profile Index*, IPP), prema jednačini (18) (Pérez i sar, 2006):

$$IPP = \frac{\text{Zbir svih parametara poluprečnika}}{\text{Ukupni broj ispitivanih parametara}} \quad (18)$$

IPP se smatra zadovoljavajućim ako je jednak ili veći od 5 (Pérez i sar, 2006).

Primena SeDeM ekspertskog sistema proširena je na procenu mogućnosti dalje obrade VČS i izbor proizvodnog postupka. Punjenje VČS u kapsule ili kesice zahteva prihvatljivu gustinu i protočnost, tj. faktore pogodnosti gustine i protočnosti veće ili jednake 5. U slučaju kompresije VČS u tablete, neophodno je da *Gustina*, *Protočnost*, i *Kompresibilnost*, kao i vrednosti IPP, budu jednake ili veće od 5.

3.2.3.2. Sistem klasifikacije materijala na osnovu pogodnosti za proizvodnju

Sistem klasifikacije materijala na osnovu pogodnosti za proizvodnju (engl. *Manufacturability Classification System*, MCS) primenjen je na osnovu pristupa koji su opisali Leane i saradnici (2015). Matematičke transformacije, u skladu sa predloženim graničnim vrednostima parametara, uvedene su u MCS (Tabela 7), analogno metodologiji SeDeM ekspertskog sistema, kako bi evaluacija i poređenje karakteristika VČS bili poboljšani.

Granične vrednosti veličine čestica postavljene su na osnovu metode izrade VČS. Prinostni napon uključen je u koncept MCS-a, jer je opisano da odražava sklonost uzorka ka plastičnoj deformaciji (Roberts i Rowe, 1987). Matematičke transformacije i predložene granične vrednosti definisane su na osnovu literature (Hancock, 2004; Leane i sar, 2015; Mamidi i sar, 2021). Nakon transformacije parametara sprovedena je numerička i vizuelna analiza parametara, na osnovu vrednosti IPP i radarskih dijagrama.

Tabela 7. Faktori pogodnosti, parametri, granične vrednosti i matematičke transformacije uključene u procenu zasnovanu na MCS-u (preuzeto i prilagođeno prema Hancock, 2004; Leane i sar, 2015; Mamidi i sar, 2021)

Faktor pogodnosti	Parametar (P)	Granična vrednost	Matematička transformacija
Veličina i oblik čestica*	D50	> 1000 μm	$10 - (P - 1000 /100)$
	D10	> 750 μm	$10 - (P - 1000 /100)$
	D90	< 1250 μm	$10 - (P - 1250 /125)$
	AR	< 1	10P
Gustina	Nasipna gustina (ρ_b)	> 0,5 g/ml	20P
	Stvarna gustina (ρ_o)	1,0 – 2,5 g/ml	5,714P
Protočnost	Nasipni ugao (α)	< 41°	25,625 – P/1,6
Svojstva koja opisuju kompresiju materijala	Sila prekompresije (F_p)	Niska	0 ili 10
	Pritisak kompresije (pri udelu čvrste faze od ~0,85) ($P_{0.85}$)	20 – 125 MPa	$10,952 - 0,0476P$
	Zatezna čvrstina (σ)	> 1,7 MPa	10P/1,7
	Prinosni napon (P_y)	300 – 50 MPa	$(300 - P)/25$

* U slučaju uzoraka S-serije, granična vrednost veličine čestice prilagođena je veličini čestice, tj. prečniku dizajniranog objekta (1 ili 2 mm).

3.2.3.3. Sistem klasifikacije zasnovan na ponašanju prilikom kompresije

Klasifikacija uzoraka prema Sistemu klasifikacije zasnovanom na ponašanju prilikom kompresije (engl. *Compression behavior classification system*, CBCS) sprovedena je na osnovu parametara koji opisuju kompresibilnost, kompaktilnost i tabletabilnost. Podaci dobijeni prilikom kompresije u opsegu pritiska kompresije od 69,4 MPa do 173,5 MPa (pri povećanju od 17 MPa, tj. opterećenju kompresije od 50 kg, u odnosu na svaku tačku) uvršćeni su u odgovarajuće jednačine (6–10). Korišćeno je šest ili sedam tačaka, kako bi se obezbedila najveća vrednost koeficijenta i optimalno uklapanje podataka. Koncept CBCS-a predstavljen je u Tabeli 8.

Tabela 8. Svojstva i granične vrednosti parametara korišćene pri klasifikaciji VČS u skladu sa CBCS-om (preuzeto i prilagođeno prema Dai i sar, 2019a)

Svojstvo	Jednačina	Parametar	Kategorija
Kompresibilnost	<i>Heckel-ova jednačina</i>	$P_y < 40$ MPa	veoma mek (VM)
		$40 < P_y < 80$	mek (M)
		$80 < P_y < 200$	umereno čvrst (UČ)
Kompresibilnost	<i>Kawakita jednačina</i>	$P_y > 200$	čvrst (Č)
		$ab > 0,1$ $a > 0,6$ $b^{-1} < 7$ $ab \leq 0,1$ $a < 0,6$ $b^{-1} > 7$	Grupa I Grupa II
Kompresibilnost	<i>Shapiro jednačina</i>	$f > 0,1$	Grupa IIB
		$f < 0,1$	Grupa IIA
Kompaktibilnost	<i>Ryshkewitch-Duckworth</i>	$k_b > 10$	teško kompaktilni materijal (T)
		$k_b < 10$	lako kompaktilni materijal (L)
Tabletabilnost	<i>Eksponencijalna jednačina</i>	$d \geq 0,5$	Kategorija 1
		$0,002 \leq d < 0,5$	Kategorija 2A Kategorija 2B Kategorija 2C
		$d < 0,002$	Kategorija 3

3.2.3.4. Sistem klasifikacije zasnovan na svojstvima prilikom tabletiranja

Klasifikacija VČS prema Sistemu klasifikacije zasnovanom na svojstvima prilikom tabletiranja (engl. *Classification system based on tableting properties*, CSTP) izvršena je analizom zatezne čvrstine i napona pri izbacivanju kompakata. Relevantni podaci su predstavljeni dijagramom koji opisuje zavisnost napona izbacivanja od zatezne čvrstine kompakata, izrađenih pri opterećenju kompresije od 500 kg, u skladu sa navodima Osamura i saradnika (2016).

3.2.4. Analiza, vizuelizacija i statistička obrada podataka

Analiza, vizuelni prikaz i statistička obrada podataka dobijenih karakterizacijom uzoraka VČS i primenom odgovarajućih matematičkih pristupa sprovedeni su korišćenjem softvera Microsoft® Excel® 2019. Dodatno, softver Orange (verzija 3.34.0), koji je razvijen za obradu podataka, korišćen je za sprovođenje detaljnije analiza rezultata i to za:

- izradu histograma, kako bi se procenio raspon svojstava VČS,
- konstruisanje Radviz dijagrama, koji predstavlja nelinearnu multidimenzionu metodu vizuelizacije, i
- sprovođenje analize glavnih komponentata (engl. *principal component analysis*, PCA), kako bi tumačenje i uočavanje tendencija među svojstvima i serijama ispitivanih VČS bilo unapređeno.

REZULTATI I DISKUSIJA

4. Rezultati i diskusija

4.1. Višečestični sistemi izrađeni metodom ekstruzije/sferonizacije i gnječenja/granulacije

4.1.1. Izrada višečestičnih sistema

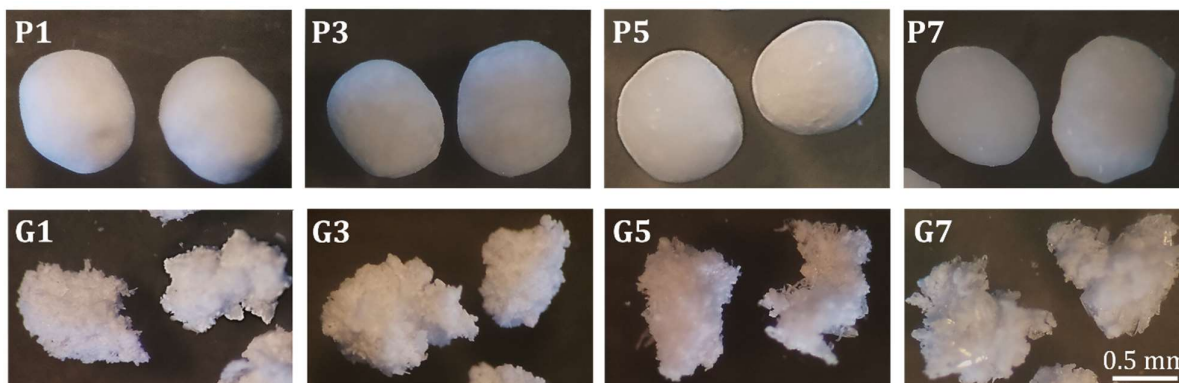
Primena PEO-H i KBM kao vezivnih sredstava koja omogućavaju postupak ekstruzije/sferonizacije opisana je u literaturi. Iako je proces ekstruzije/sferonizacije sa smešom polimera MKC-PEO-H ili MKC-KBM bio zahtevan, izrađene pelete su imale sferni oblik i usku raspodelu veličine čestica (Gomez-Carracedo i sar, 2001; Mallipeddi i sar, 2010; Mallipeddi i sar, 2014; Mezreb i sar, 2004).

U slučaju sprovedenog istraživanja, uzorci P-serije koji su sadržali KBM ili 5% PEO-H uspešno su ekstrudovani i sferonizovani. Međutim, uzorci P2 i P6, koji su sadržali 10% PEO-H, bili su teški za obradu zbog većeg udela PEO-H i izražene elastičnosti uzoraka. Ovi uzorci isključeni su iz dalje karakterizacije, zbog niskog prinosa u toku ekstruzije. U slučaju VČS G-serije, svi uzorci su uspešno izrađeni. Uzorci koji su sadržali KBM bili su pogodniji za gnječenje/granulaciju.

4.1.2. Karakterizacija višečestičnih sistema

4.1.2.1. Morfologija površine čestica

Metoda izrade VČS uticala je na morfologiju površine uzoraka, kao što je prikazano na Slici 6. Uzorci P-serije imali su glatku površinu i pravilan oblik zbog procesa sferonizacije. Vrsta polimera i inkorporirane aktivne supstance nisu u velikoj meri uticali na morfologiju površine čestica. Međutim, veći udeo polimera prouzrokovao je da uzorci P-serije imaju oblik tegića (engl. *dumbbell shape*). VČS izrađeni gnječenjem/granulacijom bili su voluminozni i pahuljasti, posebno u slučaju uzoraka koji su sadržali PEO-H. Pojedini kristali model aktivnih supstanci bili su vidljivi na mikrografijama uzoraka G-serije, posebno u slučaju uzoraka koji su sadržali IBU. Sastav uzoraka nije značajno uticao na morfologiju površine VČS.



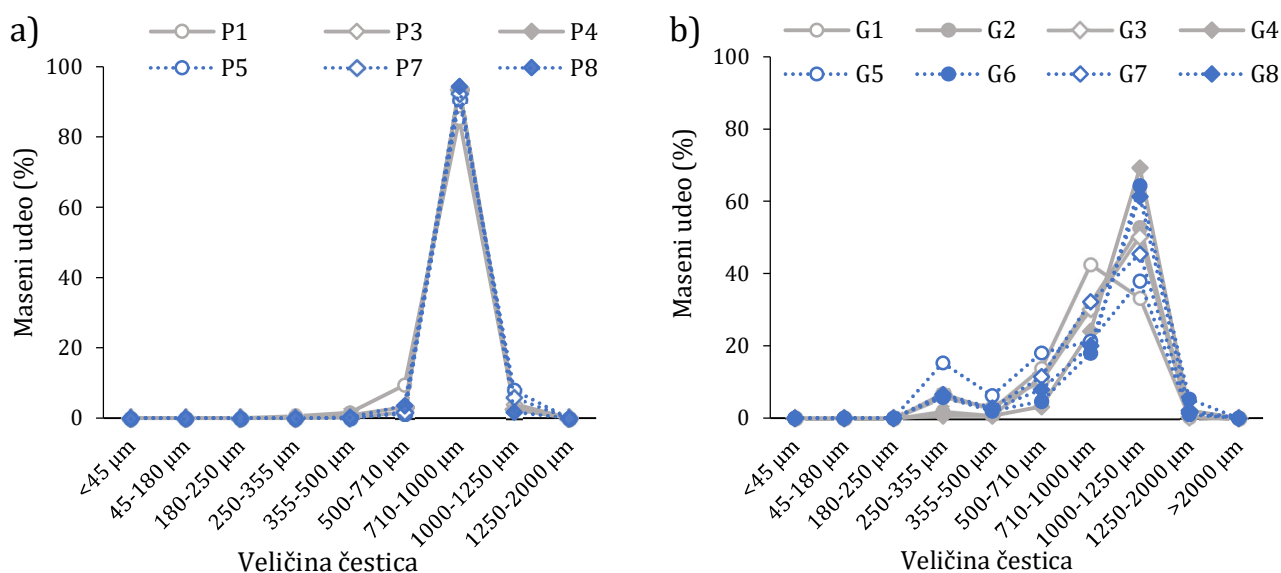
Slika. 6. Mikrografije reprezentativnih uzoraka P- i G-serije

4.1.2.2. Oblik i raspodela veličine čestica

Sitana analiza

Sitana analiza primenjena je za ispitivanje raspodele veličine čestica, a rezultati su grafički prikazani na Slici 7. Uzorci P-serije pokazali su usku i unimodalnu raspodelu veličine čestica, sa izraženim pikom u opsegu veličina 1000–1250 μm . Uska raspodela veličine čestica u uzorcima izrađenim metodom ekstruzije/sferonizacije već je ranije dokumentovana i smatra se jednom od ključnih prednosti ove metode (Fonseca i sar, 2020; Muley i sar, 2016). Uzorci P-serije su dodatno prosejani nakon faze sušenja, što je doprinelo uskoj raspodeli veličine čestica. Najveći udeo uzoraka P-serije uočen je u opsegu između 710 i 1000 μm (Slika 7a), bez obzira na sastav uzorka. Ova veličina čestica odgovarala je veličini otvora matrice ekstrudera prečnika 0,8 mm. Uzorci P-serije nisu imali sitne čestice.

VČS G-serije, izrađeni metodom gnječenja/granulacije, imali su ulevo zakrivljenu i, u nekim slučajevima, bimodalnu raspodelu veličine čestica, sa velikim udelom sitnih čestica u opsegu veličine 250–355 μm (Slika 7b i Tabela 10). Ovo se može pripisati nepotpunoj granulaciji čestica i sklonosti uzoraka ka krunjenju. Najveći udeo čestica se, generalno, nalazio u opsegu od 1000–1250 μm i obuhvatao je manje od 70% mase uzorka (37,9–69,2%). Raspodela veličina čestica uzoraka G-serije zavisila je od sastava uzoraka u većoj meri nego kod odgovarajućih uzoraka P-serije. Naime, veći udeo polimera (10%) doveo je do ujednačenije i uže raspodele veličina čestica. Ovo se može pripisati jačem međučestičnom vezivanju pri većem udelu polimera. Uzorci izrađeni sa KBM pokazali su užu raspodelu veličina čestica u poređenju sa uzorcima koji su sadržali PEO-H.



Slika. 7. Raspodela veličine čestica dobijena sitanom analizom: a) uzorci P-serije, b) uzorci G-serije

Dinamička analiza slike

Rezultati karakterizacije uzoraka P- i G-serije, uključujući rezultate dinamičke obrade slike, prikazani su u Tabelama 9 i 10. Uzorci P-serije pokazali su užu raspodelu veličina čestica (Span: 0,35–0,54) u poređenju sa uzorcima G-serije (Span: 0,85–1,71) ($p < 0,001$). Ovo je ukazivalo da se metodom ekstruzije/sferonizacije dobija ujednačenija raspodela veličine čestica u poređenju sa metodom gnječenja/granulacije. Inkorporirana model aktivna supstanca uticala je na širinu raspodele uzoraka P-serije: VČS koji su sadržali KOF pokazali su veće vrednosti Span-a i širu raspodelu veličine čestica u poređenju sa uzorcima koji su izrađeni sa IBU ($p = 0,013$). U slučaju uzoraka G-serije, šira raspodela veličine čestica

ukazivala je na sklonost uzoraka ka krunjenju, što je praćeno manjim vrednostima D50 u odnosu na korišćenu veličinu sita. Uzorci G-serije sa većim udelom polimera imali su niži Span i užu raspodelu čestica ($p = 0,006$). Rezultati sitane analize takođe su ukazivali na širu raspodelu veličine čestica uzoraka G-serije, posebno pri nižem udelu polimera (Slika 7). Uzorci P-serije, izrađeni metodom ekstruzije/sferonizacije, imali su veće čestice, sa vrednostima D50 u opsegu 838,6–1006,7 μm , u poređenju sa uzorcima G-serije (D50: 472,9–958,1 μm) ($p = 0,003$). Sitne čestice nisu uočene u slučaju uzoraka P-serije, dok je u slučaju uzoraka G-serije udeo sitnih čestica bio prilično visok, od 7,6% do gotovo 40%, u slučaju uzorka G7 koji je sadržao ibuprofen kao model aktivnu supstancu i 5% polimera.

Vrednosti odnosa dimenzija čestica ukazivale su na sferniji i uniformniji oblik čestica uzoraka P-serije (vrednosti odnosa dimenzije 0,82–0,88, kao što je prikazano u Tabeli 9) ($p = 0,001$). Ovo je pripisano procesu sferonizacije i bilo je vidljivo i na mikrofografijama uzoraka. Vrednosti odnosa dimenzija čestica veće od 0,83 ukazuju da su VČS sferni i pogodni za dalju obradu, npr. punjenje u kapsule (Chopra i sar, 2002; Kleinebudde, 1995). Uzorci sa 10% polimera pokazivali su nešto niže vrednosti odnosa dimenzija čestica, odnosno manje pravilan oblik, zbog izraženijeg bubrenja polimera koje je otežavalo zaobljivanje čestica. U slučaju uzoraka G-serije, odnos dimenzija čestica bio je niži, od 0,57 do 0,72, što ukazuje na nepravilan oblik (Tabela 10).

4.1.2.3. Stvarna gustina

Uzorci P- i G-serije pokazali su uporedive rezultate stvarne gustine, u opsegu od 1,26 do 1,48 g/ml, za uzorke izrađene ekstruzijom/sferonizacijom i od 1,34 do 1,52 g/ml, za uzorke izrađene gnječenjem/granulacijom (Tabele 9 i 10). Takođe, stvarna gustina ispitivanih VČS bila je slična stvarnoj gustini komercijalno dostupnih peleta *Cellets* na bazi MKC (opseg stvarne gustine 1,460–1,668 g/ml), kao što je opisano u radu Mohylyuk i saradnika (2019). Uočeno je da je inkorporirana model aktivna supstanca uticala na stvarnu gustinu uzoraka, odnosno VČS koji su sadržali KOF pokazali su veće vrednosti stvarne gustinu, u poređenju sa uzorcima koji su sadržali IBU ($p = 0,003$ i $p < 0,0001$, za uzorke P- i G-serije). Ovo se može pripisati razlici u rastvorljivosti model aktivne supstance u tečnoj fazi, što utiče na distribuciju tečnosti unutar vlažne mase (Hegyesi i sar, 2017). Sousa i saradnici (2002) izvestili su da veća rastvorljivost aktivne supstance u tečnoj fazi dovodi do veće gustine peleta i rekristalizacije aktivne supstance tokom procesa sušenja. Takođe, primetili su da su se interakcije kiselih i baznih aktivnih supstanci sa MKC u peletama razlikovale, zbog prisustva kiselih supstanci u MKC, koje zaostaju usled metoda sinteze i prečišćavanja: u slučaju kiselih aktivnih supstanci, stvarna gustina peleta bila je niža u poređenju sa peletama sa slabim bazama (Sousa i sar, 2002.). Opisani zaključci u skladu su sa rezultatima ovog istraživanja, budući da su uzorci P-serije, koji su sadržali IBU, tj. kiselu aktivnu supstancu, pokazali niže vrednosti stvarne gustine u poređenju sa VČS izrađenih sa KOF, koji je slaba baza.

Tabela 9. Karakteristike uzoraka P-serije^a

Uzorak/ Svojstvo	P1	P3	P4	P5	P7	P8
D10 (µm)	617,7 (10,2)	642,1 (31,0)	696,2 (12,6)	811,8 (3,7)	813,3 (4,5)	764,3 (46,5)
D50 (µm)	838,6 (19,2)	849,5 (30,1)	915,2 (10,4)	1006,7 (2,3)	960,4 (10,9)	946,3 (23,6)
D90 (µm)	1067,2 (20,9)	1078,0 (37,2)	1161,4 (9,2)	1197,2 (21,1)	1150,7 (3,9)	1142,9 (11,5)
Span	0,54	0,51	0,51	0,38	0,35	0,40
AR	0,88 (0,00)	0,86 (0,01)	0,82 (0,01)	0,86 (0,01)	0,86 (0,01)	0,83 (0,01)
Iθ	0,004	0,004	0,003	0,003	0,000	0,004
ρ₀ (g/ml)	1,47 (0,00)	1,48 (0,00)	1,46 (0,00)	1,29 (0,00)	1,26 (0,00)	1,26 (0,00)
ρ_b (g/ml)	0,75 (0,01)	0,82 (0,01)	0,81 (0,01)	0,61 (0,01)	0,70 (0,01)	0,67 (0,03)
ρ_t (g/ml)	0,80 (0,02)	0,93 (0,01)	0,90 (0,01)	0,67 (0,01)	0,73 (0,01)	0,73 (0,01)
HR	1,07 (0,01)	1,11 (0,02)	1,10 (0,03)	1,11 (0,01)	1,13 (0,02)	1,12 (0,02)
CI (%)	6,3 (0,6)	9,8 (1,9)	9,1 (2,5)	10,0 (1,0)	10,6 (1,2)	11,4 (1,3)
I_e	0,08 (0,01)	0,11 (0,02)	0,11 (0,03)	0,17 (0,02)	0,17 (0,02)	0,17 (0,02)
f' (g/s)	6,7 (1,0)	9,5 (0,6)	7,8 (0,7)	7,2 (0,7)	9,5 (0,4)	9,6 (1,4)
α (°)	27,4 (0,1)	29,3 (0,7)	28,8 (0,5)	25,9 (0,1)	31,3 (0,8)	31,5 (1,0)
MC (%)	1,98	0,57	0,58	2,29	1,42	1,41
σ (MPa)	0,57 (0,14)	0,70 (0,18)	0,50 (0,00)	2,09 ^b (0,12)	0,42 ^b (0,07)	0,60 ^b (0,05)
P_{0.85} (MPa)	69,40 (0,01)	120,83 (0,11)	138,19 (0,05)	70,10 ^b (0,02)	104,24 ^b (0,01)	86,86 ^b (0,07)
P_y (MPa)	78,4	92,8	78,1	89,5	39,1	37,6

^aRezultati su predstavljeni kao srednja vrednost i standardna devijacija navedena u zagradi. Udeo sitnih čestica nije prikazan u tabeli jer je bio jednak 0 za sve uzorke.

^bU slučaju uzoraka P5–P8 nije bilo moguće izraditi kompakte pri udelu čvrste faze < 0,9, te su prikazane vrednosti zatezne čvrstine i pritiska kompresije kompakata izrađenih pri najnižem udelu čvrste faze.

Tabela 10. Karakteristike uzoraka G-serije^a

Uzorak/ Svojstvo	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7	G8
D10 (µm)	107,3 (5,2)	372,0 (30,8)	134,6 (10,6)	439,0 (45,9)	97,4 (4,4)	362,8 (29,1)	114,8 (6,4)	160,8 (16,3)
D50 (µm)	565,7 (21,4)	869,2 (39,1)	629,2 (47,2)	787,7 (48,2)	562,7 (26,9)	958,1 (5,4)	472,9 (27,5)	655,3 (11,9)
D90 (µm)	996,0 (71,3)	1286,0 (38,0)	947,7 (16,3)	1105,7 (28,8)	1058,9 (91,0)	1397,5 (30,7)	863,4 (20,0)	990,1 (36,7)
Span	1,57	1,05	1,29	0,85	1,71	1,08	1,58	1,27
AR	0,59 (0,01)	0,58 (0,01)	0,72 (0,00)	0,70 (0,00)	0,57 (0,01)	0,58 (0,02)	0,68 (0,01)	0,67 (0,01)
Pf (%)	31,4	9,5	25,8	7,6	33,2	9,6	39,0	23,5
Iθ	0,001	0,001	0,001	0,002	0,001	0,001	0,001	0,001
ρ₀ (g/ml)	1,51 (0,00)	1,50 (0,00)	1,52 (0,00)	1,50 (0,00)	1,36 (0,00)	1,35 (0,00)	1,37 (0,00)	1,34 (0,00)
ρ_b (g/ml)	0,20 (0,00)	0,18 (0,00)	0,22 (0,00)	0,27 (0,01)	0,19 (0,00)	0,15 (0,01)	0,18 (0,01)	0,20 (0,02)
ρ_t (g/ml)	0,27 (0,00)	0,24 (0,01)	0,24 (0,01)	0,31 (0,01)	0,27 (0,00)	0,21 (0,00)	0,21 (0,01)	0,23 (0,02)
HR	1,33 (0,02)	1,31 (0,02)	1,05 (0,00)	1,14 (0,01)	1,41 (0,02)	1,41 (0,02)	1,17 (0,02)	1,16 (0,02)
CI (%)	25,0 (1,3)	23,7 (1,05)	5,0 (0,4)	12,4 (0,5)	29,3 (1,0)	29,1 (1,2)	14,2 (1,7)	13,5 (1,2)
I_e	1,25 (0,07)	1,30 (0,04)	0,22 (0,02)	0,46 (0,03)	1,54 (0,07)	1,94 (0,15)	0,80 (0,13)	0,68 (0,12)
f' (g/s)	0,2 (0,0)	0,3 (0,1)	1,9 (0,1)	2,1 (0,0)	0,1 (0,0)	0,0 (0,0)	1,4 (0,0)	1,4 (0,1)
α (°)	44,2 (1,7)	44,7 (1,2)	34,2 (0,3)	33,8 (1,2)	47,6 (1,6)	48,8 (1,9)	36,1 (1,4)	36,1 (0,2)
MC (%)	2,59	2,04	2,12	2,19	2,39	2,22	2,42	2,00
σ (MPa)	3,99 (0,18)	2,96 (0,19)	4,96 (0,23)	4,60 (0,12)	2,03 (0,16)	1,83 (0,06)	2,45 (0,17)	1,93 (0,01)
P_{0.85} (MPa)	138,66 (0,01)	86,61 (0,06)	173,00 (0,00)	138,27 (0,28)	86,78 (0,05)	69,57 (0,07)	103,85 (0,02)	69,13 (0,09)
P_y (MPa)	118,9	241,2	187,6	122,6	136,8	170,1	104,5	83,4

^aRezultati su predstavljani kao srednja vrednost i standardna devijacija navedena u zagradi.

4.1.2.4. Protočnost

Uočeno je da je proces ekstruzije/sferonizacije doveo do izraženijeg vezivanja čestica i visokih vrednosti nasipne (0,59–0,82 g/ml) i tapkane gustine (0,66–0,93 g/ml), što je prikazano u Tabelama 9 i 10. Ovo je bilo u skladu sa podacima saopštenim od strane drugih istraživačkih grupa (Sinha i sari, 2005; Soh i sar, 2006). VČS izrađeni metodom gnječenja/granulacije bili su vrlo voluminozni i pokazivali su vrlo niske vrednosti nasipne (0,15–0,27 g/ml) i tapkane gustine (0,21–0,31 g/ml), gotovo tri puta niže u poređenju sa odgovarajućim uzorcima P-serije istog sastava ($p < 0,0001$). Inkorporirana model aktivna supstanca uticala je na nasipnu i tapkanu gustinu: uzorci sa IBU pokazivali su niže vrednosti nasipne i tapkane gustine u poređenju sa uzorcima sa KOF, što je bilo posebno izraženo kod uzoraka P-serije. Ovo se može pripisati razlikama u svojstvima model aktivnih supstanci, kao što je rastvorljivost.

Razlika između nasipne i tapkane gustine bila je minimalna u slučaju uzoraka P-serije (Tabela 9), što je dovelo do niskih vrednosti Karovog indeksa (6,3–11,4%) i Hausnerovog odnosa (1,07–1,13), uporedivih sa rezultatima iz literature, za VČS na bazi MKC, izrađenih ekstruzijom/sferonizacijom (Sinha i sar, 2005; Soh i sar, 2006). Izračunate vrednosti za uzorke G-serije bile su nešto veće (u opsegu 5,0% do 29,3% za Karov indeks i 1,05 do 1,41 za Hausnerov odnos). U slučaju uzoraka G-serije, inkorporirani polimer uticao je na Karov indeks i Hausnerov odnos ($p = 0,003$): VČS koji su sadržali PEO-H bili su voluminozniji i skloniji sabijanju (Karov indeks veći od 20%, što odgovara prihvatljivoj do slaboj protočnosti), dok su uzorci sa KBM pokazivali dobru i odličnu protočnost, prema kriterijumima opisanim u Evropskoj farmakopeji (Karov indeks manji od 15%). Karov indeks i Hausnerov odnos uzoraka P-serije nisu zavisili od sastava uzoraka u velikoj meri.

Brzina proticanja kroz levak bila je u skladu sa vrednostima Karovog indeksa i Hausnerovog odnosa, odnosno uzorci P-serije pokazali su bolja protočna svojstva ($p < 0,0001$). Brzina proticanja uzoraka P-serije kroz levak bila je veoma visoka (6,5–10,6 g/s), zbog njihovog sfernog oblika, uske raspodele veličina čestica i niskog udela sitnih čestica. Nasuprot tome, uzorci G-serije pokazivali su veoma nisku brzinu proticanja kroz levak, manju od 2,1 g/s (Tabela 10). VČS koji su sadržali KBM imali su veću brzinu proticanja kroz levak u poređenju sa uzorcima koji su sadržali PEO-H ($p = 0,003$). Razlika je bila posebno naglašena u slučaju uzoraka G-serije, gde su uzorci izrađeni sa KBM pokazivali deset puta veću brzinu proticanja kroz levak. Ovo se može pripisati razlikama u tečnoj fazi koja je korišćena za kvašenje (prečišćena voda i 50% etanol), što je dovelo do različitog bubrenja polimera i vezivanja čestica i uticalo na protočnost VČS.

Nasipni ugao pokazao je isti trend kao prethodno opisani parametri (Tabele 9 i 10). Uzorci P-serije pokazali su niže vrednosti nasipnog ugla ($p = 0,027$), što ukazuje na povoljniju protočnost. Najveći nasipni ugao (generalno veći od 45°) uočen je u slučaju uzoraka G-serije, koji su sadržali PEO-H, zbog tendencije vezivanja i sabijanja ovih uzoraka. Može se pretpostaviti da je vodena tečna faza, koja je korišćena za kvašenje smeša sa PEO-H doprinela izraženijem bubrenju polimera i vezivanju čestica.

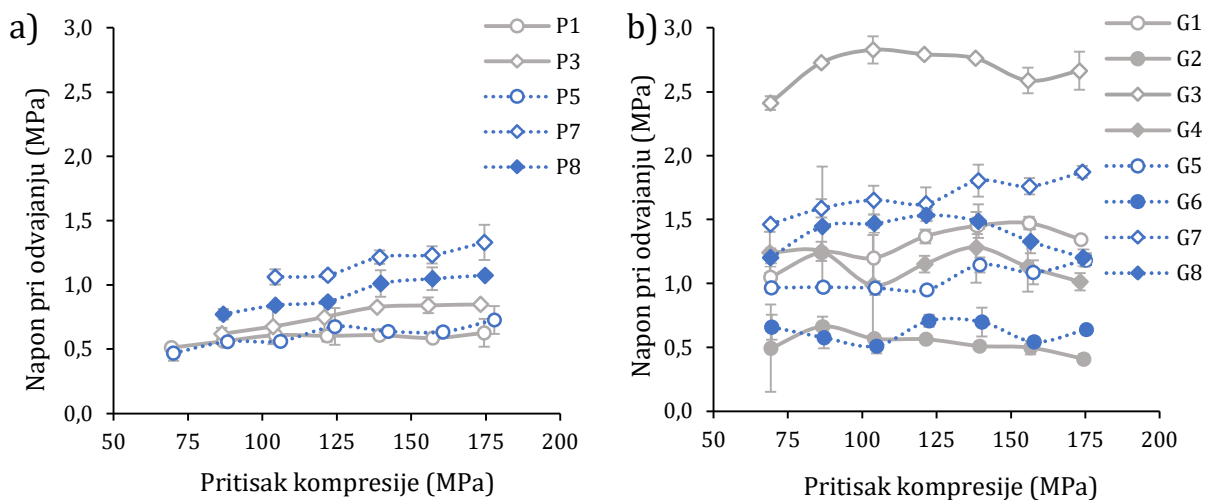
4.1.2.5. Ponašanje prilikom kompresije

Uzorci G-serije pokazali su povoljnija kompaktilna svojstva u poređenju sa uzorcima P-serije. U slučaju uzoraka P-serije, površina kompakata bila je neujednačena, a uočene su spljoštene čestice VČS, posebno kod uzoraka izrađenih sa KBM (Slika 8). Dobijeni kompakti imali su loša mehanička svojstva i dolazilo je do njihovog krunjenja i rasipanja pre karakterizacije. To je bilo posebno izraženo u slučaju uzorka P4, zbog čega je ovaj uzorak isključen iz analize kompaktilnih svojstava.

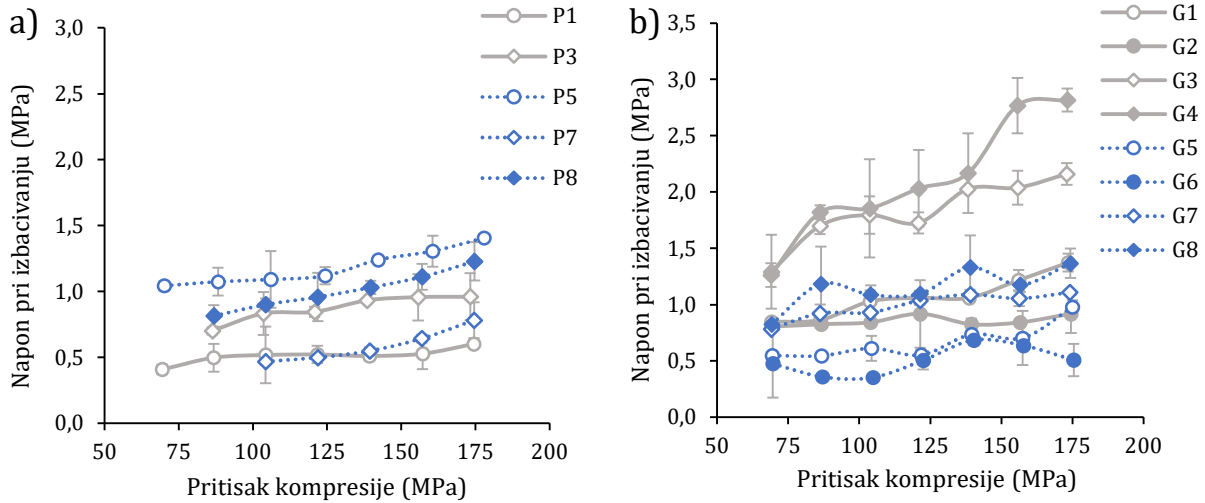


Slika 8. Izgled kompakata izrađenih od uzoraka P-serije (prečnik 6 mm)

Napon pri odvajanju i napon pri izbacivanju kompakata preračunati su kako bi se procenila sklonost kompakata ka kapingovanju i laminaciji. Izračunate vrednosti napona pri odvajanju i napona pri izbacivanju kompakata bile uporedive i uočen je sličan trend između ispitivanih VČS (Slike 9 i 10). Ovo je takođe zapaženo u istraživanju Schallera i saradnika (2019). Uzorci P-serije imali su relativno konstantne vrednosti napona pri odvajanju i napona pri izbacivanju kompakata, tj. niže od 1,5 MPa, bez obzira na primenjeni pritisak kompresije. U slučaju uzoraka G-serije, vrednosti napona pri odvajanju i napona pri izbacivanju kompakata bile su, generalno, nešto veće u poređenju sa odgovarajućim uzorcima P-serije istog sastava. Sve vrednosti napona pri odvajanju i napona pri izbacivanju kompakata bile su niže od 3 MPa. Vrednosti napona pri izbacivanju kompakata niže od 3 MPa su preporučene kao optimalne za proizvodnju tableta, zbog niskog rizika od laminacije i kapingovanja, dok su vrednosti napona pri izbacivanju kompakata niže od 5 MPa prihvatljive kada kompakti neće biti podvrgnuti daljoj obradi, npr. oblaganju filmom (Pitt i sar, 2015b). Vrednosti napona pri odvajanju kompakata takođe ne bi trebalo da odstupaju od ovih vrednosti u velikoj meri (Gamlen, 2017).

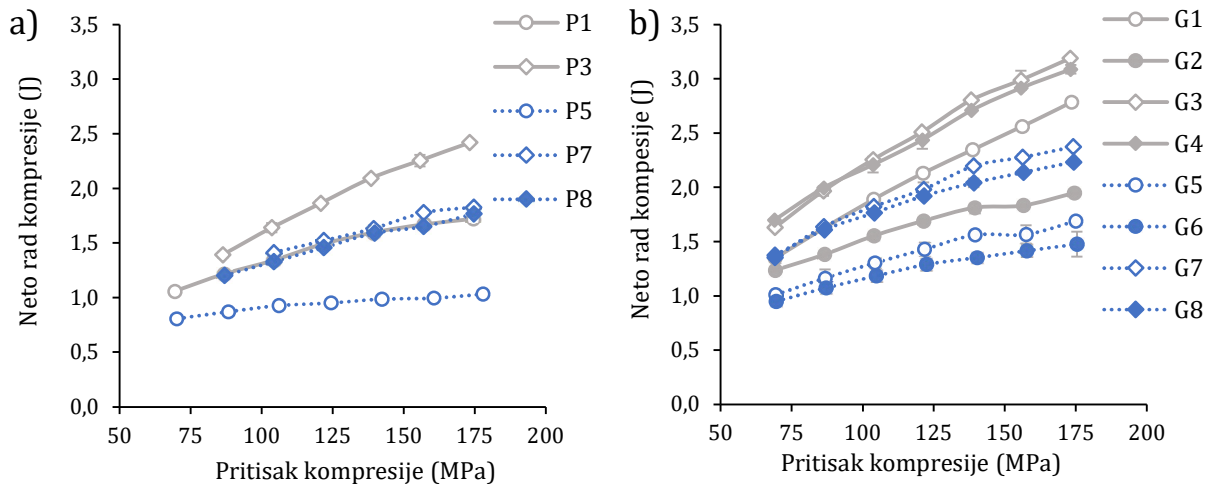


Slika 9. Napon pri odvajanju kompakata uzoraka P-serije (a) i G-serije (b)

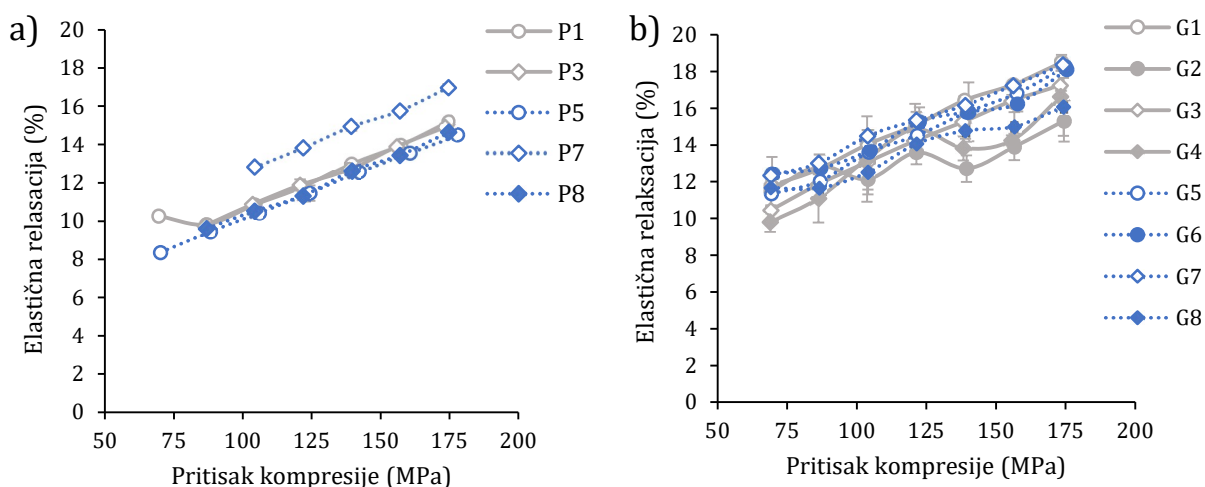


Slika 10. Napon pri izbacivanju kompakata uzoraka P-serije (a) i G-serije (b)

Neto rad kompresije i elastični oporavak ispitivanih uzoraka P- i G-serije prikazani su na Slikama 11 i 12. Neto rad kompresije odražava otpor praška prema kompresiji, ali i energiju koju je potrebno uložiti kako bi se formirao kompakat (Coffin-Beach i Hollenbeck, 1983). U slučaju ispitivanih VČS, utvrđeno je da veći pritisak kompresije dovodi do povećanja neto rada kompresije. Uzorci P-serije pokazali su niže vrednosti neto rada kompresije u poređenju sa uzorcima G-serije, što ukazuje na veću sklonost ka deformaciji i, može se pretpostaviti, verovatno nižu čvrstinu kompakata (Slika 11). Faktori formulacije VČS su u određenoj meri uticali na vrednosti neto rada kompresije. U slučaju uzoraka koji su sadržali KBM, uočeno je veći neto rad kompresije u poređenju sa uzorcima izrađenim sa PEO-H, bez obzira na metodu izrade VČS. Pored toga, uzorci izrađeni sa 10% polimera generalno su pokazali niže vrednosti neto rada kompresije u poređenju sa VČS koji su sadržali 5% polimera. U pogledu elastičnog oporavka, uzorci P- i G-serije su pokazali uporedive rezultate (Slika 12). Kao i u slučaju vrednosti neto rada kompresije, uočeno je da su VČS koji su sadržali 10% polimera pokazali nešto niže vrednosti elastične relaksacije nakon kompresije, što ukazuje na jače međučestične veze.



Slika 11. Neto rad kompresije za uzoraka P-serije (a) i G-serije (b)



Slika 12. Elastična relaksacija kompakata uzoraka P-serije (a) i G-serije (b)

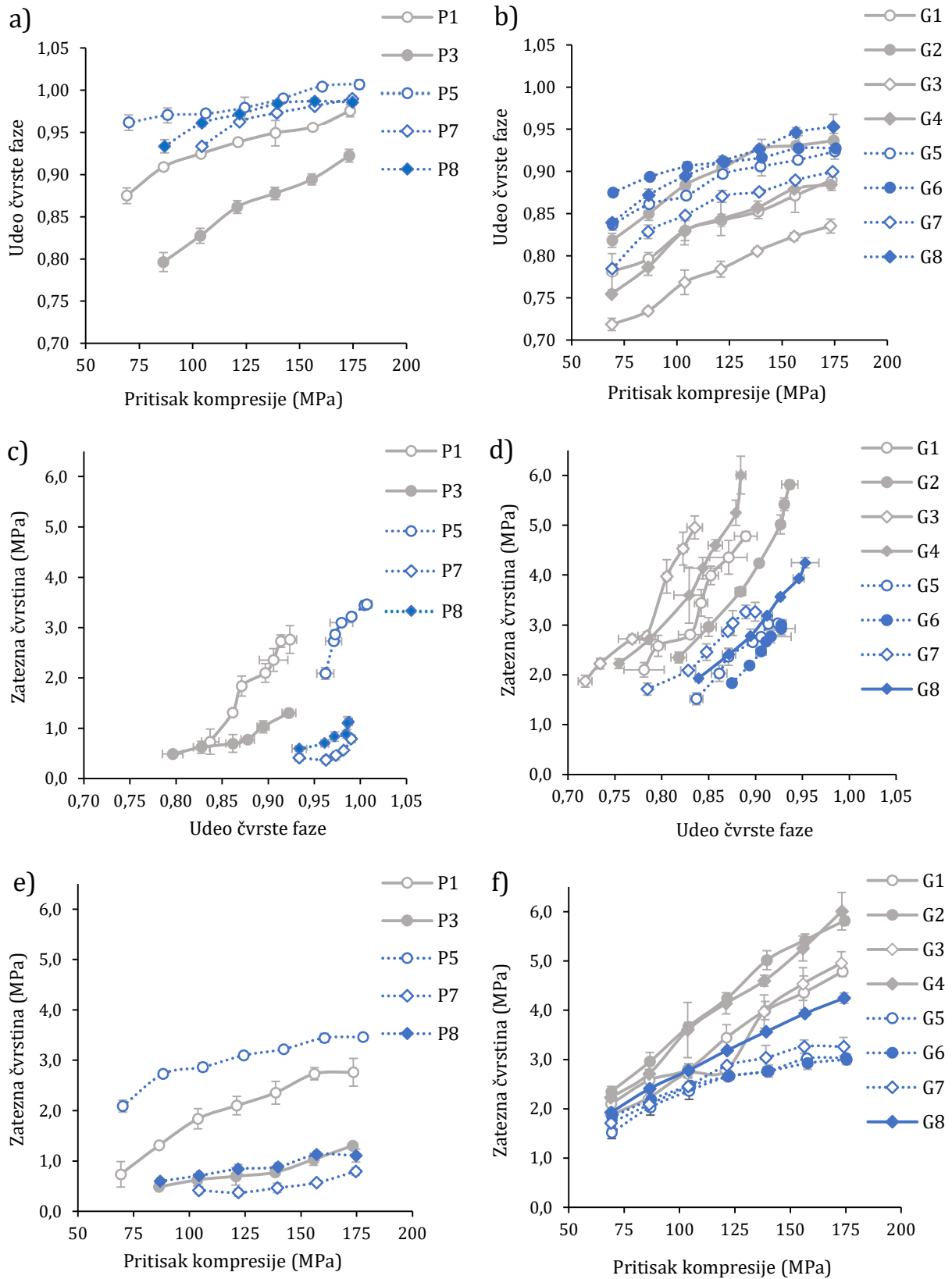
Prinosni napon predstavlja parametar koji odražava sklonost materijala ka plastičnoj deformaciji (Roberts i Rowe, 1987). Uočeno je da su uzorci P-serije bili uglavnom meki, sa vrednostima prinosnog napona u rasponu od 37,6 do 92,8 MPa, što ukazuje na dobru deformabilnost (Tabela 9). Uzorci G-serije su bili umereno čvrsti i čvrsti, sa vrednostima prinosnog napona u rasponu od 83,4 do 241,2 MPa (Tabela 10).

Profili kompaktilnosti, kompresibilnosti i tabletabilnosti ispitivanih uzoraka VČS prikazani su na Slici 13. U slučaju uzoraka G-serije, bile su potrebne niže vrednosti pritiska kompresije da bi došlo do smanjenja zapremina praška u matrici, dok su uzorci P-serije pokazali ograničenu kompresibilnost (Slike 13a–13b). Smanjenje zapremine kod uzoraka G-serije je generalno bilo veće, do 13,0%, u poređenju sa uzorcima P-serije. Uzorci P1 i P3 su pokazali uporedivu kompresibilnost sa uzorcima G-serije, sa smanjenjem zapremine od 10,1% i 12,6%. Uzorci izrađeni sa IBU pokazali su nižu kompresibilnost, posebno u slučaju uzoraka P-serije. Ovakvo ponašanje može se pripisati razlici u stvarnoj gustini između uzoraka koji su sadržali KOF i IBU, kao i različitim karakteristikama model aktivnih supstanci, kao što su veličina čestica, rastvorljivost, vezivna svojstva i ponašanje u fazi sušenja. Nezavisno od metode izrade VČS, uzorci sa IBU imali su niže vrednosti stvarne gustine (Tabele 9 i 10), koja je obrnuto proporcionalna udelu čvrste faze. Vrednosti čvrste faze uzoraka sa IBU bile su veće od 0,9, što generalno predstavlja gornju granicu prihvatljivog udela čvrste faze (Hancock i sar, 2003).

U literaturi je opisano da kompakti treba da imaju zateznu čvrstinu od 1,7 MPa pri udelu čvrste faze ispod 0,9 kako bi se obezbedila dalja obrada uzoraka, odnosno oblaganje filmom, pakovanje, transport i rukovanje od strane pacijenta (Leane i sar, 2015; Pitt i Heasley, 2013). U ovom pogledu, uzorci G-serije su bili povoljniji od uzoraka P-serije i imali su veće vrednosti zatezne čvrstine pri prihvatljivom udelu čvrste faze (Slike 13c–13d). Kao i u slučaju kompresibilnosti, VČS sa KOF pokazali su veći porast zatezne čvrstine pri povećanju udela čvrste faze.

U pogledu tabletabilnosti, grafici koji opisuju vezu pritiska kompresije i zatezne čvrstine imali su veći nagib u slučaju uzoraka G-serije, što je ukazivalo na veći porast vrednosti zatezne čvrstine. Može se zaključiti da su uzorci G-serije imali bolju tabletabilnost u poređenju sa uzorcima P-serije (Slike 13e–13f). Dobijene vrednosti zatezne čvrstine uzoraka G-serije bile su veoma visoke, do 6,01 MPa. Ovo se može pripisati većem udelu sitnih čestica, nepravilnom obliku čestica i sklonosti ka sabijanju uzoraka G-serije. U literaturi je opisano da su VČS sa nepravilnom površinom pogodniji za izradu kompakata i da su dobijene visoke vrednosti čvrstine kompakata usled formiranja jakih međučestičnih veza (Lee i sar, 2013).

Uzorci P-serije pokazali su bolju protočnost i nisku tendenciju međučestičnog vezivanja, što je dovelo do niskih vrednosti zatezne čvrstine kompakata. Primenjeni pritisak kompresije nije uticao na vrednosti zatezne čvrstine uzoraka P-serije. Niske vrednosti zatezne čvrstine uzoraka izrađenih metodom ekstruzije/sferonizacije takođe su opisali Lee i saradnici (2013), koji su naveli da je čvrstina kompakata izrađenih od gustih i sfernih VČS niska. Oni su uočili da je tokom kompresije sfernih VČS dolazilo do preraspodele i deformacije, a ne fragmentacije čestica, što je dovelo do lakog širenja međučestičnih pukotina i niske čvrstine kompakata. Coffin-Beach i Hollenbeck (1983) su takođe izvestili da nizak neto rad kompresije ukazuje na utrošak niže količine energije za formiranje međučestičnih veza, što dovodi do niže zatezne čvrstine kompakata. Niža zatezne čvrstina kompakata izrađenih od uzoraka P-serije bila je u skladu sa nižim vrednostima neto rada kompresije ovih uzoraka, što je prikazano na Slici 11. Uzorci P1 i P5, koji su sadržali 5% PEO-H, pokazali su veće vrednosti zatezne čvrstine u poređenju sa ostalim uzorcima. U slučaju uzoraka G-serije, kompakti izrađeni od VČS sa KOF imali su veće vrednosti zatezne čvrstine. Takođe, uzorci sa većim udelom polimera (10%) pokazali su dobru tabletabilnost, kao što se uočava na Slikama 13e–13f. Ovo se može pripisati nižem elastičnom oporavku uzoraka (prikazano na Slici 12), koji je u vezi sa dobijanjem čvršćih kompakata (Wray i sar, 1992). Kompaktibilna svojstva uzoraka P- i G-serije dodatno su objašnjena u poglavlju 4.1.3.3.



Slika 13. Kompresibilnost (a, b), kompaktilnost (c, d) i tabletabilnost (e, f) ispitivanih uzoraka P- i G-serije

4.1.3. Karakterizacija zasnovana na matematičkim pristupima

4.1.3.1. SeDeM ekspertski sistem

Analiza uzoraka prema konceptima SeDeM ekspertskog sistema zasnovana je na dvanaest parametara, koji opisuju gustinu, protočnost, kompresibilnost, stabilnost i veličinu čestica. Odnos dimenzija čestica, korišćen za procenu oblika čestica, dodat je kao značajan parametar koji utiče na mogućnost dalje obrade uzoraka VČS, u skladu sa navodima Leane i saradnika (2018). Preračunate vrednosti faktora pogodnosti prikazane su u Tabeli 11.

Tabela 11. Vrednosti faktora pogodnosti i IPP-a ispitivanih uzoraka P- i G-serije, na osnovu SeDeM ekspertskog sistema^a

Uzorak	Gustina	Kompresibilnost	Protočnost	Stabilnost	Veličina čestica	Oblik čestica	IPP
P1	7,70	4,41	8,45	8,02	6,09	7,60	6,81
P3	8,77	4,18	9,09	9,43	6,10	7,20	7,18
P4	8,54	2,59	8,59	9,42	5,66	6,40	6,48
P5	6,40	5,12	8,34	7,71	5,68	7,20	6,62
P7	7,13	3,44	8,68	8,58	5,00	7,20	6,37
P8	6,99	4,06	8,73	8,59	6,03	6,68	6,64
G1	2,34	9,99	1,39	7,41	2,02	1,84	4,34
G2	2,12	9,83	1,45	7,96	4,22	1,54	4,67
G3	2,30	4,62	6,03	7,88	2,67	4,30	4,51
G4	2,88	6,26	5,59	7,81	4,65	4,00	5,20
G5	2,30	10,00	0,64	7,61	1,83	1,38	4,10
G6	1,81	10,00	0,61	7,78	4,32	1,66	4,46
G7	1,95	7,43	4,64	7,58	1,31	3,66	4,50
G8	2,17	7,02	4,70	8,00	2,94	3,44	4,73

^aPrikazani rezultati su zasnovani na eksperimentalno dobijenim rezultatima (Tabele 9 i 10).

Gustina

Ispitivani uzorci P-serije pokazali su značajno veće parametre koji opisuju gustinu (faktori pogodnosti *Gustina* 6,24–8,77 za uzorke P-serije i 1,81–2,88, za uzorke G-serije, što je prikazano u Tabeli 11). Ovo se može pripisati sferonizaciji uzoraka, koja je znatno doprinela denzifikaciji čestica. Pravilan oblik čestica i uska raspodela veličine čestica takođe su doprineli većoj gustini uzoraka P-serije. Ovi rezultati su u skladu sa visokim vrednostima parametara koji opisuju gustinu peleta koje su ispitivali Hamman i saradnici (2018; 2019). Uzorci koji su sadržali KOF imali su veće vrednosti parametara koji opisuju gustinu u poređenju sa VČS sa IBU, što se može pripisati različitoj rastvorljivosti model aktivne supstance. Hamman i saradnici (2019) su takođe izvestili da je rastvorljivost model aktivne supstance uticala na vrednosti faktora pogodnosti *Gustina* uzoraka izrađenih ekstruzijom/sferonizacijom. VČS koji su sadržali doksilamin, visoko rastvorljivu model aktivnu supstancu, imali su vrednosti faktora pogodnosti *Gustina* u opsegu 6,11–6,75, dok je u slučaju uzoraka koji su sadržali IBU bili u rasponu 5,31–6,24 (Hamman i sar, 2019).

Vrsta polimera uticala je na vrednosti parametara koji opisuju gustinu u slučaju uzoraka P-serije: VČS koji su sadržali KBM imali su povoljnije vrednosti faktora pogodnosti *Gustina* u poređenju sa uzorcima koji su sadržali PEO-H.

Kompresibilnost

U slučaju faktora pogodnosti *Kompresibilnost*, uzorci G-serije bili su povoljniji od uzoraka P-serije (faktori pogodnosti *Kompresibilnost* 2,59–5,12 za uzorke P-serije i 4,62–10,00, za uzorke G-serije, što je prikazano u Tabeli 11). Uzorci G-serije su pokazali dobra kompresibilna svojstva, kao što je prethodno diskutovano i prikazano na Slici 13. Međutim, razlika u vrednostima faktora pogodnosti *Kompresibilnost* takođe može biti pripisana klasifikaciji parametara u okviru SeDeM ekspertskeg sistema, s obzirom da je Karov indeks naveden u okviru parametara koji opisuju kompresibilnost. Uzorci P-serije pokazali su dobru protočnost i niske vrednosti Karovog indeksa, što ukazuje na nisku tendenciju konsolidacije. Loša kompresibilna svojstva su u skladu sa literaturnim podacima, gde su vrednosti faktora pogodnosti kompresije peleta bile u opsegu od 3,91 do 4,90 (Hamman i sar, 2018; Hamman i sar, 2019).

Razlika između uzoraka P- i G-serije bila je najveća u pogledu zatezne čvrstine, koja nije dovoljno naglašena u okviru SeDeM ekspertskeg sistema. Parametar radijusa zatezne čvrstine svih uzoraka G-serije bio je jednak 10. Što se tiče sastava formulacije, uočeno je da su VČS koji su sadržali PEO-H pokazali znatno veće vrednosti parametara koji opisuju kompresiju od uzoraka koji su sadržali KBM. Ovo se može dovesti u vezu sa znatno nižim parametrima koji opisuju protočnost i kohezivnošću uzoraka. U slučaju uzoraka P-serije, vrsta polimera je znatno uticala na zateznu čvrstinu kompakata, dok je u slučaju uzoraka G-serije najizraženiji uticaj vrste polimera uočen u slučaju međučestičnog poroziteta.

Protočnost

Kao i u slučaju gustine, uzorci P-serije imali su povoljnija svojstva koja opisuju protočnost u odnosu na uzorke G-serije (faktori pogodnosti *Protočnost* 8,34–9,09 za P-uzorke i 0,61–6,03, za G-uzorke, što je prikazano u Tabeli 11). Ovo može biti pripisano razlikama u svojstvima uzoraka, uključujući pravilniji oblik čestica, veću nasipnu i tapkanu gustinu, usku raspodelu veličine čestica, niski udeo sitnih čestica i nižu kohezivnost. Hamman i saradnici (2018; 2019) izvestili su o uporedivim rezultatima za uzorke izrađene metodom ekstruzije/sferonizacije (6,04–7,31).

U slučaju uzoraka G-serije parametri koji opisuju protočnost nisu bili ujednačeni i utvrđeno je da zavise od vrste polimera u formulaciji. VČS koji su sadržali PEO-H pokazali su značajno veće vrednosti faktora pogodnosti *Protočnost* u poređenju sa odgovarajućim uzorcima sa KBM (0,90–2,00 i 6,25–8,11). Može se pretpostaviti se da je različita morfologija VČS uticala na njihovu protočnost i uzorci sa PEO-H pokazali su veću sklonost ka konsolidaciji i agregaciji čestica. Brzina proticanja kroz levak bila je najdiskriminatorniji parametar koji opisuje protočnost i jasna razlika uočena je između rezultata za uzorke P- i G-serije, sa vrednostima parametara radijusa 6,74–9,60, odnosno 0,02–2,08. Modifikacija pristupa određivanja protočnosti, kao i matematičke transformacije, u poređenju sa originalnim konceptom SeDeM ekspertskeg sistema, omogućili su bolju diskriminatornu moć parametra i diferencijaciju između brzine proticanja VČS kroz levak.

Veličina čestica

Uzorci P-serije, izrađeni ekstruzijom/sferonizacijom imali su povoljnije vrednosti faktora pogodnosti *Veličina čestica* od uzoraka G-serije (vrednosti faktora pogodnosti *Veličina čestica* 5,00–6,10, odnosno 1,31–4,65, što je prikazano u Tabeli 11). Najuočljivija razlika uočena je u slučaju udela sitnih čestica, koji je bio blizu nule za sve uzorke P-serije, dok je u slučaju G-serije bio veći od 30%, posebno u slučaju uzoraka sa niskim udelom polimera (5%). Može se pretpostaviti da je veći sadržaj polimera (10%) poboljšao međučestično vezivanje, što je dovelo do ukрупnjavanja čestica, kao što je prikazano u Tabeli 10, i niže frakcije sitnih čestica u uzorcima G-serije.

Može se pretpostaviti da indeks homogenosti nije odgovarajući parametar za procenu raspodele veličine čestica, s obzirom da su dobijene vrednosti parametara radijusa bile prilično niske (0,01–2,20 za uzorke P-serije i 0,29–0,81 za uzorke G-serije, što je prikazano u Tabeli 11), uprkos uskoj raspodeli veličine čestica uzoraka P-serije, prikazanoj na Slici 7. Nizak indeks homogenosti dobijen je i u istraživanju koje su sprovedli Hamman i saradnici (2018; 2019), gde su vrednosti indeksa homogenosti bliske ili jednake nuli uočene na radarskim dijagramima za uzorke izrađene metodom ekstruzije/sferonizacije.

Stabilnost

Svi ispitivani VČS pokazali su nizak sadržaj vlage i visoke vrednosti faktora pogodnosti *Stabilnost* (7,67–9,43 za uzorke P-serije i 7,41–8,00 za uzorke G-serije, što je prikazano u Tabeli 11). Uzorci P-serije pokazali su nešto niži sadržaj vlage. Hamman i saradnici (2018; 2019) izvestili su o uporedivim rezultatima vrednosti faktora pogodnosti *Stabilnost* (5,73–8,47) u istraživanju u kome su VČS izrađeni ekstruzijom/sferonizacijom, sa različitim veličinama čestica i sa različitim model aktivnim supstancama.

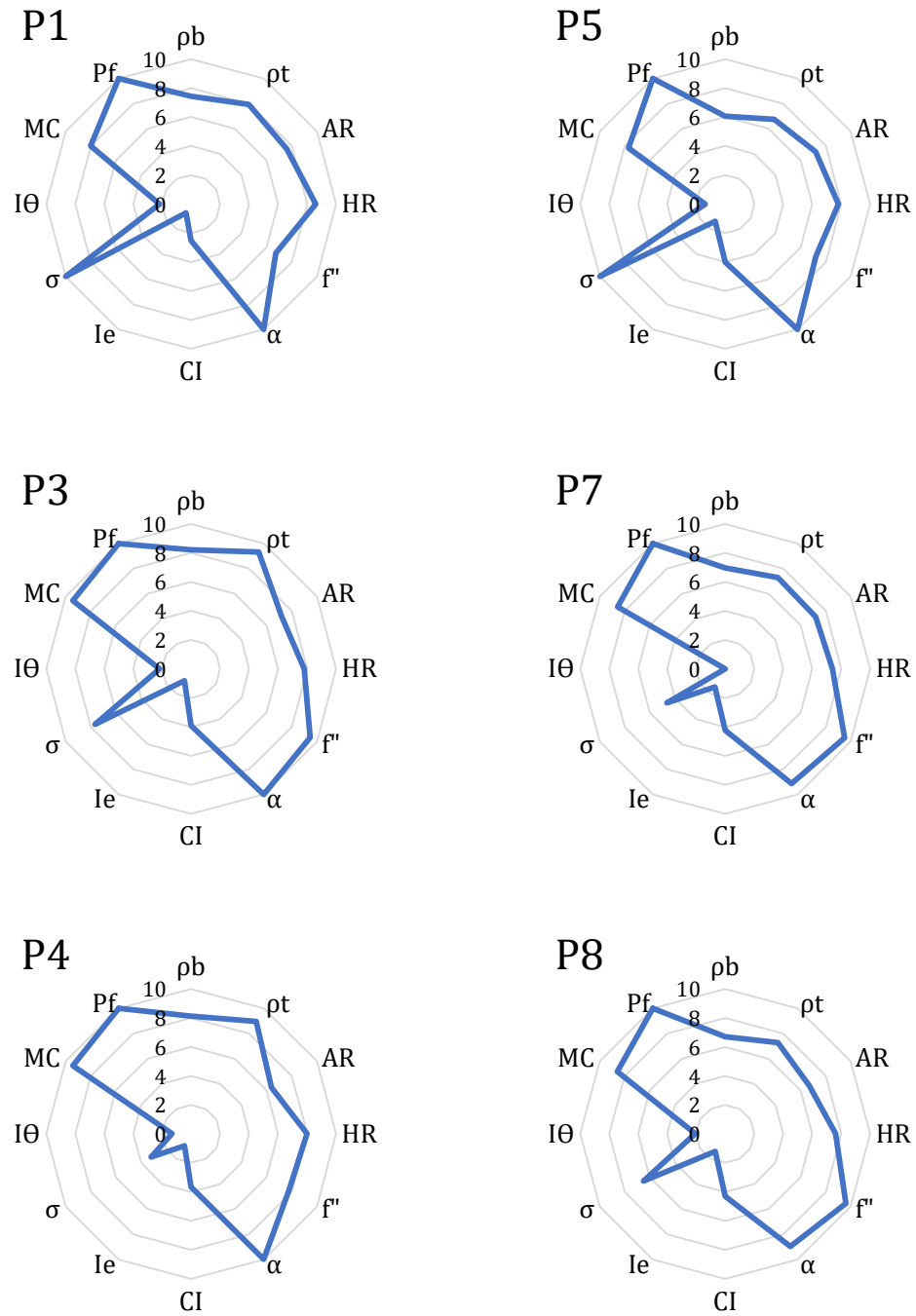
Oblik čestica

Uzorci P-serije bili su povoljniji od uzoraka G-serije u pogledu odnosa dimenzija čestica, sa vrednostima faktora pogodnosti *Oblik čestica* u rasponu 6,40–7,60 i 1,38–4,30. Odnos dimenzija čestica utiče na značajne karakteristike VČS, kao što su protočnost i svojstva u vezi sa kompresijom, a prvenstveno zavisi od metode izrade VČS. U slučaju uzoraka P-serije, udeo polimera je uticao na oblik čestica: VČS izrađeni sa 10% polimera imali su niže vrednosti odnosa dimenzija čestica, što ukazuje na nešto nepravilniji oblik. Ovo se može pripisati otežanom procesu sferonizacije. Odnos dimenzija čestica uzoraka G-serije zavisio je od vrste polimera, a uzorci sa KBM pokazali su pravilniji oblik, kao i bolju protočnost. Uzorci G1–G2 i G5–G6, koji su sadržali PEO-H, imali su tri puta niže vrednosti faktora pogodnosti oblika čestica u poređenju sa odgovarajućim uzorcima sa KBM.

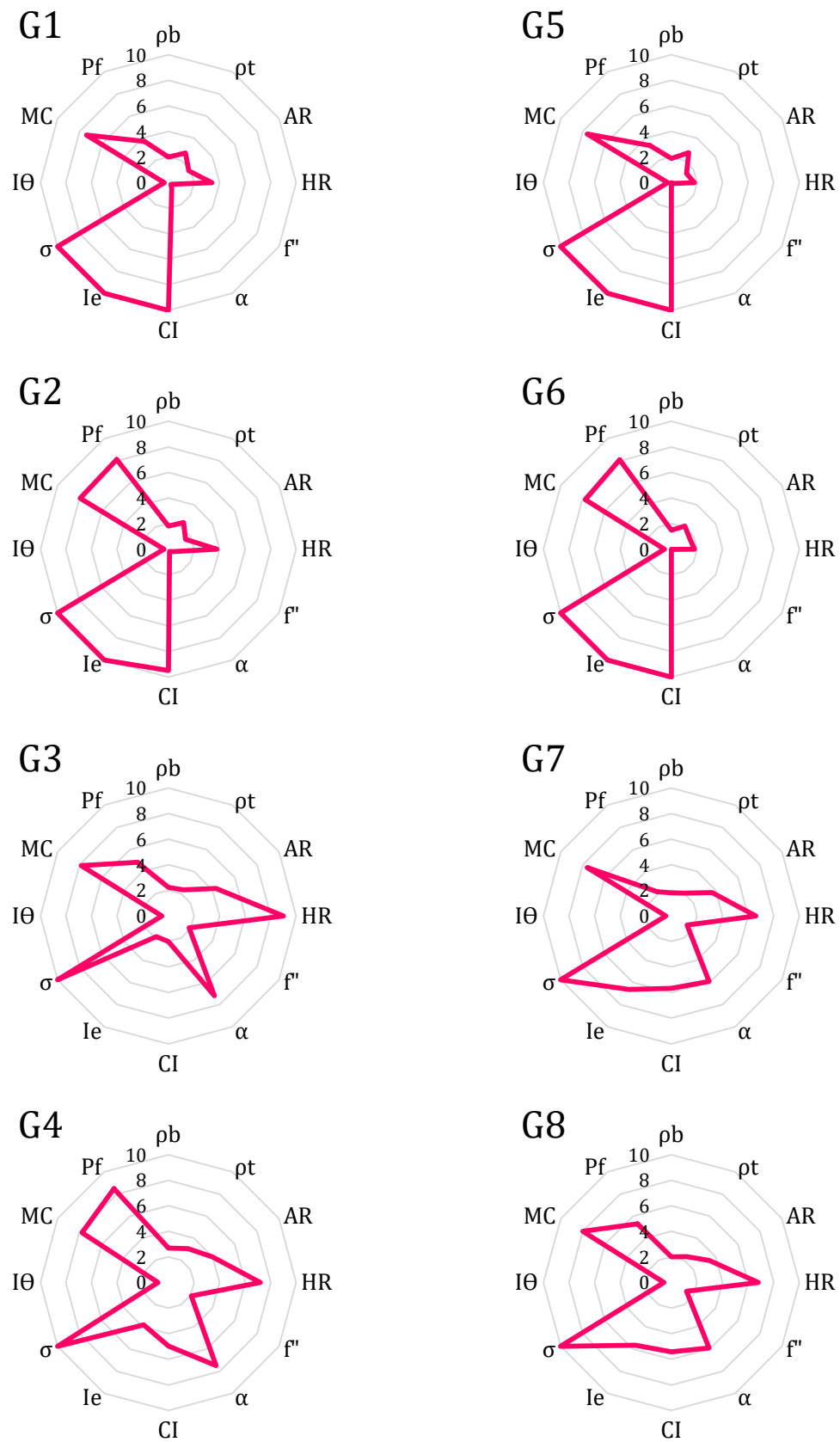
Procena pogodnosti za dalju obradu

Pogodnost za dalju obradu VČS procenjena je na osnovu radarskih dijagrama i IPP vrednosti, prikazanih na Slikama 14 i 15 i u Tabeli 11. Uočeno je da su uzorci P-serije pokazali znatno veću površinu radarskih dijagrama i veće IPP vrednosti (6,37–7,18) u poređenju sa uzorcima G-serije (vrednosti IPP 4,10–5,20), što je prikazano u Tabeli 11. Ovo ukazuje da je metoda izrade u velikoj meri uticala na mogućnost dalje obrade VČS. U slučaju uzoraka P-serije, vrsta polimera uticala je na IPP vrednosti u određenoj meri, dok je u slučaju uzoraka G-serije uticaj bio veoma izražen, što je dovelo do različitog oblika i površine radarskih dijagrama (Slike 14 i 15) i, može se pretpostaviti, različite pogodnosti za dalju obradu. Model aktivna supstanca, generalno, nije uticala na karakteristike uzoraka P- i G-serije, pošto su IPP vrednosti i radarski dijagrami odgovarajućih VČS sa KOF i IBU bili uporedivi.

Uočena razlika u IPP vrednostima između uzoraka P- i G-serije bila je veoma izražena, međutim, može se pretpostaviti da bi razlika u pogodnosti za dalju obradu bila manja. Ovo se može pripisati izboru parametara u okviru SeDeM ekspertskog sistema i većem uticaja parametara koji opisuju protočnost i gustinu na IPP vrednosti i rezultate analize primenom koncepta SeDeM ekspertskog sistema. Protočnost VČS je, generalno, bila obrnuto srazmerna parametrima koji opisuju kompresiju, a za izradu zadovoljavajućih kompakata potrebno je optimizovati i jedna i druga svojstva. Zbog visokih vrednosti faktora pogodnosti protočnosti i visokih IPP vrednosti, uzorci P-serije se smatraju prihvatljivim za punjenje u kapsule/kesice. Uzorci G-serije koji su sadržali KBM pokazali su visoke vrednosti parametara koji opisuju protočnost, kao i parametara od značaja za kompresiju, te se mogu smatrati pogodnim za kompresiju.



Slika 14. Radarski dijagrami ispitivanih uzoraka P-serije, prema metodologiji SeDeM ekspertskeg sistema



Slika 15. Radarski dijagrami ispitivanih uzoraka G-serije, prema metodologiji SeDeM ekspertskeg sistema

4.1.3.2. Sistem klasifikacije materijala na osnovu pogodnosti za proizvodnju

Karakterizacija VČS, zasnovana na Sistemu klasifikacije materijala na osnovu pogodnosti za proizvodnju, sprovedena je korišćenjem jedanaest parametara. Preračunate vrednosti parametara pogodnosti za ispitivane uzorke P- i G-serije prikazane su u Tabeli 12.

Tabela 12. Vrednosti faktora pogodnosti i IPP-a ispitivanih uzoraka P- i G-serije, na osnovu MCS-a^a

Uzorak	Veličina i oblik čestice	Gustina	Protočnost	Performanse pri tabletiranju	Mehanička svojstva kompakata	IPP
P1	8,48	9,21	8,49	3,82	6,12	6,70
P3	8,58	9,22	7,29	2,60	6,19	6,49
P4	8,99	9,16	7,64	2,19	5,90	6,51
P5	9,31	8,68	9,46	0,00	4,21	5,94
P7	9,15	8,59	6,06	0,00	5,00	5,89
P8	9,19	8,60	5,92	0,00	5,00	5,90
G1	5,24	6,32	0,00	7,18	8,62	5,75
G2	7,28	6,10	0,00	8,41	6,18	6,24
G3	5,70	6,59	4,27	6,36	7,25	5,72
G4	7,39	6,98	4,53	7,19	8,55	6,81
G5	5,27	5,78	0,00	8,41	10,00	6,17
G6	7,27	5,37	0,00	8,82	10,00	6,90
G7	5,00	5,72	3,04	8,00	8,91	5,90
G8	5,83	5,85	3,04	8,83	9,33	6,46

^aPrikazani rezultati su zasnovani na eksperimentalno dobijenim rezultatima (Tabele 9 i 10).

Veličina i oblik čestica

Veličina i oblik čestica u okviru MCS-a zasniva se na proceni pogodnosti vrednosti D10, D50 i D90, kao i odnosa dimenzija čestica. Zbog uske raspodele veličine čestica i gotovo sfernog oblika, uzorci P-serije imali su vrednosti faktora pogodnosti *Veličina i oblik čestica* bliske 10 (8,48–9,31), dok su ove vrednosti u slučaju uzoraka G-serije bile niže, 5,00–7,39, što je prikazano u Tabeli 12. U slučaju uzoraka G-serije, VČS sa udelom polimera od 10% imali su povoljnije vrednosti faktora pogodnosti *Veličina i oblik čestica*, dok model aktivna supstanca nije znatno uticala na odgovarajuće parametre.

Gustina

Kao i u slučaju rezultata dobijenih primenom SeDeM ekspertskog sistema, uzorci P-serije su pokazali povoljnija svojstva koja opisuju gustinu u poređenju sa uzorcima G-serije (vrednosti faktora pogodnosti *Gustina* u rasponu 8,59–9,22 za uzorke P-serije, u odnosu na 5,37–6,98, za uzorke G-serije, što je prikazano u Tabeli 12). Ovo se može pripisati sfernijem obliku i ujednačenijoj raspodeli veličina čestica. VČS koji su sadržali KOF pokazali su veće i povoljnije vrednosti faktora pogodnosti gustine u slučaju uzoraka P- i G-serije, usled veće rastvorljivosti KOF.

Protočnost

Uzorci P-serije pokazali su veće vrednosti faktora pogodnosti *Protočnost*, u poređenju sa uzorcima G-serije (vrednosti faktora pogodnosti *Protočnost* bila je 5,92–9,46 za uzorke P-serije, u odnosu na vrednosti manje od 4,53, za uzorke G-serije, što je prikazano u Tabeli 12). Povoljnija protočnost povezana je sa svim navedenim karakteristikama uzoraka P-serije, kao što su: ujednačena i uska raspodela veličina čestica, pravilan oblik i veća gustina. Protočnost

uzoraka P1 i P5, koji su sadržali PEO-H, bila je bolja u poređenju sa odgovarajućim uzorcima sa KBM. U slučaju uzoraka G-serije, izrađenih gnječenjem/granulacijom, vrsta polimera je veoma uticala na protočnost uzoraka i VČS izrađeni sa KBM pokazali su povoljniju protočnost.

Performanse pri tabletiranju

Uzorci G-serije su pokazali pogodnije performanse pri tabletiranju u poređenju sa odgovarajućim uzorcima P-serije, što se uočava iz vrednosti faktora pogodnosti *Performanse pri tabletiranju* koje su bile manje od 3,82 za uzorke P-serije i 6,36–8,83, za uzorke G-serije (Tabela 12). U slučaju uzoraka P5, P7 i P8, koji su sadržali IBU, nije bilo moguće izraditi i okarakterisati kompakte sa udelom čvrste faze manjim od 0,93. Zbog toga su ovim uzorcima dodeljene vrednosti faktora pogodnosti *Performanse pri tabletiranju* jednake 0. U slučaju uzoraka G-serije, VČS sa većim udelom polimera (10%) pokazali su bolje performanse pri tabletiranju. Takođe, uzorci G-serije koji su sadržali IBU su pokazali veće vrednosti faktora pogodnosti *Performanse pri tabletiranju* u poređenju sa odgovarajućim uzorcima izrađenih sa KOF.

Mehanička svojstva kompakata

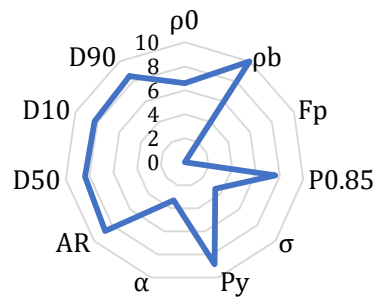
Uzorci G-serije bili su povoljniji u poređenju sa uzorcima P-serije u pogledu vrednosti faktora pogodnosti *Mehanička svojstva kompakata* (4,21–6,19 za uzorke P-serije, odnosno 6,18–10,00 za uzorke G-serije), kao i u slučaju performansi pri tabletiranju (Tabela 12). Ova razlika je prevashodno bila uzrokovana zateznom čvrstinom kompakata, koja je bila veoma visoka u slučaju uzoraka G-serije (1,83–4,96 MPa, što odgovara vrednostima parametara radijusa od 10,00). Kompakti uzoraka P-serije sa udelom čvrste faze od 0,85 pokazivali su slaba mehanička svojstva i prilično nisku zateznu čvrstinu (manja od 0,75 MPa). Uzorci G-serije, izrađeni gnječenjem/granulacijom takođe su pokazali veće vrednosti prinosnog napona, što je povezano sa niskom kompresibilnošću i visokim otporom ka konsolidaciji. Međutim, sklonost ka konsolidaciji uzoraka G-serije bila je veća u poređenju sa odgovarajućim uzorcima P-serije.

Procena pogodnosti za dalju obradu

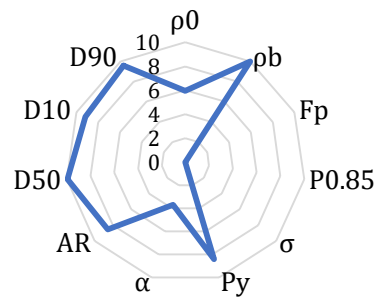
Radarski dijagrami, pripremljeni prema konceptu MCS-a, prikazani su na Slikama 16 i 17, dok su IPP vrednosti prikazane u Tabeli 12. Metoda izrade VČS uticala je na vrednosti relevantnih parametara MCS-a, što je uočeno poređenjem površine radarskih dijagrama. U slučaju uzoraka P-serije, izrađenih ekstruzijom/sferonizacijom, VČS koji su sadržali KOF pokazali su povoljnija svojstva u poređenju sa uzorcima sa IBU, usled razlika u zateznoj čvrstini kompakata i pritisku kompresije potrebnom za izradu kompakata sa udelom čvrste faze od 0,85. U slučaju uzoraka G-serije, VČS sa većim udelom polimera pokazivali su veće IPP vrednosti i, može se pretpostaviti, veću pogodnost za dalju obradu.

Dobijene IPP vrednosti su bile uporedive (5,89–6,70 za uzorke P-serije i 5,72–6,90, za uzorke G-serije), što je prikazano u Tabeli 12. Međutim, parametri MCS-a, grupisani u faktore pogodnosti, odražavali su razlike između uzoraka P- i G-serije: uzorci P-serije imali su povoljniju veličinu i oblik čestica, gustinu i protočnost, dok su uzorci G-serije pokazivali dobra kompresibilna svojstva.

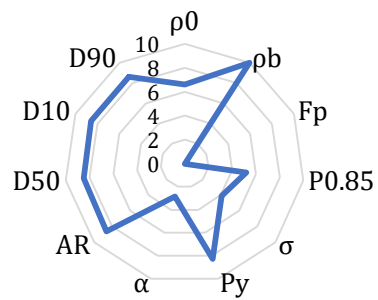
P1



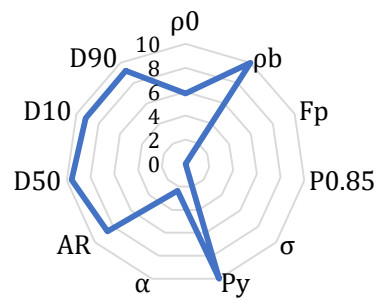
P5



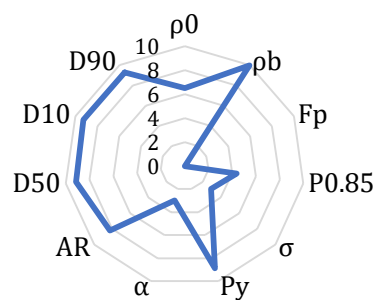
P3



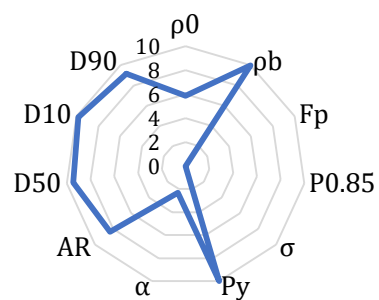
P7



P4

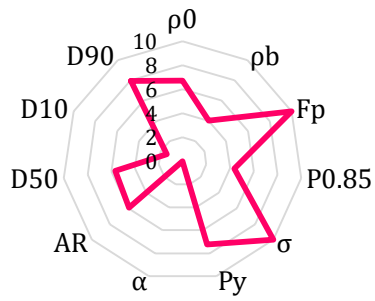


P8

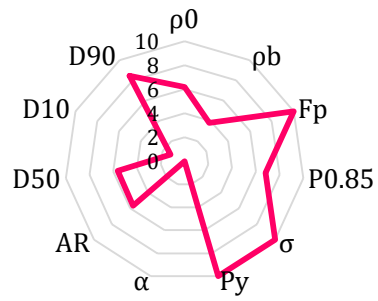


Slika 16. Radarski dijagrami ispitivanih uzoraka P-serije, na osnovu metodologije MCS-a

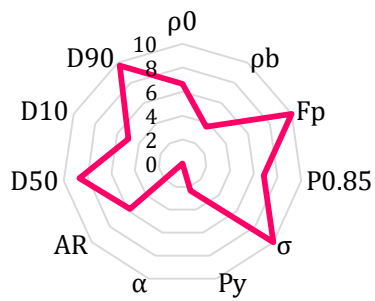
G1



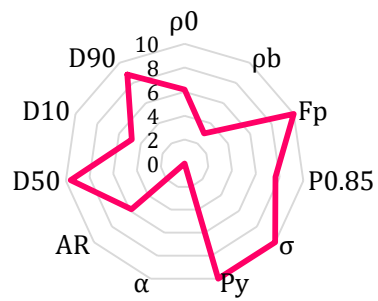
G5



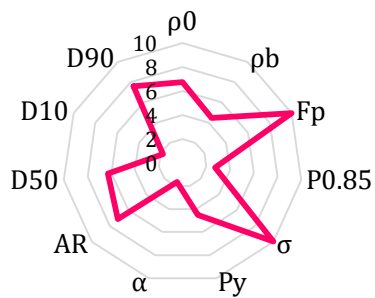
G2



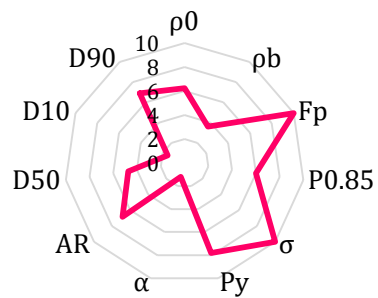
G6



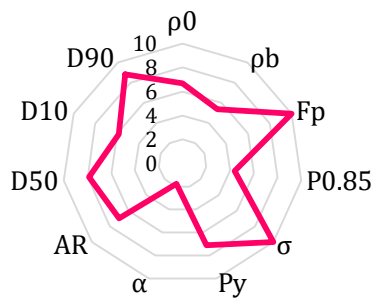
G3



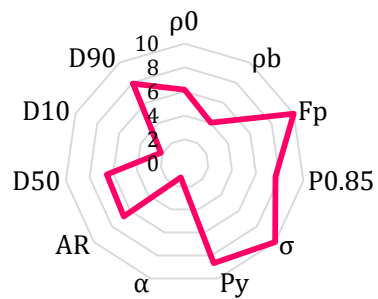
G7



G4



G8



Slika 17. Radarski dijagrami ispitivanih uzoraka G-serije, na osnovu metodologije MCS-a

4.1.3.3. Sistem klasifikacije zasnovan na ponašanju prilikom kompresije

Rezultati dobijeni primenom Sistema klasifikacije zasnovanog na ponašanju prilikom kompresije (Dai i sar, 2019a), predstavljeni su u Tabeli 13. Kao i u slučaju parametara koji opisuju kompaktilna svojstva preračunatih na osnovu SeDeM ekspertskog sistema i MCS-a, parametri CBCS-a ukazali su da uzorci G-serije imaju povoljnija svojstva u poređenju sa uzorcima P-serije.

Utvrđeno je da su uzorci P-serije bili veoma meki do umereno čvrsti (vrednosti prinosnog napona 37,6–92,8 MPa), što je prikazano u Tabeli 9. Uzorci G-serije su klasifikovani u kategoriju umereno tvrdih do tvrdih materijala (vrednosti prinosnog napona 83,4–241,2 MPa), što je prikazano u Tabeli 10. Niže vrednosti prinosnog napona obično ukazuje na plastičnu deformaciju materijala, dok materijali sa većim vrednostima prinosnog napona obično prvo podležu fragmentaciji, što dovodi do gušćeg pakovanja i veće zatezne čvrstine (Odeku, 2007). Ova hipoteza je bila u skladu sa *Ryshkewitch-Duckworth* analizom, koja je pokazala da je kompaktacija uzoraka P-serije zahtevna, a dobijene vrednosti zatezne čvrstine niske. Uzorci G-serije su bili pogodni za komprimovanje, a izrađeni kompakti pokazali su visoke vrednosti zatezne čvrstine, što je prikazano na Slici 13.

U pogledu dobijenih vrednosti parametra d , svi ispitivani VČS su klasifikovani u kategoriju 2 (Dai i sar, 2019a). Dalja klasifikacija materijala, predložena u okviru CBCS koncepta, zasniva se na opsegu pritiska kompresije pri kome se dobijaju kompakti prihvatljive zatezne čvrstine. U slučaju uzoraka G-serije, kompakti VČS sa nižim udelom polimera imali su prihvatljivu zateznu čvrstinu u opsegu srednjeg do visokog pritiska (100–200 MPa), te su klasifikovani u kategoriju 2B. Veći udeo polimera u uzorku (10%) poboljšao je tabletabilnost uzorka, pa su G2, G4, G6 i G8 svrstani u kategoriju 2A. Dai i saradnici (2019a) su objavili da većina direktno kompresibilnih ekscipijensa pripada kategoriji 2A i da se materijali iz ove grupe mogu koristiti u razvoju kompresibilnih formulacija. Uzorci P-serije koji su izrađeni sa KBM (P3–P4 i P7–P8) pokazali su neprihvatljivu tabletabilnost i niske vrednosti zatezne čvrstine, bez obzira na primenjeni pritisak kompresije. Ovi uzorci su klasifikovani u kategoriju 2C.

Tabela 13. Karakteristike višestetičnih sistema, na osnovu analize CBCS okvira^a

Uzorak	Kompresibilnost - Kawakita			Kompresibilnost - Heckel ^b		Kompaktibilnost - Ryshkewitch-Duckworth ^c		Tabletabilnost - Eksponencijalna jednačina		
	a	b^{-1}	ab	P_y (MPa)		k_b		d		
P1	0,620	13,674	0,045	II	78,4	M	18,336	T	0,016	2B
P3	0,645	43,672	0,015	II	92,8	UČ	14,626	T	0,007	2C
P4	0,595	33,957	0,018	II	78,1	M	11,316	T	0,003	2C
P5	0,604	9,051	0,067	II	89,5	UČ	NP ^d	T	0,072	2A
P7	0,643	16,659	0,039	II	39,1	VM	NP ^d	T	0,005	2C
P8	0,235	152,320	0,002	II	37,6	VM	NP ^d	T	0,007	2C
G1	0,819	9,390	0,087	II	118,9	UČ	3,769	L	0,032	2B
G2	0,760	4,588	0,287	I	241,2	Č	3,973	L	0,034	2A
G3	0,839	7,897	0,106	II	187,6	UČ	3,742	L	0,024	2B
G4	0,816	8,109	0,101	II	122,6	UČ	3,414	L	0,030	2A
G5	0,772	6,009	0,128	I	136,8	UČ	6,985	L	0,029	2B
G6	0,720	7,403	0,097	II	170,1	UČ	5,995	L	0,050	2A
G7	0,807	4,661	0,173	I	104,5	UČ	5,387	L	0,032	2B
G8	0,813	6,379	0,127	I	83,4	UČ	4,245	L	0,032	2A

^aPrikazani rezultati zasnovani su na eksperimentalno dobijenim rezultatima (Tabele 9 i 10).

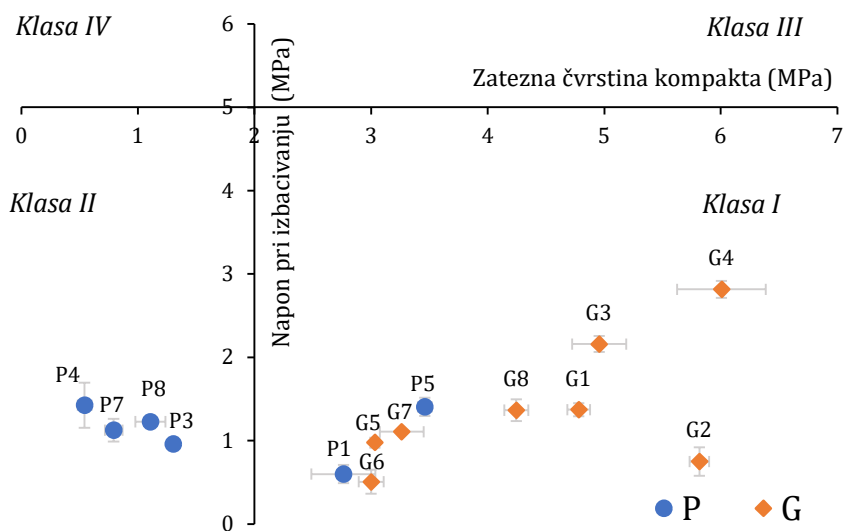
^bVM-veoma mek; M-mek; UČ-umereno čvrst; Č-čvrst

^cS-slabo kompaktilni VČS; L – lako kompaktilni VČS

^dNP-nije primenljivo: u slučaju uzoraka P5–P8 nije bilo moguće dobiti kompakte sa udelom čvrste faze < 0,90, odrediti σ i $P_{0.85}$ i primeniti Ryshkewitch-Duckworth jednačinu

4.1.3.4. Sistem klasifikacije zasnovan na svojstvima prilikom tabletiranja

Klasifikacija ispitivanih VČS prema CSTP-u sprovedena je na osnovu vrednosti zatezne čvrstine i napona pri izbacivanju kompakata izrađenih pri opterećenju kompresije od 500 kg (pritisak kompresije 173,5 MPa). Dobijeni rezultati prikazani su na dijagramu (Slika 18). Nizak napon pri izbacivanju kompakta ukazuje da je trenje između materijala koji se komprimuje i klipa i matrice slabo izraženo i da nije neophodno dodavanje lubrikansa (Osamura i sar, 2016). Vrednosti napona pri izbacivanju bile su niže od 3 MPa u slučaju uzoraka P- i G-serije. Zatezna čvrstina kompakata VČS bila je u rasponu od 0,54 MPa (uzorak P4) do 6,01 MPa (uzorak G4). Svi uzorci izrađeni gnječenjem/granulacijom klasifikovani su u Klasu I, zbog veoma visokih vrednosti zatezne čvrstine (većih od 3 MPa) i niskih vrednosti napona pri izbacivanju (manje od 3 MPa). Ovo ukazuje na visoku kompaktilnost i visoku pogodnost za proizvodnju, uporedivo sa MKC (podaci nisu prikazani). VČS izrađeni metodom ekstruzije/sferonizacije pokazali su visoke vrednosti zatezne čvrstine u slučaju uzoraka sa PEO-H. U slučaju uzoraka P-serije koji su sadržali KBM zatezna čvrstina bila je niža od 2 MPa. Ovi uzorci klasifikovani su u Klasu II, koju karakteriše slaba kompaktilnost i visoka pogodnost za proizvodnju.



Slika 18. Klasifikacija uzoraka P- i G-serije, na osnovu koncepta CSTP-a

4.2. Višečestični sistemi izrađeni primenom tehnologije tečno-čvrstih smeša

4.2.1. Izrada višečestičnih sistema

Karakteristike tečno-čvrstih sistema u velikoj meri zavise od metode izrade i faktora formulacije, posebno udela tečne faze (Aleksić i sar, 2020; Singh i sar, 2012). Svi uzorci A-serije su uspešno izrađeni prema protokolu izrade tečno-čvrstih sistema koju su opisali Spireas i saradnici (2002). Izrađeni tečno-čvrsti VČS sadržali su veliki udeo tečne faze (28,6–52,2%), a treba istaći da su tečno-čvrste smeše sa MKC opisane u literaturi sadržale do 15% tečne faze (Aleksić i sar, 2020; Javadzadeh i sar, 2009). Zbog visokog sadržaja tečne faze, dobijeni uzorci A-serije izgledali su aglomerisano i bili su kohezivniji u poređenju sa MKC, koja je korišćen kao nosač tečno-čvrstog sistema.

Uzorci L-serije su izrađeni tako što je tečno-čvrsta smeša kvašena, a potom i ekstrudovana korišćenjem niske brzine ekstruzije (10 rpm), što su opisali Pezzini i saradnici (2016). Ovaj pristup primenjen je kako bi se sprečilo curenje tečne faze, do kog može doći pri velikoj brzini ekstruzije. Uzorci L-serije su uspešno izrađeni, sa izuzetkom uzorka L6, koji je sadržao krosprovidon i najveći udeo tečne faze (52,2%). Nakon faze izrade smeše praškova, adsorpcije/apsorpcije tečne faze i faze kvašenja, tečna faza je istisnuta iz smeše L6 tokom ekstruzije. Može se pretpostaviti da veliki udeo tečne faze prevazilazi apsorpcioni kapacitet krosprovidona i da su velike sile smicanja u ekstruderu dovele do istiskivanja apsorbovane tečne faze iz smeše.

Osim tečno-čvrstih sistema koji sadrže MKC kao nosač, u literaturi su opisani i tečno-čvrsti sistemi zasnovani na savremenim nosačima, kao što su sintetski, amorfni magnezijum-aluminijum-silikat (Neusilin® US2) i kalcijum-hidrogenfosfat, amorfni dobijem sušenjem raspršivanjem (Fujicalin®) (Aleksić i sar, 2020; Mamidi i sar, 2019; Mamidi i sar, 2020). Ovi materijali su omogućili poboljšane karakteristike tečno-čvrstih sistema u pogledu protočnosti i kompresibilnosti, u odnosu na tečno-čvrste sisteme izrađene sa MKC (Aleksić i sar, 2020). Uprkos njihovoj pogodnosti za apsorpciju velike količinu tečne faze, ovi nosači nisu bili prikladni za ekstruziju tečno-čvrstih smeša. Zbog velikih sila smicanja, došlo je do značajnog istiskivanja tečne faze. Zbog toga su uzorci u ovom istraživanju bili izrađeni sa MKC kao nosačem, pošto je ona pokazala dobru sposobnost zadržavanja tečne faze tokom ekstruzije.

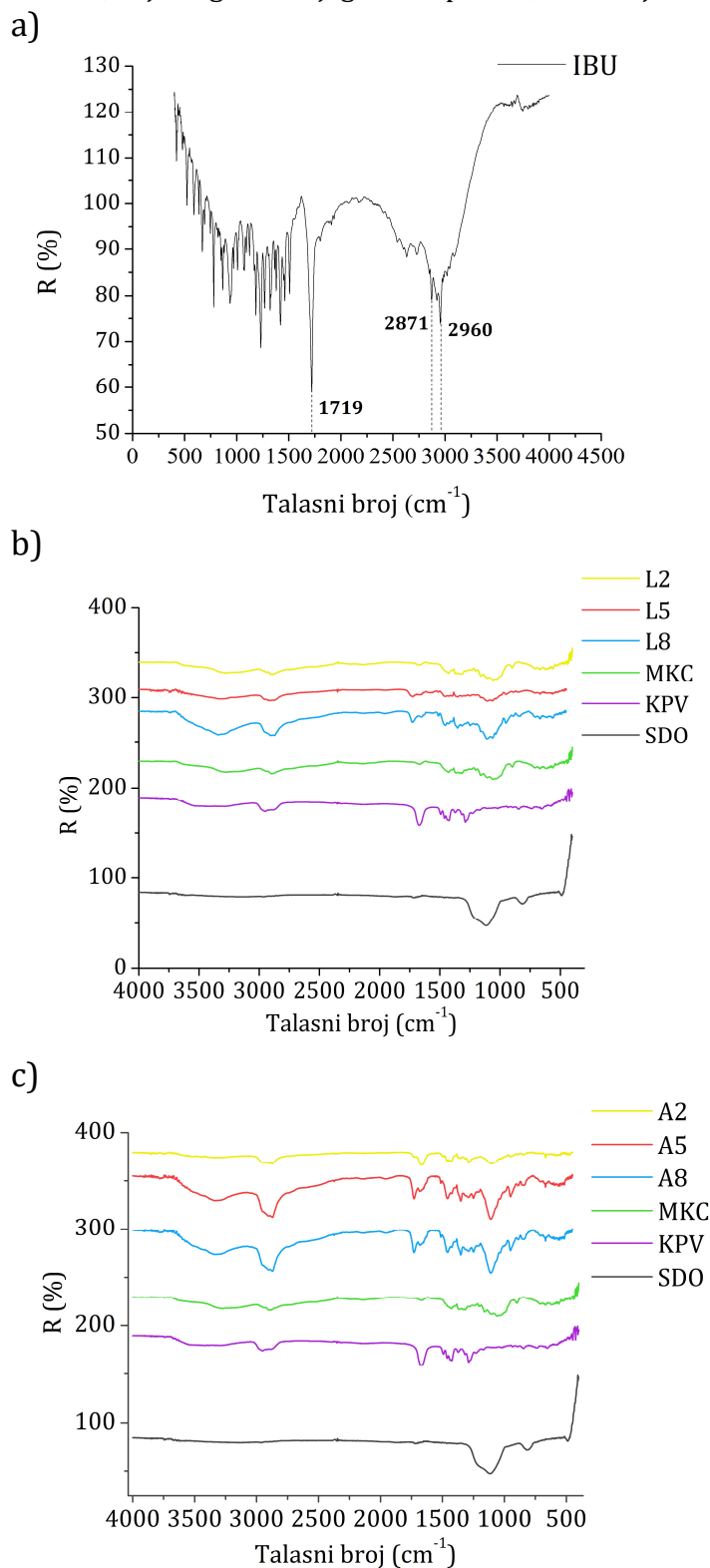
4.2.2. Karakterizacija višečestičnih sistema

4.2.2.1. Karakterizacija čvrstog stanja

Infracrvena spektroskopija difuzno reflektovanih zraka sa Furijeovom transformacijom

Dobijeni DRIFT spektri odabranih tečno-čvrstih VČS prikazani su na Slici 19. Detaljnije je ispitan region $4000\text{--}2500\text{ cm}^{-1}$, zbog karakterističnih apsorpcionih traka, usled prisustva O-H grupa u ispitivanim uzorcima. U regionu $2800\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$ uočene su C-H trake istežanja u slučaju IBU (Slika 19a). Ove trake su takođe uočene i u slučaju ispitivanih tečno-čvrstih VČS i nije došlo do njihovih promena (Slike 19b–19c). Vibracija istežanja C=O veza, uočena u slučaju IBU (1719 cm^{-1}), pomena je na višu frekvenciju u slučaju ispitivanih uzoraka ($1735,7\text{ cm}^{-1}$ sa ramenom na $1711,6\text{ cm}^{-1}$), pri čemu je njen intenzitet bio veoma smanjen. U slučaju uzoraka L2 i A2, karakteristična apsorpciona traka OH-grupe bila je manje izražena u poređenju sa spektrom IBU. Može se pretpostaviti da je visok sadržaj KPV doveo do interakcije IBU-KPV i formiranja vodonične veze, što su opisali Sekizaki i saradnici (1995). Osim apsorpcionih traka karakterističnih za IBU, u uzorcima VČS primećene su i trake specifične za ekscipijense. U slučaju svih ispitivanih tečno-čvrstih VČS uočena je karakteristična apsorpciona traka na 3300

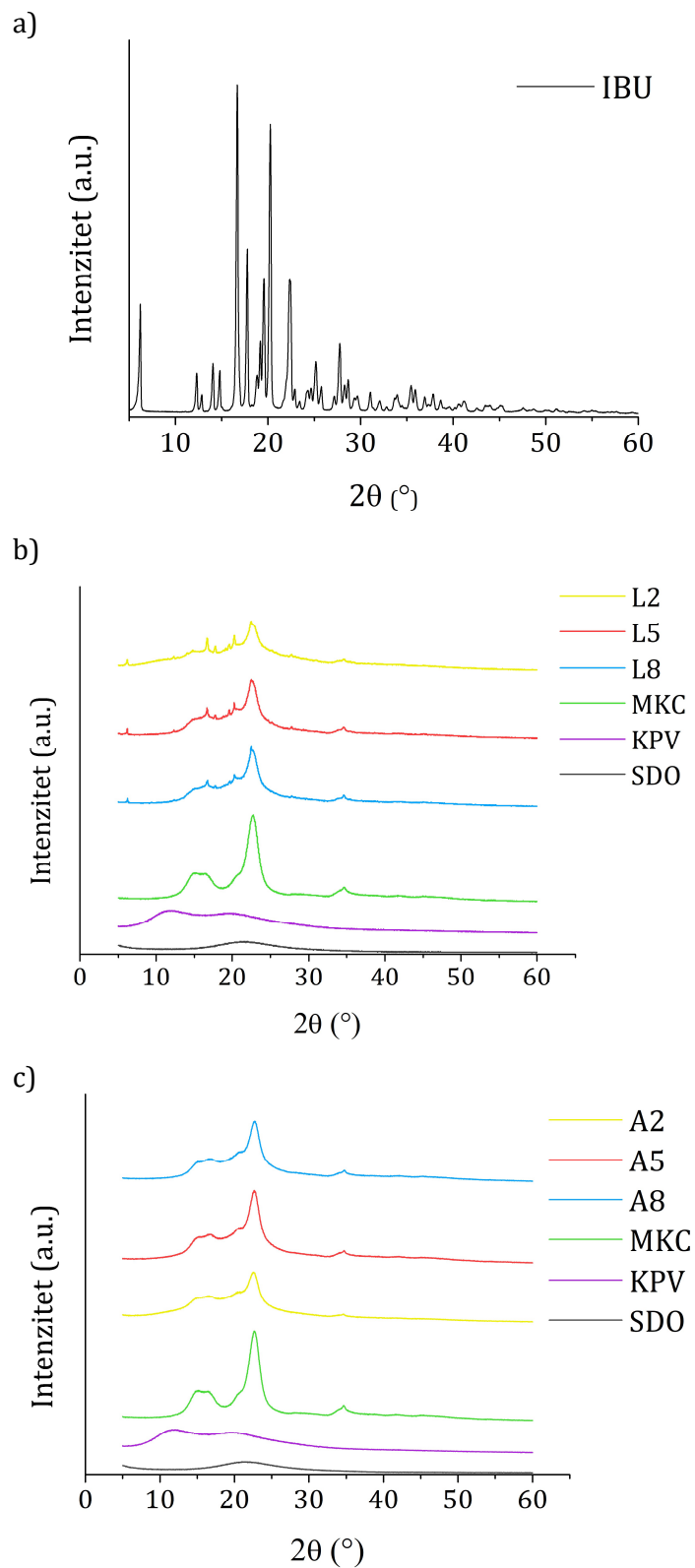
cm^{-1} , koja se može pripisati MKC i ova traka bila je vidljiva u njenom spektru. U slučaju VČS izrađenih sa krosprovidonom (L2 i A2), primećena je apsorpciona traka na 1670 cm^{-1} , takođe vidljiva u spektru krosprovidona i pripisana njegovoj karbonilnoj grupi. Uzorci L8 i A8 sadržali su SDO i karakteristična traka, koja odgovara njegovom spektru, uočena je na 1107 cm^{-1} .



Slika 19. DRIFT spektri ispitivanih uzoraka: a) ibuprofen, b) L2, L5, L8 uzorci i polazni materijali, c) A2, A5, A8 uzorci i polazni materijali

Difrakcija X-zraka na prašku

Spektri dobijeni ispitivanjem difrakcije X-zraka su prikazani na Slici 20.



Slika 20. XRPD spektri ispitivanih uzoraka: a) ibuprofen, b) L2, L5, L8 uzorci i polazni materijali, c) A2, A5, A8 uzorci i polazni materijali

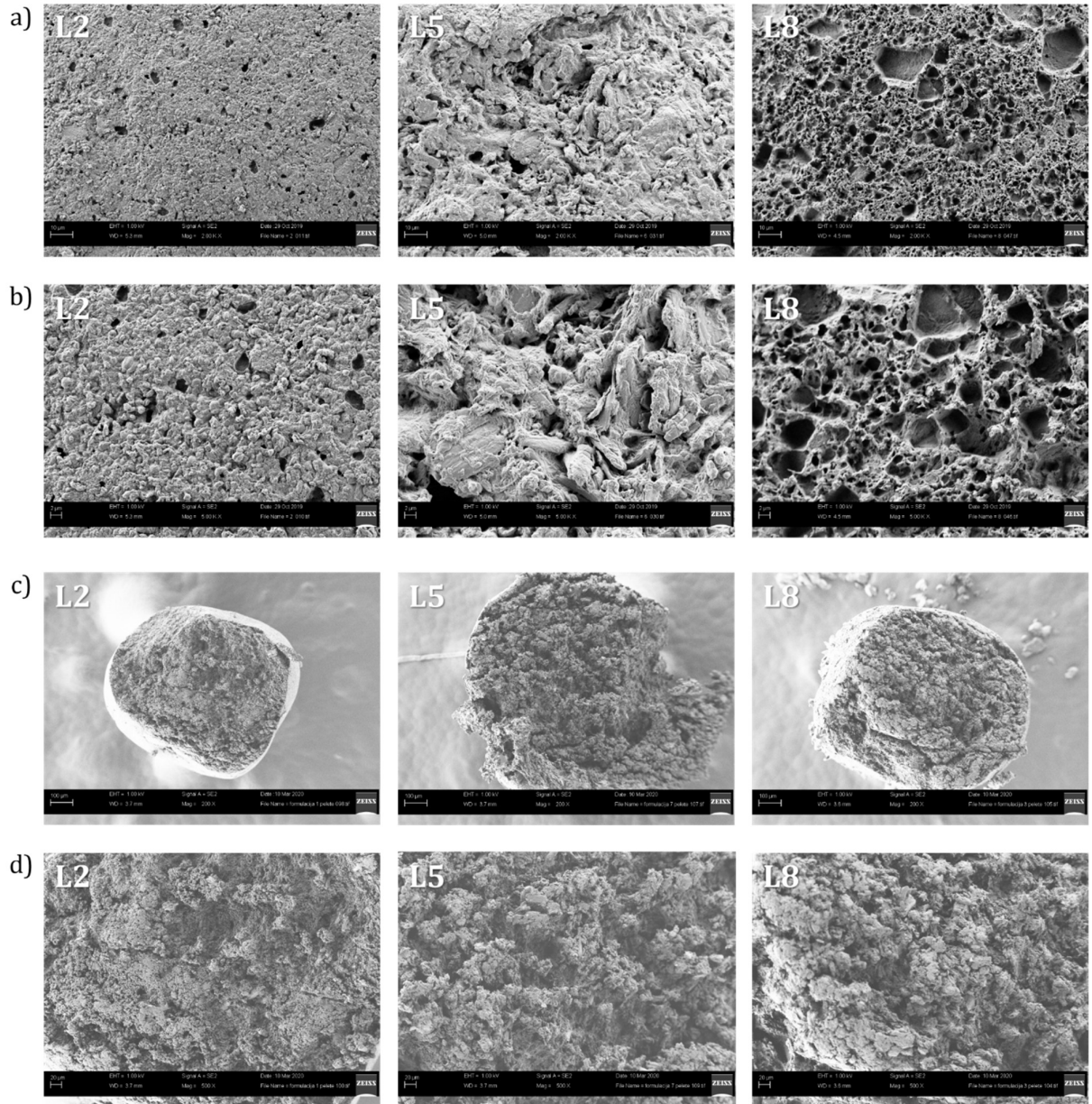
Karakteristični difrakcioni pikovi IBU uočeni su na $2^\circ\theta$: 6,02, 12,22, 13,86, 14,60, 16,54, 17,60, 18,80, 19,32, 20,06 i 22,24 (Slika 20a), što je u skladu sa navodima iz literature (Soares i Carniero, 2014). U slučaju ispitivanih tečno-čvrstih VČS difrakcioni pikovi IBU bili su širi i manje intenzivni u poređenju sa čistim ibuprofenom, što ukazuje na manji udeo kristalne faze. Ovo je posebno bilo izraženo u slučaju uzoraka A2, A5 i A8. Može se pretpostaviti da je ibuprofen, rastvoren u PEG 400 i inkorporiran u tečno-čvrste sisteme, bio prisutan u amorfnom stanju (Slike 20b i 20c). U slučaju uzoraka L-serije, difrakcioni pikovi bili su izraženiji, što se može pripisati rekristalizaciji IBU tokom faze sušenja VČS, što su opisali Doreth i saradnici (2016). Međutim, u slučaju uzoraka L2, L5 i L8 difrakcioni pikovi bili su širi i smanjenog intenziteta u poređenju sa čistim ibuprofenom, te se može pretpostaviti da je IBU bio delimično amorfan. Manje izražena kristalna struktura model aktivne supstance opisana je i u literaturi, u slučaju tečno-čvrstih smeša (Singh i sar, 2012; Vranikova i sar, 2020), kao i tečno-čvrstih peleta (Lam i sar, 2020).

4.2.2.2. Skenirajuća elektronska mikroskopija

Kako bi se procenila morfologija površine tečno-čvrstih peleta i distribucija tečne faze, razmatrane su SEM mikrografije odabranih uzoraka L-serije i analizirane razlike između njih. Odabrane mikrografije su prikazane na Slici 21. Ispitivani VČS su imali sferni oblik i različitu morfologiju površine. U slučaju uzorka L2, površina je bila glatka i kompaktna. Uočene pore su bile sitnije i prisutne u manjoj meri u poređenju sa uzorcima L5 i L8, kako na površini VČS, tako i na površini poprečnog preseka. Ovo može biti pripisano visokom udelu krosprovidona, koji je doprineo poboljšanom vezivanju čestica tokom sferonizacije i povećanju gustine uzorka L2. Pezzini i saradnici (2016) su takođe objavili da je veći udeo krosprovidona u tečno-čvrstim VČS izrađenim ekstruzijom/sferonizacijom doveo do smanjenja prečnika i zapremine pora. Uzorci L5 i L8 su pokazali porozniju strukturu, posebno izraženu na površini VČS. Ova zapažanja su u skladu sa rezultatima koje su objavili Chamsai i Sriamornsak (2013), koji su primetili da dodatak hidrofilnih rastvarača, kao što je PEG 400, povećava porozitet peleta sa MKC. Javadzadeh i saradnici (2009) opisali su da veći udeo neisparljive tečne faze u formulaciji može prekriti kontaktnu površinu čestica i onemogućiti međučestično vezivanje.

Površina uzorka L8, koji sadrži SDKS, bila je sunderasta, prekrivena velikim brojem krupnih pora. Silicijum dioksid je opisan kao pogodno sredstvo za oblaganje u tečno-čvrstim formulacijama zbog svoje visoke specifične površine od približno $220 \text{ m}^2/\text{g}$, u poređenju sa približno $3 \text{ m}^2/\text{g}$ za KPV (Buhler, 2008; Evonik Industries, 2015), što rezultira visokim kapacitetom apsorpcije tečne faze.

Izgled površine poprečnih preseka uzoraka L-serije takođe je ukazao na razlike u njihovim svojstvima, kao što je prikazano na Slici 21. Uzorak L5 je bio mek i bilo je teško dobiti precizan presek čestice, bez oštećenja njene strukture, što se uočava na Slici 21c. Slaba mehanička svojstva VČS mogu se pripisati visokom udelu tečne faze i niskom apsorpcionom potencijalu krosprovidona, koji je korišćen kao sredstvo za oblaganje. Na površini poprečnih preseka uzoraka L5 i L8 mogu se uočiti regioni sa tečnom fazom, što može biti povezano sa nižim kapacitetom apsorpcije tečne faze. Ovo je posebno izraženo u slučaju uzorka L5, koji je sadržao KPV sa nižom specifičnom površinom i nižim kapacitetom apsorpcije tečne faze.



Slika 21. SEM mikrografije koje prikazuju morfologiju odabranih uzoraka L-serije: a) površina (uvećanje 2000 puta), b) površina (uvećanje 5000 puta), c) površina poprečnog preseka (uvećanje 2000 puta), d) površina poprečnog preseka (uvećanje 5000 puta)

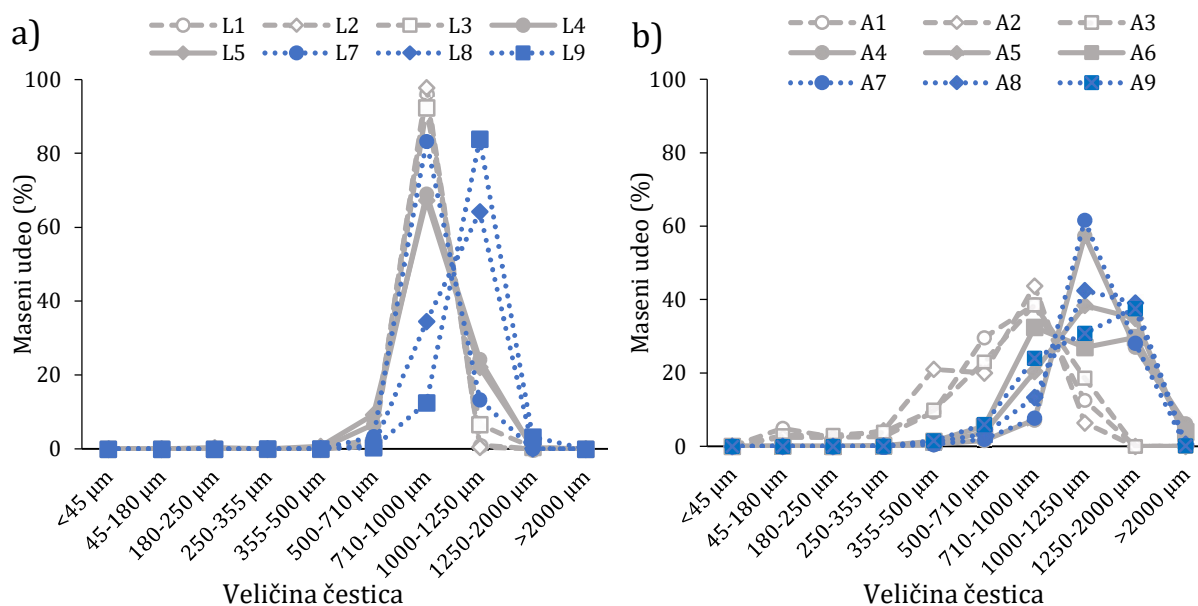
4.2.2.3. Raspodela veličine čestica

Sitana analiza

Rezultati raspodele veličine čestica ispitivanih uzoraka L- i A-serije, dobijeni sitanom analizom, prikazani su na Slici 22. VČS L-serije, tj. tečno-čvrsti VČS obrađeni ekstruzijom/sferonizacijom, pokazali su uglavnom unimodalnu raspodelu veličine čestica, sa izraženim pikom. Kombinovanje tehnologije tečno-čvrstih smeša sa ekstruzijom/sferonizacijom uvedeno je zbog prednosti kao što su postizanje ujednačene veličine i oblika čestica i pospešena brzina rastvaranja aktivne supstance iz preparata. Uska raspodela veličine čestica u slučaju tečno-čvrstih smeša koje su ekstrudovane/sferonizovane opisana je za tečno-čvrste pelete (Fonseca i sar, 2020). De Espindola i saradnici (2019) takođe su utvrdili da su tečno-čvrste pelete pokazale ujednačeniju raspodelu veličine čestica u poređenju sa konvencionalnim peletama izrađenim ekstruzijom/sferonizacijom. U ovom istraživanju, prosejavanje sprovedeno u drugoj fazi doprinelo je uskoj raspodeli veličine čestica. Uzorci sa visokim udelom KPV pokazali su izuzetno usku raspodelu veličine čestica (L1: 96,2% čestica u opsegu 710–1000 μm ; L2: 97,7% čestica u opsegu 710–1000 μm ; L3: 92,3% čestica u opsegu 710–1000 μm). Dobijena uska raspodela veličine čestica je pogodna za dalju obradu uzoraka i postizanje ujednačenosti sadržaja aktivne supstance tokom punjenja preparata u kapsule (Lam i sar, 2020).

Dobijeni rezultati ukazali su da sastav uzorka utiče na raspodelu veličine čestica (Slika 22). U slučaju uzoraka L1–L3, uočeno je da je više od 80% čestica bilo u opsegu veličine 710–1000 μm , što ukazuje na veoma usku raspodelu veličine čestica. Udeo tečne faze nije uticao na raspodelu veličine čestica u slučaju uzoraka sa KPV. Sa druge strane, u slučaju uzoraka L8 i L9, koji su izrađeni sa SDO, većina čestica bila je u opsegu veličina 1000–1250 μm , odnosno veća u poređenju sa ostalim uzorcima L-serije. Ovo se može pripisati izraženoj aglomeraciji čestica pri visokom udelu tečne faze. Maseni udeo najzastupljenije frakcije veličine čestica u slučaju uzoraka L4 i L5 bio je manji u poređenju sa uzorcima L1–L3. Manje izražen pik bio je praćen ulevo zakrivljenom raspodelom veličine čestica, što ukazuje na manje ujednačenu raspodelu veličine čestica i umerenu aglomeraciju čestica.

U slučaju uzoraka A-serije, raspodela veličine čestica bila je šira u poređenju sa uzorcima L-serije. Najveći udeo mase uzorka nalazio se u dva do tri opsega veličine čestica, od kojih je svaki sadržao više od 25% mase uzorka, za razliku od uzoraka L-serije (Slika 22b). Uzorci A1–A3 pokazali su najveći udeo čestica u opsegu veličina 710–1000 μm , odnosno najveći udeo čestica bio je sitniji u poređenju sa ostalim uzorcima. Ovo se može pripisati visokom udelu KPV u ovim uzorcima (31,25–35,71%), koji ima veliki udeo sitnih čestica, odnosno ne više od 10% čestica većih od 100 μm i ne više od 30% čestica većih od 50 μm (BASF, 2019). Pretpostavlja se da ove čestice nisu potpuno granulisane. Uzorci A4 i A7 pokazali su raspodelu veličine čestica blisku normalnoj, sa najvećim udelom čestica (približno 60% čestica) u opsegu veličine čestica 1000–1250 μm . Dalje povećanje udela tečne faze dovelo je do šire raspodele veličine čestica (uzorci A5, A8 i A9). Ovo je ukazivalo da je uticaj visokog udela tečne faze bio izraženiji kod uzoraka A-serije u odnosu na VČS L-serije i da udeo tečne faze treba pažljivo optimizovati.



Slika 22. Raspedela veličine čestica ispitivanih uzoraka, dobijena sitanom analizom: a) uzorci L-serije, b) uzorci A-serije

Slikanje modifikovanim skenerom

Merenja veličine i oblika čestica za uzorke L-serije vršena su korišćenjem modifikovanog skenera. Zbog ograničenja metode, merenje manjih čestica uzoraka A-serije nije bilo izvodljivo. Dobijeni rezultati su predstavljeni kao srednje vrednosti Feretovog prečnika i Span-a, na osnovu podataka o numeričkoj raspodeli veličine čestica (Tabela 14).

Vrsta sredstva za oblaganje uticala je na veličinu čestica uzoraka L-serije i uzorci koji su sadržali SDO pokazali su veće vrednosti srednjeg Feretovog prečnika (Tabela 14). Ovo je bilo u skladu sa rezultatima sitane analize, gde su najzastupljenije frakcije uzoraka L8 i L9 bile u opsegu veličina 1000–1250 μm . Srednje vrednosti Feretovog prečnika bile su niže u slučaju VČS koji su sadržali KPV (L1–L5) u poređenju sa uzorcima koji su sadržali SDO (L7–L9), posebno u slučaju većeg udela tečne faze. Ovi rezultati ukazuju da je KPV omogućio jače međučestično vezivanje, što je dovelo do kompaktne strukture uzoraka L-serije, što je takođe primećeno na SEM mikrofografijama (Slika 21).

VČS izrađeni sa visokim udelom KPV pokazali su veoma usku raspodelu veličine čestica, sa vrednostima Span-a 0,25–0,28, što je bilo uporedivo sa rezultatima sitane analize. Generalno, povećanje udela tečne faze dovelo je do šire raspodele veličine čestica. Može se pretpostaviti da je tečna faza pospešila elastična svojstva ekstrudata, zbog čega je sferonizacija bila otežana. Ovakav fenomen uočili su i Thommes i Kleinebudde (2008). De Espindola i saradnici (2019) su takođe izvestili da je dodavanje tečne faze u masu za ekstruziju dovelo do manje plastičnosti u poređenju sa konvencionalnom smešom, pripremljenom bez tečne faze. U poređenju sa rezultatima sitane analize, uzorci L4, L5 i L9 pokazali su širu raspodelu veličine čestica, zbog veoma velikog udela tečne faze.

Slikanje modifikovanim skenerom je takođe omogućilo procenu oblika VČS. Svi uzorci L-serije pokazali su visoke vrednosti odnosa dimenzija čestica (0,87–0,93), što je prikazano u Tabeli 14. Visoke vrednosti odnosa dimenzija čestica i sferni oblik tečno-čvrstih VČS takođe su opisale druge istraživačke grupe (Chamsai i Sriamornsak, 2013; Espindola i sar, 2019; Fonseca i sar, 2020; Pezzini i sar, 2016). Chamsai i Sriamornsak (2013) opisali su oblik VČS najbliži sfernom i najveće vrednosti odnosa dimenzija čestica, u rasponu od 0,93 do 0,97. Navedeni istraživači su pretpostavili da je dodavanje do 20% tečne faze pospešilo proces sferonizacije i

omogućilo dobijanje sfernijih peleta. U slučaju tečno-čvrstih VČS koje su izradili De Espindola i saradnici (2019), vrednosti odnosa dimenzija čestica bile su uporedive sa rezultatima dobijenim u ovoj studiji, u rasponu od 0,87 do 0,93. Slične rezultate saopštili su i Fonseca i saradnici (2020) i Pezzini i saradnici (2016), koji su izradili tečno-čvrste VČS koji su sadržali 24,7–31,1% PEG-a 400 i imali vrednosti odnosa dimenzija čestica VČS u rasponu od 0,89 do 0,94.

Uočeno je da povećanje udela tečne faze, generalno, dovodi do više izraženog sfernog oblika i većih vrednosti odnosa dimenzija čestica. Razlika je posebno naglašena u slučaju uzoraka L1–L3, u poređenju sa uzorcima sa većim udelom tečne faze. U slučaju VČS koji su sadržali KPV, veće čestice pokazale su manji odnos dimenzija čestica i manje sferni oblik. Kleinebudde i saradnici (1995) preporučili su vrednost odnosa dimenzija čestica iznad 0,83, da bi se obezbedio prihvatljiv oblik peleta i pogodnost za dalju obradu, dok su Chopra i saradnici (2002) izvestili da pelete sa odnosom dimenzija čestica većim od 0,83 omogućavaju ponovljivo punjenje kapsula. Svi izrađeni VČS L-serije pokazali su zadovoljavajuće rezultate oblika čestica u pogledu navedenih zahteva.

Tabela 14. Karakteristike uzoraka L-serije^a

Uzorak/ Svojstvo	L1	L2	L3	L4	L5	L7	L8	L9
srednji Feretov prečnik (μm)	912,2 (89,3)	945,0 (96,6)	924,2 (109,5)	928,3 (135,6)	886,6 (140,3)	941,6 (127,0)	1040,7 (131,3)	1103,0 (153,8)
Span	0,25	0,27	0,28	0,38	0,39	0,35	0,31	0,34
AR	0,89 (0,08)	0,87 (0,09)	0,89 (0,08)	0,90 (0,07)	0,91 (0,06)	0,90 (0,07)	0,93 (0,05)	0,92 (0,06)
ρ_b (g/ml)	0,64 (0,02)	0,70 (0,02)	0,64 (0,01)	0,61 (0,01)	0,64 (0,01)	0,70 (0,02)	0,65 (0,02)	0,62 (0,02)
ρ_t (g/ml)	0,68 (0,02)	0,72 (0,02)	0,66 (0,02)	0,64 (0,02)	0,68 (0,01)	0,72 (0,02)	0,70 (0,02)	0,69 (0,00)
CI (%)	5,3 (0,5)	2,5 (0,1)	3,0 (0,7)	3,3 (1,3)	5,9 (0,0)	2,3 (0,2)	7,4 (0,1)	10,2 (2,3)
I_e	0,08 (0,01)	0,03 (0,00)	0,05 (0,01)	0,05 (0,02)	0,09 (0,00)	0,04 (0,00)	0,12 (0,01)	0,16 (0,04)
HR	1,06 (0,01)	1,03 (0,00)	1,03 (0,01)	1,03 (0,01)	1,06 (0,00)	1,03 (0,00)	1,08 (0,00)	1,11 (0,03)
f' (g/s)	5,1 (0,5)	5,9 (0,4)	6,2 (0,2)	6,9 (0,3)	6,0 (0,5)	6,5 (0,4)	5,6 (0,1)	4,6 (0,3)
α (°)	35,0 (3,5)	35,0 (2,1)	30,5 (1,4)	35,5 (1,4)	41,1 (1,4)	32,3 (0,7)	33,5 (3,4)	42,8 (2,4)
MC (%)	7,20	10,11	3,42	2,88	3,03	2,22	3,09	2,68
Pf (%)	0,00	0,02	0,00	0,15	0,33	0,00	0,17	0,04
I_θ	0,090	0,135	0,038	0,008	0,007	0,018	0,006	0,016

^aRezultati su predstavljeni kao srednja vrednost i standardna devijacija navedena u zagradi.

Tabela 15. Karakteristike uzoraka A-serije^a

Uzorak/ Svojstvo	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8	A9
ρ_b (g/ml)	0,18 (0,00)	0,19 (0,00)	0,21 (0,01)	0,31 (0,01)	0,38 (0,01)	0,44 (0,00)	0,38 (0,01)	0,36 (0,01)	0,45 (0,01)
ρ_t (g/ml)	0,22 (0,01)	0,23 (0,00)	0,25 (0,00)	0,38 (0,01)	0,46 (0,01)	0,52 (0,02)	0,49 (0,01)	0,46 (0,01)	0,55 (0,01)
CI (%)	19,9 (1,5)	15,8 (0,2)	12,6 (1,9)	19,6 (1,3)	17,8 (0,4)	15,9 (2,1)	22,7 (0,0)	20,9 (1,8)	18,3 (0,9)
I_e	1,08 (0,05)	0,82 (0,03)	0,67 (0,09)	0,64 (0,06)	0,48 (0,01)	0,36 (0,05)	0,61 (0,01)	0,57 (0,06)	0,41 (0,03)
HR	1,25 (0,02)	1,19 (0,00)	1,16 (0,02)	1,24 (0,02)	1,22 (0,01)	1,19 (0,03)	1,29 (0,00)	1,26 (0,03)	1,22 (0,01)
f' (g/s)	0,5 (0,0)	0,6 (0,1)	0,8 (0,1)	0,9 (0,1)	1,4 (0,1)	2,3 (0,3)	1,7 (0,3)	2,4 (0,0)	2,2 (0,3)
α (°)	41,8 (1,8)	45,4 (1,4)	40,6 (0,7)	44,9 (2,9)	44,8 (2,3)	44,1 (2,7)	42,7 (0,2)	43,0 (1,6)	44,7 (1,5)
MC (%)	3,82	3,57	3,39	2,49	2,39	2,50	2,19	2,32	2,20
Pf (%)	19,3	30,0	19,8	0,1	0,1	0,2	0,0	0,1	0,1
I_θ	0,002	0,003	0,002	0,002	0,001	0,001	0,003	0,002	0,001

^aRezultati su predstavljeni kao srednja vrednost i standardna devijacija navedena u zagradi.

4.2.2.4. Protočnost

Uzorci L-serije pokazali su i do 3 puta veće vrednosti nasipne i tapkane gustine u poređenju sa uzorcima A-serije, usled povećanja gustine tokom procesa sferonizacije, što je prikazano u Tabelama 14 i 15 ($p < 0,001$). Povećanje udela tečne faze dovelo je do većih vrednosti nasipne i tapkane gustine uzoraka A-serije, što se može pripisati poboljšanom vezivanju čestica. Uzorci A1–A3 ispoljili su najmanje vrednosti nasipne (0,18–0,22 g/ml) i tapkane gustine (0,22–0,25 g/ml), zbog visokog udela krosprovidona u smeši i izražene voluminoznosti uzoraka. Uzorci L-serije pokazali su nešto niže vrednosti nasipne i tapkane gustine u odnosu na tečno-čvrste pelete koje su ispitivali Fonseca i saradnici (2020) (nasipna gustina: 0,48–0,61 g/ml, tapkana gustina: 0,51–0,63 g/ml). Niža gustina opisana u literaturi može biti povezana sa manjim udelom inkorporirane tečne faze (24,7–31,1%) u poređenju sa uzorcima L-serije opisanih u ovom istraživanju (28,6–52,2%).

Protočnost je prepoznata kao jedno od najvažnijih svojstava tečno-čvrstih sistema i ispituje se korišćenjem različitih pristupa, kao što su Karov indeks/Hausnerov odnos, brzina proticanja kroz levak, nasipni ugao i ugao klizanja. Određivanje ugla klizanja se smatra efikasnijim i poželjnijim od drugih metoda, u pogledu procene protočnosti tečno-čvrstih sistema (El-Gizawy, 2007; Tiong i Elkordy, 2009). Međutim, ova metoda nije u širokoj upotrebi i obično se koristi ispitivanje Karovog indeksa, zbog jednostavne i standardizovane procedure opisane u Evropskoj farmakopeji (poglavlje 2.9.36).

Dobijeni rezultati protočnosti bili su u skladu sa trendovima uočenim za nasipnu i tapkanu gustinu: uzorci L-serije su pokazali veoma dobru protočnost, nezavisno od sastava uzoraka (Tabele 14 i 15) ($p < 0,0001$). Sferni oblik, veće čestice i veća gustina su prepoznati kao glavni razlozi za poboljšanu protočnost. Brzina proticanja kroz levak ispitivanih uzoraka L-serije kretala se od 6,0 do 9,5 g/s. Dobijeni rezultati bili su uporedivi sa rezultatima tečno-čvrstih peleta (od 5,57 do 8,88 g/s), koje su objavili Lam i saradnici (2019; 2020). U slučaju uzoraka A-serije, brzina proticanja kroz levak bila je niža, u rasponu od 0,5 do 2,4 g/s (Tabela 15) i može biti povezana sa izraženom lepljivošću i kohezivnošću uzoraka. Slične rezultate navode Aleksić i saradnici (2020) za tečno-čvrste smeše na bazi MKC kod kojih je brzina proticanja kroz levak bila u rasponu 1,21–1,47 g/s.

Karov indeks opisan je u literaturi kao jedan od pokazatelja protočnosti i kritično svojstvo kvaliteta izrađenih tečno-čvrstih sistema (dos Santos Fonseca i sar, 2020). Izračunate vrednosti Karovog indeksa bile su 2,5–10,2%, za uzorke L-serije i 12,6–22,7%, za uzorke A-serije (Tabele 14 i 15). Utvrđeno je da su uzorci L-serije imali povoljnija svojstva od uzoraka A-serije ($p < 0,0001$). U pogledu klasifikacije protočnosti opisane u Evropskoj farmakopeji, protočnost VČS L-serije bila je odlična (Karov indeks niži od 11%), dok su uzorci A-serije uglavnom pokazivali umerenu do prihvatljivu protočnost. Uzorci koji su sadržali SDO, generalno su pokazali veće vrednosti Karovog indeksa i slabiju protočnost u poređenju sa uzorcima izrađenim sa KPV. Tečno-čvrste smeše sa MKC, koje su istraživali Aleksić i saradnici (2020), pokazale su veće vrednosti Karovog indeksa, koje su bile u rasponu od 22,5 do 30,7%. I druge istraživačke grupe opisale su niske vrednosti Karovog indeksa za tečno-čvrste pelete: u radu Fonseca i saradnika (2020), Karov indeks bio je u rasponu od 2,99 do 6,38%, dok je u studiji De Espindola i saradnika (2019) iznosio 2,37–3,39%. Lam i saradnici (2019; 2020) navode vrednosti Karovog indeksa tečno-čvrstih peleta u opsegu 3,18–12,73%. Rezultati ovog istraživanja bili su u skladu sa podacima navedenim u literaturi.

Veći udeo tečne faze doveo je do manje brzine proticanja kroz levak i većih vrednosti Karovog indeksa, što ukazuje na slabiju protočnost. U slučaju uzoraka A-serije, trend je bio suprotan: povećanjem udela tečne faze brzina proticanja kroz levak se povećala, a Karov indeks smanjio, ukazujući na bolju protočnost. Veći udeo tečne faze tečno-čvrstih uzoraka obično dovodi do povećane kohezivnosti uzoraka, usled dodatka viskozne tečnosti, što dovodi

do smanjenja protočnosti uzorka (Aleksić i sar, 2020; Fonseca i sar, 2020; Tabboon i sar, 2022). Može se pretpostaviti da je u slučaju uzoraka A-serije, veća količina tečne faze pospešila vezivanje i aglomeraciju čestica, što se vidi na grafiku koji opisuje raspodelu veličine čestica (Slika 22). Dobijene veće čestice pokazale su povoljniju protočnost. Međutim, uprkos poboljšanoj protočnosti, veći udeo tečne faze bio je povezan sa širom raspodelom veličine čestica. Tečno-čvrsti sistemi sa MKC, na koju je adsorbovan PEG, a koji su opisani u literaturi, pokazivali su dobru protočnost (Karov indeks jednak 20%) pri faktoru opterećenja tečnošću od 0,168 (tj. sadržajem tečne faze od 21,9%) (Tiong i Elkordy, 2009). Generalno, niže vrednosti Karovog indeksa u ovom istraživanju takođe se mogu pripisati inkorporiranju većeg udela sredstva za oblaganje u formulaciji (do 35,71%), u poređenju sa 3,47%, u slučaju uzoraka tečno-čvrstih smeša koje su istraživali Tiong i Elkordy (2009).

Vrednosti nasipnog ugla uzoraka L-serije bile su niže (32,3–42,8°) u poređenju sa nasipnim uglom uzoraka A-serije (40,6–45,4°), što je prikazano u Tabelama 14 i 15 ($p < 0,001$). Povećanje udela tečne faze generalno je dovelo do povećanja nasipnog ugla. Međutim, razlika između nasipnog ugla VČS nije bila toliko izražena kao što je to bio slučaj za brzinu proticanja kroz levak ili Karov indeks. U pogledu klasifikacije protočnosti koja je opisana u Evropskoj farmakopeji, protočnost uzoraka L- i A-serije bila je klasifikovana kao dobra do prihvatljiva. Dobijeni rezultati ukazuju na donekle nepovoljnija protočna svojstva, u poređenju sa rezultatima određivanja Karovog indeksa i Hausnerovog odnosa. Tečno-čvrsti sistemi koje su izrađivali Aleksić i saradnici (2020) pokazali su niže vrednosti nasipnog ugla (26,9–35,4°), kao i tečno-čvrste pelete koje su ispitivali Lam i saradnici (2019; 2020), sa vrednostima nasipnog ugla u opsegu 23,51–31,02°. Ovi rezultati pripisani su nižem udelu tečne faze, do 30%. Aleksić i saradnici (2020) takođe su opisali nešto manju diskriminatornu moć nasipnog ugla u poređenju sa drugim metodama za određivanje protočnosti.

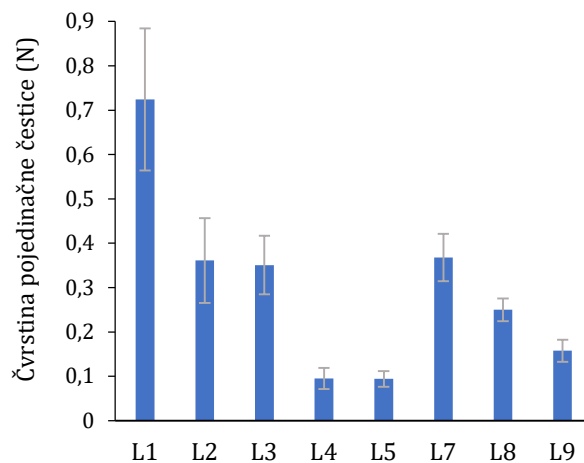
Izrada tečno-čvrstih sistema sa dobrom protočnošću predstavlja izazov. U literaturi je opisano da tečno-čvrsti sistemi sa MKC i faktorom opterećenja tečnosti do 0,25, što odgovara približno 20% tečne faze, pokazuju dobru protočnost i kompaktilnost (Aleksić i sar, 2020; Javadzadeh i sar, 2005). Izrađeni uzorci L-serije, koji su sadržali do 52,2% tečne faze, predstavljaju unapređenje, jer se može postići inkorporiranje veće doze aktivne supstance, pri čemu je očuvana dobra protočnost. Poboljšana protočnost uočena u slučaju uzoraka L-serije potvrđuje rezultate poboljšane protočnosti uzoraka izrađenih vlažnom granulacijom tečno-čvrstih sistema, pri čemu je voda korišćena kao rastvarač vezivnog sredstva, o čemu su izvestili Suliman i saradnici (2019). Pored toga, Javaheri i saradnici (2014) opisali su da je primena tehnologije tečno-čvrstih sistema u kombinaciji sa vlažnom granulacijom poboljšala protočnost uzoraka u poređenju sa konvencionalnim tečno-čvrstim sistemima i, posebno, smešom praškova. Ekstruzija/sferonizacija tečno-čvrstih sistema može se koristiti za prevazilaženje ograničene protočnosti, koja se navodi za uzorke tečno-čvrstih sistema (Khanfar i sar, 2013).

4.2.2.5. Sadržaj vlage

Sadržaj vlage uzoraka L-serije bio je u opsegu od 2,22 do 10,11%, dok je u slučaju uzoraka A-serije iznosio 2,19–3,82%, kao što je prikazano u Tabelama 14 i 15. Metoda izrade tečno-čvrstih VČS nije uticala na sadržaj vlage u velikoj meri ($p > 0,05$). Ispitivani uzorci VČS pokazali su nešto veći sadržaj vlage od početnih materijala, što se može pripisati higroskopskim svojstvima MKC i PEG 400. Uzorci L- i A-serije sa većim udelom KPV (L1–L3 i A1–A3) imali su veći sadržaj vlage u poređenju sa ostalim formulacijama, koje su imale znatno niži udeo KPV. Ovaj rezultat može se pripisati izraženoj higroskopsnosti KPV. Može se pretpostaviti da je veći sadržaj vlage doprineo nižoj protočnosti ovih uzoraka, zajedno sa manjim česticama KPV.

4.2.2.6. Čvrstina pojedinačne čestice

Rezultati ispitivanja čvrstine pojedinačne čestice pokazali su da su uzorci L1–L3 imaju najveću čvrstinu (0,350–0,724 N), što je prikazano na Slici 23. Ovi rezultati bili su u skladu sa kompaktnom strukturom ovih VČS uočenom na SEM mikrografijama. Uzorci L7–L9, koji su sadržali SDO, pokazali su veće vrednosti čvrstine (0,158–0,368 N) u poređenju sa odgovarajućim uzorcima L4–L5, izrađenim sa KPV (0,094–0,095 N) ($p < 0,0001$). Ovo je u skladu sa pretpostavkom da SDO predstavlja pogodnije sredstvo za oblaganje, zbog većeg kapaciteta apsorpcije tečne faze. Veći udeo tečne faze doveo je do manje čvrstine pojedinačne pelete, bez obzira na sastav uzoraka. Pretpostavlja se da je PEG 400, kao viskozna tečnost, otežao međučestično vezivanje i doveo do lošijih mehaničkih svojstava VČS.



Slika 23. Čvrstina pojedinačne čestice

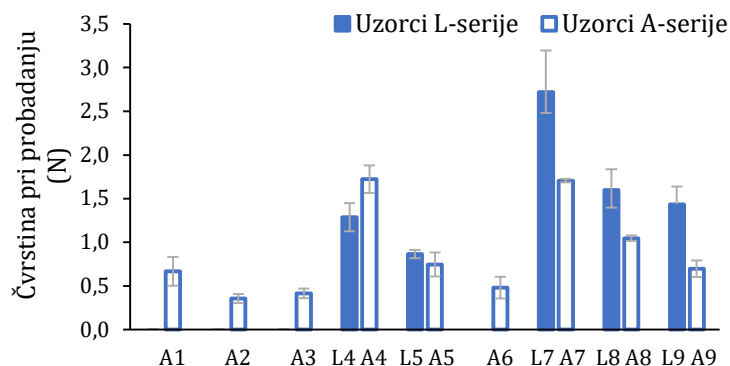
Tečno-čvrste pelete opisane su i okarakterisane u nekoliko istraživanja; međutim, ispitivanje njihovih mehaničkih svojstava je retko i navedeno je samo u pojedinim slučajevima, uprkos značaju ovog parametra za mogućnost dalje obrade VČS. Ispitivani uzorci mogu se uporediti sa tečno-čvrstim peletama koje su dobili Taghizadeh i saradnici (2021), ali su primenjene metode bile različite jer su navedeni autori koristili kompresivnu ploču i brzinu od 1 mm/min. Ove pelete pokazale su veću čvrstinu, što je bilo povezano sa manjom količinom tečne faze. Pored toga, određen broj autora je opisao izradu tečno-čvrstih peleta sa MKC i PEG i ispitivanje njihovih mehaničkih svojstava. Chamsai i Sriamornsak (2013) su izrađivali tečno-čvrste pelete na bazi MKC metodom ekstruzije/sferonizacije, korišćenjem različitih hidrofilnih tečnosti. Uočili su da pelete koje su sadržale PEG 400 imale su sferičnu strukturu i manju čvrstinu pojedinačne čestice, posebno kada je inkorporirana kroskarmeloza-natrijum. Opisana zapažanja takođe mogu biti relevantna za ovo istraživanje. Pored toga, vrednosti čvrstine pojedinačnih čestica iz literature bile su niže od 0,3 N u većini uzoraka (Chamsai i Sriamornsak, 2013). Ispitivani uzorci L-serije pokazali su veću čvrstinu pojedinačnih granula, uprkos relativno visokom udelu tečne faze (28,6–52,2%). Nicklasson i Alderborn (1999) izvestili su da su pelete izrađene sa mikrokristalnom celulozom postale mekše i podložnije deformaciji nakon dodavanja polietilenglikola 6000. Ova zapažanja su u skladu sa mehaničkim svojstvima uzorka L-serije opisanim u ovom radu.

4.2.2.7. Kompresija

Izrađeni VČS L- i A-serije nisu bili pogodni za kompresiju zbog visokog udela tečne faze. Kompresija pomoću simulatora kompakcije nije bila moguća, jer je dolazilo do istiskivanja tečne faze iz uzoraka i izražene lepljivosti. Kompresija je sprovedena na ekscentar tablet-mašini pri relativno niskim silama kompaksije. Uzorci L1–L3, koji su sadržali visok udeo krosprovidona, pokazali su elastično ponašanje i nije bilo moguće izraditi kompakte

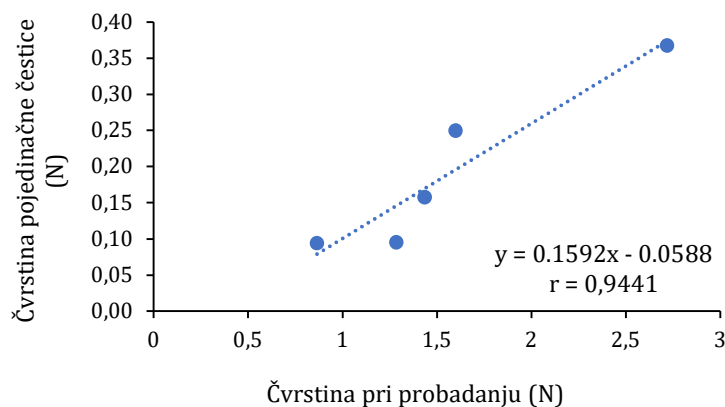
prihvatljivih osobina. Uzorak L3 je bio pogodan za dobijanje tableta, međutim, ovi kompakti su se raspali u pojedinačne čestice tokom skladištenja i bili su isključeni iz karakterizacije. Merenje čvrstine kompakata pomoću konvencionalnog uređaja za ispitivanje čvrstine nije bilo moguće, jer je čvrstina bila niža od 10 N, što predstavlja limit detekcije uređaja. Zbog toga je određena čvrstina pri probadanju pomoću univerzalnog elektromehaničkog uređaja za ispitivanje mehaničkih svojstava materijala. Bashaiwoldu i saradnici (2004) takođe su izvestili da su kompresijom peleta sa visokom čvrstinom pojedinačne čestice i niskim porozitetom dobijeni kompakti niže zatezne čvrstine.

Ispitivani kompakti imali su prilično niske vrednosti čvrstine pri probadanju, što se može objasniti velikim udelom tečne faze (Slika 24). Kompakti izrađeni od uzoraka L-serije pokazali su veću čvrstinu pri probadanju u poređenju sa odgovarajućim uzorcima A-serije. U poređenju sa ispitivanjem čvrstine pojedinačne čestice, kompakti izrađeni od uzoraka koji su sadržali SDO i niži udeo tečne faze (L7, A7) pokazali su najveće vrednosti čvrstine pri probadanju. Veći udeo tečne faze doveo je do smanjenja čvrstine pri probadanju. Može se pretpostaviti je da je veliki udeo tečne faze u uzorcima sprečio formiranje jakih međučestičnih veza, što je dovelo do previše mekih VČS i njihovih kompakata. Loša mehanička svojstva kompakata izrađenih od uzoraka sa većim udelom tečne faze opisana su i u literaturi (Aleksić i sar, 2020).



Slika 24. Čvrstina pri probadanju kompakata uzoraka L- i A-serije

U slučaju uzoraka, kod kojih je ispitana čvrstina pojedinačne čestice i čvrstina pri probadanju kompakata (uzorci L4–L9), uspostavljena je pozitivna linearna korelacija visokog stepena između dva mehanička parametra (koeficijent korelacije $r = 0,9441$), što je prikazano na Slici 25. Ovi rezultati ukazuju da se ispitivanje čvrstine pojedinačne čestice može koristiti za predviđanje mehaničkih svojstava kompakata.



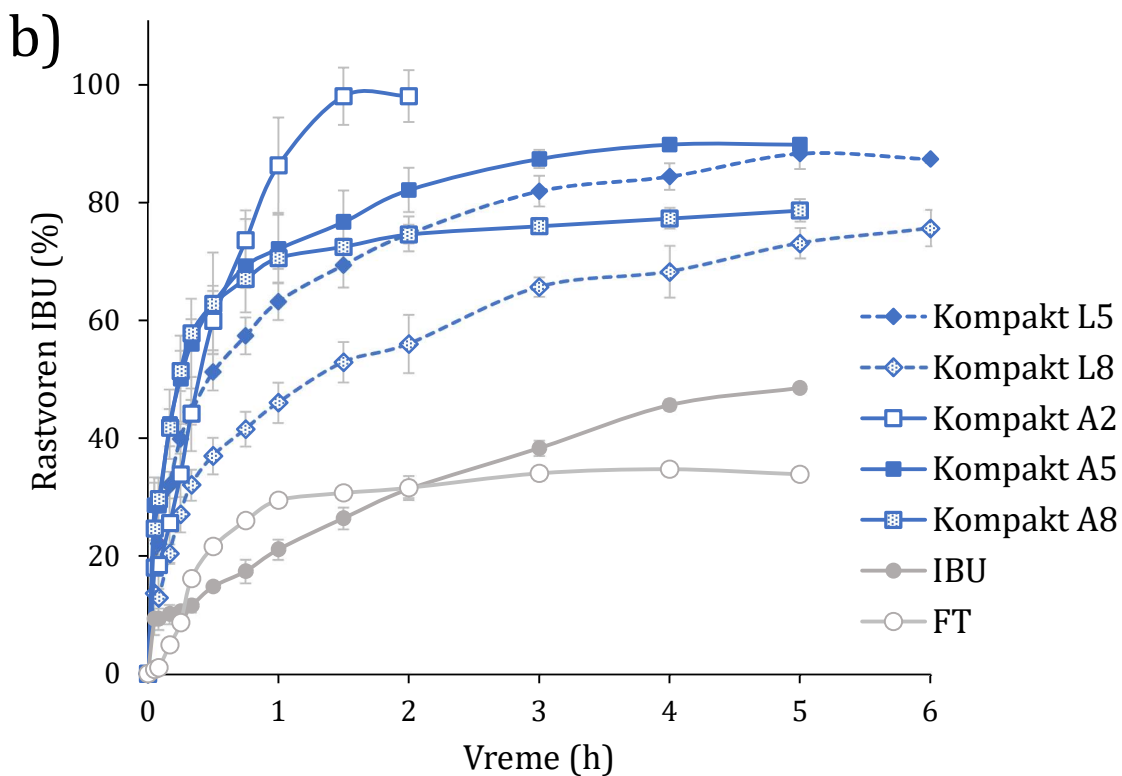
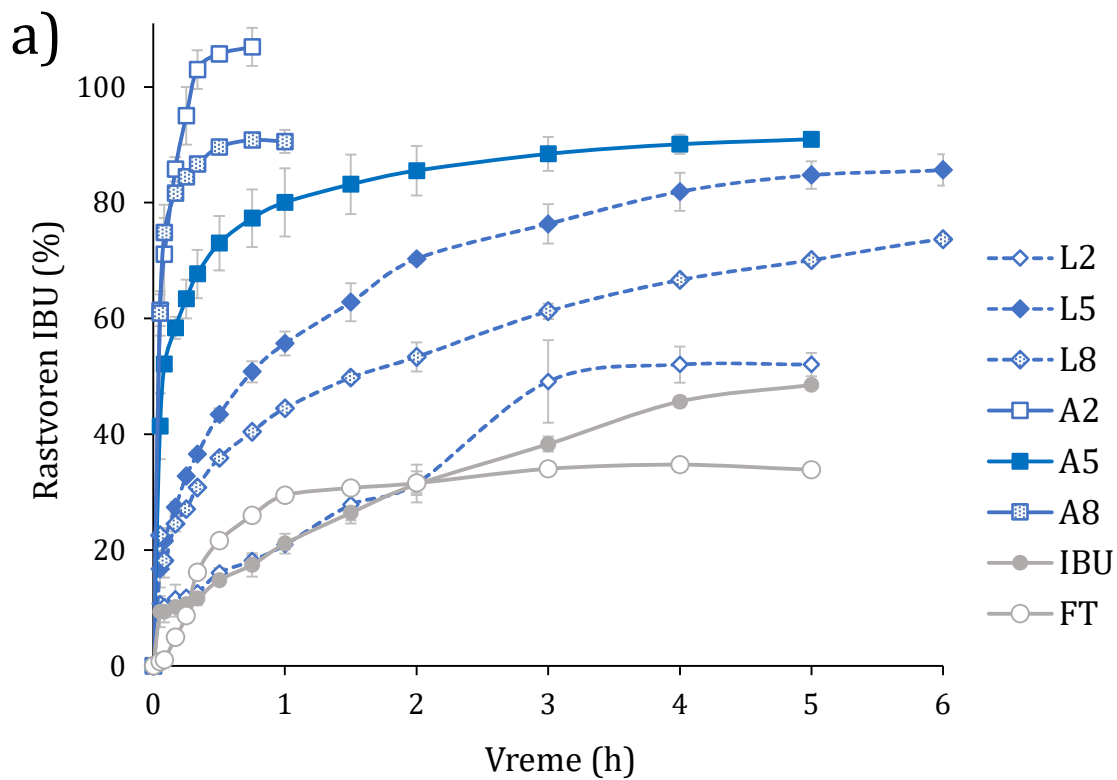
Slika 25. Uspostavljena linearna korelacija između čvrstine pojedinačne čestice i čvrstine pri probadanju kompakata

4.2.2.8. Brzina rastvaranja aktivne supstance

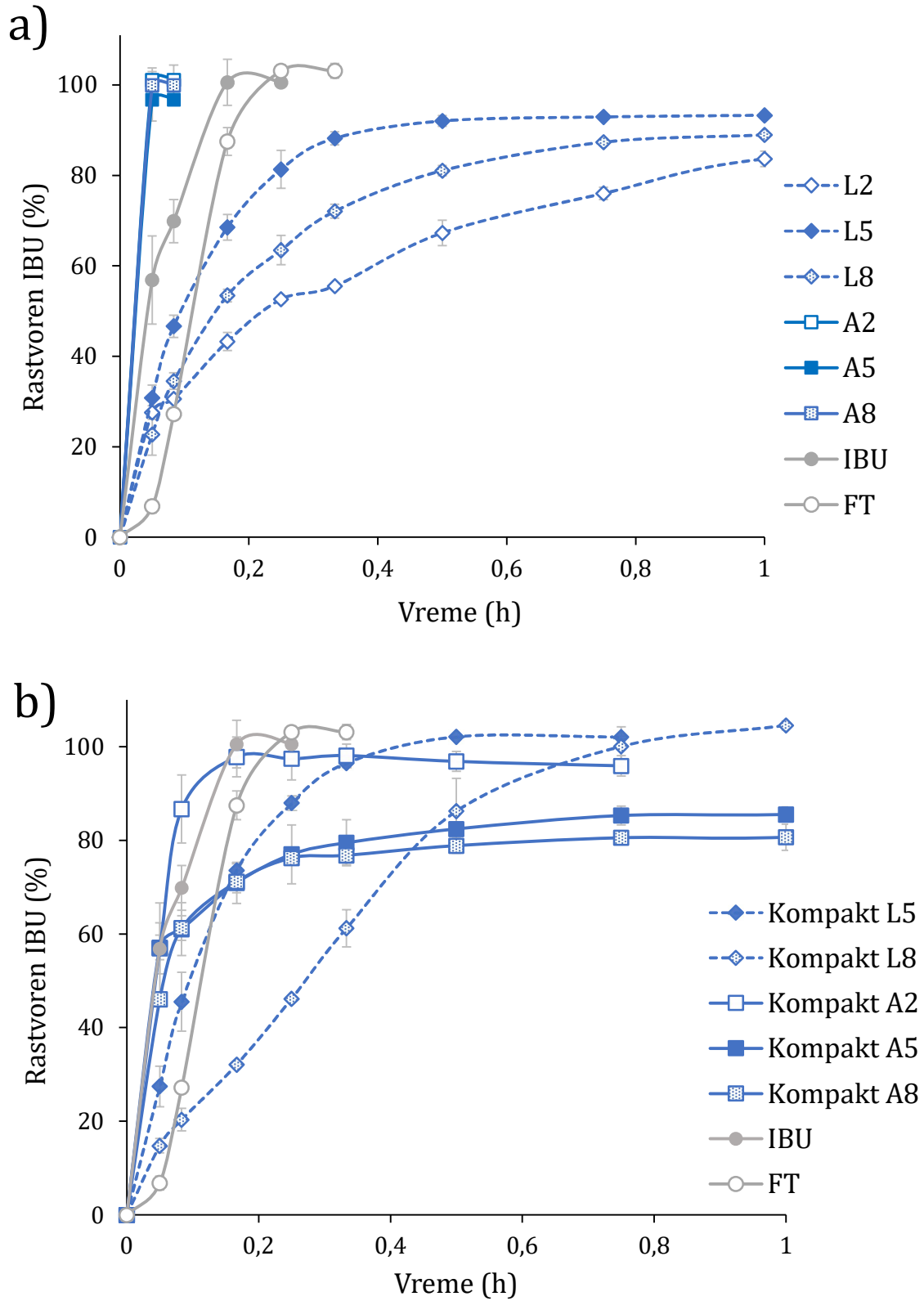
Rezultati ispitivanja brzine rastvaranja ibuprofena iz VČS prikazani su na Slikama 26 i 27. Ispitivani uzorci izrađeni korišćenjem tehnologije tečno-čvrstih smeša pokazali su znatno veću brzinu i stepen rastvorenog ibuprofena u medijumu pH 1,2 (0,1 M hlorovodonična kiselina) u poređenju sa model aktivnom supstancom i film-tabletama (Slika 26). Izuzetak je bio uzorak L2, koji je imao profil brzine rastvaranja uporediv sa model aktivnom supstancom. Dobijeni rezultati za film-tablete, koje su sadržale 200 mg ibuprofena, pripisani su slaboj rastvorljivosti aktivne supstance u 0,1 M hlorovodoničnoj kiselini ($< 0,04$ mg/ml) (Potthast i sar, 2005). Može se zaključiti da u slučaju komercijalnih film-tableta sa 200 mg ibuprofena nisu postignuti *sink* uslovi u 0,1 M hlorovodoničnoj kiselini, što je dovelo do nepotpunog rastvaranja aktivne supstance i dostizanja platoa na približno 30% rastvorenog ibuprofena. U slučaju uzorka L2, profil brzine rastvaranja nije bio poboljššan, uprkos visokom sadržaju KPV u uzorku. Ovo se može pripisati izraženijem povećanju gustine čestica tokom procesa sferonizacije usled velikog udela sitnih čestica, što je bilo uočeno na SEM mikrofografijama i na osnovu rezultata ispitivanja čvrstine pojedinačne čestice. Više od 80% inkorporiranog IBU rastvorilo se za 10 minuta u slučaju uzoraka A2 i A8, što ukazuje na veoma brzo rastvaranje lekovite supstance, dok se više od 80% inkorporiranog IBU iz uzorka A5 rastvorilo nakon 1 sata. Brzo rastvaranje IBU uočeno u 0,1 M hlorovodoničnoj kiselini, uprkos slaboj rastvorljivosti model aktivne supstance, ukazuje da tehnologija tečno-čvrstih sistema predstavlja obećavajući pristup za poboljšanje brzine rastvaranja nisko rastvorljive aktivne supstance. U slučaju kompakta VČS, uzorci A-serije pokazali su nešto sporije rastvaranje, dok je kod uzoraka L-serije kompakcija dovela do bržeg rastvaranja aktivne supstance iz kompakata. Može se pretpostaviti da je kompresija uzoraka L-serije dovela do oštećenja i lomljenja VČS, što je omogućilo lakše raspadanje, veću površinu VČS dostupnu za medijum i brže rastvaranje aktivne supstance.

Ispitivanje brzine rastvaranja takođe je sprovedeno u fosfatnom puferu, pH 6,8, u kom je rastvorljivost IBU 4,55 mg/ml (Levis i sar, 2003) (Slika 27). Generalno, uzorci L- i A-serije pokazali su brzo rastvaranje IBU iz uzoraka, pošto se 80% ili više inkorporiranog IBU rastvorilo za manje od 30 minuta. Kao i u slučaju ispitivanja u 0,1 M hlorovodoničnoj kiselini, uzorak L2 je pokazao sporije rastvaranje aktivne supstance. Veća brzina rastvaranja IBU postignuta je u slučaju uzoraka A-serije, koji su bili povoljniji u pogledu rastvaranja aktivne supstance od uzoraka L-serije. Profili brzine rastvaranja IBU iz čiste supstance i film-tableta bili su uporedivi sa profilima dobijenim iz uzoraka A-serije, s obzirom da se više od 85% IBU rastvorilo za 15 minuta. Potpuno rastvaranje aktivne supstance u slučaju uzoraka A-serije postignuto je za 3 minuta, bez obzira na njihov sastav. Povoljniji profili brzine rastvaranja mogu se pripisati smanjenom udelu kristalne faze i amorfnom stanju IBU u uzorcima A-serije, što se vidi na difraktogramima X-zraka (Slika 20). U slučaju uzoraka L-serije, brzina rastvaranja IBU iz kompakata bila je nešto veća od brzine rastvaranja iz VČS. U slučaju kompakata VČS A-serije, brzina rastvaranja IBU bila je nešto manja od brzine rastvaranja iz VČS i nije rastvorena kompletna količina inkorporiranog IBU. Ovakvo ponašanje je bilo uporedivo sa rezultatima ispitivanja brzine rastvaranja u 0,1 M hlorovodoničnoj kiselini.

Sastav i čvrstina uzoraka generalno su bili u vezi sa profilima brzine rastvaranja IBU iz uzoraka. Uzorak L2 pokazao je najveću čvrstinu pojedinačnih čestica, kao i najmanju brzinu i stepen rastvaranja ibuprofena. Uzorak L5 pokazao je najmanju čvrstinu pojedinačnih čestica i meku strukturu, kao i najbrže rastvaranje aktivne supstance. U slučaju kompakata A-serije, uzorak A2 pokazao je najmanju čvrstinu pri probadanju i najveću brzinu rastvaranja IBU, dok je kompakt uzorka A8 pokazao najveću čvrstinu pri probadanju i najsporiju kinetiku rastvaranja IBU. Dobijeni rezultati ukazuju da formulaciju tečno-čvrstih sistema treba pažljivo optimizovati, na osnovu podataka o protočnosti uzorka, mehaničkih svojstava kompakata i željenog profila brzine rastvaranja aktivne supstance.



Slika 26. Profil brzine rastvaranja ibuprofena iz ispitivanih uzoraka L- i A-serije, pri ispitivanju u hlorovodoničnoj kiselini: a) uzorci VČS b) kompakti VČS



Slika 27. Profil brzine rastvaranja ibuprofena iz ispitivanih uzoraka L- i A-serije, pri ispitivanju u fosfatnom puferu, pH 6,8: a) uzorci VČS b) kompakti VČS

4.2.3. Karakterizacija zasnovana na matematičkim pristupima

4.2.3.1. SeDeM ekspertski sistem

U slučaju uzoraka L- i A-serije, analiza zasnovana na SeDeM ekspertskom sistemu obuhvatala je razmatranje dvanaest ili jedanaest parametara, koji opisuju gustinu, kompresibilnost, protočnost, stabilnost i veličinu čestica. Odnos dimenzija čestica, koji se koristi za procenu oblika čestica, dodat je u slučaju uzoraka L-serije. Dobijene vrednosti faktora pogodnosti prikazane su u Tabeli 16.

Tabela 16. Vrednosti faktora pogodnosti i IPP-a ispitivanih uzoraka L- i A-serije, na osnovu SeDeM ekspertskog sistema^a

Uzorak	Gustina	Kompresibilnost	Protočnost	Stabilnost	Veličina čestica	Oblik čestica	IPP
L1	6,62	0,89	8,26	2,80	10,00	7,54	5,92
L2	7,13	0,50	8,51	0,00	10,00	7,24	5,71
L3	6,46	0,53	7,50	6,58	10,00	7,54	5,93
L4	6,24	0,55	7,53	7,12	7,03	7,86	5,48
L5	6,61	1,06	5,80	6,97	6,80	8,18	5,21
L7	7,10	0,51	8,95	7,78	9,55	7,86	6,44
L8	6,75	1,39	8,06	6,91	6,56	8,52	5,87
L9	6,65	0,90	5,72	7,32	8,90	8,18	5,54
A1	2,01	5,65	2,62	6,18	3,67		3,85
A2	2,10	4,39	2,28	6,43	2,71		3,28
A3	2,31	3,32	3,59	6,61	3,61		3,56
A4	3,46	4,00	2,40	7,51	5,60		4,07
A5	4,15	3,70	2,39	7,61	5,34	NP ^b	4,08
A6	4,77	3,13	3,04	7,50	5,20		4,18
A7	4,31	4,71	2,46	7,81	5,87		4,52
A8	4,12	4,38	2,84	7,68	5,39		4,40
A9	4,98	3,57	2,65	7,80	5,22		4,26

^aPrikazani rezultati su zasnovani na eksperimentalno dobijenim rezultatima (Tabele 14 i 15).

^bNP – nije primenljivo, oblik čestica uzoraka A-serije nije meren zbog ograničenja metode.

Gustina

Uzorci L-serije pokazali su veće vrednosti faktora pogodnosti *Gustina* u poređenju sa uzorcima A-serije (vrednosti faktora pogodnosti *Gustina* bile su 6,24–7,13 za L-uzorke i 2,01–4,98 za A-uzorke, što je prikazano u Tabeli 16). Uočena razlika pripisana je metodi izrade, odnosno procesu ekstruzije/sferonizacije, što je dovelo do veće gustine uzoraka L-serije. Veći udeo krospondona u uzorku doveo je do većih vrednosti faktora pogodnosti *Gustina*, što je u skladu sa nižim porozitetom ovih uzoraka, što se vidi na SEM mikrografijama (Slika 21). Najniže vrednosti parametara koji opisuju gustinu dobijene su za uzorke A1–A3, koji su sadržali visok udeo KPV i znatni udeo sitnih čestica, što se može videti na Slici 22. Povećanje udela tečne faze dovelo je u određenoj meri do povećanja gustine, usled izraženije agregacije čestica.

Kompresibilnost

Ispitivani uzorci L- i A-serije nisu bili pogodni za kompresiju, što je u vezi sa niskim vrednostima parametara koji opisuju kompresiju (vrednosti faktora pogodnosti *Kompresibilnost* 0,50–1,39 za L-uzorke i 3,13–5,65, za A-uzorke, što je prikazano u Tabeli 16). Ovo je bilo posebno izraženo u slučaju uzoraka L-serije, koji su pokazali nisku čvrstinu

kompakata nakon kompresije. Proces ekstruzije/sferonizacije je pogodan za dobijanje VČS sa glatkom površinom, što narušava međučestično vezivanje i čvrstinu kompakata. Pored toga, visok udeo tečne faze prouzrokovao je probleme prilikom kompresije i neprihvatljiva mehanička svojstva kompakata, odnosno čvrstinu kompakata ispod 10 N, što je limit detekcije uređaja za ispitivanje čvrstine. Uzorci koji su sadržali silicijum-dioksid bili su povoljniji za kompresiju u poređenju sa uzorcima koji su sadržali krosprovidon, pri istom udelu tečne faze. Ovo ukazuje da je silicijum-dioksid pokazao efikasniju apsorpciju tečne faze i da predstavlja pogodnije sredstvo za oblaganje. Nizak kapacitet apsorpcije krosprovidona opisan je u literaturi. Rezultati istraživanja Javadzadeh i saradnika (2009) su pokazali da je kod tečno-čvrstih formulacija sa krosprovidonom tečna faza ostala neapsorbovana, što je narušilo međučestično vezivanje.

Protočnost

Uzorci L-serije pokazali su dvostruko veće vrednosti faktora pogodnosti *Protočnost* u poređenju sa uzorcima A-serije (vrednosti faktora pogodnosti *Protočnost* bili su 5,72–8,95 za uzorke L-serije, u poređenju sa vrednostima 2,28–3,59 za uzorke A-serije) (Tabela 16). Ovo se pripisuje glatkoj površini i sfernom obliku uzoraka dobijenih ekstruzijom/sferonizacijom. Najveća razlika bila je primećena u slučaju brzine proticanja uzoraka kroz levak, te je ovaj parametar imao najveću diskriminatornu moć (vrednosti parametara radijusa bili su u opsegu 6,04–9,46 za uzorke L-serije i 0,49–2,39, za uzorke A-serije). U slučaju uzoraka L-serije, parametri koji opisuju protočnost su bili niži u slučaju uzoraka sa većim udelom tečne faze, što se može pripisati široj raspodeli veličine čestica i izraženijoj adhezivnosti ovih uzoraka. Uzorci koji su sadržali silicijum-dioksid pokazali su povoljnije faktore pogodnosti *Protočnost*, što je ukazivalo na povoljniju apsorpciju i funkcionalnost silicijum-dioksida kao sredstva za oblaganje, shodno parametrima koji opisuju gustinu.

Veličina čestica

Uzorci L-serije pokazali su ujednačenu raspodelu veličine čestica i niski udeo sitnih čestica. Ovo je uočeno i kod rezultata sitane analize, kao i analize slike dobijene skeniranjem uzoraka (Slika 22, Tabela 14), kao i u većim vrednostima faktora pogodnosti veličine čestica u poređenju sa uzorcima A-serije (vrednosti faktora pogodnosti *Veličina čestica* 6,56–10,00 za L-uzorke, u poređenju sa vrednostima 2,71–5,87, za A-uzorke, što je prikazano u Tabeli 16). U slučaju vrednosti parametara radijusa, razlika u indeksu homogenosti je bila najviše izražena. Uzorci A-serije pokazali su veoma niske i neprihvatljive vrednosti parametra radijusa za indeks homogenosti (manje od 2,00). Ovo ukazuje na otežanu kontrolu veličine čestica u tečno-čvrstim sistemima koji sadrže visoki udeo tečne faze. Uzorci L-serije L1–L3, sa visokim udelom krosprovidona, pokazali su veoma usku i ujednačenu raspodelu veličine čestica. U slučaju uzoraka sa nižim udelom sredstva za oblaganje, indeks homogenosti zavisio je od količine tečne faze, odnosno veći udeo tečne faze doveo je do šire raspodele veličine čestica i nižih vrednosti parametra radijusa za indeks homogenosti.

Stabilnost

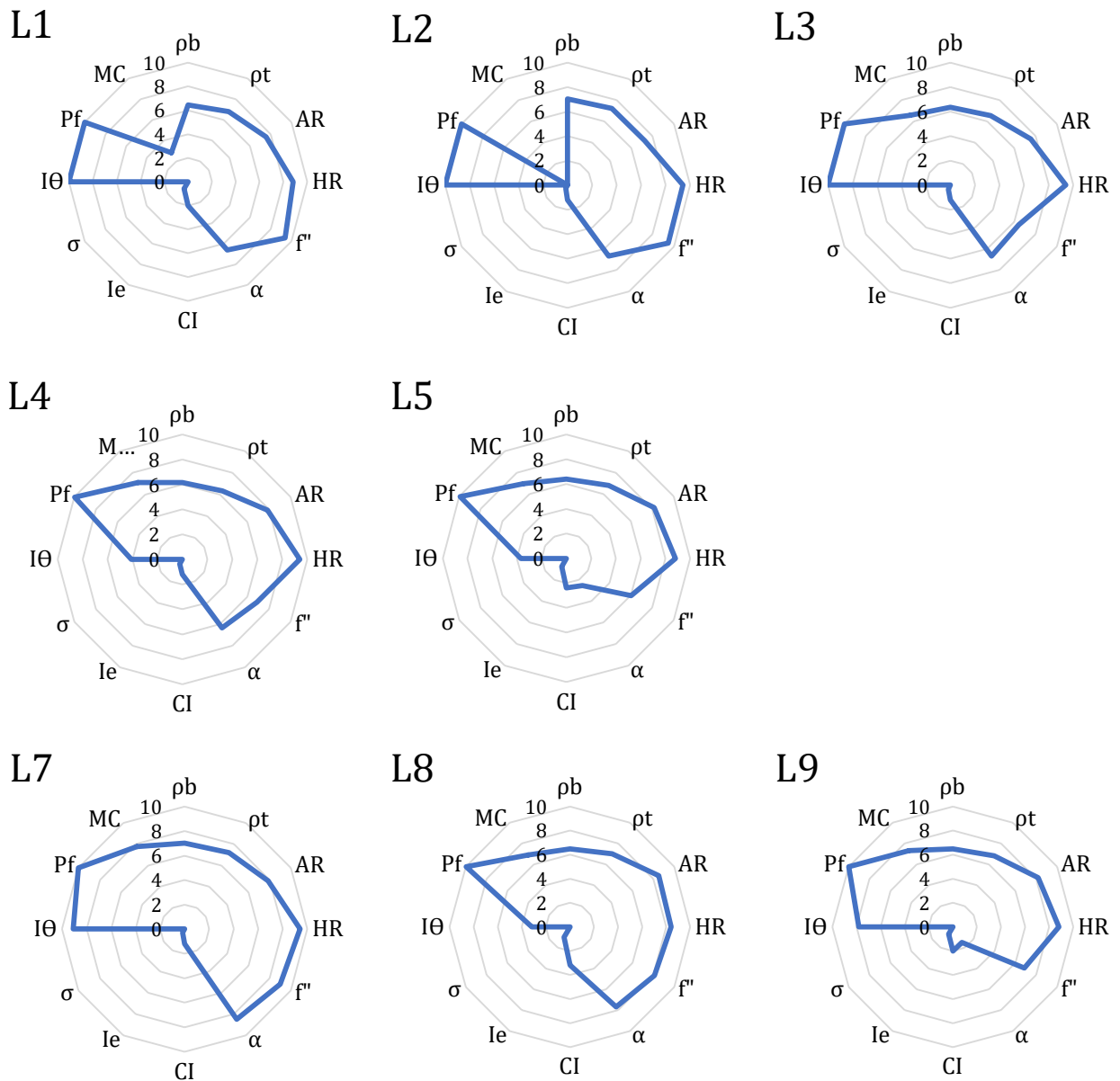
Ispitivani tečno-čvrsti sistemi su, generalno, pokazali prihvatljive faktore pogodnosti *Stabilnost* (vrednosti faktora pogodnosti *Stabilnost* ispod 7,78, za L-uzorke, u poređenju sa vrednostima 6,18–7,81, za A-uzorke, što je prikazano u Tabeli 16). Izmereni sadržaj vlage bio je veći od očekivanog, posebno u slučaju uzoraka L1–L3 i A1–A3, koji su sadržali visok udeo krosprovidona, koji je higroskopno sredstvo za oblaganje.

Oblik čestica

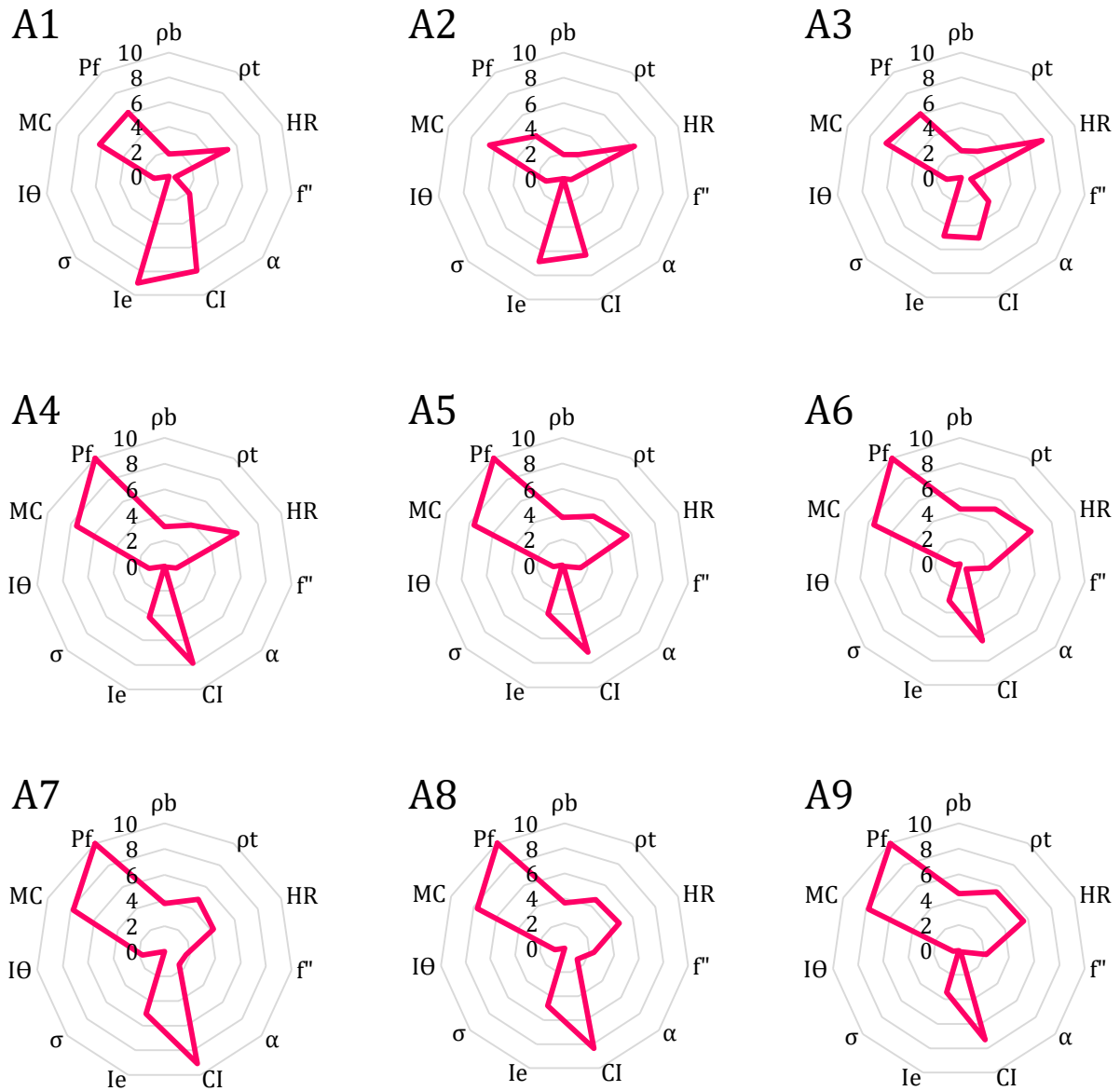
Ispitivani uzorci L-serije pokazali su pravilan oblik i visoke vrednosti faktora pogodnosti *Oblik čestica* (7,24–8,52). Kod uzoraka sa većim udelom tečne faze uočen je veći odnos dimenzija čestica, ukazujući na sferniji oblik. Zbog ograničenja analize slike dobijene snimanjem modifikovanim skenerom, odnos dimenzija uzoraka A-serije nije određen.

Procena mogućnosti dalje obrade uzoraka

Uzorci L-serije pokazali su povoljnije karakteristike u pogledu mogućnosti dalje obrade, u poređenju sa uzorcima A-serije, što je bilo praćeno većom površinom radarskog dijagrama (Slike 28 i 29), kao i IPP vrednostima koje odražavaju pogodnost uzoraka za dalju obradu: 5,21–6,44 za uzorke L-serije i 3,30–4,21, za uzorke A-serije (Tabela 16). Takođe je primećeno da je veći udeo tečne faze doveo do nešto nižih IPP vrednosti, što ukazuje na nepogodnost uzoraka za dalju obradu. Pored toga, uzorci koji su sadržali silicijum-dioksid pokazali su veće IPP vrednosti u poređenju sa odgovarajućim VČS izrađenim sa krosprovidonom, posebno kod uzoraka sa visokim sadržajem KPV. Najveće IPP vrednosti, koje ukazuju na dobru pogodnost za dalju obradu, dobijene su za uzorke L7 i A7, koji su sadržali silicijum-dioksid i udeo tečne faze od 42,1%. Svi ispitivani uzorci su ispoljili neprihvatljiva svojstva u vezi sa kompresijom, posebno mehanička svojstva kompakata (čvrstina kompakata manja od 10 N). Međutim, uzorci L-serije pokazali su visoke vrednosti faktora pogodnosti *Protočnost* (više od 5,5) i predstavljaju formulacije pogodne za punjenje u kapsule/kesice.



Slika 28. Radarski dijagrami ispitivanih uzoraka L-serije, prema metodologiji SeDeM ekspertskog sistema



Slika 29. Radarski dijagrami ispitivanih uzoraka A-serije, prema metodologiji SeDeM ekspertskeg sistema

4.2.3.2. *Sistem klasifikacije materijala na osnovu pogodnosti za proizvodnju*

Metodologija MCS-a primenjena je za klasifikaciju uzoraka L-serije, a odgovarajuće vrednosti faktora pogodnosti i IPP-a ispitivanih uzoraka prikazane su u Tabeli 17. Zbog teškoća prilikom kompresije i niske čvrstine kompakata, faktori pogodnosti performansi pri tabletiranju i mehaničkih svojstava kompakata bile su jednake 0 (Tabela 17 i Slika 30).

Tabela 17. Vrednosti faktora pogodnosti i IPP-a ispitivanih uzoraka L-serije, na osnovu MCS-a^a

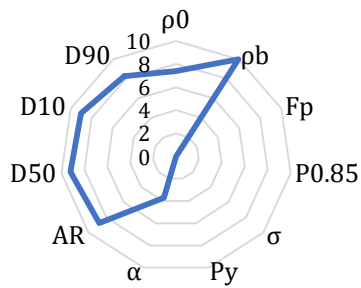
Uzorak	Veličina i oblik čestice	Gustina	Protočnost	Performanse pri tabletiranju	Mehanička svojstva kompakata	IPP
L1	8,91	8,70	3,76	0,00	0,00	5,16
L2	9,08	8,64	0,00	0,00	0,00	4,87
L3	9,17	8,62	4,71	0,00	0,00	5,33
L4	8,82	8,70	3,69	0,00	0,00	5,12
L5	8,91	8,70	3,75	0,00	0,00	5,16
L7	9,15	8,64	3,43	0,00	0,00	5,21
L8	9,22	8,62	5,46	0,00	0,00	5,42
L9	8,92	8,62	0,00	0,00	0,00	4,81

^aPrikazani rezultati su zasnovani na eksperimentalno dobijenim rezultatima (Tabela 14).

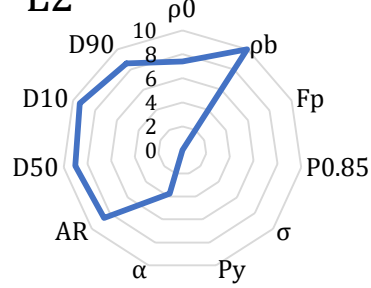
Ispitivani uzorci pokazali su usku raspodelu veličine čestica i pravilan oblik, što je predstavljeno visokim vrednostima faktora pogodnosti *Veličina i oblik čestice*, blizu 10 (8,91–9,17). Pored toga, ovi VČS pokazali su visoke vrednosti faktora pogodnosti *Gustina* (8,62–8,70). Protočnost u okviru MCS-a procenjuje se samo na osnovu merenja nasipnog ugla. U slučaju uzoraka L-serije, nasipni ugao bio je nizak, što je ukazivalo na nepovoljnu protočnost, za razliku od rezultata brzine proticanja kroz levak, Karovog indeksa i Hausnerovog odnosa. Zbog toga su preračunate vrednosti faktora pogodnosti *Protočnost* uzoraka bile generalno niže od 5 (tj. granične vrednosti za prihvatljiva svojstva), što je ukazivalo na nepovoljnu protočnost (vrednosti faktora pogodnosti *Protočnost* niže od 5,46). Čvrstina kompakata L-serije bila je niža od 10 N i izrada kompakata sa udelom čvrste faze od približno 0,85 nije bila moguća. Zbog izazova prilikom kompresije i niske čvrstine kompakata vrednosti faktora pogodnosti *Performanse pri tabletiranju* i *Mehanička svojstva kompakata* bile su jednake 0 (Tabela 17 i Slika 30).

Razlike u radarskim dijagramima i IPP vrednostima bile su prilično male i odražavale su razlike između vrednosti nasipnog ugla i veličini i obliku čestica, što je prikazano u Tabeli 17 i Slici 30. Ovo ukazuje da su ispitivani VČS imali uporediva svojstva, uprkos razlikama u sastavu formulacije. Svi VČS imali su IPP vrednosti veće od 5, što predstavlja graničnu vrednost za prihvatljiva svojstva i ukazuje na pogodnost za dalju obradu. IPP vrednosti uzoraka L7 i L8, koji su sadržali SDO kao sredstvo za oblaganje, bile su nešto veće u poređenju sa IPP vrednostima ostalih uzoraka L-serije. Može se primetiti da su zaključci zasnovani na okviru MCS-a bili u skladu sa rezultatima analize zasnovane na SeDeM ekspertskom sistemu, kao i sa rezultatima sprovedene karakterizacije VČS i ukazuju da su uzorci L-serije izrađeni sa SDO pokazali povoljna svojstva i pogodnost za dalju obradu.

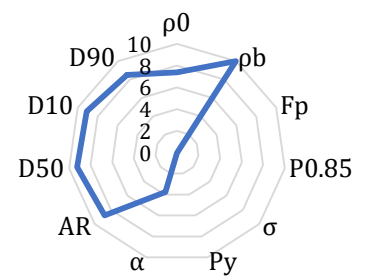
L1



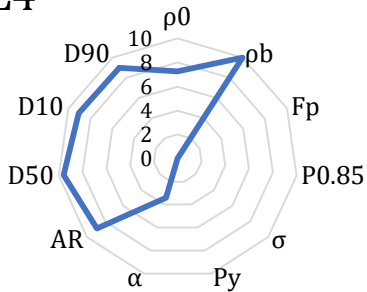
L2



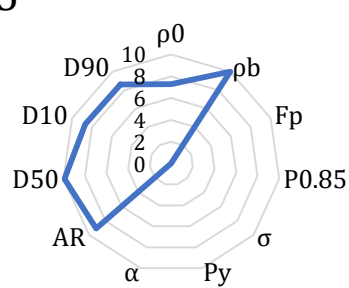
L3



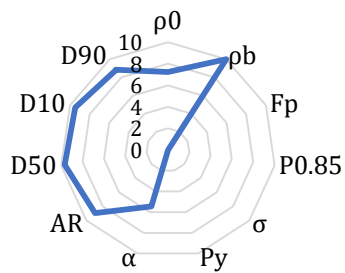
L4



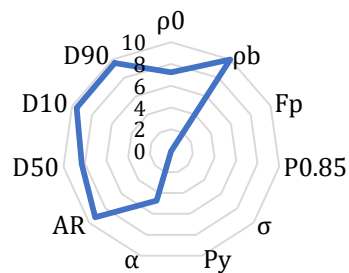
L5



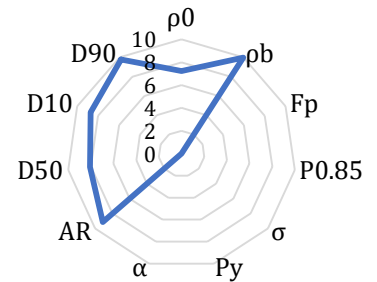
L7



L8



L9



Slika 30. Radarski dijagrami ispitivanih uzoraka L-serije, zasnovani na metodologiji MCS-a

4.3. Višečestični sistemi izrađenim metodom selektivnog laserskog sinterovanja

4.3.1. Izrada višečestičnih sistema

4.3.1.1. Gustina i protočnost polaznih smeša praškova

Pre štampanja metodom SLS-a izrađene su smeše praškova i okarakterisane u pogledu protočnosti, odnosno Karovog indeksa i Hausnerovog odnosa, s obzirom da je loša protočnost praškova povezana sa problemima u procesu štampanja i oštećenjima odštampalog objekta, npr. neujednačena površina i niska čvrstina (Trenfield i sar, 2022). Dobijeni rezultati su prikazani u Tabeli 18. Vrednosti Karovog indeksa ispitivanih smeša bile su u rasponu od 17,0-23,6%, odnosno umerena do prihvatljiva protočnost, prema kriterijumima opisanim u Evropskoj farmakopeji. Ovi rezultati ukazuju da su izrađene smeše praškova pogodne za SLS štampanje i da je omogućeno ravnomerno nanošenje sloja praška u komori za štampanje pomoću valjka. Uočeno je da je protočnost smeša praškova izrađenih sa IBU bila nešto povoljnija od smeša koje su sadržale KOF.

Tabela 18. Gustina i protočnost polaznih smeša praškova^a

Smeša ^b	ρ_b (g/ml)	ρ_t (g/ml)	CI (%)	HR
KOF_PEO-L (S1-S2)	0,42 (0,01)	0,53 (0,00)	20,2 (1,6)	1,25 (0,02)
KOF_EC (S3-S4)	0,39 (0,00)	0,49 (0,00)	20,4 (0,4)	1,26 (0,01)
KOF_MA-EA (S5-S6)	0,41 (0,02)	0,54 (0,02)	23,6 (1,0)	1,31 (0,02)
IBU_PEO-L (S7-S8)	0,43 (0,00)	0,52 (0,01)	17,9 (0,0)	1,22 (0,00)
IBU_EC (S9-S10)	0,40 (0,01)	0,48 (0,01)	17,0 (1,3)	1,21 (0,02)
IBU_MA-EA (S11-S12)	0,38 (0,00)	0,48 (0,01)	19,4 (1,4)	1,24 (0,02)

^aRezultati su predstavljeni kao srednja vrednost i standardna devijacija navedena u zagradi.

^bSvakoj smeši dodato je 3% boje Candurin Gold Sheen-a.

4.3.1.2. Proces štampanja

Primena SLS štampanja u izradi farmaceutskih oblika je retka, posebno u cilju izrade VČS i publikovani radovi su malobrojni. Istraživanje koje su sprovedeli Awad i saradnici (2019) predstavlja redak primer izrade miniprintleta pomoću SLS štampanja. Zbog toga su rezultati ove studije upoređeni sa rezultatima koje su objavili Awad i saradnici (2019). Dodatno, samo mali broj ekscipijenasa opisan je kao pogodan za proces SLS štampanja, tako da je izbor polimera u ovoj studiji zasnovan na podacima iz literature (Fina i sar, 2018a; Fina i sar, 2018b).

U ovom istraživanju VČS su dobijeni SLS štampanjem u dva prečnika čestica: 1 i 2 mm. U slučaju čestica prečnika 1 mm, jedna serija je sadržala 350 objekata, dok je kod serije prečnika 2 mm štampano 130 objekata. Proces štampanja je trajao približno 5 ili 17 minuta za uzorke prečnika 1 ili 2 mm. Fabrikacija VČS sprovedena je korišćenjem smeša koje su sadržale različite polimere, odnosno PEO-L, EC i MA-EA. Temperature štampanja korišćene u procesu štampanja za PEO-L (tj. 35 °C i 50 °C, za temperaturu komore i površinskog sloja praška) bile su uporedive sa temperaturama koje su opisane u SLS štampanju farmaceutskih oblika koji su sadržali PEO-L (Fina i sar, 2018a; Trenfield i sar, 2020). U slučaju smeša koje su sadržale EC i MA-EA, korišćene temperature štampanja (tj. EC: 80 °C i 100 °C i MA-EA: 60 °C i 80 °C, za temperaturu komore i površinskog sloja praška) bile su nešto niže u poređenju sa temperaturama koje su opisale druge istraživačke grupe (Awad i sar, 2019; Fina i sar, 2018a). Niže temperature korišćene u štampanju VČS predstavljaju prednost, jer visoka temperatura

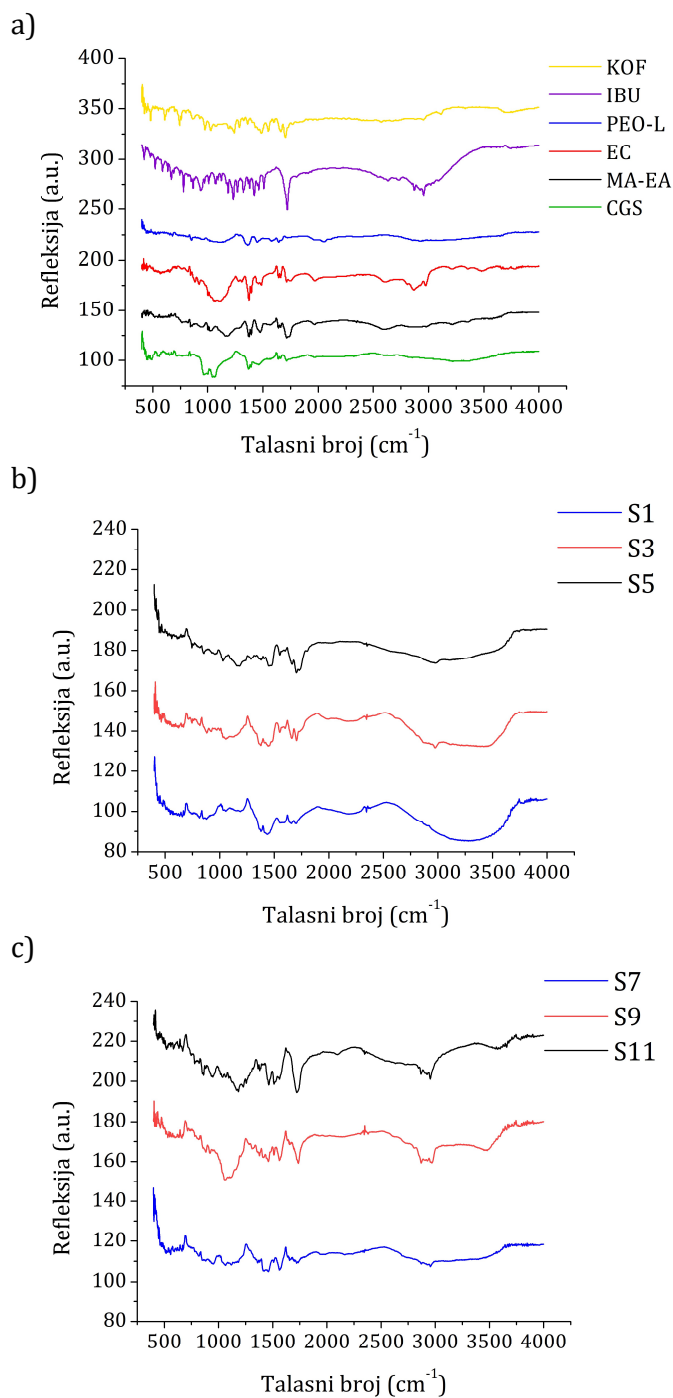
može izazvati degradaciju model aktivne supstance i predstavlja jedno od ograničenja u vezi sa primenom SLS-a u proizvodnji farmaceutskih oblika.

4.3.2. Karakterizacija višečestičnih sistema

4.3.2.1. Karakterizacija čvrstog stanja

Infracrvena spektroskopija difuzno reflektovanih zraka sa Furijeovom transformacijom

DRIFT spektri odabranih uzoraka S-serije i polaznih materijala prikazani su na Slici 31.



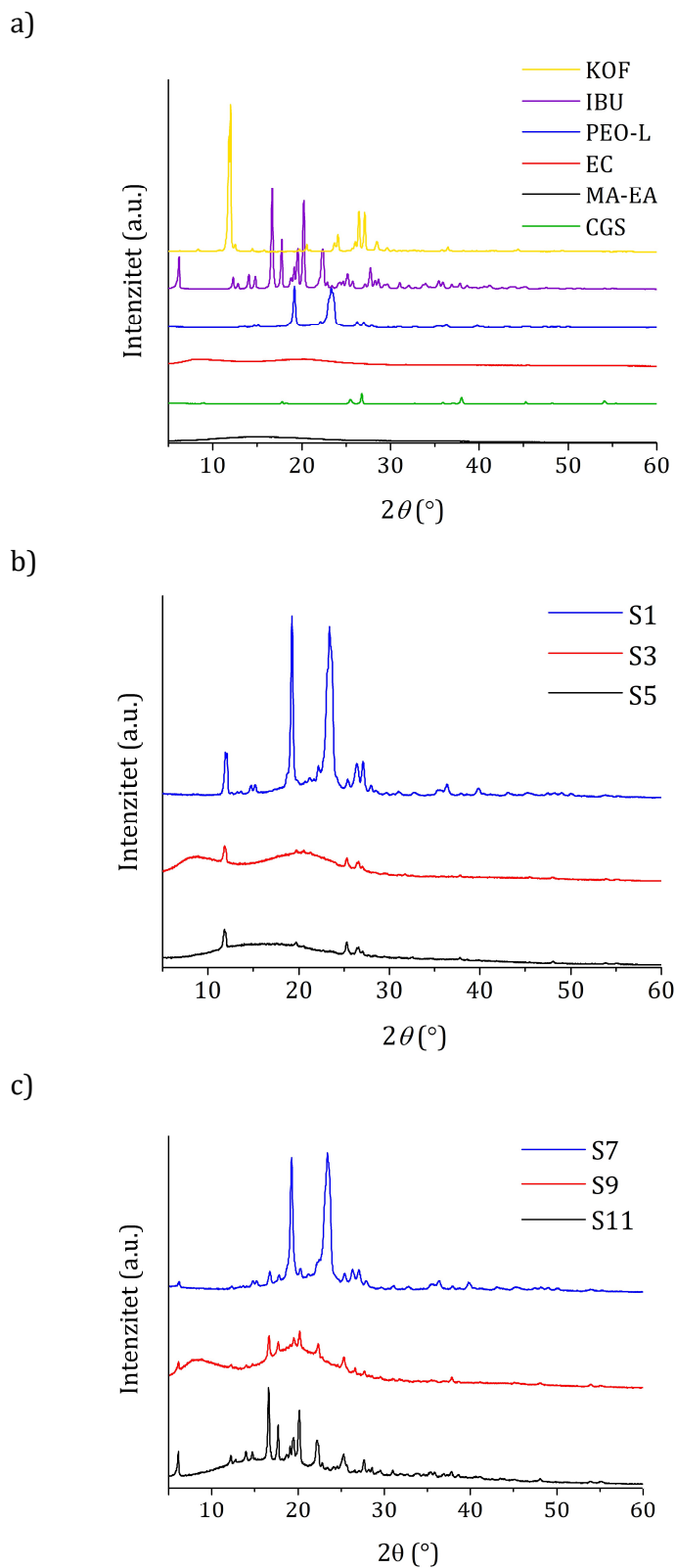
Slika 31. DRIFT spektri ispitivanih uzoraka: a) polazni materijali, b) uzorci S1, S3 i S5, c) uzorci S7, S9 i S11

U slučaju KOF i ispitivanih VČS koji su sadržali KOF (S1, S3 i S5) primećeni su karakteristični difrakcioni pikovi na 853, 1030, 1125 cm^{-1} , koji se pripisuju istezanju C–C veze kofeina (Slike 31a–31b). Dodatno, uočeni pik na 1419 cm^{-1} može se pripisati istežućoj vibraciji C=C veze, savijajućoj vibraciji C–H veze i regionu istežuće vibracije C=N veze u strukturi KOF (Silverstein i sar, 1991). Difrakcioni pik uočen na 1596 cm^{-1} pripisan je regionu istežuće vibracije C=N veze kofeina (Paradkar i Irudayaraj, 2002). Istežuća vibracija karbonilnih grupa ($>\text{C}=\text{O}$), C=C veze i C=N veze kofeina dovela je do izraženih pikova na 1659 i 1705 cm^{-1} , koji su takođe bili primećeni u spektrima KOF i ispitanih VČS koji su sadržali KOF. U slučaju uzoraka S7, S9 i S11, koji su sadržali IBU, uočeni su difrakcioni pikovi koji se pripisuju karbonilnim vezama, uobičajeno vidljivim u opsegu 1648–1783 cm^{-1} , kao i trakama istezanja C–H veza u regionu 2900–3100 cm^{-1} , koje odgovaraju DRIFT spektru IBU (Slike 31a, 31c). U spektru IBU primećena je izražena traka na 1720 cm^{-1} , koja se pripisuje karboksilnoj grupi u njegovoj strukturi (Horcajada i sar, 2006). U slučaju uzoraka S-serije, trake i difrakcioni pikovi karakteristični za KOF i IBU bili su uočljivi, ali smanjenog intenziteta.

Osim difrakcionih pikova inkorporiranih model aktivnih supstanci, u spektrima ispitivanih uzoraka VČS uočeni su karakteristični difrakcioni pikovi ekscipijenasa. Uzorci S3 i S8, koji su sadržali EC, uočen je izražen pik na 3464 cm^{-1} , koji je odgovarao hidrosilnim grupama prisutnim u strukturi etilceluloze i intra- i intermolekulskim vodoničnim vezama (Ravindra i sar, 1999). Asimetrični pikovi u opsegu od 2970–2870 cm^{-1} mogu se pripisati istezanju CH-grupa, dok se pik na 1375 cm^{-1} pripisuje savijanju usled metil-grupe (CH_3). Mali pik na približno 1450 cm^{-1} prisutan je zbog savijanja metilenske grupe (CH_2) (Lambert i sar, 1998). U slučaju uzoraka S5 i S11, koji su sadržali MA-EA, pik na 3497 cm^{-1} odgovarao je istezanju hidrosilne grupe prisutne u MA-EA. U slučaju boje Candurin Gold Sheen, karakteristični difrakcioni pikovi u opsegu od 4000–1400 cm^{-1} nisu primećeni, ali je bio izražen pik na 1000 cm^{-1} , što je takođe primećeno i kod ispitivanih uzoraka S-serije. DRIFT spektri ukazali su da kod izrađenih uzoraka VČS-a nije došlo do interakcije između inkorporirane model aktivne supstance i ekscipijenasa.

Difrakcija X-zraka na prašku

Rendgenski difraktogrami polaznih materijala i odabranih uzoraka S-serije prikazani su na Slici 32. U slučaju difraktograma KOF i IBU, uočeni su karakteristični difrakcioni pikovi, što ukazuje na kristalnu strukturu (Edwards i sar, 1997; Mallick i sar, 2008) (Slika 32a). Difrakcioni pikovi koji odgovaraju KOF bili su vidljivi kod uzoraka S1, S3 i S5, dok su pikovi koji odgovaraju difraktogramu IBU identifikovani kod uzoraka S7, S9 i S11 (Slika 32b–32c). Ovi pikovi bili su smanjenog intenziteta, što ukazuje na smanjeni udeo kristalne faze model aktivne supstance u uzorcima S-serije. VČS koji su sadržali PEO-L (uzorci S1 i S7) pokazali su jasne i oštre pikove na 2θ 19,3 i 23,4°, što odgovara kristalnoj strukturi polimera.

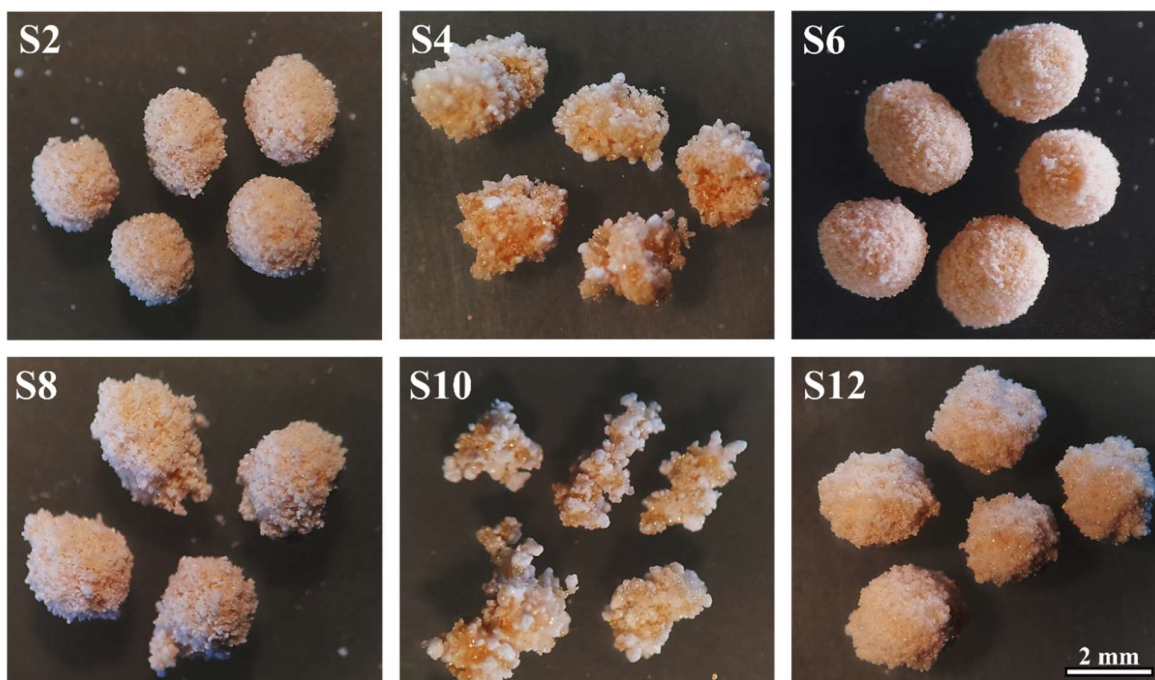


Slika 32. XRPD spektri ispitivanih uzoraka: a) polazni materijali, b) uzorci S1, S3 i S5, c) uzorci S7, S9 i S11

4.3.2.2. Morfologija površine čestica

Morfologija površine čestica analizirana je trinokularnom mikroskopijom, a dobijene mikrografije predstavljene su na Slici 33. Kako bi se stekao bolji uvid u morfologiju površine čestica, uzorci iz serije prečnika 2 mm odabrani su kao reprezentativni VČS. Svi uzorci bili su žute boje usled prisustva boje CGS-a. Izrađeni VČS pokazali su različita površinska svojstva i hrapavost, u zavisnosti od model aktivne supstance i vrste polimera u svom sastavu. VČS izrađeni sa PEO-L i MA-EA (uzorci S2, S6, S8 i S12) imali su pravilniji oblik i glatkiju površinu. Uzorci S4 i S10, koji su sadržali EC, imali su nepravilniji oblik i izraženiju hrapavost površine čestica. Ovo se može objasniti različitom raspodelom veličine čestica u slučaju korišćenih ekscipijenas. Prosečna veličina čestica EC je 313 μm (Dow, 2016), dok je kod PEO-L oko 200 μm (Zhang i sar, 2016). Proizvođač MA-EA navodi da je medijana veličine čestica ovog polimera manja od 45 μm . Sitne čestice pokazale su se kao pogodnije za proces štampanja metodom SLS-a (Awad i sar, 2020), pa se može pretpostaviti da MA-EA predstavlja ekscipijens pogodan za štampanje metodom SLS-a i izradu farmaceutskih oblika sa glatkom površino. Pored toga, VČS koji su sadrži KOF imali su glatkiju površinu čestica u poređenju sa odgovarajućim uzorcima sa IBU. Ovo se može pripisati nižoj temperaturi topljenja IBU, što je dovelo do hrapavije površine čestica.

Morfologija površine miniprintleta, koje su izrađivali Awad i saradnici (2019), takođe je zavisila od inkorporiranog polimera, tj. uzorci na bazi kopolimera polietilenglikola i polivinilalkohola imali su izraženiju hrapavost površine u poređenju sa uzorcima na bazi EC. Fina i saradnici (2018a) izrađivali su printlete korišćenjem istih polimera kao i u ovoj studiji (PEO-L, EC, MA-EA). Dobijeni objekti imali su glatku površinu. Međutim, snimanje morfologije površine izvedeno je pod manjim uvećanjem (dimenzije printleta: prečnik 10 mm, visina 3,6 mm). S obzirom da je u ovom istraživanju korišćen isti štampač za SLS kao i u slučaju literaturnih podataka (Awad i sar, 2019; Fina i sar, 2018a), uočene razlike u morfologiji površine objekata mogu se pripisati razlikama u raspodeli veličine čestica i metodi prosejavanja (veličina otvora 350 mm i 180 mm, u slučaju ovog istraživanja i literaturnih podataka, redom). Može se pretpostaviti da su sitnije čestice omogućile poboljšano sinterovanje praška i glatkiju morfologiju površine štampanog objekta.



Slika 33. Mikrografije S-serije uzoraka prečnika 2 mm

4.3.2.3. Veličina i oblik čestica

Uzorci VČS su uspešno izrađeni SLS štampanjem uprkos malim dimenzijama. Prečnik čestica, određen metodom polarizacione mikroskopije, bio je u opsegu od 922,1 do 1261,0 μm za seriju uzoraka prečnika 1 mm i od 1940,9 do 2168,2 μm , za seriju uzoraka prečnika 2 mm (Tabela 19). Dobijeni rezultati su bili ujednačeni i u skladu sa dimenzijama dizajniranog objekta. Apsolutne vrednosti razlike prečnika, izračunate na osnovu prosečnih vrednosti između dizajniranih i izmerenih prečnika VČS, bile su u opsegu od 7,1% (S9) do 26,1% (S3), odnosno od 3,0% (S2) do 8,4% (S4), za serije prečnika 1 i 2 mm, redom. Utvrđeno je da je veličina čestica VČS prečnika 1 mm bila manja od prečnika objekta uvezenog kao datoteka .stl formata, bez obzira na sastav uzorka. Može se pretpostaviti da su ovi VČS bili skloniji krunjenju i da su se delimično usitnili tokom skladištenja. Uzorci dizajnirani kao sfere prečnika 2 mm pokazali su nešto manju devijaciju u prečniku čestica. Ovo je ukazalo na precizniji proces štampanja prilikom izrade većih objekata. U slučaju istraživanja koje su sprovedli Awad i saradnici (2019), veličina miniprintleta određena je digitalnim nonijusom. U ovom istraživanju, prečnik uzoraka varirao je 1,0–14,0% za serije prečnika 1 2 mm i 0,5–1,5%, za serije prečnika 2 mm. Veća varijacija VČS prečnika 1 mm uočena u ovom istraživanju bila je u skladu sa rezultatima opisanim u literaturi (Awad i sar, 2019).

Izrađeni VČS pokazali su vrednosti odnosa dimenzija čestica u rasponu od 0,71 (uzorak S9) do 0,86 (uzorak S7), što je prikazano u Tabeli 19. VČS koji su sadržali EC imali su nešto niže vrednosti odnosa dimenzija, što je ukazivalo na nepravilan oblik, takođe zapažen na odgovarajućim mikrografijama (Slika 33). Najveći odnos dimenzija čestica, koji ukazuje na najpravilniji oblik, dobijen je u slučaju uzoraka koji su sadržali MA-EA kao matriks-formirajući polimer, što je takođe uočeno na mikrografijama. Uprkos sfernom dizajnu objekta, oblik izrađenih VČS S-serije bio je donekle nepravilan (odnos dimenzija oko 0,7). U sličnom istraživanju, Awad i saradnici (2019) izradili su VČS prečnika 1 i 2 mm metodom SLS štampanja i izvestili da su dobijene čestice bile dovoljno okrugle. VČS su bili prikazani SEM mikrografijama, ali parametri koji opisuju oblik nisu bili dokumentovani. Međutim, Awad i saradnici (2019) koristili su sito otvora veličine 180 μm , dok je u ovom istraživanju korišćeno sito veličine otvora 350 μm , što ukazuje na moguće razlike u raspodeli veličina čestica početne smeše praškova, koja može uticati na karakteristike dobijenih VČS. Temperatura u komori i na površinskom sloju praška koje su korišćene u radu Awad i saradnika (2019) bile su nešto više u poređenju sa ovim istraživanjem. Može se pretpostaviti da su više temperature doprinele sinterovanju praška i vezivanju čestica, što je dovelo do pravilnijeg oblika VČS.

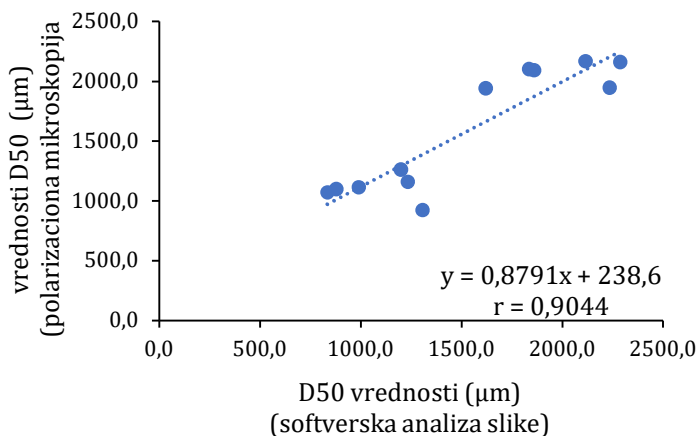
Osim merenja metodom polarizacione mikroskopije, veličina i oblika čestica određeni su metodom softverske analize slika i dinamičke obrade slika (Tabela 19). Rezultati merenja metodom polarizacione mikroskopije korišćeni su kao referentni zbog veće preciznosti i odsustva agitacije i mehaničkog stresa prilikom merenja, koji može oštetiti VČS.

Tabela 19. Parametri koji opisuju veličinu čestica uzoraka S-serije dobijeni primenom različitih metoda^a

Uzorak	Polarizaciona mikroskopija		Softverska analiza slike		Dinamička obrada slike		
	D50 (μm)	AR	D50	AR	D50	AR	Span
S1	1097,62 (174,2)	0,85 (0,08)	877,4 (422,8)	0,60 (0,16)	527,6	0,70 (0,11)	0,95
S2	1941,0 (172,6)	0,85 (0,08)	1619,7 (854,8)	0,68 (0,15)	777,6	0,68 (0,12)	1,88
S3	1261,0 (229,5)	0,76 (0,13)	1199,4 (567,2)	0,69 (0,16)	886,6	0,70 (0,10)	0,97
S4	2168,2 (121,2)	0,82 (0,10)	2115,5 (1019,6)	0,68 (0,15)	1307,4	0,73 (0,12)	1,40
S5	922,1 (120,5)	0,83 (0,08)	1306,9 (497,6)	0,68 (0,17)	755,3	0,72 (0,12)	1,28
S6	2159,8 (76,2)	0,86 (0,07)	2287,6 (1037,0)	0,72 (0,14)	1542,2	0,74 (0,1)	1,37
S7	1113,5 (147,5)	0,86 (0,10)	989,7 (476,1)	0,62 (0,17)	735,7	0,86 (0,06)	0,81
S8	2100,8 (112,8)	0,80 (0,12)	1834,5 (938,5)	0,65 (0,15)	1015,3	0,65 (0,15)	2,01
S9	1070,8 (238,1)	0,71 (0,12)	834,3 (405,6)	0,61 (0,17)	887,1	0,67 (0,11)	0,75
S10	1947,2 (124,4)	0,76 (0,16)	2235,2 (1041,8)	0,67 (0,14)	1117,5	0,69 (0,11)	1,04
S11	1158,7 (266,3)	0,86 (0,10)	1234,0 (383,8)	0,73 (0,14)	572,6	0,76 (0,1)	1,42
S12	2093,1 (142,8)	0,82 (0,11)	1860,2 (922,5)	0,71 (0,15)	1128,4	0,70 (0,11)	1,60

^aRezultati su predstavljeni kao srednja vrednost i standardna devijacija navedena u zagradi.

Uspostavljen je visoki stepen pozitivne linearne korelacije ($r = 0,9044$) između vrednosti D50 dobijenih polarizacionom mikroskopijom i softverskom analizom slika (Slika 34), što ukazuje da se analiza slika može koristiti kao metoda za procenu veličine čestica VČS. Međutim, rezultati dobijeni softverskom analizom slika imali su relativno visoku standardnu devijaciju (do 50% srednje vrednosti), što se može pripisati uslovima fotografisanja (performanse kamere, osvetljenje, senke VČS, raspoređivanje VČS na površini). Ovi zaključci naglašavaju značaj pravilne tehnike fotografisanja kako bi se obezbedio visoki kvalitet slika, koje su neophodne za preciznu procenu veličine i oblika čestica.



Slika 34. Linearna korelacija uspostavljena između vrednosti D50, dobijenih polarizacionom mikroskopijom i softverskom analizom slike

Vrednosti D50 izmerene dinamičkom obradom slike pokazale su umerenu pozitivnu linearnu korelaciju sa rezultatima D50 dobijenim polarizacionom mikroskopijom, kao i softverskom analizom slike ($r = 0,7828$ i $r = 0,8349$, redom). Pri analizi oblika čestica, uočena je umerena linearna korelaciju (0,5488) između vrednosti odnosa dimenzija dobijenih dinamičkom obradom slike i polarizovanom svetlosnom mikroskopijom. Loša korelacija uočena je između vrednosti odnosa dimenzija dobijenih softverskom analizom slike i polarizovanom svetlosnom mikroskopijom ($r = 0,2627$) i, posebno, vrednosti odnosa dimenzija dobijenih softverskom analizom slike i dinamičkom obradom slike ($r = 0,0387$).

Udeo sitnih čestica (Tabela 20) korišćen je kao pokazatelj tendencije VČS ka usitnjavanju, što može uticati na mogućnost dalje obrade uzoraka. Inkorporirani polimer imao je najveći uticaj na udeo sitnih čestica: u slučaju uzoraka S3–S4 i S9–S10, koji su sadržali EC, udeo sitnih čestica bio je nizak (3,6–18,5%), dok su VČS izrađeni sa MA-EA pokazali najveći udeo sitnih čestica (19,8–27,3%). Veličina VČS je takođe bila od značaja, budući da je veći udeo sitnih čestica uočen kod VČS veličine 1 mm.

Tabela 20. Karakteristike uzoraka S-serije^a

Uzorak	Pf (%)	sadržaj (mg) ^b	ρ_0 (g/ml)	ρ_b (g/ml)	ρ_t (g/ml)	CI (%)	HR	α (°)	Ie	MC (%)	σ (MPa)
S1	13,9	8,03 (0,05)	1,35 (0,00)	0,31 (0,01)	0,35 (0,01)	11,2 (3,3)	1,13 (0,04)	33,0 (1,7)	0,36 (0,12)	0,97	NP ^b
S2	28,5	7,62 (0,13)	1,34 (0,00)	0,26 (0,01)	0,28 (0,01)	6,8 (0,4)	1,07 (0,00)	28,0 (1,7)	0,26 (0,02)	1,00	NP ^b
S3	6,6	8,77 (0,04)	1,21 (0,00)	0,34 (0,02)	0,36 (0,02)	3,9 (1,0)	1,04 (0,01)	28,4 (3,9)	0,11 (0,02)	0,97	1,12 (0,07)
S4	3,9	8,68 (0,02)	1,22 (0,01)	0,27 (0,02)	0,28 (0,02)	5,9 (1,9)	1,06 (0,03)	29,9 (2,2)	0,21 (0,09)	0,96	1,12 (0,11)
S5	19,8	8,94 (0,06)	1,36 (0,01)	0,23 (0,02)	0,25 (0,01)	8,0 (1,4)	1,09 (0,02)	27,4 (1,4)	0,36 (0,08)	3,06	3,17 (0,21)
S6	18,9	8,87 (0,19)	1,38 (0,01)	0,20 (0,01)	0,21 (0,01)	4,6 (1,2)	1,05 (0,01)	29,3 (1,8)	0,23 (0,06)	2,18	2,87 (0,15)
S7	9,5	7,17 (0,04)	1,29 (0,00)	0,30 (0,02)	0,32 (0,02)	6,3 (0,1)	1,07 (0,00)	31,5 (1,2)	0,21 (0,01)	2,03	NP ^b
S8	6,7	6,93 (0,01)	1,31 (0,01)	0,25 (0,02)	0,26 (0,02)	4,1 (0,4)	1,04 (0,00)	30,8 (3,3)	0,17 (0,03)	2,09	NP ^b
S9	3,6	7,40 (0,01)	1,19 (0,00)	0,31 (0,02)	0,35 (0,02)	9,8 (2,1)	1,11 (0,03)	32,6 (2,3)	0,31 (0,07)	1,20	2,91 (0,14)
S10	2,9	7,09 (0,06)	1,19 (0,00)	0,27 (0,02)	0,29 (0,02)	7,1 (2,2)	1,08 (0,03)	33,4 (5,5)	0,28 (0,11)	0,96	1,91 (0,24)
S11	27,3	10,4 (0,10)	1,23 (0,01)	0,27 (0,01)	0,30 (0,01)	12,2 (1,9)	1,14 (0,03)	33,3 (3,2)	0,46 (0,09)	5,11	2,23 (0,10)
S12	12,2	9,74 (0,10)	1,30 (0,01)	0,24 (0,01)	0,25 (0,01)	3,4 (0,3)	1,03 (0,00)	26,9 (4,7)	0,14 (0,01)	3,86	2,67 (0,14)

^aRezultati su predstavljeni kao srednja vrednost i standardna devijacija navedena u zagradi.

^bSadržaj aktivne supstance izražen je kao masa (mg) u 100 mg uzorka S-serije.

^cNP – nije primenljivo, izrađeni kompakti imali su nisku čvrstinu, koja se nije mogla detektovati uređajem.

4.3.2.4. Količina inkorporirane aktivne supstance

DRIFT spektri, na kojima su uočeni karakteristični pikovi model aktivnih supstanci u VČS (Slika 31), ukazivali su da nije došlo do interakcije između inkorporiranih model aktivnih supstanci i ekscipijenas. Sadržaj aktivne supstance u većini uzoraka bio je generalno niži od teorijskog: 7,62–8,94 i 6,93–10,4 mg/100 mg uzoraka S-serije, što je odgovaralo udelu 76,2–89,4% za uzorke sa KOF i 69,3–103,9%, za uzorke sa IBU (Tabela 20). Niži sadržaj aktivne supstance može biti posledica segregacije smeše i razlika u relativnima gustinama između model aktivne supstance i inkorporiranih polimera.

4.3.2.5. Stvarna gustina

Stvarna gustina VČS S-serije bila je niska, u rasponu od 1,19 do 1,38 g/ml, što je prikazano u Tabeli 20. Uočen je znatan uticaj vrste polimera i inkorporirane model aktivne supstance na stvarnu gustinu ($p = 0,005$ za uticaj vrste polimera i $p = 0,019$, i za uticaj model aktivne supstance). Što se tiče uticaja polimera, uočeno je da su uzorci koji su sadržali EC pokazali znatno nižu stvarnu gustinu u poređenju sa VČS koji su sadržali PEO-L i MA-EA. Niske vrednosti stvarne gustine mogu se pripisati nepravilnom obliku, koji je uočen na mikrografijama i manjem stepenu sinterovanja čestica ovih uzoraka. U pogledu uticaja aktivne supstance uočeno je da su VČS koji su sadržali KOF imali veću stvarnu gustinu u odnosu na uzorke sa IBU. U literaturi je opisano da su štampani VČS imali niže vrednosti stvarne gustine u poređenju sa VČS izrađenih konvencionalno korišćenim metodama, kao što je vlažna granulacija (dos Santos Fonseca i sar, 2020; Elsergany i sar, 2020; Han i sar, 2019). Fina i sar. (2017) takođe su izvestili o niskoj gustini i poroznoj strukturi tableta štampanih metodom SLS-a.

4.3.2.6. Protočnost

Izrađeni VČS imali su nasipnu gustinu u rasponu od 0,20 do 0,33 g/ml, dok je tapkana gustina bila u opsegu od 0,21 do 0,35 g/ml (Tabela 20). Dobijene vrednosti bile su veoma niske u poređenju sa VČS izrađene konvencionalnim metodama, kao što je vlažna granulacija, što se može pripisati niskoj stvarnoj gustini i visokom porozitetu štampanih VČS. Takođe, dobijena nasipna gustina bila je niža od nasipne gustine odgovarajućih smeša praškova korišćenih za SLS štampanje (Tabela 20). Ovi rezultati ukazuju da izrada SLS štampanjem predstavlja pogodnu tehnologiju za dobijanje visoko poroznih objekata, kao što su oralno-disperzibilne printlete, kao što su izvestili Allahham i saradnici (2020). Na nasipnu gustina uzoraka S-serije uticali su model aktivna supstanca, inkorporirani polimeri i prečnik čestica VČS. Uočeno je da su VČS prečnika 2 mm pokazivali nižu gustinu.

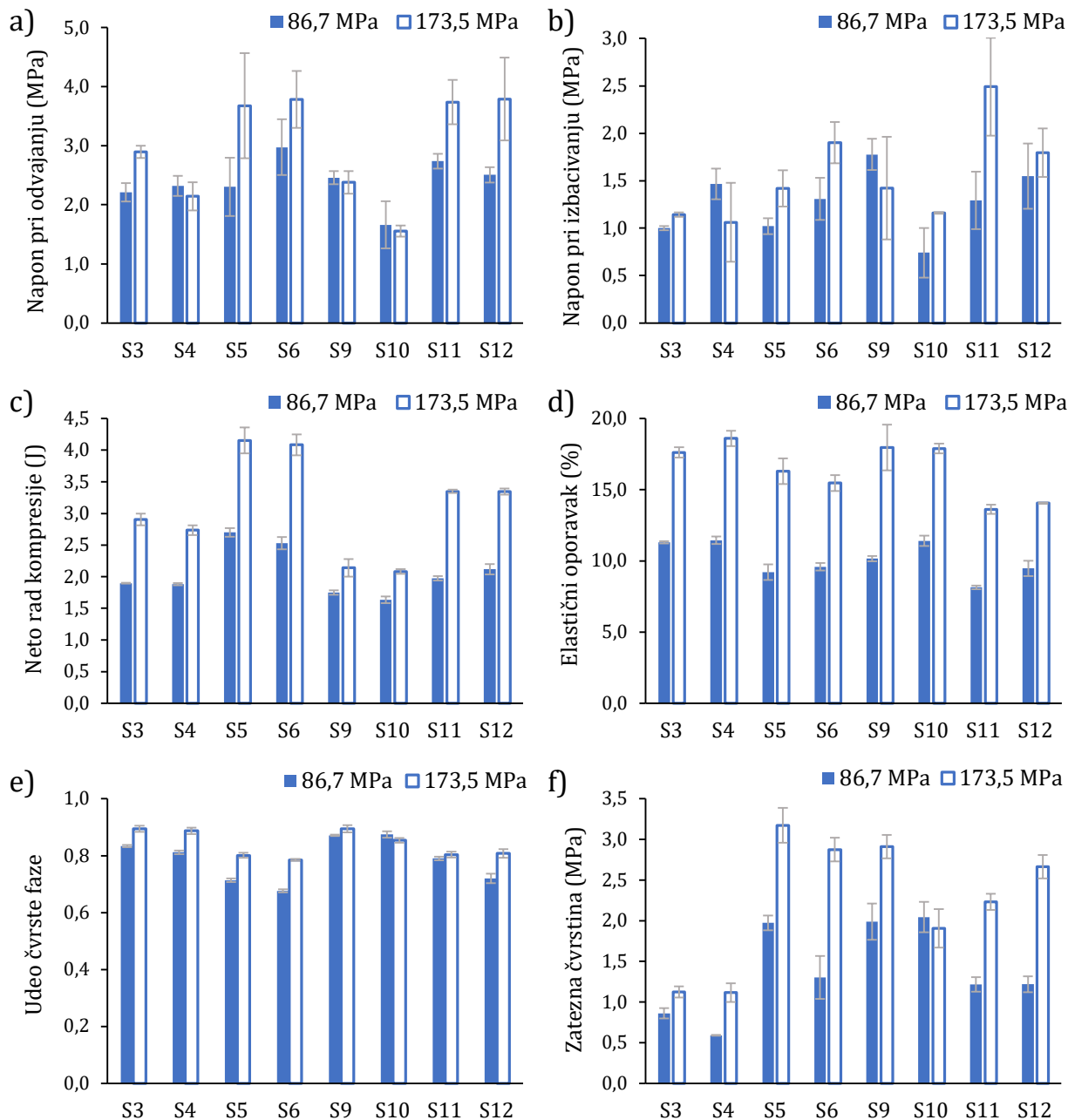
Rezultati nasipne i tapkane gustine korišćeni su za izračunavanje Karovog indeksa, Hausnerovog odnosa i procenu protočnosti. Većina VČS je pokazivala odličnu i dobru protočnost (Karov indeks niži od 10%). Mala razlika između nasipne i tapkane gustine bila je posledica visokog poroziteta VČS i njihovog sfernog oblika. Dobra protočnost predstavlja preduslov za uspešnu dalju obradu uzoraka, odnosno za odmeravanje VČS i punjenje u kapsule/kesice. Izračunate vrednosti Karovog indeksa bile su u vezi sa veličinom čestica VČS: uzorci serije prečnika 2 mm imali su niže vrednosti Karovog indeksa i povoljniju protočnost u poređenju sa uzorcima serije prečnika 1 mm. U poređenju sa početnim smešama praškova, izrađeni uzorci VČS pokazali su niže vrednosti Karovog indeksa, odnosno bolju protočnost. Rezultati nasipnog ugla bili su u skladu sa odgovarajućim vrednostima Karovog indeksa i Hausnerovog odnosa.

4.3.2.7. Sadržaj vlage

Sadržaj vlage izrađenih VČS bio je u rasponu od 0,96% do 5,11% i zavisio je od vrste polimera ($p = 0,003$). Uzorci S5–S6 i S11–S12, koji su sadržali MA-EA, pokazali su visok sadržaj vlage, posebno u slučaju uzoraka serije prečnika 2 mm. VČS koji su sadržali EC, bez obzira na veličinu čestica, imali su nizak sadržaj vlage (niži od 1%). Ovaj rezultat bio je u skladu sa relativno visokim temperaturama štampanja, korišćenim prilikom izrade uzoraka sa EC, odnosno 80 °C i 100 °C.

4.3.2.8. Ponašanje prilikom kompresije

Kako bi se ispitalo ponašanje uzoraka S-serije prilikom kompresije, izrađeni su kompakti pod pritiskom od 86,7 i 173,5 MPa, što odgovara opterećenju kompresije od 250 odnosno 500 kg. Kompakti izrađeni sa VČS koji su sadržali PEO-L pokazali su loša mehanička svojstva, te su izuzeti iz karakterizacije. Rezultati ispitivanja kompaktilnih karakteristika prikazani su na Slici 35.



Slika 35. Kompaktilna svojstva uzoraka S-serije: a) napon pri odvajanju kompakata, b) napon pri izbacivanju kompakata, c) neto rad kompresije, d) elastični oporavak, e) udeo čvrste faze, f) zatezna čvrstina

Vrednosti napona pri odvajanju bile su niže od 4 MPa, što je prikazano na Slici 35a i ukazuje da se dobijeni uzorci nisu lepili za klipove i matricu i lako su se odvajali. Vrednosti napona pri izbacivanju bile su niže od 3 MPa (Slika 35b), što je u literaturi povezano sa niskom tendencijom laminacije i kapingovanja (Pitt i sar, 2015b). Povećanje pritiska

kompresije dovelo je do povećanja napona pri odvajanju i napona pri izbacivanju, posebno u slučaju uzoraka koji su sadržali MA-EA. Uzorci koji su sadržali EC pokazali su niže vrednosti napona pri odvajanju ($p = 0,006$), a promene u pritisku kompresije nisu u velikoj meri uticale na njih.

Neto rad kompresije bio je niži u slučaju uzoraka koji su sadržali EC (S3–S4 i S9–S10) ($p < 0,001$), što je prikazano na Slici 35c, i ukazuje na veću tendenciju ovih uzoraka ka deformaciji. Ovo je bilo povezano sa nešto većim elastičnim oporavkom (Slika 35d), što se može pripisati manje izraženoj konsolidaciji čestica ($p < 0,001$). Inkorporirana model aktivna supstanca uticala je na neto rad kompresije i elastični oporavak u određenoj meri ($p < 0,001$ za neto rad kompresije i $p = 0,041$, za elastični oporavak). VČS izrađeni sa IBU (S9–S12) ispoljili su niži neto rad kompresije i nešto niži elastični oporavak. Povećanje pritiska kompresije dovelo je do povećanja neto rada kompresije i elastičnog oporavka.

Udeo čvrste faze izrađenih kompakata prikazan je na Slici 35e. Uzorci koji su sadržali MA-EA pokazali su niže vrednosti udela čvrste faze kompakata i veću kompresibilnost, odnosno sposobnost smanjenja zapremine, u poređenju sa uzorcima koji su sadržali EC ($p = 0,0001$). VČS koji su sadržali EC ispoljili su veće vrednosti udela čvrste faze kompakata i manji porozitet. Pored toga, inkorporirana model aktivna supstanca takođe je uticala na kompresibilnost VČS u određenoj meri, pri čemu su uzorci koji su sadržali KOF imali veću kompresibilnost u odnosu na uzorke izrađene sa IBU.

Vrednosti zatezne čvrstine kompakata bile su u rasponu od 1,12 do 3,17 MPa, što je prikazano na Slici 35f. U slučaju kompakata izrađenih sa VČS koji su sadržali PEO-L, čvrstina kompakata se nije mogla izmeriti, te se može pretpostaviti da je bila niža od 10 N, što predstavlja limit detekcije uređaja za ispitivanje čvrstine. Zbog toga se smatra da je zatezna čvrstina kompakata VČS koji su sadržali PEO-L (S1–S2 i S7–S8) bila niža od 0,35 MPa. Yang i saradnici (1996) opisali su da različite klase PEO-a pokazuju viskoelastično ponašanje i veliku elastičnu relaksaciju, što dovodi do formiranja kompakata relativno niske zatezne čvrstine. Fina i saradnici (2018a) takođe su izvestili o niskoj mehaničkoj čvrstini tableta štampanih SLS-om, koje su sadržale PEO, odnosno da čvrstina nije mogla biti detektovana. Može se pretpostaviti da PEO-L nije pogodan materijal za štampanje SLS-om, budući da su izrađeni VČS imali tendenciju ka krunjenju, dok je povećanje temperature prilikom štampanja dovodilo do izraženog sinterovanja praška.

Zatezna čvrstina kompakata veća od 1,7 MPa generalno se smatra prihvatljivom za dalju obradu, što podrazumeva pakovanje, transport i upotrebu od strane pacijenta (Pitt i Heasley, 2013). Većina kompakata izrađenih sa VČS koji su sadržali EC ili MA-EA pokazivali su prihvatljivu zateznu čvrstinu. Uzorci S3 i S4 bili su izuzeci, sa vrednostima zatezne čvrstine manjim od 2 MPa, čak i pri većem pritisku kompresije. Kompakti izrađeni sa VČS koji su sadržali MA-EA pokazivali su veće vrednosti zatezne čvrstine. Takođe, kod ovih uzoraka povećanje pritiska kompresije dovelo je do znatnog povećanja zatezne čvrstine, što ukazuje na povoljnu tabletabilnost. Ovakvo ponašanje je bilo u vezi sa većim vrednostima neto rada kompresije (Slika 35c), koji predstavlja energiju upotrebljenu za formiranje međučestičnih veza, kao i nešto nižom relaksacijom kompakata, što se odražava na rezultate elastičnog oporavka (Slika 35d).

Uzorci sa prečnikom čestica od 1 mm generalno su pokazivali veće vrednosti zatezne čvrstine u poređenju sa uzorcima serije prečnika 2 mm, što je bilopraćeno većim vrednostima Karovog indeksa i izraženom kohezijom. Ovakvo ponašanje se može pripisati većoj tendenciji konsolidacije manjih čestica. Inkorporirana model aktivna supstanca uticala je na zateznu čvrstinu kompakata, zajedno sa vrstom polimera. U slučaju uzoraka sa EC, kompakti sa KOF (S3 i S4) ispoljili su nižu zateznu čvrstinu u odnosu na kompakte koji su sadržali IBU (S9 i S10), dok je u slučaju uzoraka koji su sadržali MA-EA trend bio suprotan.

4.3.3. Karakterizacija zasnovana na matematičkim pristupima

4.3.3.1. SeDeM ekspertski sistem

U slučaju uzoraka S-serije, analiza zasnovana na SeDeM ekspertskom sistemu primenjena je korišćenjem deset parametara koji opisuju gustinu, protočnost, kompresibilnost, stabilnost i veličinu čestica. Odnos dimenzija čestica, određen na osnovu polarizacije mikroskopije, dodat je kao parametar za procenu oblika čestica, dok indeks homogenosti i brzina proticanja kroz levak nisu uzeti u obzir kao parametri, zbog male količine uzoraka, nedovoljne za sitanu analizu i određivanje protočnosti direktnom metodom. Dobijene vrednosti faktora pogodnosti prikazane su u Tabeli 21, a odgovarajući radarski dijagrami na Slikama 36–38.

Tabela 21. Vrednosti faktora pogodnosti i vrednosti IPP-a ispitivanih uzoraka S-serije, na osnovu SeDeM ekspertskog sistema^a

Uzorak	Gustina	Kompresibilnost	Protočnost	Stabilnost	Veličina čestica	Oblik čestica	IPP
S1	3,30	2,50	7,72	7,23	9,03	7,05	5,29
S2	2,72	1,63	9,27	4,30	9,00	6,95	4,91
S3	3,52	3,04	9,59	8,68	9,03	5,22	5,83
S4	2,76	3,57	9,39	9,21	9,04	6,42	5,97
S5	2,39	5,39	9,12	6,04	6,94	6,67	5,89
S6	2,05	4,59	9,51	6,23	7,82	7,11	5,81
S7	3,06	1,43	8,82	8,10	7,97	7,25	5,14
S8	2,52	1,02	9,30	8,67	7,91	5,98	4,93
S9	3,30	5,51	8,05	9,28	8,80	4,13	6,14
S10	2,76	5,04	8,08	9,41	9,04	5,11	6,04
S11	2,85	6,24	7,50	4,53	4,89	7,19	5,60
S12	2,48	4,17	9,65	7,56	6,14	6,36	5,68

^aPrikazani rezultati su zasnovani na eksperimentalno dobijenim rezultatima (Tabela 20).

Gustina

Ispitivani uzorci S-serije pokazali su vrednosti faktora pogodnosti *Gustina* niže od 3,5, bez obzira na sastav uzorka (odgovarajuće vrednosti faktora pogodnosti *Gustina* 2,05–3,52, što je prikazano u Tabeli 21). Ovi rezultati povezani su sa visokim porozitetom i hrpavom površinom dobijenih VČS, što se može videti na odgovarajućim mikrofografijama (Slika 33). Primećeno je da su uzorci VČS sa česticama prečnika 1 mm pokazivali nešto povoljnije parametre koji opisuju gustinu u poređenju sa uzorcima prečnika čestica od 2 mm. Vrsta polimera i model aktivna supstanca nisu u velikoj meri uticali na vrednosti faktora pogodnosti *Gustina*.

Kompresibilnost

VČS su ispoljili veoma različite vrednosti faktora pogodnosti *Kompresibilnost*, u rasponu od 1,02 do 6,24 (Tabela 21). Parametri koji opisuju kompresibilnost zavisili su, pre svega, od vrste polimera, pri čemu su VČS koji su sadržali MA-EA pokazivali povoljnije parametre koji se odnose na kompresiju. Primećena je znatna razlika između izračunatih parametara radijusa, posebno u slučaju zatezne čvrstine. VČS koji su sadržali PEO-L pokazivali su nisku čvrstinu kompakata, koju nije bilo moguće odrediti korišćenjem uređaja za ispitivanje čvrstine tableta. Visoka zatezna čvrstina utvrđena je u slučaju kompakata izrađenih od uzoraka sa EC ili MA-EA. Međutim, njihovi faktori pogodnosti *Kompresibilnost* bili su niži od 5 (što ukazuje na slabu kompresibilnost) zbog nepovoljnih vrednosti Karovog indeksa i međučestičnog poroziteta. Ovi rezultati ukazali su da bi mehanička svojstva kompakata trebalo da budu više naglašena u okviru SeDeM ekspertskog sistema, uvođenjem većeg

značaja parametara radijusa, koji opisuje zateznu čvrstinu. Što se tiče veličine čestica, povoljniji parametri koji opisuju kompresibilnost uočeni su u slučaju uzoraka S-serije sa česticama prečnika 1 mm, što se pripisuje gušćem pakovanju i povoljnijem međučestičnom vezivanju sitnih čestica.

Protočnost

Ispitani uzorci S-serije pokazali su veoma visoke vrednosti faktora pogodnosti *Protočnost* (7,50–9,65), što ukazuje na dobra svojstva protočnosti, uprkos relativno niskim parametrima koji opisuju gustinu (Tabela 21). Generalno, protočnost VČS sa česticama prečnika 2 mm bila je povoljnija u odnosu na uzorke sa česticama prečnika 1 mm.

Veličina čestica

Većina VČS S-serije ispoljila je nizak udeo sitnih čestica, što ukazuje na nisku tendenciju ka usitnjavanju (faktori pogodnosti *Veličina čestica* bili su od 4,30 do 9,41, što je prikazano u Tabeli 21). Vrsta polimera uticala je na udeo sitnih čestica: uzorci koji su sadržali EC imali su niži udeo sitnih čestica (3,6–18,5%) i veći faktor pogodnosti *Veličina čestica*, dok su uzorci koji su sadržali MA-EA imali najveći udeo sitnih čestica (19,8–27,3%), što je prikazano u Tabeli 20.

Stabilnost

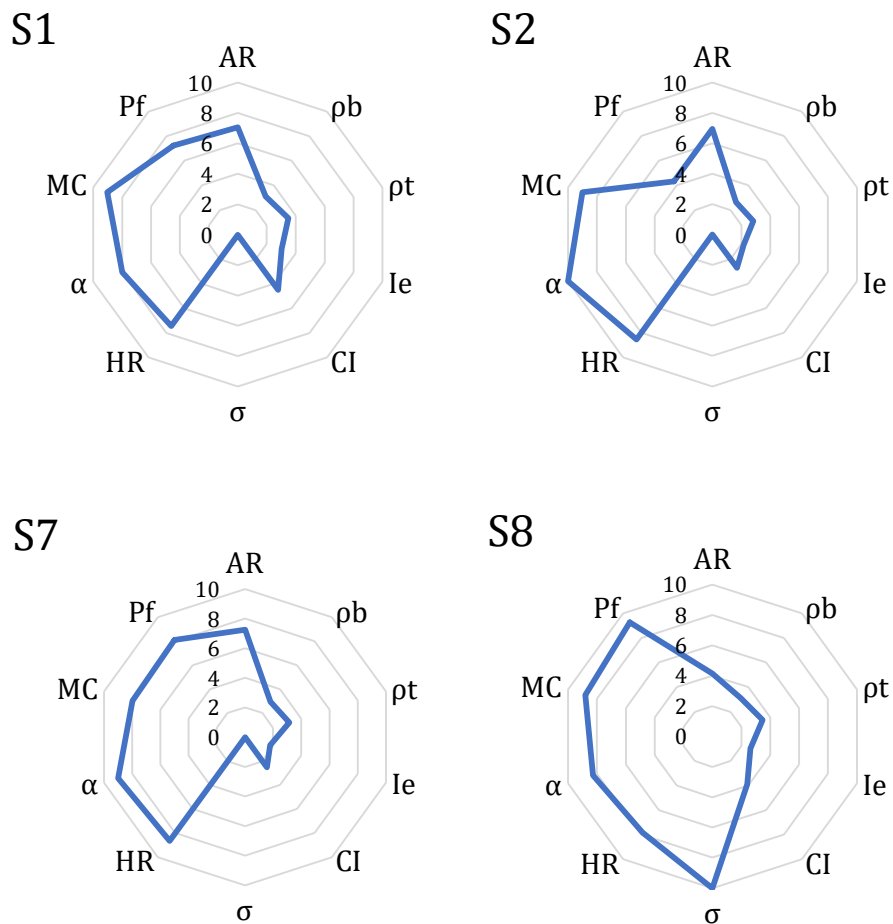
Vrednosti faktora pogodnosti *Stabilnost* svih ispitanih VČS bile su visoke (4,89–9,97) (Tabela 21). Sadržaj vlage, kao parametar koji opisuje stabilnost, zavisio je od inkorporirane model aktivne supstance i vrste polimera. Najveće vrednosti faktora pogodnosti *Stabilnost* uočene su u slučaju VČS koji su sadržali EC (S3–S4 i S9–S10), za razliku od uzoraka sa MA-EA (S5–S6 i S11–S12), koji su imali niske vrednosti faktora pogodnosti *Stabilnost*. Ovo je bilo posebno izraženo u slučaju uzoraka koji su sadržali IBU.

Oblik čestica

Ispitani VČS S-serije generalno su ispoljili visoke vrednosti odnosa dimenzija (vrednosti faktora pogodnosti *Oblik čestica* bile su od 4,13 do 7,25, što je prikazano u Tabeli 21). Polimeri koji su inkorporirani u formulaciju uticali su na odnos dimenzija, pri čemu su uzorci koji su sadržali MA-EA pokazali najveće vrednosti odnosa dimenzija čestica, što ukazuje na pravilan oblik, dok su VČS izrađeni sa EC pokazivali manje sferan i nepravilniji oblik.

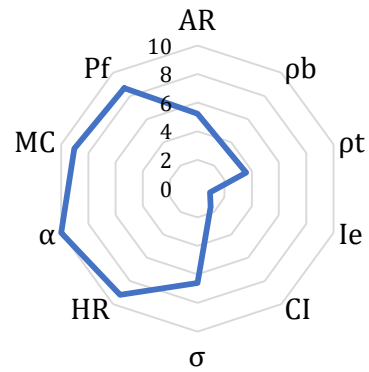
Procena pogodnosti za dalju obradu

VČS S-serije generalno su ispoljili prihvatljive i uporedive IPP vrednosti (4,91–6,14) (Tabela 21). Ispitivani faktori formulacije nisu u velikoj meri uticali na dobijene IPP vrednosti, koje ukazuju na pogodnost uzoraka za dalju obradu. Uzorci sa česticama prečnika 2 mm pokazivali su nešto veće IPP vrednosti u poređenju sa serijom prečnika čestica 1 mm. VČS koji su sadržali PEO-L imali su nešto niže IPP vrednosti. Uticaj polimera bio je veći u slučaju uzoraka sa IBU, gde su izračunate veće IPP vrednosti u slučaju VČS sa EC (S9 i S10), ukazujući na veću pogodnost za dalju obradu u poređenju sa ostalim uzorcima. Osim razlika u IPP vrednostima, uočene su i određene razlike u površinama radarskih dijagrama (Slike 36–38). Zbog visokih vrednosti faktora pogodnosti *Protočnost* i IPP-a, uzorci S-serije mogu se smatrati pogodnim za punjenje u kapsule/kesice.

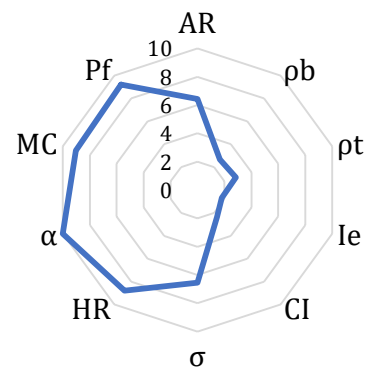


Slika 36. Radarski dijagrami ispitivanih uzoraka S-serije, prema metodologiji SeDeM ekspertskog sistema: višečestični sistemi izrađeni sa PEO-L

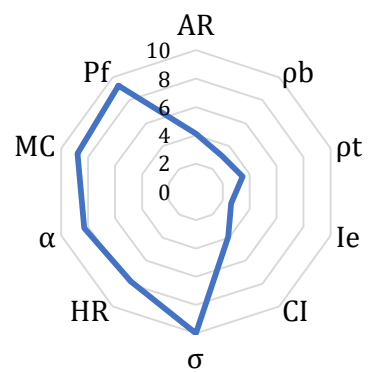
S3



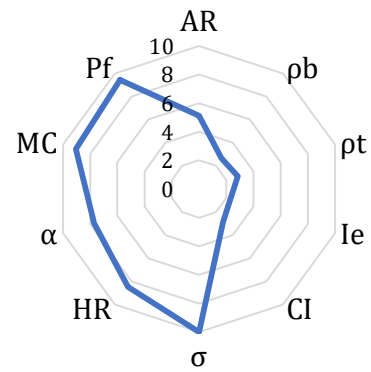
S4



S9

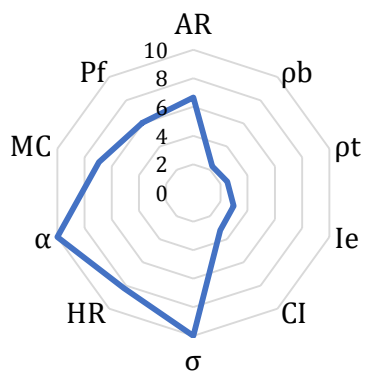


S10

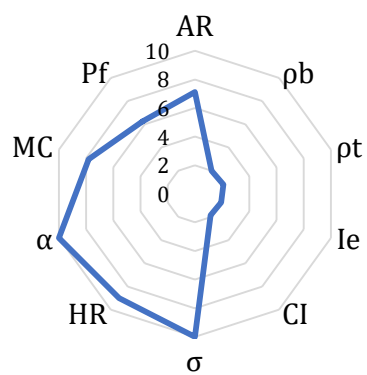


Slika 37. Radarski dijagrami ispitivanih uzoraka S-serije, prema metodologiji SeDeM ekspertskog sistema: višečestični sistemi izrađeni sa EC

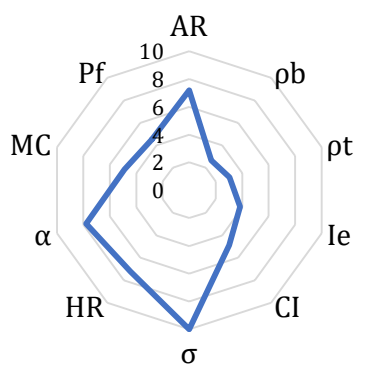
S5



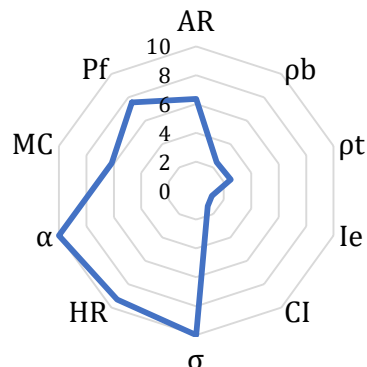
S6



S11



S12



Slika 38. Radarski dijagrami ispitivanih uzoraka S-serije, prema metodologiji SeDeM ekspertskeg sistema: višečestični sistemi izrađeni sa MA-EA

4.3.3.2. Sistem klasifikacije materijala na osnovu pogodnosti za proizvodnju

Uzorci S-serije VČS okarakterisani su prema konceptu MCS-a korišćenjem devet parametara. Granične vrednosti parametara koji opisuju veličinu čestica (D50, D10 i D90) prilagođene su dizajnu objekta VČS, kako bi se standardizovali preračunati parametri radijusa. Vrednosti faktora pogodnosti i IPP vrednosti za ispitivane uzorke S-serije prikazani su u Tabeli 22, dok su radarski dijagrami prikazani na Slikama 39–41.

Tabela 22. Vrednosti faktora pogodnosti i IPP-a uzoraka S-serije, na osnovu MCS-a^a

Uzorak	Veličina i oblik čestica	Gustina	Protočnost	Performanse pri tabletiranju	Mehanička svojstva kompakata	IPP
S1	5,57	7,06	5,00	0,00	0,00	4,60
S2	4,46	6,43	8,13	0,00	0,00	4,31
S3	7,81	6,76	7,88	6,86	5,07	7,17
S4	6,84	6,19	6,94	5,19	6,56	6,49
S5	6,13	5,99	8,50	4,38	10,00	6,60
S6	6,17	5,94	7,31	4,38	10,00	6,47
S7	7,13	6,69	5,94	0,00	0,00	5,32
S8	6,49	6,24	6,38	0,00	0,00	4,98
S9	8,08	6,40	5,25	10,00	10,00	7,82
S10	5,86	5,50	4,75	7,67	9,78	6,29
S11	5,40	6,21	4,81	0,22	10,00	5,45
S12	5,43	6,11	8,81	1,04	10,00	5,98

^aPrikazani rezultati su zasnovani na eksperimentalno dobijenim rezultatima (Tabela 20).

Veličina i oblik čestica

Ispitivani VČS S-serije pokazali su prihvatljive vrednosti faktora pogodnosti *Veličina i oblik čestica* (4,46–8,08), što ukazuje na relativno pravilan oblik i ujednačenu raspodelu veličine čestica (Tabela 22). VČS sa česticama prečnika 1 mm imali su pogodniju veličinu i oblik čestica u poređenju sa uzorcima prečnika 2 mm. U slučaju VČS koji su sadržali MA-EA, vrednosti parametara koji opisuju veličinu i oblik čestica bile su slične za uzorke prečnika 1 i 2 mm, što je ukazivalo na nizak uticaj veličine čestica uzorka.

Gustina

Izračunate vrednosti faktora pogodnosti *Gustina* bile su u opsegu od 5,50 do 7,06, što ukazuje na prihvatljiva svojstva koja opisuju gustinu uzoraka S-serije (Tabela 22). VČS koji su sadržali KOF imali su nešto veće vrednosti faktora pogodnosti *Gustina* u poređenju sa uzorcima koji su sadržali IBU, što ukazuje na povoljnija svojstva ovih uzoraka. Kao i u slučaju veličine i oblika čestica, faktori pogodnosti *Gustina* uzoraka prečnika 1 mm bili su veći od odgovarajućih faktora za uzorke veličine čestica 2 mm.

Protočnost

Protočnost ispitivanih uzoraka S-serije bila je prihvatljiva (vrednosti faktora pogodnosti *Protočnost* iznosile su 4,75 do 8,81, što je prikazano u Tabeli 22). Uzorci S2, S5 i S12 su imali više vrednosti parametara koji opisuju protočnost u poređenju sa ostalim uzorcima. U slučaju parametara MCS-a, bolja protočnost uzoraka sa česticama prečnika 2 mm nije bila primećena.

Performanse pri tabletiranju

Performanse pri tabletiranju uzoraka S-serije značajno su se razlikovale, što je dovelo do širokog raspona vrednosti faktora pogodnosti *Performanse pri tabletiranju* (0–10,00, prikazano u Tabeli 22). Kao što je ranije diskutovano, kompakti izrađeni od uzoraka sa PEO-L pokazali su nisku čvrstinu i dodeljena im je vrednost faktora pogodnosti jednaka 0. U slučaju VČS koji su sadržali EC, manje vrednosti pritiska kompresije bile su potrebne za dobijanje

kompakata sa udelom čvrste faze od približno 0,85, što je ukazivalo na prihvatljive performanse pri tabletiranju (vrednosti faktora pogodnosti performansi pri tabletiranju bile su 5,19–10,00). Kompakti izrađeni od VČS koji su sadržali MA-EA imali su nešto niži udeo čvrste faze, pa je bio potreban veći pritisak kompresije za postizanje udela čvrste faze od približno 0,85, ukazujući na neprihvatljive performanse pri tabletiranju (vrednosti faktora pogodnosti *Performanse pri tabletiranju* bile su 0,22–4,38). Vrsta polimera više je uticala na performanse pri tabletiranju u slučaju VČS koji su sadržali IBU, pri čemu je primećeno da su uzorci sa EC imali povoljne karakteristike, dok su karakteristike VČS sa MA-EA bile neprihvatljive.

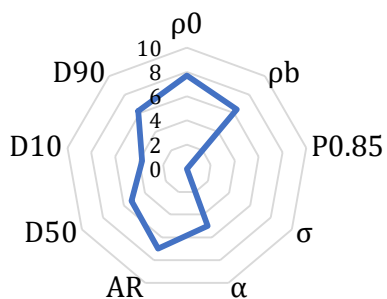
Mehanička svojstva kompakata

Kao i u slučaju performansi pri tabletiranju, značajna razlika između uzoraka S-serije primećena je u pogledu mehaničkih svojstava kompakata (vrednosti faktora pogodnosti *Mehanička svojstva kompakata* bile su 0–10,00, prikazano u Tabeli 22). Kompakti izrađeni od VČS sa MA-EA (uzorci S5–S6 i S11–S12) pokazali su zateznu čvrstinu veću od 2,0 MPa (Slika 35f), odnosno odgovarajuće vrednosti faktora pogodnosti *Mehanička svojstva kompakata* jednake 10. U slučaju VČS koji su sadržali EC, vrednosti faktora pogodnosti *Mehanička svojstva kompakata* bile su veće od 5,0, što je ukazivalo na dobra mehanička svojstva. Uticaj inkorporiranih model aktivnih supstanci bio je značajniji u slučaju VČS koji su sadržali EC.

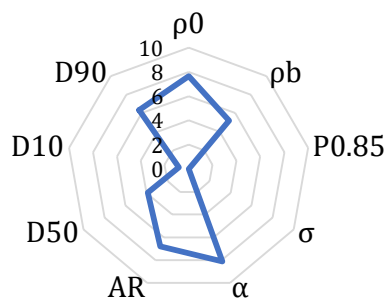
Procena pogodnosti za dalju obradu

Izračunate IPP vrednosti prikazane su u Tabeli 22, dok su odgovarajući radarski dijagrami prikazani na Slikama 39–41. U poređenju sa SeDeM ekspertske sistema, IPP vrednosti bile su, generalno, veće od 5,0, što se smatra prihvatljivim (raspon IPP vrednosti 4,31–7,82). Faktori formulacije uticali su na površinu radarskih dijagrama. VČS koji su sadržali PEO-L (uzorci S1–S2 i S7–S8) pokazali su nepovoljna svojstva, što je bilo praćeno manjom površinom na radarskim dijagramima i nižim IPP vrednostima u poređenju sa ostalim uzorcima (4,31–5,32). Ovakvi rezultati mogu ukazivati da PEO-L nije pogodan ekscipijens za postupak štampanja SLS tehnologijom. Najviše IPP vrednosti, koje odražavaju pogodnost za dalju obradu, uočene su kod uzoraka koji su sadržali EC (IPP vrednosti 6,29–7,82). Kada je razmatran uticaj veličine čestica uočeno je da su uzorci prečnika 1 mm generalno imali veće IPP vrednosti od serije uzoraka prečnika 2 mm, te se mogu smatrati povoljnijima za dalju obradu. Veličina čestica VČS dovela je do najveće razlike u IPP vrednostima kod uzoraka izrađenih sa EC (uzorci S3–S4 i S9–S10).

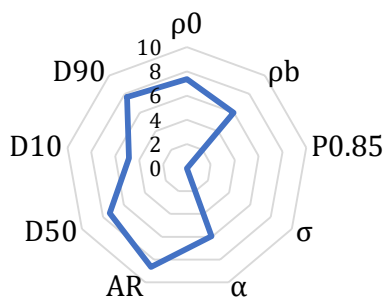
S1



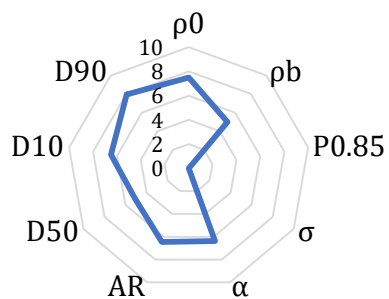
S2



S7

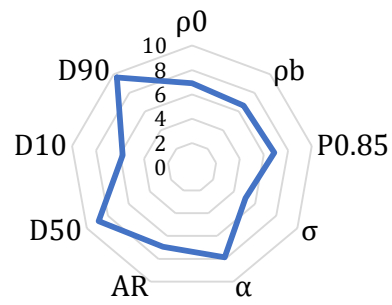


S8

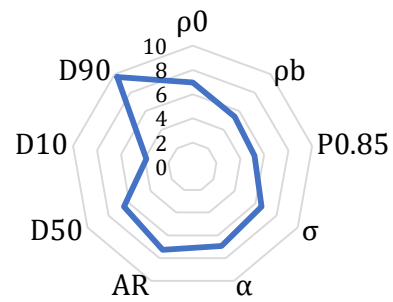


Slika 39. Radarski dijagrami ispitivanih uzoraka S-serije, zasnovani na metodologiji MCS-a: višestruki sistemi izrađeni sa PEO-L

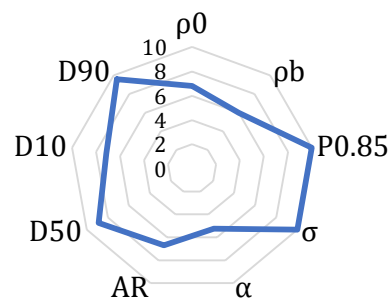
S3



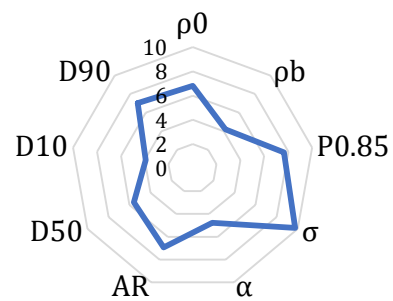
S4



S9

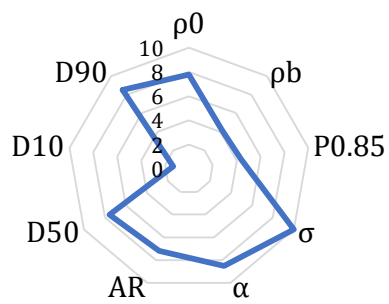


S10

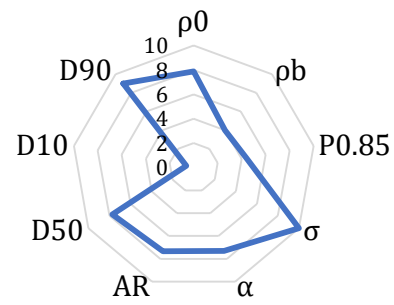


Slika 40. Radarski dijagrami ispitivanih uzoraka S-serije, zasnovani na metodologiji MCS-a: višečestični sistemi izrađeni sa EC

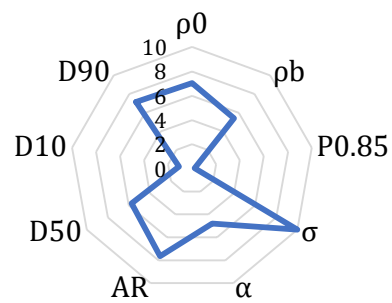
S5



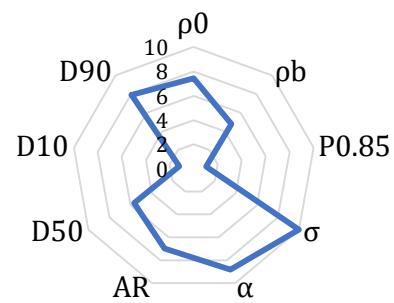
S6



S11



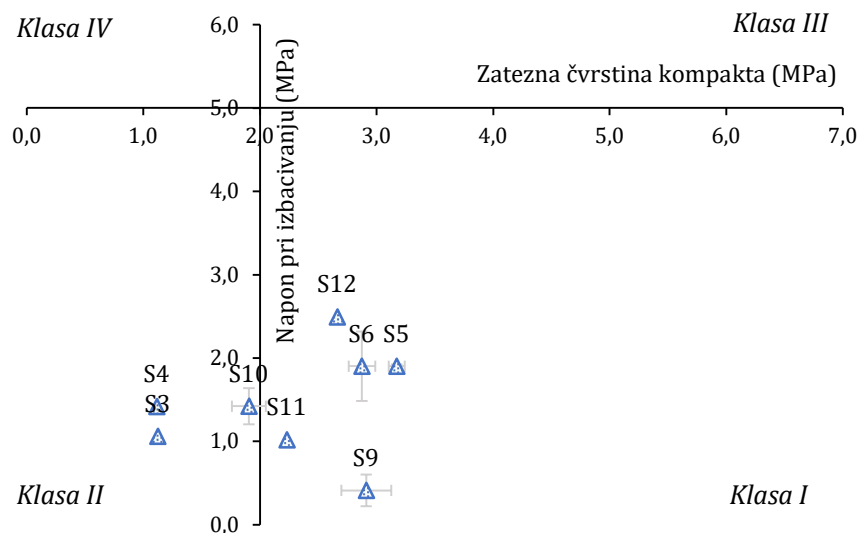
S12



Slika 41. Radarski dijagrami ispitivanih uzoraka S-serije, zasnovani na metodologiji MCS-a: višestručni sistemi izrađeni sa MA-EA

4.3.3.3. Sistem klasifikacije zasnovan na ponašanju prilikom kompresije

Sa aspekta analize CSTP-a, uzorci S-serije pokazali su različite osobine u određenoj meri, što je prikazano na Slici 42. Uzorci izrađeni sa PEO-L (S1–S2 i S7–S8) isključeni su iz klasifikacije zbog niske čvrstine kompakata. Napon pri izbacivanju kompakata ispitivanih uzoraka S-serije bio je u opsegu od 1,02 MPa (uzorak S5) do 2,49 MPa (uzorak S11) i bio je niži od 5,0. Što se tiče zatezne čvrstine kompakata, dobijene vrednosti su bile u rasponu od 1,12 MPa (uzorak S3) do 3,17 MPa (uzorak S5), što ukazuje na veću razliku između uzoraka. Većina VČS S-serije pokazivala je visoku kompaktilnost i visoku pogodnost za proizvodnju i svrstana je u Klasu I. Zatezna čvrstina kompakata izrađenih od uzoraka S3 i S4 bila je manja od 2 MPa, što ukazuje na slabu kompaktilnost, te su uzorci S3 i S4 svrstani u Klasu II.



Slika 42. Klasifikacija uzoraka S-serije na osnovu koncepta CSTP-a

4.4. Usporedna analiza ispitivanih uzoraka

Usporedna evaluacija karakteristika i pogodnosti za dalju obradu ispitivanih uzoraka VČS sprovedena je na osnovu rezultata dobijenih sveobuhvatnom karakterizacijom VČS i primenom različitih matematičkih pristupa. Usled manje veličine čestica i ograničenja u vezi sa merenjem veličine i oblika čestica, uzorci A-serije isključeni su iz ove faze. Set uzoraka S-serije podeljen je na dve podgrupe, odnosno set S1 (uzorci prečnika 1 mm) i set S2 (uzorci prečnika 2 mm), s obzirom da je veličina čestica uticala na karakteristike koje su ispitivane.

Kako bi se poboljšala vizualizaciju i poređenje uzoraka, relevantne karakteristike VČS prikazane su u vidu histograma. Opseg vrednosti parametra predstavljen je pravougaonikom, tamna/plava linija predstavlja medianu, a svetla/žuta linija srednju vrednost. Raspon vrednosti devijacije uzoraka VČS predstavljen je isprekidanom linijom.

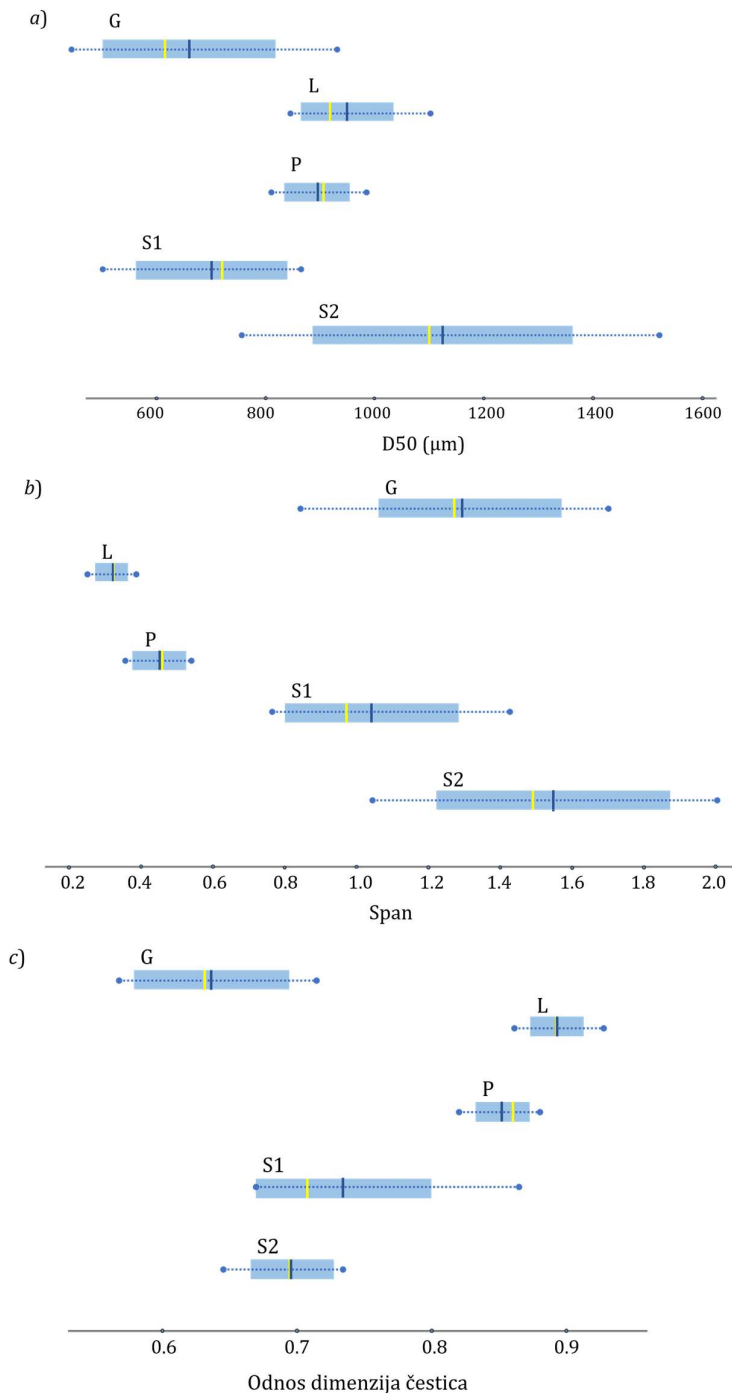
4.4.1. Oblik i raspodela veličina čestica

Vrednosti prosečnog prečnika čestica (D50), širine raspodele (Span) i odnosa dimenzija čestica ispitivanih uzoraka VČS prikazane su na Slici 43. Uzorci P-serije pokazali su najujednačenije vrednosti D50, u rasponu od 838,6 μm (uzorak P1) do 1006,7 μm (uzorak P5). Sličan trend uočen je i kod uzoraka L-serije, sa uskim rasponom vrednosti D50, od 870,05 μm (uzorak L5) do 1125,60 μm (uzorak L9). Ovo ukazuje na veći uticaj metode izrade na veličinu čestica u poređenju sa sastavom uzoraka. Najmanje vrednosti D50 primećene su kod uzoraka G-serije, od 472,9 (uzorak G7) do 958,1 μm (uzorak G6). U slučaju uzoraka S-serije izmerene vrednosti D50 bile su nešto niže u poređenju sa veličinom čestica dizajniranog objekta, što se može pripisati izraženoj agitaciji tokom određivanja veličine čestica metodom dinamičke analize slike. Odgovarajuće vrednosti D50 bile su od 527,6 μm (uzorak S1) do 887,1 μm (uzorak S3) i od 777,6 μm (uzorak S2) do 1542,2 μm (uzorak S6), za uzorke S1- i S2-serije, redom. U slučaju uzoraka S2-serije uočen je posebno širok raspon izmerenih vrednosti D50, što ukazuje na izraženije krunjenje i usitnjavanje uzoraka.

Sličan trend uočen je i za rezultate Span-a. Uzorci P- i L-serije imali su niske vrednosti Span-a (0,35–0,54 za uzorke P-serije i 0,25–0,39 za uzorke L-serije), što ukazuje na usku raspodelu veličine čestica (Slika 43b). U slučaju P- i L-serije, vrednosti Span-a bile su uporedive između pojedinačnih uzoraka, što ukazuje na mali uticaj sastava VČS na širinu raspodele veličina čestica. Nasuprot tome, ispitivani uzorci G- i S-serije pokazali su visoke vrednosti Span-a, što ukazuje na široku raspodelu veličine čestica (vrednosti Span-a bile su 0,85–1,71 za uzorke G-serije, 0,75–1,42 za uzorke S1-serije i 1,04–2,01 za uzorke S2-serije). Takođe, ove vrednosti Span-a su u velikoj meri varirale između uzoraka G- i S-serija. Može se pretpostaviti da je širina raspodele veličine čestica zavisila od faktora formulacije. U slučaju uzoraka G-serije, niže vrednosti Span-a i uža raspodela veličina čestica uočena je kod VČS sa većim udelom polimera (10%).

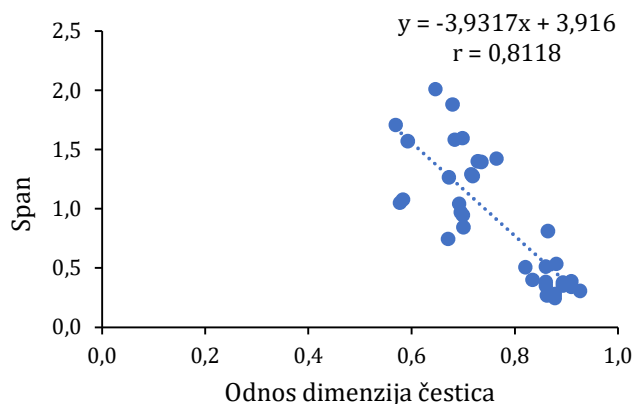
U slučaju vrednosti odnosa dimenzija čestica, uočen je znatan uticaj metode izrade, kao što je prikazano na Slici 43c. Uzorci P- i L-serije pokazali su veoma visoke vrednosti odnosa dimenzija čestica, veće od 0,80 (0,82–0,88 i 0,86–0,93, redom), zbog procesa sferonizacije, koji je omogućio dobijanje čestica glatke površine i sfernog oblika. Među ispitivanim VČS, uzorci L-serije su pokazali najpovoljnije vrednosti odnosa dimenzija čestica. Pelete, kao farmaceutski oblici, trebalo bi da imaju odnos dimenzija čestica veći od 0,83, kako bi bile pogodne za dalju obradu, kako su naveli Kleinebudde i saradnici (1994). Chopra i saradnici (2002) podržali su ovaj zaključak i izvestili da se ponovljivo punjenje kapsula postiže kada pelete imaju odnos dimenzija čestica veći od 0,83. Oblik čestica ispitivanih uzoraka P- i L-serije bio je u skladu sa

ovim zahtevom. VČS G-serije imali su nepravilan oblik (odnos dimenzija čestica 0,57–0,72), što se može pripisati metodi izrade. Odnos dimenzije čestica uzoraka G-serije varirao je među uzorcima u velikoj meri, te se može zaključiti da je na njega uticao sastav formulacije. VČS uzorci S-serije nisu imali pravilan oblik (odnos dimenzija čestica 0,65–0,86). Ovo se može objasniti razlikama u veličini i raspodeli veličine čestica ekscipijenasna i model aktivne supstance, ali i intenzivnoj agitaciji i mogućem usitnjavanju VČS tokom određivanja veličine i oblika čestica.



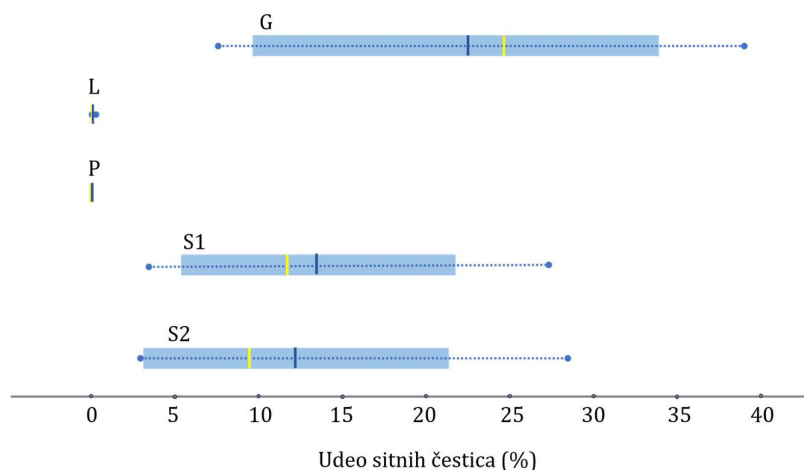
Slika 43. Parametri koji opisuju veličinu i oblik čestica ispitivanih uzoraka VČS: a) D50, b) raspon dimenzija (Span) i c) odnos dimenzija čestica (pravougaonik predstavlja opseg vrednosti parametra; tamna/plava linija predstavlja medijanu; svetla/žuta linija predstavlja srednju vrednost; isprekidana linija predstavlja standardnu devijaciju)

Negativna linearna korelacija (koeficijent korelacije 0,8118) uspostavljena je između vrednosti širine raspodele veličina čestica (Span) i odnosa dimenzija čestica (Slika 44). Ova svojstva nisu direktno povezana, ali uspostavljena korelacija ukazuje da uzorci VČS sa pravilnijim oblikom, bliskim idealnoj sferi, pokazuju i usku raspodelu veličine čestica.



Slika 44. Korelacija između vrednosti odnosa dimenzija čestica i širine raspodele (Span) ispitivanih uzoraka VČS

Vrednosti udela sitnih čestica ukazale su na uticaj metode izrade VČS (Slika 45). Uzorci izrađeni metodom ekstruzije/sferonizacije (P- i L-serija) imali su uzak opseg veličine čestica, a udeo sitnih čestica jednak nuli. U slučaju G- i S-serije, udeo sitnih čestica bio je različit između uzoraka iste serije, što ukazuje na uticaj sastava formulacije. Kod uzoraka G-serije, udeo sitnih čestica bio je u rasponu od 7,6 do 39,0%, pri čemu je udeo polimera imao najveći uticaj: VČS sa većim udelom polimera (10%) imali su manji udeo sitnih čestica. Uočeno je da su prečnik čestica i inkorporirani polimer uticali na udeo sitnih čestica uzoraka S-serije. Kod uzoraka S1-serije, udeo sitnih čestica bio je u opsegu 3,6–27,3%, dok je za VČS S2-serije bio 2,9–28,5%.



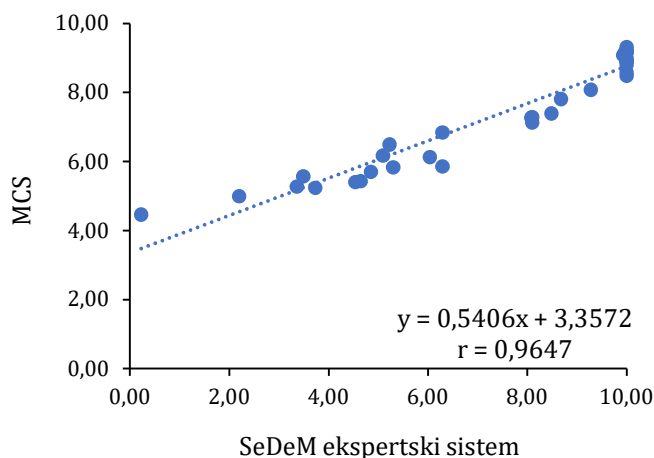
Slika 45. Udeo sitnih čestica ispitivanih uzoraka VČS (pravougaonik predstavlja opseg vrednosti parametra; tamna/plava linija predstavlja medijanu; svetla/žuta linija predstavlja srednju vrednost; isprekidana linija predstavlja standardnu devijaciju)

Analiza zasnovana na SeDeM ekspertskom sistemu ukazala je da su uzorci P- i L-serije imali ujednačenu raspodelu veličine čestica i nizak udeo sitnih čestica, s obzirom da su vrednosti faktora pogodnosti *Veličina čestica* bile blizu ili jednake 10,00 (vrednosti faktora pogodnosti *Veličina čestica* 9,93–10,00). U slučaju S-serije, a posebno G-serije, primećena je znatna razlika između pojedinačnih uzoraka (vrednosti faktora pogodnosti *Veličina čestica* bili

su 2,20–8,48 za uzorke G-serije, 4,89–10,00 za uzorke S1-serije i 6,14–9,04, za uzorke S2-serije). Utvrđeno je da je udeo polimera u uzorcima G-serije u velikoj meri uticao na parametre veličine čestica, pri čemu su uzorci VČS koji su sadržali 10% polimera pokazali povoljnije vrednosti faktora pogodnosti *Veličina čestica*. U slučaju uzoraka S-serije, parametri koji opisuju veličinu čestica zavili su prevashodno od vrste polimera, pri čemu su uzorci koji su sadržali EC bili povoljniji u odnosu na ostale uzorke S-serije.

Evaluacija veličine i oblika čestica zasnovana na principima MCS-a ukazala je da je najveći broj ispitivanih VČS imao prihvatljive karakteristike, što se ogleda u vrednostima faktora pogodnosti *Veličina i oblik čestica* većim od 5,0. Uzorci P- i L-serije pokazali su povoljniju veličinu i oblik čestica (vrednosti faktora pogodnosti *Veličina i oblik čestica* bile su 8,48–9,31 za uzorke P-serije, odnosno 8,91–9,17 za uzorke L-serije), u poređenju sa uzorcima G- i S-serije (vrednosti faktora pogodnosti *Veličina i oblik čestica* bile su 5,00–7,39 za uzorke G-serije, 5,40–8,08 za uzorke S1-serije i 4,46–6,84 za uzorke S2-serije). Ovo je u skladu sa rezultatima karakterizacije VČS, kao i rezultatima dobijenim primenom SeDeM ekspertskog sistema. Sastav formulacije uzoraka P- i L-serije nije uticao na veličinu i oblik čestica i dobijene vrednosti faktora pogodnosti *Veličina i oblik čestica* bile su slične. U slučaju uzoraka G-serije, parametri koji opisuju veličinu i oblik čestica zavisili su od udela polimera: VČS izrađeni sa 10% polimera imali su povoljniji oblik i veličinu, što je takođe uočeno analizom rezultata SeDeM ekspertskog sistema. Dodatno, u slučaju uzoraka S-serije, vrsta polimera uticala je na vrednosti faktora pogodnosti veličine i oblika čestica određenih prema konceptima MCS-a, analogno rezultatima SeDeM ekspertskog sistema.

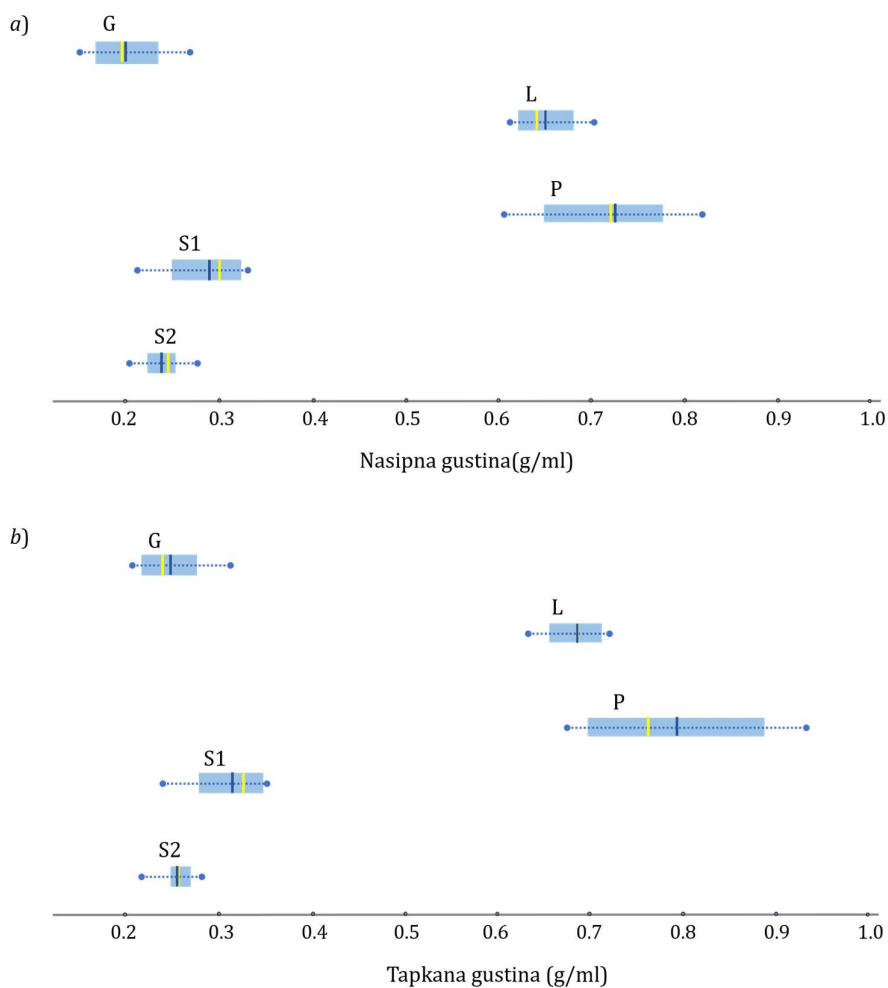
Vrednosti faktora pogodnosti koji opisuju veličinu i oblik čestica, izračunate na osnovu SeDeM ekspertskog sistema i metode MCS-a, bile su uporedive, što se ogleda u visokom stepenu linearne korelaciji između dobijenih vrednosti ($r = 0,9647$), što je prikazano na Slici 46. U slučaju rezultata zasnovanih na MCS-u, vrednosti faktora pogodnosti *Veličina i oblik čestica* bile su ujednačenije, a razlika između VČS bila je manje izražena u poređenju sa rezultatima dobijenih na osnovu SeDeM ekspertskog sistema. Ovi rezultati ukazuju na veću diskriminatornu moć SeDeM ekspertskog sistema u pogledu procene veličine i oblika čestica.



Slika 46. Korelacija između vrednosti faktora pogodnosti *Veličina i oblik čestica* VČS izračunate na osnovu SeDeM ekspertskog sistema i metode MCS-a

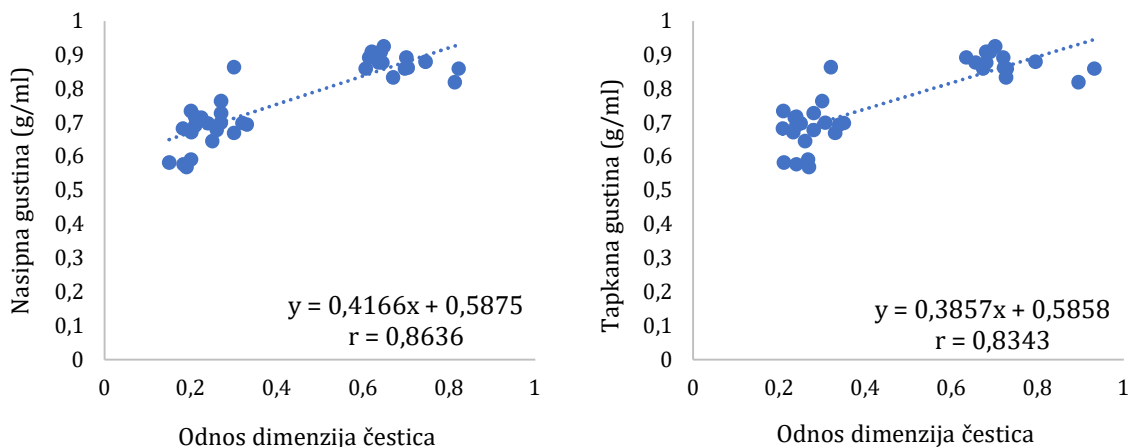
4.4.2. Gustina

Nasipna i tapkana gustina VČS zavisile su od metode izrade, kao što se uočava sa Slike 47. Ispitivani VČS mogu se klasifikovati u dve grupe, na osnovu vrednosti gustine: uzorci VČS sa nasipnom gustinom između 0,15 i 0,45 g/ml, odnosno manjom od 0,5 g/ml (uzorci G- i S-serije) i uzorci sa nasipnom gustinom između 0,59 i 0,82 g/ml, odnosno većom od 0,5 g/ml (uzorci P- i L-serije). U slučaju tapkane gustine, uočen je isti trend: uzorci P- i L-serije pokazali su tapkanu gustinu veću od 0,60 g/ml (0,63–0,93 g/ml), dok je tapkana gustina manja od 0,60 g/ml zabeležena kod VČS G- i S-serije (0,21–0,55 g/ml). Proces ekstruzije/sferonizacije doveo je do izraženijeg vezivanja čestica i veće nasipne i tapkane gustine, što je takođe opisano i u literaturi (Fonseca i sar, 2020). Uzorci G-, L- i S-serije pokazali su ujednačene vrednosti nasipne i tapkane gustine, sa malom razlikom između uzoraka iste serije VČS. Ovo ukazuje na veći uticaj metode izrade u poređenju sa sastavom VČS. Nasuprot tome, formulacija VČS, odnosno inkorporirana model aktivna supstanca, uticala je na nasipnu i tapkanu gustinu uzoraka P-serije i uočeno je da su VČS koji su sadržali IBU imali nižu nasipnu i tapkanu gustinu u poređenju sa uzorcima izrađenim sa KOF. Uzorci G1–G8, izrađeni metodom gnječenja/granulacije, bili su veoma voluminozni i pokazivali su najniže vrednosti nasipne (0,15–0,27 g/ml) i tapkane gustine (0,21–0,31 g/ml), u poređenju sa ostalim uzorcima.



Slika 47. Gustina ispitivanih VČS: a) nasipna gustina b) tapkana gustina (pravougaonik predstavlja opseg vrednosti parametra; tamna/plava linija predstavlja medijanu; svetla/žuta linija predstavlja srednju vrednost; isprekidana linija predstavlja standardnu devijaciju)

Pozitivna linearna korelacija uspostavljena je između vrednosti nasipne i tapkane gustine VČS i odnosa dimenzija čestica VČS (koeficijenti korelacije 0,8636 i 0,8343, redom). Ovo ukazuje da VČS pravilnijeg i sfernijeg oblika, opisanog odnosom dimenzija blizu 1, pokazuju veće i povoljnije vrednosti nasipne i tapkane gustine.

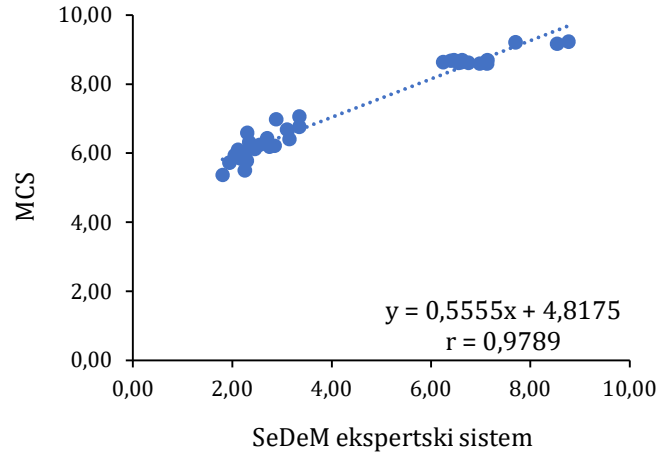


Slika 48. Korelacija između odnosa dimenzija čestica i vrednosti nasipne i tapkane gustine VČS

Analiza zasnovana na SeDeM ekspertskom sistemu ukazala je da su, među ispitivanim uzorcima, VČS P-serije imali najveće i povoljnije vrednosti faktora pogodnosti *Gustina* (vrednosti faktora pogodnosti gustine 6,40–8,77). Uzorci L-serije su takođe imali visoke vrednosti parametara koji opisuju gustinu (vrednosti faktora pogodnosti *Gustina* 6,24–7,13). Ovo se može pripisati kompaktnoj strukturi i sfernom obliku čestica izrađenih metodom ekstruzije/sferonizacije. Uzorci G- i S-serije imali su niske vrednosti parametara koji opisuju gustinu (vrednosti faktora pogodnosti *Gustina* bile su 1,81–2,88 za uzorke G-serije, 2,25–3,35 za uzorke S1-serije i 2,05–2,75, za uzorke S2-serije). U slučaju uzoraka L-, G- i S-serije vrednosti nasipne i tapkane gustine bile su uporedive između uzoraka iste serije VČS, što ukazuje da formulacioni faktori nisu značajno uticali na gustinu VČS. U slučaju uzoraka P-serije, nasipna i tapkana gustina uzoraka zavisila je od inkorporirane model aktivne supstance: VČS koji su sadržali KOF imali su veće vrednosti faktora pogodnosti gustine u poređenju sa uzorcima izrađenim sa IBU.

U slučaju analize prema principima MCS-a, uočeno je da su svi VČS imali vrednosti faktora pogodnosti *Gustina* veće od 5,0, tj. gustina uzoraka bila je prihvatljiva. Razlika između serija VČS bila je manje izražena u odnosu na analizu zasnovanu na SeDeM ekspertskom sistemu. Uzorci P- i L-serije su imali visoke vrednosti parametara koji opisuju gustinu (vrednosti faktora pogodnosti *Gustina* bile su 8,59–9,22 za uzorke P-serije i 8,62–8,70, za uzorke L-serije), dok su odgovarajuće vrednosti parametara u slučaju uzoraka G- i S-serije bili niži (vrednosti faktora pogodnosti *Gustina* bile su 5,37–6,98 za uzorke G-serije, 5,99–7,06 za uzorke S1-serije i 5,50–6,43, za uzorke S2-serije).

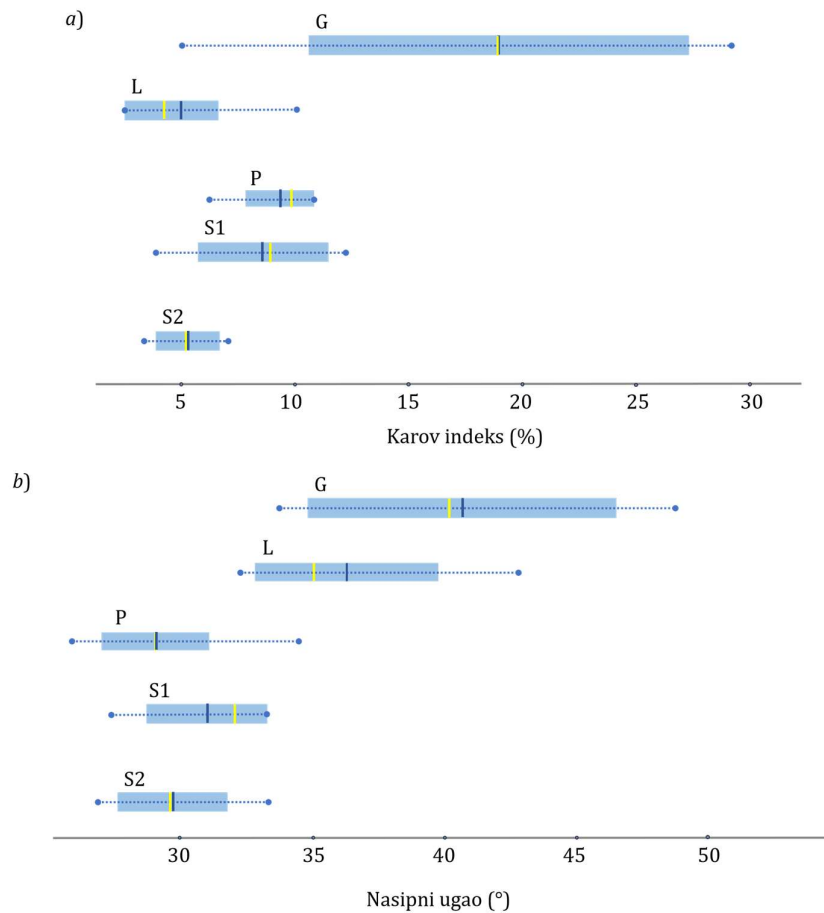
Rezultati procene gustine VČS na osnovu SeDeM ekspertskog sistema i pristupa MCS-a bili su uporedivi, što je potvrđeno visokim stepenom linearne korelacije ($r = 0,9789$), prikazane na Slici 49. Kao i u slučaju procene veličine i oblika čestica, SeDeM ekspertski sistem pokazao je veću diskriminatornu moć pri analizi gustine VČS, budući da je uočena znatna razlika između uzoraka P- i L-serije, sa jedne strane, i uzoraka G- i S-serija, sa druge strane. Izraženija razlika između dve grupe uzoraka VČS opisana rezultatima SeDeM analize u većoj meri je odgovarala eksperimentalno dobijenim rezultatima gustine.



Slika 49. Korelacija između vrednosti faktora pogodnosti *Gustina* VČS izračunate na osnovu SeDeM ekspertskog sistema i metode MCS-a

4.4.3. Protočnost

Vrednosti Karovog indeksa i nasipnog ugla prikazani su na Slici 50.



Slika 50. Parametri protočnosti ispitivanih VČS: a) Karov indeks b) nasipni ugao (pravougaonik predstavlja opseg vrednosti parametra; tamna/plava linija predstavlja medijanu; svetla/žuta linija predstavlja srednju vrednost; isprekidana linija predstavlja standardnu devijaciju)

Uzorci P- i L-serije, izrađeni metodom ekstruzije/sferonizacije, pokazali su odličnu protočnost (vrednosti Karovog indeksa 6,3–11,4% za uzorke P-serije i 2,5–10,2%, za uzorke P-serije), kao i uzorci VČS S-serije (Karov indeks 3,9–12,2% za uzorke S1-serije i 3,4–7,1% za uzorke S2-serije). Vrednosti Karovog indeksa bile su bliske za uzorke iste serije VČS, što ukazuje na zanemarljiv uticaj sastava formulacije na protočnost uzorka.

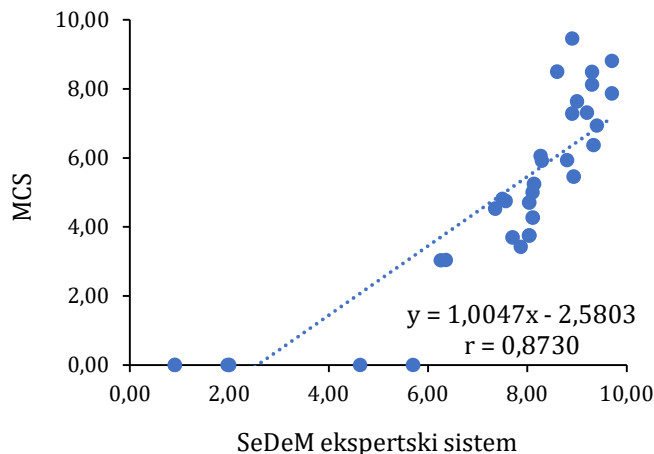
U slučaju uzoraka G-serije, vrednosti Karovog indeksa razlikovale su se između uzoraka u velikoj meri, kao što je prikazano na Slici 50a. Karov indeks VČS G-serije zavisio je u najvećoj meri od vrste polimera. Uzorci su koji sadržali KBM pokazali su niske vrednosti Karovog indeksa (5,0–14,2%), što odgovara odličnoj do dobroj protočnosti, prema kriterijumima Evropske farmakopeje. Karov indeks VČS izrađenih sa PEO-H bio je visok (23,7–29,3%), što odgovara prihvatljivoj do lošoj protočnosti, prema kriterijumima Evropske farmakopeje.

Nasipni ugao prevashodno je zavisio metode izrade VČS, kao i Karov indeks (Slika 50b). Povoljne vrednosti nasipnog ugla uočene su u slučaju uzoraka P- i S-serije, koji su imali nizak nasipni ugao (manji od 35°). U slučaju G-serije, vrednosti nasipnog ugla razlikovale su se između uzoraka i zavisile su od vrste inkorporiranog polimera, kao i rezultati Karovog indeksa. VČS koji su sadržali PEO-H pokazivali su veće vrednosti nasipnog ugla (44,2–48,8°) i nepovoljniju protočnost u poređenju sa uzorcima koji su sadržali KBM (nasipni ugao 33,6–36,1°). Nasuprot rezultatima Karovog indeksa, vrednosti nasipnog ugla ukazivale su na nepovoljnu protočnost uzoraka L-serije (32,3–42,8°). Utvrđeno je da je udeo tečne faze uticao na vrednosti nasipnog ugla. Kod većine uzoraka L-serije, nasipni ugao bio je manji ili jednak 35°, međutim, u slučaju uzoraka L5 i L9, koji su sadržali visoki udeo tečne faze, iznosio je 41,1 odnosno 42,8°.

Procena protočnosti zasnovana na SeDeM ekspertskom sistemu ukazala je da su uzorci P-, L- i S-serije pokazali povoljna svojstva, praćena vrednostima faktora pogodnosti *Protočnost* generalno većim od 5,0 (8,27–9,30 za uzorke P-serije, 4,63–8,93 za uzorke L-serije, 7,50–9,70 za uzorke S1-serije i 7,57–9,70 za uzorke S2-serije). Kod uzoraka L-serije uočeno je smanjenje parametara koji opisuju protočnost kada je inkorporiran veći udeo tečne faze (47,6%). U slučaju VČS G-serije, parametri koji opisuju protočnost zavisili su od vrste polimera i primećena je znatna razlika između dobijenih vrednosti faktora pogodnosti *Protočnost* (0,90–8,11). Uzorci izrađeni sa PEO-H bili su voluminozni i aglomerisani, što je dovelo do visokih vrednosti Hausnerovog odnosa i veoma visokih vrednosti nasipnog ugla (vrednosti faktora pogodnosti *Protočnost* 0,90–2,00). S druge strane, VČS koji su sadržali KBM pokazali su dobru protočnost (vrednosti faktora pogodnosti *Protočnost* 6,25–8,11).

Evalvacijom protočnosti primenom metodologije MCS-a, utvrđeno je da uzorci P- i S-serije pokazuju uporediva i prihvatljiva svojstva (vrednosti faktora pogodnosti *Protočnost* 5,92–9,46 za uzorke P-serije, 4,81–8,50 za uzorke S1-serije i 4,75–8,81 za uzorke S2-serije), dok su uzorci G- i L-serije pokazali nepovoljna svojstva (vrednosti faktora pogodnosti *Protočnost* 0,00–4,53 za uzorke L-serije i 0,00–4,71 za uzorke G-serije). Dobijene vrednosti faktora pogodnosti *Protočnost* razlikovale su se između uzoraka iste serije, što ukazuje na osetljivost MCS-a u oslikavanju efekata formulacionih faktora na protočnost VČS. U slučaju uzoraka P- i G-serije, vrsta polimera i model aktivna supstanca uticali su na protočnost uzoraka. Uzorci P1 i P5, koji su sadržali PEO-H, pokazali su povoljniju protočnost u poređenju sa VČS koji su sadržali KBM (P3–P4 i P7–P8). Kod uzoraka G-serije uočen je suprotni trend, odnosno uzorci koji su sadržali KBM pokazali su veće vrednosti faktora pogodnosti *Protočnost* u poređenju sa VČS izrađenim sa PEO-H. U slučaju uzoraka L-serije, uočen je zanemarljiv uticaj faktora formulacije, poput udela tečne faze, na parametre koji opisuju protočnost u okviru MCS-a. Protočnost uzoraka S-serije zavisila je od vrste polimera i inkorporirane model aktivne supstance.

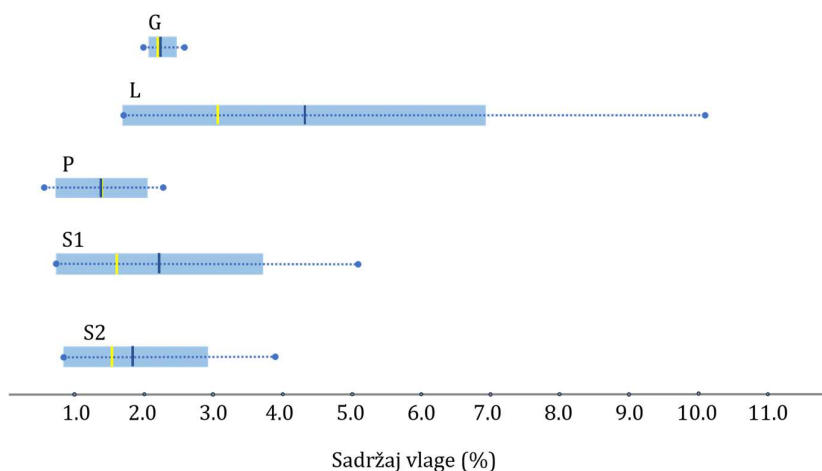
Uspostavljena je umerena linearna korelacija između vrednosti faktora pogodnosti *Protočnost* dobijenih pomoću SeDeM ekspertskog sistema i koncepta MCS-a, sa $r = 0,8730$ (Slika 51). Međutim, zapažanja o protočnosti VČS uočena na osnovu SeDeM ekspertskog sistema i MCS-a razlikovala su se u određenoj meri. Najveća razlika primećena je kod uzoraka L-serije, kod kojih je protočnost opisana kao prihvatljiva na osnovu SeDeM ekspertskog sistema, odnosno neprihvatljiva na osnovu koncepta MCS-a. Ova razlika može se pripisati različitim parametrima uključenim u ova dva matematička pristupa. U okviru MCS-a, protočnost se procenjuje samo na osnovu nasipnog ugla, što dovodi do ograničenih zaključaka u poređenju sa SeDeM ekspertskim sistemom, gde su za procenu protočnosti uključeni i Hausnerov odnos i brzina proticanja kroz levak, što dovodi do sveobuhvatnije procene ovog parametra.



Slika 51. Korelacija između vrednosti faktora pogodnosti *Protočnost* VČS izračunate na osnovu SeDeM ekspertskog sistema i metode MCS-a

4.4.4. Sadržaj vlage

Izmerene vrednosti sadržaja vlage ispitivanih VČS prikazane su na Slici 52.



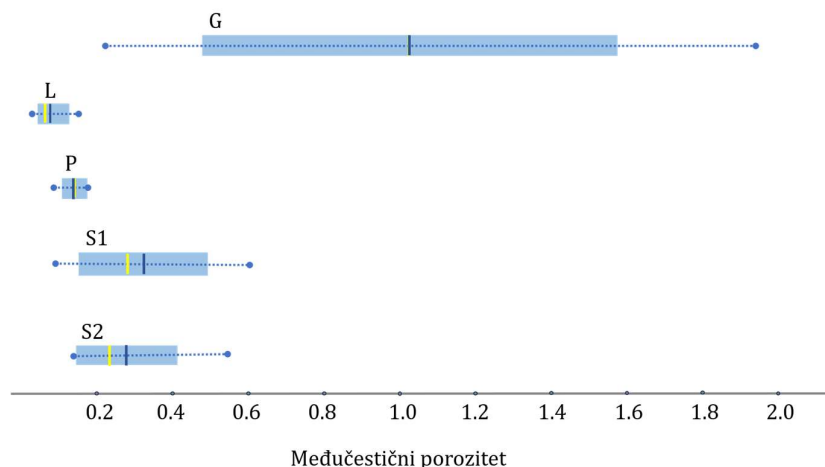
Slika 52. Sadržaj vlage ispitivanih VČS (pravougaonik predstavlja opseg vrednosti parametra; tamna/plava linija predstavlja medijanu; svetla/žuta linija predstavlja srednju vrednost; isprekidana linija predstavlja standardnu devijaciju)

Sadržaj vlage VČS bio je u opsegu od 0,6 do 10,1%. Uzorci P-, G- i S-serije imali su uporedive vrednosti sadržaja vlage, dok je nešto veći sadržaj vlage izmeren u slučaju uzoraka L-serije. Ovo se može pripisati higroskopsnim osobinama PEG-a 400, kao hidrofилnog rastvarača. Među ispitivanim VČS, najveći sadržaj vlage uočen je u uzorcima L1 i L2, koji su sadržali visoki udeo KPV (28,6 i 33,3%, redom), kao i visoki udeo tečne faze (35,7 i 33,3%, redom). Može se pretpostaviti da je visok sadržaj KPV takođe doprineo higroskopsnim svojstvima uzoraka. U slučaju uzoraka S-serije, vrsta polimera u formulaciji uticala je na sadržaj vlage. Uzorci izrađeni sa MA-EA pokazali su znatno veći sadržaj vlage, dok su VČS koji su sadržali EC imali manji sadržaj vlage. U slučaju uzoraka P- i G-serije, sadržaj vlage nije u velikoj meri zavisio od sastava uzoraka.

Procena zasnovana na SeDeM ekspertskom sistemu ukazala je da su ispitivani VČS generalno pokazivali prihvatljiv sadržaj vlage, odnosno vrednosti faktora pogodnosti *Stabilnost* bile su veće od 5,0 (4,89–10,00). Međutim, uzorci L1 i L2 bili su izuzeci, sa veoma visokim sadržajem vlage i niskim vrednostima vrednosti faktora pogodnosti *Stabilnost* (0 za uzorak L1 i 2,80 za uzorak L2). U okviru seta uzoraka P- i G-serije sadržaj vlage bio je uporediv, što ukazuje na mali uticaj sastava formulacije (vrednosti faktora pogodnosti *Stabilnost* bile su 7,71–9,43 za uzorke P-serije i 7,41–8,00 za uzorke G-serije). Sastav formulacije uticao je na sadržaj vlage uzoraka S-serije, ali su dobijene vrednosti faktora pogodnosti *Stabilnost* u najvećem broju slučajeva bile veće od 5,0, odnosno prihvatljive (4,89–10,00 za uzorke S1-serije i 6,14–9,04 za uzorke S2-serije).

4.4.5. Kompaktibilna svojstva

Izračunate vrednosti međučestičnog poroziteta ispitivanih VČS prikazane su na Slici 53. Uzorci P-, L- i S-serije imali nizak međučestični porozitet (0,03–0,61), što je ukazivalo na ograničenu sklonost čestica uzoraka ka konsolidaciji. Uzorci G-serije pokazali su veći međučestični porozitet, što odražava povoljniju kompresibilnost. Dodatno, uočeno je da je međučestični porozitet VČS G-serije zavisio od sastava uzorka, odnosno vrste inkorporiranog polimera. VČS koji su sadržali PEO-H pokazivali su znatno veći međučestični porozitet, koji je bio i do pet puta veći u poređenju sa odgovarajućim VČS izrađenim sa KBM.



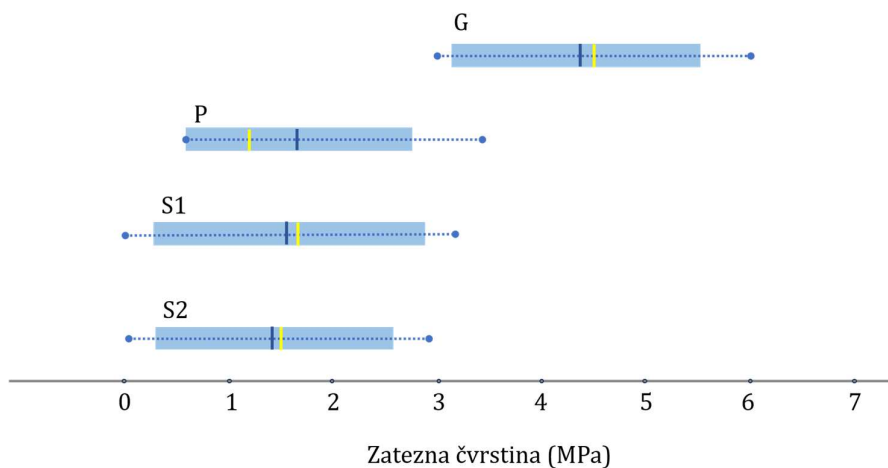
Slika 53. Međučestični porozitet ispitivanih VČS (pravougaonik predstavlja opseg vrednosti parametra; tamna/plava linija predstavlja medijanu; svetla/žuta linija predstavlja srednju vrednost; isprekidana linija predstavlja standardnu devijaciju)

Zatezna čvrstina kompakata izrađenih kompresijom VČS, pri opterećenju kompresije od 500 kg, odnosno pritisku kompresije od 173,5 MPa, prikazana je na Slici 54. Uzorci L-serije

nisu bili komprimovani pomoću simulatora kompaktacije zbog istiskivanja tečne faze i lepljenja uzoraka za klip i matricu. U slučaju uzoraka S-serije izrađenih sa PEO-L, čvrstina kompakata nije mogla biti detektovana, te je smatrano da je jednaka 0.

Uzorci P-serije pokazali su niske vrednosti zatezne čvrstine (0,5–2,8 MPa), što se može pripisati sfernom obliku, slabo izraženom međučestičnom vezivanju i niskoj sklonosti čestica ka konsolidaciji. Osim VČS koji su sadrže PEO-L, uzorci S-serije pokazali su prihvatljivu do visoku zateznu čvrstinu kompakata (1,12–3,17 za uzorke S1-serije i 1,12–2,87 MPa za uzorke S2-serije). Najveće vrednosti zatezne čvrstine među ispitivanim VČS uočene su kod kompakata VČS G-serije (zatezna čvrstina u opsegu 3,0–6,0 MPa). Ovo se može pripisati većem udelu sitnih čestica, a praćeno je i, generalno, većim vrednostima Karovog indeksa.

Zatezna čvrstina kompakata razlikovala se između VČS iste serije, što je ukazalo na uticaj faktora formulacije. U slučaju uzoraka P-serije, zatezna čvrstina zavisila je od vrste polimera. VČS izrađeni sa PEO-H pokazali su veću zateznu čvrstinu u poređenju sa odgovarajućim uzorcima sa KBM. Zatezna čvrstina kompakata uzoraka G-serije zavisila je od inkorporirane model aktivne supstance i udela polimera. VČS koji su sadržali KOF pokazali su veću zateznu čvrstinu u poređenju sa odgovarajućim VČS izrađenim sa IBU. Takođe, zatezna čvrstina kompakata uzoraka G-serije izrađenih sa 10% polimera bila je povoljnija u odnosu na kompakte koji su sadržali 5% polimera. Može se pretpostaviti da je veći udeo polimera pospešio vezivanje čestica. U slučaju uzoraka S-serije, vrsta polimera ispoljila je najveći uticaj na zateznu čvrstinu kompakata, u poređenju sa ostalim faktorima formulacije. Utvrđeno je da su kompakti VČS koji su sadržali MA-EA generalno pokazali nešto veće vrednosti zatezne čvrstine u poređenju sa uzorcima koji su izrađeni sa EC.



Slika 54. Zatezna čvrstina ispitivanih VČS (pravougaonik predstavlja opseg vrednosti parametra; tamna/plava linija predstavlja medijanu; svetla/žuta linija predstavlja srednju vrednost; isprekidana linija predstavlja standardnu devijaciju)

Evaluacija parametara na osnovu SeDeM ekspertskog sistema ukazala je da su ispitivani VČS pokazivali različita kompaktilna svojstva. Vrednosti faktora pogodnosti *Kompresibilnost* uzoraka P-serije bile su od 2,59 do 5,12, što generalno ukazuje na nisku pogodnost za kompresiju. Ovi uzorci imali su sferni oblik i glatku površinu, nisu bili kohezivni, a njihovi kompakti pokazivali su nisku zateznu čvrstinu. Uzorci G-serije pokazivali su vrednosti faktora pogodnosti *Kompresibilnost* u rasponu od 4,62 do 10,00, tj. generalno veće od 5,0, što se smatra prihvatljivim. Vrsta i udeo polimera uticali su na kompaktilna svojstva uzoraka G-serije. Uzorci koji su izrađeni sa PEO-H pokazali su veću kohezivnost i zateznu čvrstinu kompakata u poređenju sa VČS koji su sadržali KBM. Dodatno, 10% polimera dovelo je do izraženijeg vezivanja čestica i većih vrednosti zatezne čvrstine kompakata uzoraka G-

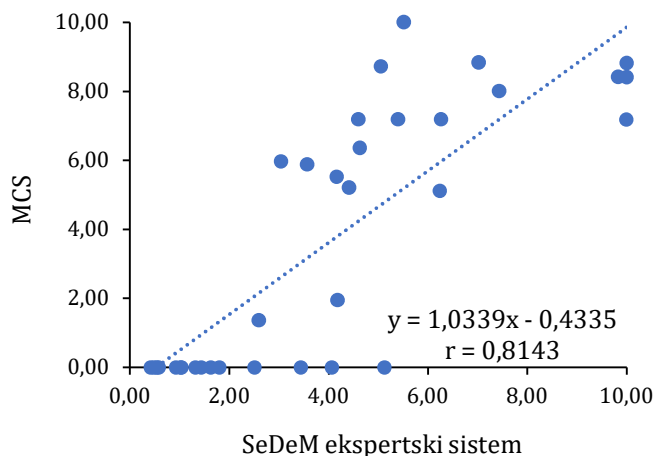
serije. Najniže vrednosti parametara koji opisuju kompresiju među ispitivanim VČS uočene su kod uzoraka L-serije (vrednosti faktora pogodnosti kompresije 0,42–1,80). Ovi uzorci nisu bili pogodni za kompresiju zbog visokog udela tečne faze. U slučaju S-serije primećena je znatna razlika u kompaktilnim svojstvima između uzoraka (vrednosti faktora pogodnosti *Kompresibilnost* 1,44–6,24 u slučaju uzoraka S1-serije i 1,02–6,24 u slučaju uzoraka S2-serije). Vrsta polimera uticala je na pogodnost za kompresiju, odnosno VČS koji su sadržali MA-EA bili su povoljniji u odnosu na VČS koji su sadržali EC i, posebno, one koji su bili izrađeni sa PEO-L.

Kompaktibilna svojstva u okviru MCS-a razmatraju se na osnovu vrednosti faktora pogodnosti *Performanse pri tabletiranju* i *Mehanička svojstva kompakata*, što omogućava detaljniju analizu uzoraka. U slučaju performansi pri tabletiranju, uzorci G-serije pokazivali su vrednosti faktora pogodnosti generalno veće od 5,0, što se smatra prihvatljivim, a bili su povoljniji u odnosu na ostale serije VČS koji su ispitivani (vrednosti faktora pogodnosti *Performanse pri tabletiranju* 2,72–7,66). Kod uzoraka G-serije kompaktilna svojstva zavisila su od vrste i udela polimera u uzorku. VČS koji su sadržali PEO-H pokazali su pogodnija svojstva u poređenju sa uzorcima koji su sadržali KBM. Dodatno, veći udeo polimera (10%) doveo je do nižeg pritiska kompresije potrebnog za izradu kompakata sa udelom čvrste faze od približno 0,85 i većim vrednostima faktora pogodnosti *Performanse pri tabletiranju*. U slučaju VČS P-serije, analiza zasnovana na MCS-u ukazivala je na uticaj inkorporirane model aktivne supstance na kompaktilna svojstva. Kompakti dobijeni iz uzoraka P5, P7 i P8, koji su sadržali IBU, pokazivali su veći udeo čvrste faze (više od 0,93, bez obzira na pritisak kompresije). S obzirom da se smatra da je udeo čvrste faze kompakata između 0,85 i 0,90 relevantan za analizu zasnovanu na MCS-u, vrednosti faktora pogodnosti performansi pri tabletiranja ovih uzoraka bile su 0. Performanse pri tabletiranju uzoraka S-serije bile su znatno različite unutar serije (vrednosti faktora pogodnosti *Performanse pri tabletiranju* 0–10,00 za uzorke S1-serije i 0–7,67 za uzorke S2-serije) i bile su određene vrstom polimera. U slučaju uzoraka sa PEO-L, odgovarajuće vrednosti faktora pogodnosti bile su jednake 0. Sa druge strane, VČS koji su sadržali EC pokazivali su najpovoljnija svojstva i veću sklonost deformaciji, što je praćeno nižim pritiskom kompresije potrebnim za dobijanje kompakata sa udelom čvrste faze od 0,85 (vrednosti faktora pogodnosti *Performanse pri tabletiranju* 5,19–10,00). Zbog izazovne kompresije i niske čvrstine kompakata, vrednosti faktora pogodnosti *Performanse pri tabletiranju* uzoraka L-serije bile su jednake 0.

Analogno tome, faktorima pogodnosti *Mehanička svojstva kompakata* uzoraka L-serije bila je dodeljena vrednost 0. U slučaju uzoraka G-serije, odgovarajuće vrednosti faktora pogodnosti bile su jednake 10,00, bez obzira na sastav formulacije. Kao i u slučaju evaluacije performansi pri tabletiranju, zatezna čvrstina kompakata uzoraka P-serije zavisila je od inkorporirane model aktivne supstance: VČS koji su sadržali KOF pokazivali su veće vrednosti faktora pogodnosti mehaničkih svojstava kompakata, u rasponu 0,54–2,76, dok su odgovarajuće vrednosti u slučaju uzoraka sa IBU bile jednake 0, zbog veoma visokog udela čvrste faze. Zatezna čvrstina kompakata S-serije bila je pod uticajem vrste polimera. Međutim, uočeni trend bio je suprotan u poređenju sa vrednostima faktora pogodnosti *Performanse pri tabletiranju*: VČS izrađeni sa MA-EA pokazivali su veću zateznu čvrstinu i povoljnije vrednosti faktora pogodnosti *Mehanička svojstva kompakata* (jednake 10,00) u poređenju sa VČS koji su sadržali EC (5,07–10,00).

Rezultati analize zasnovane na konceptima SeDeM ekspertskog sistema i MCS-a ukazivali su na razliku između kompaktilnih svojstava ispitivanih VČS (vrednosti faktora pogodnosti *Kompresibilnost/Kompresija* u rasponu od 0 do 10,00). Zbog različitih parametara implementiranih u ovim matematičkim pristupima, karakteristike VČS nisu evaluirane i tumačene na isti način i uspostavljena je umerena korelacija ($r = 0,8143$) između odgovarajućih vrednosti faktora pogodnosti (*Kompresibilnost*, zasnovana na SeDeM ekspertskom sistemu i *Kompresija*, koja predstavlja srednju vrednost odgovarajućih

parametara MCS-a: *Performanse pri tabletiranju* i *Mehanička svojstva kompakata*), kao što je prikazano na Slici 55. Primećeno je da su karakteristike VČS, procenjene na osnovu pristupa MCS-a, često okarakterisane ili kao veoma dobre (vrednosti faktora pogodnosti jednake ili bliske 10,0) ili kao veoma loše (vrednosti faktora pogodnosti jednake ili bliske 0,0). U slučaju procene kompresije na osnovu SeDeM ekspertskeg sistema, vrednosti faktora pogodnosti *Kompresibilnost* ukazivale su na spektar različitih kompaktilnih svojstava VČS. Međutim, parametri opisani u okviru MCS-a omogućavaju sveobuhvatniju procenu ponašanja uzoraka pri kompresiji u poređenju sa SeDeM ekspertskim sistemom i predstavljaju obećavajući pristup za procenu svojstava uzoraka i izradu kompakata dobrih mehaničkih svojstava.



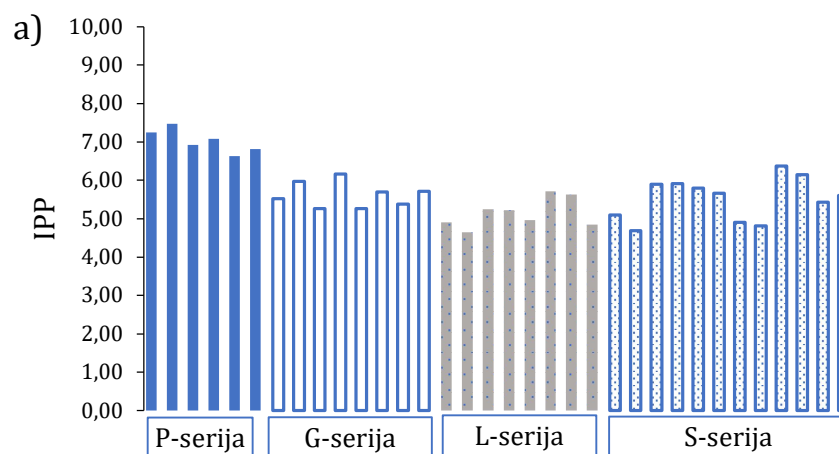
Slika 55. Korelacija između vrednosti faktora pogodnosti *Kompresibilnost/Kompresija* VČS izračunate na osnovu SeDeM ekspertskog sistema i metode MCS-a

U pogledu analize zasnovane na CSTP-u, uzorci G-serije klasifikovani su u Klasu I, zbog veoma visokih vrednosti zatezne čvrstine (veće od 3 MPa) i niskih vrednosti napona pri izbacivanju kompakata (manje od 3 MPa), što ukazuje na visoku kompresibilnost i visoku pogodnost za proizvodnju (Slika 17). U slučaju VČS P-serije, vrsta polimera uticala je na zateznu čvrstinu kompakata i klasifikaciju uzoraka. Visoke vrednosti zatezne čvrstine uočene su kod uzoraka P1, P3 i P4, koji su sadržali PEO-H, te su klasifikovani u Klasu I CSTP-a. Kompakti uzoraka P-serije koji su sadržali KBM pokazivali su zateznu čvrstinu nižu od 2 MPa i klasifikovani su u Klasu II, koja je ukazivala na slabu kompresibilnost i visoku pogodnost za proizvodnju. Uzorci S-serije koji su sadržali EC i MA-EA pokazivali su zateznu čvrstinu veću od 2 MPa u najvećem broju slučajeva i klasifikovani su u Klasu I (visoka kompresibilnost i visoka pogodnost za proizvodnju), što je prikazano na Slici 42.

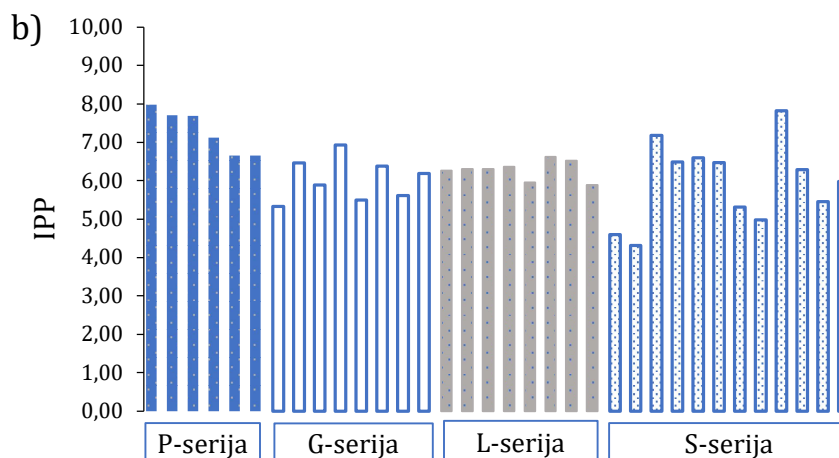
4.4.6. Procena pogodnosti za dalju obradu

Analiza VČS sprovedena je na osnovu IPP vrednosti, koje se mogu povezati sa pogodnošću uzoraka za dalju obradu, izračunatih prema konceptu SeDeM ekspertskog sistema i MCS-a. Ispitivani VČS pokazali su uporedive IPP vrednosti, kao što je prikazano na Slici 56. Rezultati dobijeni primenom dva matematička pristupa ukazali su da su uzorci P-serije pokazali najveće IPP vrednosti (IPP vrednosti 6,63–7,48 u slučaju SeDeM ekspertskog sistema i 6,65–7,98, u slučaju pristupa MCS-a). U okviru P-serije uočena su određena odstupanja među IPP vrednostima, izračunatih na osnovu MCS-a, dok su IPP-i u slučaju SeDeM ekspertskog sistema bili ujednačeni i nije primećen veliki uticaj faktora formulacije. IPP vrednosti za uzorke G-serije bile su u opsegu 5,26–6,17 za procenu zasnovanu na SeDeM ekspertskom sistemu i 5,33–6,94, za procenu zasnovanu na MCS-u. VČS sa većim sadržajem polimera (10%) pokazali su veće IPP vrednosti i veću pogodnost za dalju obradu, bez obzira

na primenjeni matematički pristup. Najveća razlika između IPP vrednosti dobijenih primenom SeDeM ekspertskog sistema i MCS-a uočena je kod uzoraka L-serije (IPP vrednosti 4,65–5,71 u slučaju SeDeM ekspertskog sistema i 5,88–6,62, u slučaju MCS-a). Zaključci o pogodnosti uzoraka L-serije za dalju obradu bili su donekle drugačiji, u zavisnosti od primenjenog matematičkog pristupa, odnosno IPP vrednosti dobijene analizom zasnovanom na SeDeM ekspertskom sistemu bile su uglavnom niže od 5,0 (tj. neprihvatljive), dok su u slučaju MCS-a IPP vrednosti bile veće od 5,0 (tj. prihvatljive). IPP vrednosti izračunate primenom SeDeM ekspertskog sistema ukazivale su na veće razlike između VČS L-serije. Uzorci L7 i L8 pokazali su veće IPP vrednosti i bili su povoljniji od preostalih VČS L-serije, bez obzira na primenjeni matematički pristup. Što se tiče uzoraka S-serije, izračunate IPP vrednosti razlikovale su se u zavisnosti od sastava formulacije, posebno vrste polimera (IPP vrednosti za S1-seriju: 4,90–6,37 i 4,60–7,82, IPP vrednosti za S2-seriju: 4,69–6,14 i 4,31–6,49, za SeDeM ekspertski sistem i pristup MCS-a, redom). VČS koji su sadržali EC pokazali su veće IPP vrednosti, što je ukazivalo na veću pogodnost za dalju obradu uzoraka.



Uzorci VČS

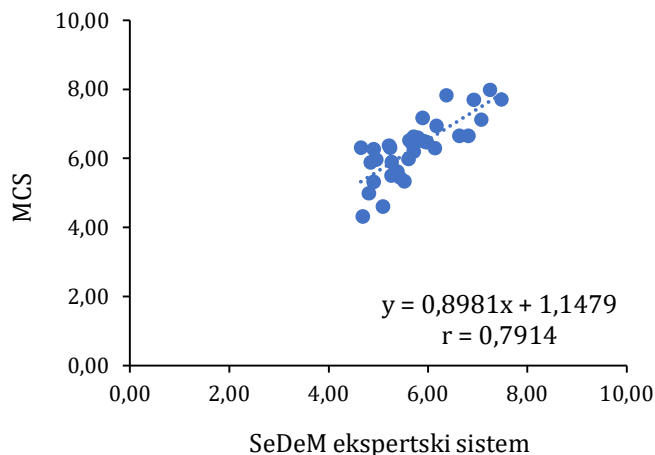


Uzorci VČS

Slika 56. IPP Vrednosti ispitivanih VČS, izračunate na osnovu matematičkih pristupa: a) SeDeM ekspertski sistem b) metoda MCS-a

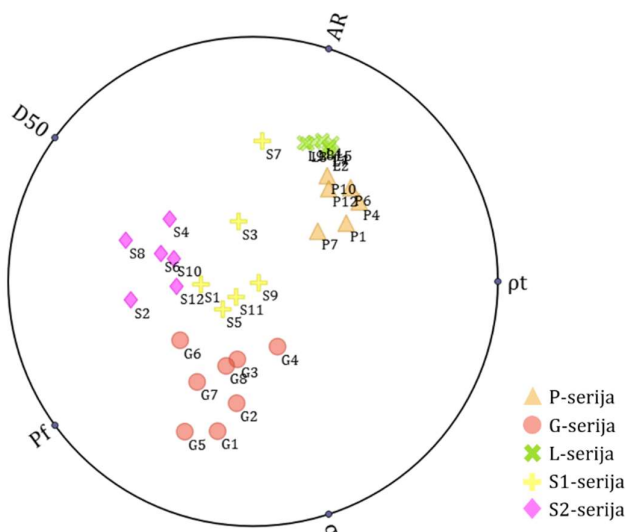
Rezultati procene pogodnost VČS za dalju obradu zasnovani na SeDeM ekspertskom sistemu i pristupu MCS-a bili su uporedivi, što je potvrđeno uspostavljenom linearnom korelacijom izračunatih IPP vrednosti ($r = 0,7914$) (Slika 57). Međutim, uočeno je da je primena MCS-a dovela do većih razlika u IPP vrednostima i veću diferencijaciju između

uzoraka iste serije, što je ukazivalo na veću diskriminatornu moć MCS-a u proceni efekata faktora formulacije. Može se pretpostaviti da SeDeM ekspertski sistem predstavlja koristan alat u evaluaciji VČS, dok bi pristup MCS-a mogao biti pogodniji za dobijanje uvida u efekte formulacionih faktora na pogodnost za dalju obradu uzoraka.



Slika 57. Korelacija između IPP vrednosti VČS izračunate na osnovu SeDeM ekspertskog sistema i metode MCS-a

U cilju dobijanja detaljnijeg uvida u svojstva VČS, korišćeni su Radviz dijagram i analiza glavnih komponentata (PCA). U slučaju Radviz dijagrama, uzorci su predstavljeni u okviru površine kruga, pri čemu su najznačajniji parametri, odnosno karakteristike VČS, prikazani kao podjednako udaljene tačke na kružnici. Karakteristike uzoraka su transformisane u raspon od 0 do 1 pre analize, kako bi se standardizovale vrednosti parametara i omogućilo poređenje uzoraka. Za analizu VČS, Radviz dijagram je konstruisan korišćenjem sledećih parametara: odnos dimenzija čestica, tapkana gustina, zatezna čvrstina kompakata, udeo sitnih čestica i prosečni prečnik čestica (D50), što je prikazano na Slici 58.



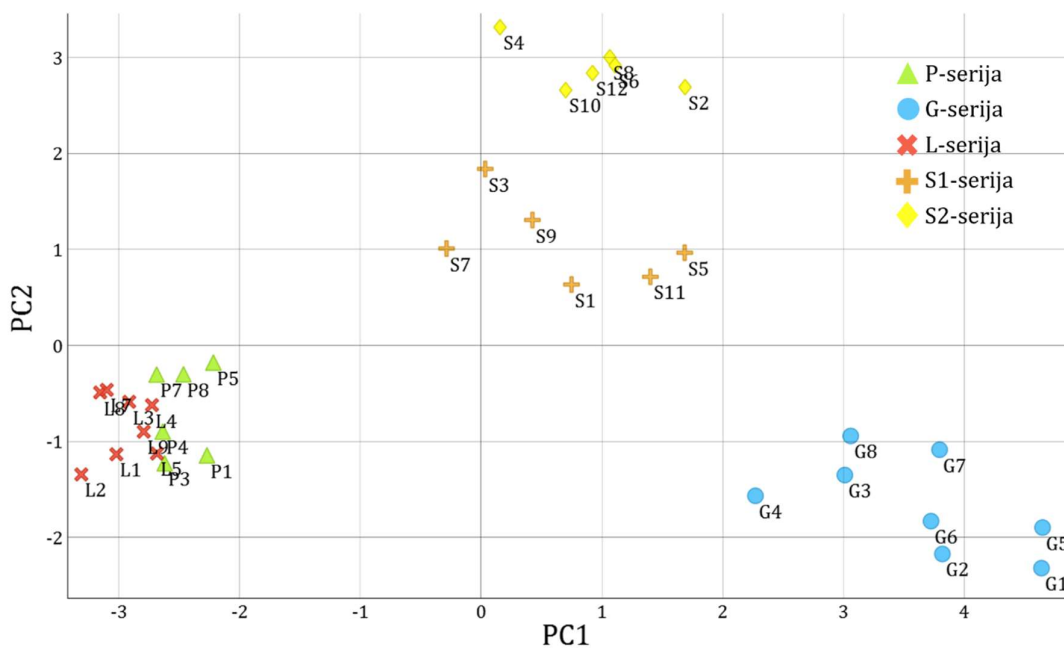
Slika 58. Radviz dijagram dobijen analizom uzoraka VČS

Uspostavljen je visoki stepen korelacije za svojstva VČS predstavljena Radviz dijagramom ($r = 0,9394$). Uzorci su raspoređeni unutar površine kruga u tačkama gde je uticaj parametara bio uravnotežen, tj. što je uzorak bio postavljen bliže određenom svojstvu na

kružnici, to je parametar bio karakterističniji za svojstva uzorka. Uočeno je da su VČS prikazani na Radviz dijagramu generalno raspoređeni i grupisani prema metodi izrade. Među ispitivanim uzorcima, uzorci G-serije pokazali su najveću zateznu čvrstinu i najveći udeo sitnih čestica. Stoga su prikazani u blizini tačaka koje su predstavljale ove karakteristike. Uzorci P- i L-serije grupisani su zajedno, na osnovu sličnosti usled iste metode izrade. Ovi VČS imali su visoke vrednosti odnosa dimenzija čestica i tapkane gustine. Uzorci S-serije su generalno bili raspoređeni u sredini kruga i njihova svojstva su zavisila od sastava formulacije u velikoj meri.

Analiza glavnih komponentata (PCA) sprovedena je kako bi se ocenio međusobni uticaj karakteristika VČS. Dobijene su dve glavne komponente koje objašnjavaju približno 60% varijanse. Prva glavna komponenta (PC1) bila je u pozitivnoj korelaciji sa vrednostima Span-a i udela sitnih čestica, a u negativnoj korelaciji sa odnosom dimenzija čestica, nasipnom i tapkanom gustinom. PC1 je objašnjavala približno 41% varijanse. U slučaju druge glavne komponente (PC2), objašnjeno je približno 17% varijanse. Ona je bila u većem stepenu korelacije sa pet parametara (D50, nasipni ugao, stvarna gustina, uzorci G- i S2-serije).

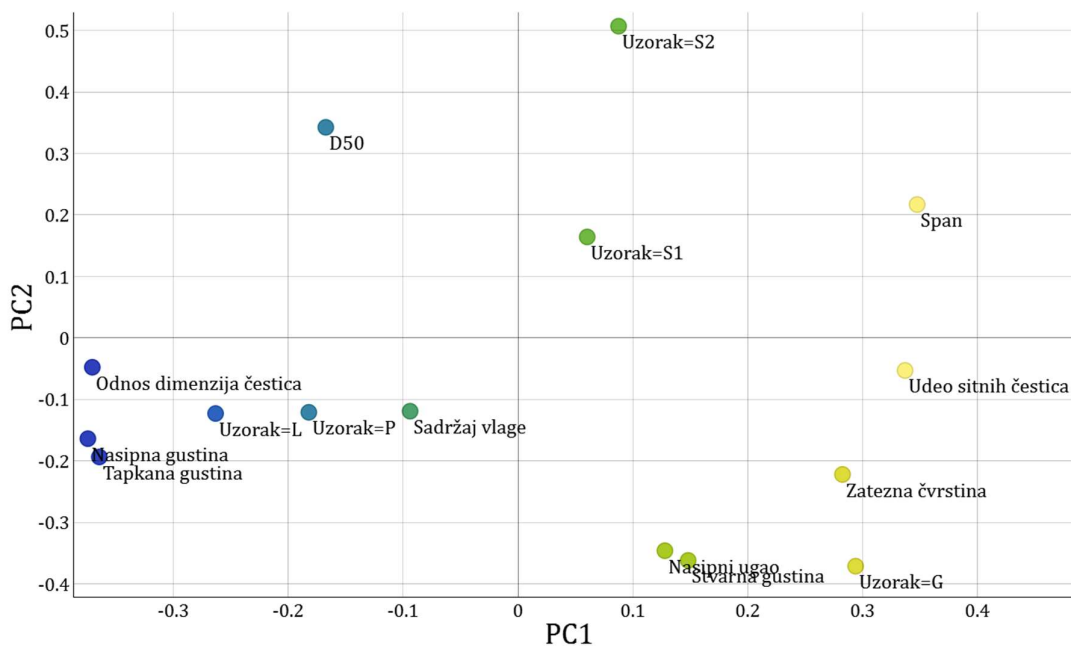
Rezultati PCA analize prikazani su dijagramom na Slici 59. Ispitivani uzorci VČS grupisani su na osnovu svojih karakteristika, slično kao i na Radviz dijagramu. Utvrđeno je da su uzorci P- i L-serije pokazali uporediva svojstva, zbog iste metode izrade. Njihove karakteristike bile su više povezane sa komponentom PC2. Prema tome, može se pretpostaviti da su karakteristike koje su korelirale sa PC2 imale značajniji uticaj na VČS P- i L-serije. Rezultati PCA su ukazali da je vrsta polimera uticala na karakteristike uzoraka G-serije, što je u skladu sa prethodno diskutovanim rezultatima. Ovi VČS su na dijagramu bili podeljeni u dve grupe, pri čemu je uočena znatna razlika između uzoraka G1–G2 i G5–G6, sa jedne strane, i G3–G4 i G7–G8, sa druge strane. Uzorci G-serije bili su u vezi sa parametrima obe komponente, PC1 i PC2, posebno u slučaju VČS koji su sadržali PEO-H. Uzorci S1- i S2-serije generalno su pokazali uporediva svojstva, pri čemu su VČS S2-serije korelirali u većoj meri sa PC2.



Slika 59. Analiza glavnih komponentata (PCA) za ispitivane VČS

Kako bi se stekao bolji uvid u međusobnu zavisnost ispitivanih svojstava VČS, analizirane su faktorske ocene (engl. *scores*) i opterećenja (engl. *loadings*) dobijene analizom glavnih komponentata (Slika 60), a na osnovu odgovarajućih histograma definisana su kritična

svojstva relevantna za mogućnost dalje obrade uzoraka. U slučaju uzoraka P-serije, uočeno je da su četiri parametra: Span, D50, nasipna i tapkana gustina bili značajni za karakterizaciju uzoraka, dok su Span, D50 i udeo sitnih čestica predstavljali svojstva relevantna za uzorke G-serije. U slučaju uzoraka L-serije utvrđeno je da je pet parametara relevantno za mogućnost dalje obrade i to: Span, odnos dimenzija čestica, nasipna i stvarna gustina i sadržaj vlage. Kod uzoraka S1-serije, izdvojeni su odnos dimenzija čestica, zatezna čvrstina i D50, dok su stvarna gustina, odnos dimenzija čestica, sadržaj vlage i udeo sitnih čestica utvrđeni kao kritična svojstva za pogodnost uzoraka S2-serije za dalju obradu.



Slika 60. Analiza glavnih komponenta uzoraka VČS i relevantne faktorske ocene i opterećenja

4.4.7. Sistem za procenu pogodnosti višečestičnih sistema za dalju obradu

Sistem za procenu pogodnosti VČS za dalju obradu razvijen je na osnovu rezultata karakterizacije VČS i analize zasnovane na primeni matematičkih pristupa, kako bi se pospešio izbor tehnologije za dalju obradu VČS (tj. oblaganje VČS, punjenje u kapsule/kesice ili kompresija). Karakteristike VČS su grupisane prema značaju za metodu obrade i svakoj je dodeljena odgovarajuća matematička transformacija (Tabela 23). U slučaju Karovog indeksa, predložene su dve matematičke transformacije kako bi bila oslikana protočnost (tj. niže vrednosti Karovog indeksa su povoljnije) ili kompresibilnost VČS (tj. više vrednosti Karovog indeksa su povoljnije). Nakon matematičke transformacije, izračunata je srednja vrednost parametara i VČS su klasifikovani na osnovu njihove pogodnosti za dalju obradu. U Tabeli 24 prikazane su opisne kategorije klasifikacije pogodnosti za dalju obradu, zasnovane na opsezima srednjih vrednosti parametara. U slučaju procene pogodnosti za kompresiju, kod uzoraka sa srednjom vrednošću parametara u opsegu za prihvatljiva svojstva (5-6) neophodno je i da zatezna čvrstina bude visoka (tj. veća od 1,7 MPa) kako bi uzorak bio klasifikovan kao "prihvatljiv".

Tabela 23. Parametri i matematičke transformacije uključene u Sistem za procenu pogodnosti VČS za dalju obradu

Parametar (P)	Granična vrednost	Matematička transformacija	Metoda dalje obrade ^a		
			Oblaganje	Punjenje u kapsule/kesice	Kompresija
Odnos dimenzija čestica	0,5 – 1,0	20(P-0,5)	+	+	-
Nasipna gustina	0 – 1 g/ml	10P	+	+	+
Tapkana gustina	0 – 1 g/ml	10P	-	+	+
Karov indeks ^b	0 – 25 %	10-P/2,5	+	-	-
		P/2,5	-	+	+
Hausnerov odnos	1 – 1,5	30-20P	+	+	+
Nasipni ugao	30 – 45°	30 – 2P/3	+	+	+
Međučestični porozitet	0 – 1,2	10P/1,2	-	-	+
Zatezna čvrstina kompakata (pri udelu čvrste faze od 0,85)	0 – 1,7 MPa	10P/1,7	-	-	+ ^c
Pritisak kompresije (potreban za dobijanje udela čvrste faze od 0,85)	20 – 125 MPa	10,95-0,048P	-	-	+
Udeo sitnih čestica	0 – 50%	10 – P/5	+	+	+
Sadržaj vlage	0 – 10 %	10 - P	-	+	+

^a Parametri uključeni u Sistem za procenu pogodnosti VČS za dalju obradu označeni su sa "+", dok su isključeni parametri označeni sa "-".

^b Za Karov indeks korišćene su dve matematičke transformacije zbog različitih aspekata analize, kao indeks kompresibilnosti ili parametar koji opisuje protočnost.

^c U slučaju da uzorak pokazuje srednju vrednost parametara koji opisuju kompresiju u opsegu „prihvatljiv“, pogodnost za kompresiju se određuje na osnovu vrednosti zatezne čvrstine.

Tabela 24. Kategorije klasifikacije pogodnosti VČS za dalju obradu na osnovu srednje vrednosti parametara

Srednja vrednost parametara (nakon matematičke transformacije)	Pogodnost za dalju obradu
0-3	veoma loša (--)
3-5	loša (-)
5-6	prihvatljiva (+-)
6-7	dobra (+)
7-10	odlična (++)

Rezultati analize sprovedene na osnovu Sistema za procenu pogodnosti VČS za dalju obradu prikazani su u Tabeli 25.

Tabela 25. Rezultati evaluacije VČS na osnovu Sistema za procenu pogodnosti VČS za dalju obradu

Uzorak	Metoda dalje obrade ^a					
	Oblaganje		Punjenje u kapsule/kesice		Kompresija	
P1	8,52	++	7,77	++	5,93	+-
P3	8,22	++	8,23	++	5,73	+-
P4	8,15	++	8,07	++	5,42	+-
P5	7,84	++	7,44	++	5,39	+-
P7	7,74	++	7,60	++	5,50	+-
P8	7,61	++	7,52	++	5,48	+-
G1	1,92	--	3,95	-	6,17	+
G2	2,66	--	4,41	-	6,72	+
G3	5,93	+-	4,98	-	5,84	+-
G4	5,82	+-	5,71	+-	6,66	+
G5	1,41	--	3,59	-	6,42	+
G6	2,17	--	4,12	-	7,09	++
G7	4,08	-	4,44	-	6,21	+
G8	4,68	-	4,90	-	6,59	+
L1	7,88	++	6,39	+	3,69	-
L2	8,23	++	6,07	+	3,47	-
L3	8,13	++	6,79	+	3,93	-
L4	8,07	++	6,81	+	3,92	-
L5	7,26	++	6,51	+	3,72	-
L7	8,61	++	7,35	++	4,27	-
L8	8,01	++	7,24	++	4,20	-
L9	6,60	+	6,49	+	3,76	-
S1	5,40	+-	5,49	+-	3,51	-
S2	5,60	+-	5,11	+-	3,29	-
S3	7,46	++	6,29	+	5,78	+-
S4	6,67	+	5,82	+-	5,72	+-
S5	6,37	+	5,50	+-	6,59	+
S6	6,47	+	5,30	+-	6,25	+
S7	7,24	++	6,21	+	3,68	-
S8	6,28	+	5,18	+-	3,33	-
S9	6,34	+	6,14	+	7,35	++
S10	5,75	+-	5,21	+-	6,67	+
S11	5,44	+-	5,04	+-	5,75	+-
S12	6,85	+	5,31	+-	5,89	+-

^aPogodnost VČS za dalju obradu: veoma loša (--), loša (-), prihvatljiva (+-), dobra (+), odlična (++)

Primena Sistema za procenu pogodnosti VČS za dalju obradu ukazala je na razlike između ispitivanih VČS. Uzorci P-serije su klasifikovani kao odlični za oblaganje, kao i za punjenje u kapsule/kesice, što je u skladu sa njihovom glatkom površinom, pravilnim oblikom i odličnom protočnošću (Tabela 25). Što se tiče kompresije, pokazali su prihvatljive osobine, te je za procenu pogodnosti za kompresiju analizirana i zatezna čvrstina kompakata. Uzorak P1 jedini je imao zateznu čvrstinu veću od 1,7 MPa, pa se može smatrati da bi bio pogodan za kompresiju.

Uzorci G-serije pokazali su vrlo loša i loša svojstva relevantna za oblaganje i punjenje u kapsule/kesice (Tabela 25), što je u skladu sa njihovom lošom protočnošću, izraženom

kohezivnošću i međučestičnim vezivanjem. Uzorci izrađeni sa KBM pokazali su nešto povoljnije osobine u poređenju sa uzorcima koji su sadržali PEO-H. Uzorci G-serije pokazali su visoke vrednosti zatezne čvrstine kompakata, kao i dobru i odličnu pogodnost za kompresiju, što ukazuje da su među ispitivanim uzorcima najpogodniji VČS za komprimovanje.

Uzorci L-serije pokazali su se kao najpogodniji za oblaganje, ali su takođe bili pogodni za punjenje u kapsule/kesice (Tabela 25). Uzorci L7 i L8 pokazali su nešto povoljnije osobine od značaja za punjenje u kapsule/kesice. Pogodnost za kompresiju uzoraka L-serije bila je loša.

Pogodnost uzoraka S-serije za dalju obradu značajno se razlikovala u zavisnosti od sastava uzorka. VČS koji su sadržali PEO-L pokazali su se pogodnim za oblaganje, dok su uzorci koji su sadržali EC i MA-EA pokazali visoku zateznu čvrstinu kompakata i klasifikovani su kao prihvatljivi do odlični za kompresiju.

4.5. Ispitivanje mogućnosti primene korišćenih matematičkih pristupa

Matematički pristupi primenjeni u karakterizaciji VČS pokazali su se kao koristan alat za procenu i upoređivanje uzoraka. Ukoliko se pravilno definišu, granične vrednosti parametara mogu oslikati razlike između VČS različitog sastava formulacije i izrađenih različitim metodama. Uporedna analiza različitih pristupa u analizi karakteristika VČS ukazuje da:

- Karakterizacija zasnovana na SeDeM ekspertskom sistemu omogućava detaljnu procenu uzoraka, uzimajući u obzir različite karakteristike VČS (gustina, protočnost, kompresija, veličina čestica). U zavisnosti od ciljeva karakterizacije, može se dodati više parametara i prilagoditi njihove granične vrednosti. Zamenom indeksa kohezivnosti zateznom čvrstinom kompakata, kao i modifikacijom graničnih vrednosti parametara koji opisuju protočnost (npr. brzina proticanja kroz levak, Karov indeks, Hausnerov odnos, nasipni ugao), omogućena je relevantnija procena i poređenje VČS.

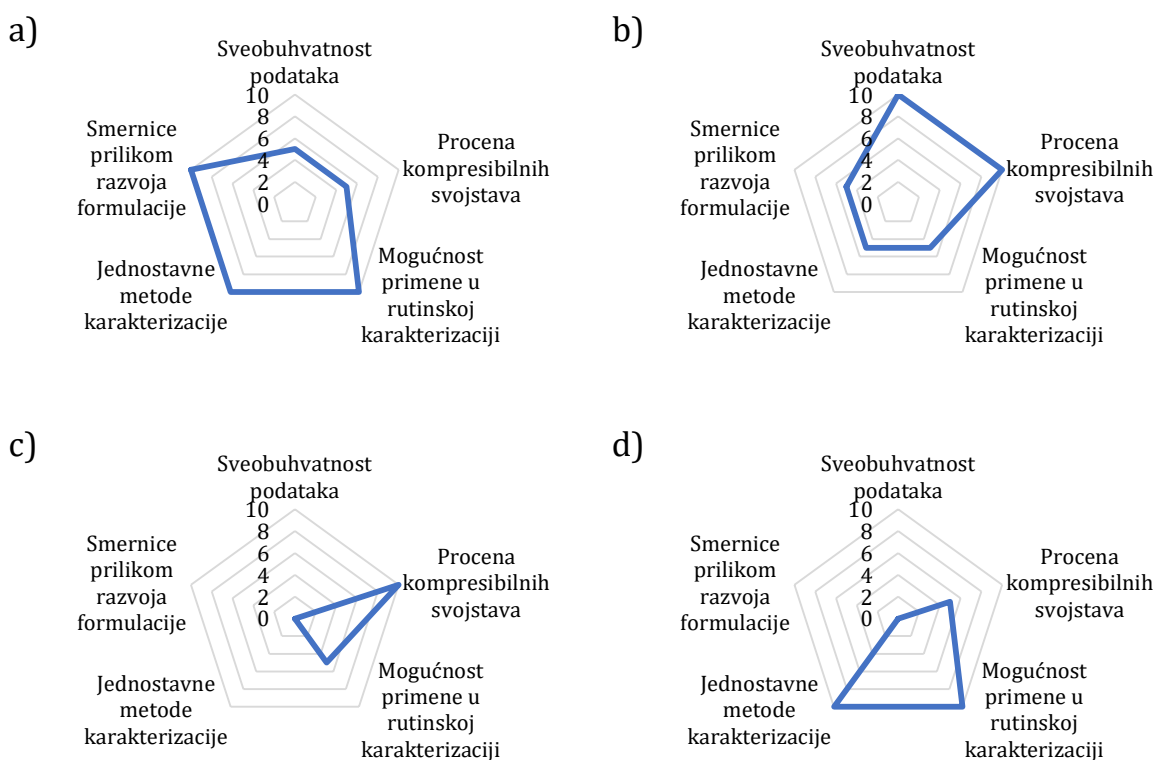
U slučaju primene SeDeM ekspertskog sistema, eksperimentalni protokoli su najmanje zahtevni, a koristi se oprema koja je široko dostupna u farmaceutskoj industriji. Procena uzoraka je unapređena uvođenjem numeričke evaluacije na osnovu IPP vrednosti, kao i vizuelne evaluacije zasnovane na radarskim dijagramima. Domeni parametara pružaju jasan uvid u karakteristike uzoraka i mogu se koristiti kao smernice u optimizaciji formulacije, odnosno ukazuju koja svojstva VČS bi trebalo poboljšati. U SeDeM ekspertskom sistemu parametri koji opisuju kompaktabilna svojstva uzoraka su zastupljena u malom broju i to predstavlja jedno od njegovih glavnih ograničenja, a takođe bi trebalo veći značaj dodeliti mehaničkim svojstvima kompakata, npr. zateznoj čvrstini.

- Sistem klasifikacije materijala na osnovu pogodnosti za proizvodnju podjednako se oslanja na procenu svojstava koja opisuju kompresiju, veličinu i oblik čestica i protočnost. Na ovaj način omogućen je bolji uvid u ponašanje uzorka prilikom kompresije u odnosu na SeDeM ekspertski sistem. Matematičke transformacije i radarski dijagrami predloženi u ovom istraživanju, zasnovani na principima SeDeM ekspertskog sistema, unapredili su evaluaciju i poređenje uzoraka. U slučaju određenih parametara koji su predloženi u okviru MCS-a (indeks krtog loma, tvrdoća određena metodom utiskivanja), metode karakterizacije nisu široko zastupljene u farmaceutskim laboratorijama. Ovi parametri možda nisu pogodni za rutinsku karakterizaciju materijala, s obzirom na to da zahtevaju razvoj metoda i specifičnu pripremu uzorka, kao što su kompakti torusnog oblika, potrebni za određivanje indeksa krtog loma.
- Sistem klasifikacije zasnovan na ponašanju prilikom kompresije detaljno analizira kompresibilnost, kompaktabilnost i tabletibilnost materijala i predstavlja alat prilikom razvoja kompresibilnih formulacija. Evaluacija materijala zasniva se na ispitivanjima korišćenjem simulatora kompaktije, pri čemu su ova ispitivanja relativno jednostavna za izvođenje i obično zahtevaju malu količinu materijala. Eksperimentalno dobijeni podaci koriste se za izračunavanje velikog broja različitih parametara, koji opisuju ponašanje uzorka prilikom kompresije. Međutim, preračunavanje i modelovanje prikupljenih podataka je nešto kompleksnije i može biti zahtevno za rutinsku primenu CBCS-a. Sistem klasifikacije zasnovan na ponašanju prilikom kompresije ne pruža informacije o mogućnosti dalje obrade uzoraka, kao što je npr. zaključak o pogodnosti za kompresiju, niti daje smernice za optimizaciju svojstava uzoraka. Dodatno, veličina i oblik čestica i protočnost materijala potpuno su zanemareni u okviru CBCS-u, stoga bi

ovaj pristup trebalo kombinovati sa komplementarnim pristupima kako bi se iz svih aspekata sagledala pogodnost uzoraka za dalju obradu .

- Sistem klasifikacije zasnovan na svojstvima prilikom tabletiranja predstavlja jednostavnu metodu klasifikacije materijala zasnovanu samo na dva parametra, stoga nije vremenski zahtevan i potrebna je mala količina materijala, ali pruža manje informacija o kompaktilnim svojstvima uzoraka u poređenju sa CBCS-om. Može se koristiti za uopštenu procenu uzoraka, ali je detaljnija evaluacija uzoraka izostavljena. Analogno CBCS-u, ovaj matematički pristup bi trebalo kombinovati sa drugim pristupima kako bi bila procenjena i ostala svojstva materijala od značaja, kao što su veličina čestica i protočnost.

Zapažanja i rezultati analize matematičkih sistema upotrebljeni su za izradu radarskih dijagrama koji opisuju mogućnosti primene matematičkih pristupa. Analizirani su sledeći aspekti: i) sveobuhvatnost dobijenih podataka, odnosno raznovrsnost ispitivanih karakteristika uzoraka; ii) stepen zastupljenosti svojstava od značaja za kompresiju; iii) mogućnost primene u rutinskoj karakterizaciji uzoraka i dostupnost metoda karakterizacije u laboratorijama, iv) jednostavnost metoda karakterizacije; v) mogućnost korišćenja kao smernica u razvoju i optimizaciji formulacije. Dobijeni radarski dijagrami prikazani su na Slici 61 i odražavaju razlike između primenjenih matematičkih pristupa i potencijala za njihovu dalju optimizaciju.



Slika 61. Radarski dijagrami koji oslikavaju mogućnost primene matematičkih pristupa: a) SeDeM ekspertski sistem, b) Sistem klasifikacije materijala na osnovu pogodnosti za proizvodnju, c) Sistem klasifikacije zasnovan na ponašanju prilikom kompresije, d) Sistem klasifikacije zasnovan na svojstvima prilikom tabletiranja

ZAKLJUČAK

5. Zaključak

Višečestični sistemi su uspešno izrađeni korišćenjem četiri različite metode: *i)* ekstruzija/sferonizacija, *ii)* gnječenje/granulacija, *iii)* tehnologija tečno-čvrstih sistema i *iv)* selektivno lasersko sinterovanje.

Sveobuhvatna karakterizacija uzoraka u pogledu procene morfologije površine čestica, oblika i veličine čestica, gustine, protočnosti i kompresibilnih svojstava, ukazivala je na sledeće zaključke:

- Uzorci izrađeni ekstruzijom/sferonizacijom (uzorci P-serije) pokazali su usku raspodelu veličine čestica, sferni oblik, visoku nasipnu i tapkanu gustinu i dobru protočnost (brzina proticanja kroz levak: 6,5–10,6 g/s, Karov indeks: 6,3–11,4%). Zatezna čvrstina kompakata pripremljenih direktnom kompresijom uzoraka P-serije bila je, generalno, niska (0,42–0,70 MPa). Karakteristike uzoraka P-serije bile su uporedive, bez obzira na razlike u njihovom sastavu, odnosno inkorporiranu model aktivnu supstancu, vrstu i udeo polimera i korišćenu tečnu fazu za kvašenje.

Rezultati PCA analize ukazivali su da su širina raspodele veličine čestica (Span), prosečna veličina čestica, nasipna i tapkana gustina bili najznačajniji parametri koji opisuju mogućnost dalje obrade uzoraka P-serije. Ovi uzorci bi bili pogodni za oblaganje i punjenje u kapsule/kesice.

- Uzorci izrađeni gnječenjem/granulacijom (uzorci G-serije) pokazali su široku raspodelu veličine čestica, nepravilan oblik, visoki udeo sitnih čestica i nisku nasipnu i tapkanu gustinu. Sastav uzoraka G-serije uticao je na njihova svojstva: uzorci koji su sadržali PEO-H pokazali su lošiju protočnost (brzina proticanja kroz levak manja od 0,3 g/s, Karov indeks 23,7–29,3%) u poređenju sa uzorcima izrađenim sa KBM (brzina proticanja kroz levak 1,4–2,1 g/s; Karov indeks 5,0–14,2%). Kompakti uzoraka G-serije koji su izrađeni sa KOF pokazivali su veću zateznu čvrstinu (2,96–4,96 MPa) u poređenju sa kompaktima koji su sadržali IBU (1,83–2,45 MPa).

Rezultati PCA analize su ukazivali da su Span, prosečna veličina čestica i udeo sitnih čestica kritični atributi uzoraka G-serije, ukazujući na njihovi pogodnost za kompresiju.

- Uzorci izrađeni tehnologijom tečno-čvrstih sistema (uzorci L-serije) pokazali su veoma usku raspodelu veličine čestica, sferni oblik, visoku nasipnu i tapkanu gustinu i odličnu protočnost, uprkos visokom udelu tečne faze (do 52,2%). Međutim, kompresija ovih VČS nije bila moguća zbog visokog udela tečne faze. Udeo tečne faze i sadržaj sredstva za oblaganje identifikovani su kao ključni faktori formulacije koji utiču na svojstva uzoraka L-serije.

Rezultati PCA analize ukazivali su da Span, odnos dimenzija čestica, nasipna i stvarna gustina i sadržaj vlage utiču na mogućnost dalje obrade uzoraka L-serije. Može se zaključiti da bi uzorci L-serije bili pogodni za punjenje u kapsule/kesice i, posebno, za oblaganje.

- Uzorci izrađeni selektivnim laserskim sinterovanjem (uzorci S-serije) pokazali su relativno široku raspodelu veličine čestica, donekle pravilan oblik, nisku nasipnu i tapkanu gustinu i dobru protočnost. Vrsta polimera uticala je na ponašanje uzoraka prilikom kompresije: nije bilo moguće odrediti čvrstinu čvrstina kompakata VČS izrađenih sa PEO-L, jer je bila ispod 10 N, što predstavlja limit detekcije uređaja za ispitivanje čvrstine. Kompakti uzoraka koji su sadržali EC i, posebno, MA-EA pokazivali su visoku zateznu čvrstinu (kompakti sa EC: 1,12–2,91 MPa; kompakti sa MA-EA: 2,23–3,17 MPa).

U slučaju uzoraka prečnika 1 mm, odnos dimenzija čestica, zatezna čvrstina i prosečna veličina čestica prepoznati su kao kritična svojstva, na osnovu rezultata PCA analize, dok su stvarna gustina, odnos dimenzija, sadržaj vlage i udeo sitnih čestica prepoznati kao ključna svojstva uzoraka prečnika 2 mm. Mogućnost dalje obrade uzoraka S-serije prevashodno je zavisila od vrste polimera u uzorku: VČS izrađeni sa PEO-L bili bi pogodni za oblaganje, dok bi uzorci izrađeni sa EC ili MA-EA bili pogodniji za kompresiju.

Na osnovu uporedne analize mogućnosti primene različitih matematičkih sistema u karakterizaciji VČS utvrđeni su sledeći zaključci:

- Ekspertski sistem za razvoj lekova (SeDeM ekspertski sistem) posebno je koristan zbog pogodnosti primene u rutinskoj karakterizaciji uzoraka, relativno jednostavnog eksperimentalnog protokola i mogućnosti korišćenja kao smernice u razvoju formulacije. Takođe, omogućena je vizuelna i numerička interpretacija svojstava uzoraka i implementacija odgovarajućeg broja karakteristika uzorka, zavisno od ciljeva istraživanja.

- Sistem klasifikacije materijala na osnovu pogodnosti za proizvodnju povoljan je zbog svog sveobuhvatnog pristupa karakterizaciji i procene karakteristika uzoraka od značaja za kompresiju. Ovaj pristup dopunjen je matematičkim transformacijama, zasnovanim na SeDeM ekspertskom sistemu, i numeričkom interpretacijom, što je unapredilo evaluaciju i poređenje uzoraka.

- Sistem klasifikacije zasnovan na ponašanju prilikom kompresije pogodan je za temeljnu analizu ponašanja materijala pri kompresiji. Međutim, proračuni i analiza podataka mogu biti kompleksni, a ostala relevantna svojstva materijala (npr. protočnost, veličina i oblik čestica) se zanemaruju, tako da ovaj pristup treba proširiti ili kombinovati sa drugim pristupima kako bi se sprovela sveobuhvatna evaluacija.

- Sistem klasifikacije zasnovan na svojstvima prilikom tabletiranja predstavlja relativno jednostavan pristup zasnovan na dva parametra (zatezna čvrstina i napon pri izbacivanju kompakata). Ovaj pristup je takođe potrebno proširiti ili kombinovati sa drugim pristupima, kako bi se procenila i ostala relevantna svojstva uzoraka, kao što su oblik i veličina čestica, gustina i protočnost.

Matematički pristupi primenjeni za karakterizaciju VČS pokazali su se kao koristan alat za procenu i poređenje uzoraka. Rezultati dobijeni primenom matematičkih pristupa ukazuju da se, uz određene modifikacije, mogu primeniti i u karakterizaciji VČS, iako su razvijeni za procenu karakteristika praškova. Predložene modifikacije bile su usmerene na unapređenje ispitivanja protočnosti (brzina proticanja kroz levak, Karov indeks, Hausnerov odnos, određivanje nasipnog ugla) i čvrstine kompakata (uvođenje zatezne čvrstine kompakata kao dodatnog parametra sa većim uticajem na ishod karakterizacije) i mogu doprineti i evaluaciji praškova.

SeDeM ekspertski sistem pokazao se kao pogodan u rutinskoj karakterizaciji uzoraka zbog jednostavne metodologije i standardizovanih eksperimentalnih protokola. Sistem klasifikacije materijala na osnovu pogodnosti za proizvodnju omogućio je sveobuhvatnu karakterizaciju uzoraka, sa aspekta kompresivnih svojstava, kao i oblika čestica i svojstava materijala *in bulk*, dok je ostale matematičke sisteme potrebno dodatno optimizovati kako bi se definisali odgovarajući kriterijumi koji bi bili značajni za razvoj lekova. Matematički pristupi sa jasnim eksperimentalnim protokolima i smernicama predstavljaju obećavajući pristup koji bi mogao da pospeši i ubrza razvoj čvrstih farmaceutskih oblika u farmaceutskoj industriji.

University of Belgrade – Faculty of Pharmacy

Ivana I. Vasiljević

CONTRIBUTION OF NOVEL MATHEMATICAL
APPROACHES TO MECHANISTIC UNDERSTANDING OF
PHARMACEUTICAL MULTIPARTICULATE SYSTEM
PROPERTIES

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2023.

INTRODUCTION

1. Multiparticulate drug delivery systems

Multiparticulate systems (MPS) consist of a large number of small, discrete particulates, such as pellets, granules, beads, microparticles, spheroids, or minitables, incorporated into a single dosage unit (Abdul et al., 2010; Xu et al., 2016). They exhibit variable size, ranging from very small, such as 150 μm , in the case of cores intended for coating, up to 2-3 mm in diameter, in the case of minitables (Abdul et al., 2010). A single drug or multiple drug combinations may be incorporated into the multiparticulate systems.

Multiparticulate systems are often coated, providing either taste masking, drug protection, or modified drug release (Abdul et al., 2010). They may be incorporated into ready-to-use liquid dosage forms, such as syrups and suspensions (Archary et al., 2020; Ronchi et al., 2019a; Ronchi et al., 2019b), or may be intended for reconstitution before administration (Mundada et al., 2017). Additionally, they may be sprinkled onto soft food to make administration easier. According to the Food and Drug Administration (FDA) guideline, the beads intended for sprinkling should be smaller than 2.8 mm in diameter in order to diminish the urge for chewing (Food and Drug Administration, 2012). Apart from food and beverages, commercially available vehicles were designed for obtaining more standardized multiparticulate system administration (Kluk and Sznitowska, 2014).

Multiparticulate systems may be filled into capsules/sachets or compacted into tablets as a final dosage form (Kállai-Szabó et al., 2022; Rajabi-Siahboomi, 2017; Wagner et al., 2013; Xu et al., 2016). MPS prepared by co-extrusion were incorporated in the minitables (Vynckier et al., 2014), and more complex dosage forms, such as gastro-retentive tablets (Desai and Purohit, 2017), pacifiers or pre-filled straws intended for the pediatric population (Richter, 2010) and dual-chamber capsules (Capsugel, 2014). Multiparticulate systems incorporated in orodispersible forms, such as orodispersible tablets and orodispersible films, represent a novel formulation approach, particularly promising in the pediatric and geriatric populations. These formulations provided easier swallowing and better patient adherence (Cantor et al., 2015; Martínez-Terán et al., 2017). In the case of micropellet-loaded orodispersible films, prolonged drug release was achieved (Speer et al., 2019). Different approaches to multiparticulate system administration are represented in Fig. 1.



Fig. 1. Different approaches to multiparticulate system administration (adapted from Acino, 2022; LCI, 2022; Speer et al., 2019; Strickley, 2019)

Compared to tablets, powder-filled capsules, and other conventional single-unit dosage forms, multiparticulate drug delivery systems exhibit several biopharmaceutical and technological advantages. Multiparticulate drug delivery systems are characterized by drug dose administered as a number of subunits, each containing a drug dose part. In the case of a single unit defect, the dosage form's performance would not be impaired, as opposed to single-unit dosage forms. Following oral delivery, MPS are able to pass through the stomach when the pylorus is contracted, leading to homogenous distribution within the gastrointestinal system. This contributes to a reduction in the variability of gastric transit and drug absorption, as well as enhanced bioavailability. It is also possible to prevent locally high concentrations of drugs that exhibit certain side effects (Al-Hashimi et al., 2018; Palugan et al., 2015; Xu et al., 2016).

Multiparticulate formulations represent a promising alternative to conventional solid dosage forms in the case of individuals with swallowing difficulties, such as pediatric and geriatric patients. Additionally, the benefits for the patients include more effective taste masking, variable dose titration and multiple drugs' delivery in the form of fixed dose combinations, enhanced ease of swallowing compared to conventional tablets and capsules, and controlled drug release (Lopez et al., 2015).

Apart from therapeutical advantages, multiparticulate systems also exhibit technological benefits, such as improved flowability, lower brittleness, narrow particle size distribution and uniform dosing (Muley et al., 2016).

1.1. Multiparticulate systems preparation methods

Different MPS preparation/manufacturing methods have been described in the literature (Awad et al., 2019; Charoenthai et al., 2007; Chamsai and Sriamornsak, 2013; De Espíndola et al., 2019; dos Santos Fonseca et al., 2020; Dukić et al., 2007; Lam et al., 2019; Maderuelo et al., 2019). The preparation method applied notably affects multiparticulate system characteristics, such as porosity, density, compression behavior etc. In the following chapters a short overview of the most commonly used methods for MPS preparation is provided.

1.1.1. Powder layering

One of the most commonly used multiparticulate systems' preparation methods is drug layering, which involves spraying a drug solution, suspension or powder layers onto starting material. This process is usually performed in a fluid bed and the starting materials are granules or inert nuclei (cores or seeds), such as commercially available starch-, sugar-, or microcrystalline cellulose-based inert seeds (Priese et al., 2015).

In the case of solution/suspension layering, drug is dissolved or dispersed in the binding liquid and the dispersion is sprayed on the nuclei. In the case of powder layering, a binder solution is sprayed onto the nuclei, then the powder is added. Moist nuclei tumble around and the powder particles stick to the surface, thus forming the particle layer, which adheres due to capillary forces formed in the liquid phase. Binding liquid is sprayed again and more powder is continuously layered on the nuclei, until the appropriate pellet size is attained. After depositing several layers of binding dispersion and obtaining the desired pellet size, the drying phase occurs. Deposition is influenced by droplet dynamics, material wettability and droplet wetting properties, while drying phase is impacted by temperature, drying time and material movement (Muley et al., 2016).

1.1.2. Extrusion/spheronization

Extrusion-spheronization represents a method typically used for pellet manufacturing, i.e., obtaining spherical agglomerates with a diameter between 0.6 and 2 mm, a smooth surface and a narrow particle size distribution (Bornhöft et al., 2005). In the pharmaceutical industry, pellet diameters usually range from 0.6 to 1.2 mm. Due to their smooth surface area and uniform shape, pellets represent the optimal material for coating (Rajabi-Siahboomi et al., 2017).

In the extrusion process, pressure is applied to a powder mass until the mass passes through a sieve or orifice with specific aperture size. The aperture is usually round, resulting in extrudates with a cylindrical shape. The extrudate length may vary, but its diameter is constant. The extruders used are classified as ram extruders and screw extruders. The ram extruders contain a ram or piston, which is used to apply pressure. The screw extruders may be axial or radial, depending on the sieve position and extrudate direction (in the screw extension or perpendicular to it). The screw extruders may have one or two screws (single or twin-screw extruders) (Perdikoulis and Dobbie, 2003).

A variety of extrusion processes are available for pellet manufacturing, whereas wet extrusion (low-pressure extrusion) is the most widely used one. Prior extrusion, a powder blend is prepared and wetted using the suitable liquid phase. The obtained extrudates are transferred into spheronizer, fractured and gradually spheronized into pellets, due to fast rotation and collision with the spheronizer friction plate. Finally, the pellets are dried in a fluid-bed dryer or tray dryer. The extrusion/spheronization is still represented as the multiparticulate preparation technology, although other methods have emerged. This technology exhibits a number of advantages over other processes. High drug load (up to 80%) may be incorporated, without notable increase in dosage form weight, while the obtained pellets exhibit enhanced properties: increased bulk density, spherical shape and smooth surface, low hygroscopicity, low friability, narrow particle size distribution and low fraction of fine particles. These properties are recognized as favorable for further processing, coating and packing of pellets (Sahoo and Parashar, 2013).

Liquid phase used in wet extrusion is usually a solution of binding liquid in water or water/alcohol mixture. Extrusion/spheronization is notably impacted by liquid phase type and content, for example, wet mass must possess the appropriate elastic and plastic characteristics to flow through the orifice and form an extrudate. Other relevant formulation parameters are filler/diluent type and its ratio in the formulation, as well as drug load. Microcrystalline cellulose is the most frequently used filler/diluent due to its favorable properties suitable for extrusion/spheronization, but some other excipients have also been used in the literature, such as starch, chitosan and alginate (Charoenthai et al., 2007; Dukić et al., 2007). Drug content, as well as solubility in the liquid phase impacts extrusion/spheronization and pellet characteristics (Hegyesi et al., 2017). With regards to process parameters, extrusion speed, spheronization speed, spheronization time, and drying time should be optimized. Spherical pellets are obtained by optimizing the liquid phase content, friction plate rotation speed, spheronization time and spheronizer loading (Muley et al., 2016).

In the case of hot melt extrusion, material flow and extrusion are achieved by temperature increase, causing the crystalline binders to melt or amorphous binders to soften, thus binding the powders (Chokshi and Zia, 2004). The orifice used is round and nearly spherical multiparticulate systems may be obtained by cutting the extrudates into short cylinders.

Solid lipid extrusion, also known as cold extrusion, is the third extrusion type. The extrusion process is carried out below melting point of the binder which is usually a lipid

material which can be softened by using a thermo-mechanical process (Kleinebudde et al., 2013). The obtained extrudates may be spheronized at higher temperature. In order to enable spheronization, combinations of lipids with lower and higher melting points are usually needed and temperature control in the tight range (Reitz and Kleinebudde, 2009).

1.1.3. *Liquisolid technology*

Liquisolid systems represent relatively new formulation approach, where liquid drug or its dispersion in the nonvolatile solvent is absorbed/adsorbed in the porous carrier, thus obtaining the free-flowing powder (Kulkarni et al., 2010; Spireas et al., 2002). Despite the significant benefits that liquisolid technology may provide in drug formulation, particularly in the case the poorly water-soluble and poorly bioavailable drugs, there are certain limitations. The inability to incorporate high liquid phase content, i.e., low drug loading capacity, in order to maintain reasonable dosage form size, poor flowability and poor compactibility represent significant barriers preventing wider use of this technology (Lam et al., 2019). Therefore, effort was made to address these issues while preserving the benefits of liquisolid systems. One of the approaches represents the combination of liquisolid systems and extrusion/spheronization process, i.e., development of the liquisolid pellets or liqui-pellets (Chamsai and Sriamornsak, 2013; dos Santos Fonseca et al., 2020; De Espíndola et al., 2019; Lam et al., 2019; Lam et al., 2020a; Lam et al., 2020b; Pezzini et al., 2016; Pezzini et al., 2019).

Chamsai and Sriamornsak (2013) were the first to describe liquisolid-based multiparticulate systems as “novel disintegrating microcrystalline cellulose pellets”. Indomethacin, as poorly water-soluble model drug was incorporated in microcrystalline cellulose-based pellets containing croscarmellose sodium. Either polyethylene glycol 400 or polysorbate 80 were mixed with ethanol and used as a granulating liquid. The prepared liquisolid pellets disintegrated faster in comparison to conventional pellets with the same composition and exhibited faster dissolution and higher percentage of drug dissolved. Javaheri et al. (2014) performed wet granulation of liquisolid systems containing microcrystalline cellulose, silicon-dioxide and glibenclamide, as model drug. The authors reported that wet granulation contributed to the liquisolid flowability and compactibility, leading to enhanced tablet characteristics, particularly drug dissolution and compact hardness, without lamination or capping after compression. Additionally, wet granulation enabled viscous liquid vehicles incorporation in the liquisolid system without causing problems during automated tableting process.

In the case of research group of Pezzini (dos Santos Fonseca et al., 2020; De Espíndola et al., 2019; Pezzini et al., 2016; Pezzini et al., 2019), the liquisolid preparation protocol consisted of drug dispersion preparation (felodipine or ritonavir) and addition of microcrystalline cellulose, as the carrier, into liquid phase. In the last stage, crospovidon, as coating agent, was added to the admixture. Liquisolid pellets containing crospovidon exhibited narrow particle size distribution, smooth particle surface, excellent flowability, fast disintegration and notably improved dissolution performance. Dos Santos Fonseca et al. (2020) developed mathematical models describing the impact of each excipient on the critical quality attributes of liquisolid pellets which may be used for prediction of liquisolid pellet characteristics, as well as an aid in the formulation development and optimization.

Lam et al (2019; 2020a; 2020b) described liqui-pellets preparation in the comparable manner: model drug (naproxen) was dissolved in the suitable nonvolatile solvent and microcrystalline cellulose was added and mixed with prepared solution. The admixture was transferred to the mixer and sodium starch glycolate, purified water and silicon-dioxide, as coating agent, were added respectively. The liquisolid preparation, i.e., model drug solution absorption/adsorption, decreased naproxen crystallinity and enhanced its dissolution, in

comparison to the pellets prepared from the powder blend. The liqui-pellets exhibited smooth surface suitable for coating, as well as good flow properties, in spite of rather high liquid phase content, low friability and narrow particle size distribution. The authors state that liqui-pellet formulations may overcome poor liquisolid flowability in the case of high liquid phase loading and that the investigated samples were suitable for commercial production (Lam et al., 2019; Lam et al., 2020a; Lam et al., 2020b).

Taghizadeh et al. (2021) mixed carvacrol, as liquid model drug, with either polyvinylpyrrolidone solution or molten stearic acid and pulverized the obtained solid film. Additionally, they mixed carvacrol with silicon-dioxide, acting as a carrier. The obtained powders were then granulated, extruded and spheronized in order to obtain liquisolid pellets. This approach provided the extension of liquisolid technology, since the molten lipid material was used. However, polyvinylpyrrolidone-based liquisolid pellets were favorable to stearic acid-based samples with regards to mechanical strength, dissolution kinetics and stability.

Suliman et al. (2019) described that aqueous granulation of microcrystalline cellulose-based liquisolid systems enhanced liquid phase absorption capability. The obtained samples exhibited improved flowability, compressibility and dissolution performance, in spite of higher liquid content.

1.1.4. 3D printing

Three-dimensional printing, i.e. 3D printing, represents one of the most versatile production technologies recently developed and used with different research and manufacturing aims. It involves depositing materials, usually using different polymers as carriers, in a series of layers in three directions, thus creating three-dimensional objects (Wallis et al., 2020). The application of 3D printing in the pharmaceutical research and development enables fabricating versatile dosage forms, which would be difficult to obtain using conventional technologies, including dosage forms with different geometries and sizes and innovative structures (Fina et al., 2018a; Fina et al., 2018b; Isreb et al., 2019; Martinez et al., 2018). Additionally, 3D printing enables multiple drugs' combination in the single product and obtaining tailored drug release profiles (Maroni et al., 2017; Pereira et al., 2019). However, in order to apply 3D printing technology in the dosage form fabrication, finding suitable object design and printing materials is prerequisite (Wallis et al., 2020).

The published results regarding 3D printing of multiparticulate dosage forms are scarce, to the authors best knowledge, and only stereolithography and selective laser sintering have been investigated so far. Xu et al. (2021) fabricated pellets by stereolithography. Printing resin was based on polyethylene glycol diacrylate, while diphenyl (2,4,6-trimethylbenzoyl) phosphine oxide was used as a photoinitiator and ibuprofen was incorporated as model drug. The pellets were printed in four sizes, with diameters 1, 2, 3 and 6 mm, and characterized regarding the size, shape and drug release. Smaller MPSs exhibited faster ibuprofen dissolution, due to increase in the specific surface area in contact with dissolution medium. Samples containing higher content of hydrophilic solvent polyethylene glycol 400 were more challenging for printing. In the case of these formulations, the obtained pellets exhibited poor mechanical properties, but the drug dissolution was enhanced, particularly when larger pellets were printed (3 and 6 mm).

Awad et al. (2019) fabricated miniprintlets with 1- and 2-mm in diameter using selective laser sintering. The formulations contained either ethyl cellulose or polyvinyl alcohol-polyethylene glycol graft copolymer, whereas ibuprofen or paracetamol were used as model drugs. The prepared samples contained either paracetamol or model drug combination, i.e., one model drug and one polymer each distinct miniprintlet half. The authors claimed that dual

miniprintlets enabled tailored drug release, in spite of the small size: ethyl cellulose prolonged drug release within 24 hours, while, in the case of polyvinyl alcohol-polyethylene glycol graft copolymer-based region, immediate drug dissolution was achieved.

Apart from multiparticulate systems' fabrication, 3D printing was implemented in preparation of multiparticulate system capsular delivery device, intended for multiparticulate systems' delivery in the gastrointestinal tract (Suryavanshi et al., 2023). The capsule shell was fabricated by stereolithography, using polyethylene glycol 400-polyethylene glycol diacrylate mixtures and diphenyl (2,4,6-trimethylbenzoyl) phosphine oxide, as a photoinitiator. The obtained capsule shell enabled modified release of norfloxacin, as the investigated model drug, incorporated in the multiparticulate systems. The authors stated that 3D-printed capsule shell represented suitable delivery device which may be used for providing controlled release and drug doses adjustment in the compounding practice.

1.2. Multiparticulate system characterization

Comparably to other dosage forms' development and assessment, multiparticulate system characterization is not straightforward. The ultimate characterization goal is to identify critical quality attributes of the MPS and understand their relationship with the final product performance. Comprehensive sample evaluation is required, in order to obtain information relevant for the end product quality.

1.2.1. Multiparticulate system particle shape and size distribution

Particle size represents an important MPS characteristics, regardless of the next step in the manufacturing process. It impacts the specific surface area as well as the relevant bulk material properties, such as bulk density and flowability. Particle size distribution is recognized as a MPS critical quality attribute (Sonaglio et al., 2012). Particle size distribution is usually evaluated using different methods, such as sieve analysis, microscopy, laser diffraction, but new methods are also emerging, such as particle size measurement based on image analysis (Dietrich and Petrak, 2017; Šibanc et al., 2017).

Sieve analysis is the method described in the European Pharmacopoeia (chapter 2.9.38) and it is commonly used due to its simplicity and low cost. However, it only provides the particle size ranges, not the average particle diameter. Microscopy combined with high-resolution camera represents a static image analysis method. Due to the particle orientation when lying on the surface, the method creates bias for irregularly shaped particles. Since a meaningful number of units must be measured (usually between 500 and 10 000), this method is time-consuming. Dynamic image analysis may measure even 15 000 particles in one minute (Heinicke and Schwartz, 2006). The particle orientation is randomized, ensuring reproducible and accurate measurements of both particle size and shape. Laser diffraction with dry or wet unit was also described for the multiparticulate systems' size measurements. Opposed to microscopy, in this case the information regarding particle shape and morphology are not available (Dietrich and Petrak, 2017). Šibanc et al. (2013; 2017) developed a quick method intended for pellet size, shape and coating uniformity analyses using a commercially available computer scanner. The method provided measurement of large number of pellets in short amount of time, indicating the possibility for low-cost alternative to conventional measurement equipment.

MPS shape is estimated using different methods, which are generally the same as those implemented in the particle size analysis. Due to two-dimensional data obtained by microscopic imaging, the three-dimensional multiparticulate system shape is only partially depicted. In order to obtain optimal shape assessment, a variety of shape-related parameters were described.

Sphericity is based on the surface area measurements and calculated according to the Equation (1) (Wadell, 1933):

$$\text{Sphericity} = \frac{\text{Surface area of a sphere of the same volume as the particle}}{\text{Actual exterior surface area of the particle}} \quad (1)$$

It describes how the particle shape approaches to the shape of a sphere and reflects the roughness of particles, i.e., sharp-edged and irregular-shaped have lower sphericity. However, it is very challenging to measure sphericity due to limitations in precise measurement of particle surface area and volume (Grace and Ebneyamini, 2021).

Circularity represents the two-dimensional sphericity analog and it is calculated according to the Equation (2) (Cox, 1927):

$$\text{Circularity} = \frac{\text{Perimeter of sphere of the same projected area}}{\text{Actual projected perimeter of the particle}} \quad (2)$$

Ideal spheres exhibit both sphericity and circularity equal to 1, whereas it deviates from 1 as the shape becomes more irregular. In the case of circularity, the projected area and projected perimeter may be evaluated in the two-dimensional microscope images, opposed to sphericity. That is why circularity is used more often than sphericity and it was found useful in distinguishing different MPS shapes (Bouwman et al., 2004; Grace and Ebneyamini, 2021). However, some authors reported that the sphericity and circularity may differ notably, e.g., in the case of the cube (0.806 and 0.886, respectively) (Grace and Ebneyamini, 2021).

Aspect ratio was also implemented very early as reliable and discriminative shape-assessment parameter (Schneiderhöhn et al., 1954). It represents the ratio between the length of the particle minor and major axes. The major axis is a straight line connecting two most distant points on the projected area. Perpendicular to the major axis is the minor axis, as the longest straight line in that direction. One of the aspect ratio limitations is that it the squares are not distinguished from circles. Nevertheless, it provides information regarding particle shape and wheatear it is more oblong or more spherical (Bouwman et al., 2004). Podczec et al. (1999) stated that aspect ratio was more suitable than circularity for multiparticulate system shape evaluation. Aspect ratio of 1.2 or lower, i.e., 0.83 or higher, represents the borderline value for considering MPS shape as spherical. Additionally, aspect ratio of 1.2 was described as a threshold for capsule-filling suitability, described by Chopra et al (1999; 2002). These results were also confirmed by three-dimensional computer simulation, where multiparticulate systems with aspect ratio of 1.2 or lower exhibited uniform fill weight and no weight variation (Rowe et al., 2005).

1.2.2. Bulk density

Multiparticulate system inter- and intraparticle voids, porosity and density impact the MPS characteristics and performance (Al-Hashimi et al., 2018). Bulk density reflects how the particles align and distribute within the given volume and minimize the void space. It is impacted by the particle shape and particle size distribution. Understanding bulk density is important since it affects the final dosage form weight, weight uniformity and the maximum possible drug dose to be incorporated (Osorio and Muzzio, 2013). For example, in the case of

capsule filling, higher amount of MPS with higher bulk density may fit into the same capsule shell (Dietrich and Petrak, 2017; Lam et al., 2020).

1.2.3. Flowability

Flowability represents a critical material attribute affecting a number of manufacturing processes, such as blending, filling the tablet-press dies and compression. It also determines if the material may be weighed and transported by commonly used gravity-fed equipment (Crowder and Hickey, 2000). Ensuring a consistent and reliable flow during capsule filling and tablet compression is necessary for obtaining a final dosage form with acceptable content uniformity, weight variation and mechanical properties (Navaneethan et al., 2005; Tiong and Elkordy, 2009).

Different material characteristics may affect flowability, such as particle shape and size distribution, density, porosity, moisture content, and surface roughness (Martin et al., 2006). In the case of perfectly spherical particles, the number of contact points and inter-particulate interactions is diminished, resulting in high flowability. The majority of powders used in drug formulations exhibit irregularly shaped particles, leading to a higher occurrence of inter-particle interactions and impaired flowability (Zhou and Qiu, 2010). Particle size also affects powder flowability and usually smaller particles and a larger fraction of fine particles lead to lower flowability, due to more prominent adhesive forces. Powder flow is also related to the internal friction between powder particles. Processing may improve material flow characteristics and multiparticulate systems' preparation/manufacturing represents one of these approaches (Dietrich and Petrak, 2017).

Flowability is usually evaluated based on different methods, such as Hausner ratio and Carr index evaluation (also known as compressibility index), angle of repose assessment, flow rate measurement, powder rheology, shear cell (Leturia et al., 2014; Navaneethan et al., 2005). Carr index and Hausner ratio are derived from bulk and tapped density measurements. In the case of cohesive powders, prominent consolidation occurs and the difference between the bulk and tapped density values is high, leading to higher Carr index and Hausner ratio values. During the tapping, multiparticulate system disaggregation may occur, but it was also observed that particles may agglomerate, improving the sample flowability (Legoix et al., 2017). Apart from the material flowability classification provided within the European Pharmacopoeia, some additional limit ranges were also described in the literature. Leturia et al. (2014) described materials with Carr index values in the range 5–15% as “easy-flowing”, those exhibiting Carr index in the range 15–22% as “intermediate”, while materials with Carr index higher than 22% were described as “bad-flowing”. Legoix et al. (2017) simplified this approach and classified materials with a Carr index below 15% as “free-flowing”, while those exhibiting a Carr index above 15% were denoted as “cohesive”.

Angle of repose represents the angle formed by a cone-like pile of the powder, reflecting the cohesiveness of the powder. Cohesive materials exhibit prominent interparticle bonding, resisting flow and particle sliding down the edges, causing the larger cone height and higher angle of repose values. The drawback of the angle of repose assessment is low method robustness (Zhou and Qiu, 2010).

Carr index, Hausner ratio and angle of repose evaluation methods are simple, described and recognized by the Pharmacopoeia and widely used in research, industry and scale-up processes, not only in the pharmaceutical sciences. However, the flowability is indirectly assessed and some authors postulated that the actual behavior of moving particles was not completely reflected (Blanco et al., 2006, Sarraguca et al., 2010). Additionally, these parameters are not sensitive to moisture content variations, which generally affects material flowability

(Gabbott et al., 2016; Juarez-Enriquez et al., 2022). Therefore, a combination of complementary techniques must be performed in order to obtain thorough information regarding material flowability (Leturia et al., 2014; Sarraguca et al., 2010).

Flow rate represents dynamic flowability measurement, usually represented as either mass or volume flow. It was reported as one of the most suitable methods for flowability assessment, when applicable (Nalluri and Kuentz, 2010).

1.2.4. Multiparticulate system mechanical properties

Single particle mechanical properties may be evaluated using rheometer with plate-plate system or texture analyzer (Šibanc et al., 2013). These methods enable tensile strength and Young's modulus calculation, from the obtained force-displacement curves. Single particle is positioned on the plate and the mechanical force is applied to its surface from the upper side. The device detects particle diameter (distance from the bottom plate) as well as the force required to break the particle. The test is time-consuming, so usually only a small sample size is tested. Usually, the larger particle fraction exhibits higher single particle tensile strength values. In the case of smaller particles, lower single particle tensile strength values as well as friability issues are observed. Multiparticulate system mechanical properties are also impacted by the sample moisture content (Gabbott et al., 2016). Inadequate single particle mechanical properties may lead to multiparticulate systems crumbling and breaking into pieces when exposed to mechanical stress (Dietrich and Petrak, 2017).

Friability of granules and spheroids is described in the European Pharmacopoeia (chapter 2.9.41), intended for friability evaluation of uncoated multiparticulate systems. Two evaluation settings were described, using fluidized-bed apparatus and oscillating apparatus, and they are implemented for the multiparticulate systems' evaluation (Kotlowska et al., 2020; Roblegg et al., 2011). The friability results do not always correlate with multiparticulate systems' performance, so the method modifications were also described, such as method based on modified tablet friability test or the addition of glass beads in the oscillating apparatus used for multiparticulate system friability test (Di Pretoro et al., 2012; Lam et al., 2021). The results are expressed as the mass decrease after the test and friability values below 1.7% have been reported as acceptable for MPS to resist coating, handling and other processing (Hellén et al., 1993).

1.3. Multiparticulate system processing

Multiparticulate systems usually represent intermediate products in the manufacture of solid dosage forms and they are further subjected to coating, filled into capsules/sachets or compressed into tablets. Therefore, there is a great interest in multiparticulate systems' processability evaluation. Due to versatility of manufacturing technologies, different multiparticulate system characteristics are relevant and processability should be analyzed from the technology-specific point of view, i.e., as related to coating, capsule/sachet filling or compression.

1.3.1. *Multiparticulate system characteristics affecting coating*

Coating of multiparticulate systems is performed with different objectives. In the case of some model drugs and products, it is necessary to provide protection from the environmental effects or enhance their mechanical robustness. Coating layer may provide controlled drug release, thus reducing the risk of dose dumping (Zakowiecki et al., 2020), as well as taste-masking of bitter model drugs, particularly important in the pediatric formulations (Khater et al., 2022).

The amount and uniformity of the coating is determined by the multiparticulate system surface area characteristics, i.e., size, shape and roughness. Smaller cores require more coating material for obtaining the equivalent coating thickness as bigger multiparticulate systems, due to higher surface area to volume ratio (Sidwell et al., 2017). Uniform particle size distribution and smooth surface area contribute to uniform coating (Johansson and Alderborn, 1996).

Spherical particles are particularly suitable for coating since they exhibit the lowest surface area to volume ratios compared with irregular particles. Spherical MPSs are equally exposed to the coating dispersion, enabling uniform coating. In the case of needle-shaped MPSs, the coating is uneven, since the particle surfaces are not equally exposed to the coating dispersion (Tang et al., 2005). Optimal flowability is also important for coating process, since multiparticulate system sticking may cause transport issue during manufacture as well as uneven coating layers.

During the coating, friable multiparticulate systems may break down. The fine particles obtained may be incorporated into the coating layer and subsequently leach out of the coating in contact with aqueous medium, creating holes, which may impair controlled drug release. If the air-flow rate during the coating phase is too high, friable cores tend to erode and stress cracks may occur, impairing the coating. Multiparticulate system porosity may impact the coating process when aqueous polymeric dispersions are used. Pores may retain liquid by capillary forces and slow down evaporation during film formation (Tunón et al., 2003).

1.3.2. *Multiparticulate system characteristics affecting capsule/sachet filling*

One of the most common methods for multiparticulate system administration is by filling them into sachets or hard gelatin capsules. Various filling systems have been developed and are available and different multiparticulate systems may be combined, as presented in Fig. 2. The process is robust and reliable and in-line control systems ensure monitoring and process control, thus enabling targeted product characteristics (Bertuzzi and Barzanti, 2017).

Capsule filling process was primarily investigated in the case of powder materials, but the principles may be extended to the multiparticulate systems as well. Faulhammer et al. (2014) reported that high capsule filling weight is achieved in the case of small particles with

high bulk and tapped density, due to higher cohesiveness. The capsule fill weight correlated with Carr index results, i.e., higher Carr index was accompanied with higher capsule fill weight. Additionally, particle size and compressibility were recognized as major factors correlating with the capsule fill weight (Faulhammer et al., 2014). Loidolt et al. (2017) developed capsule filling simulation and investigated the material properties relevant for the process. Flowability was recognized as the critical material attribute affecting filling and powder compression in the capsule shell. Osorio and Muzzio (2013) also reported that flowability was the critical material attribute affecting weight and weight uniformity of the capsules. Additionally, increase in bulk and tapped density led to lower weight variability, opposed to increase in compressibility and cohesion (Osorio and Muzzio, 2013). Pellet aspect ratio below 1.2 was associated with uniform capsule fill weight and low weight variation (Chopra et al., 1999; Chopra et al., 2002; Rowe et al., 2005).

It is well recognized that hygroscopic materials are not suitable for capsule filling, since they may bind the moisture from the capsule shell, which becomes brittle (Stegemann, 2002). It is also relevant to evaluate the material moisture content, which may impact the capsule shell properties.

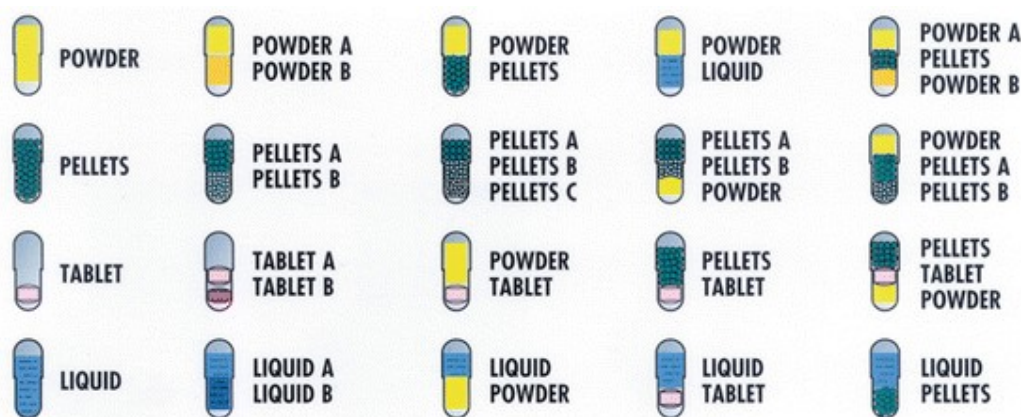


Fig. 2. Different options of capsule filling (from Bertuzzi and Barzanti, 2017)

1.3.3. Multiparticulate system characteristics affecting compaction

Multiparticulate system compaction represents a challenge, since compression may lead to multiparticulate damage or fusion, due to inter-particle adhesion (Xu et al., 2016). In the first step of multiparticulate system compression, when the compression pressure is applied, the multiparticulate units rearrange and deform. Afterwards, the plastic deformation occurs and the multiparticulate units are crushed and compact is formed (Al-Hashimi et al., 2018). Multiparticulate system porosity and deformability represent critical properties for the second stage and depend on multiparticulate systems' composition and preparation method (Fichtner et al., 2007; Nicklasson and Alderborn, 2000; Šantl et al., 2011). More prominent deformation occurs in the case of less rigid multiparticulate systems (Chen et al., 2017). It was reported that microcrystalline cellulose-based pellets did not fragment during the compression (Johansson and Alderborn, 2001). Porous multiparticulate systems are subjected to more notable deformation during compression, which may lead to particle deformation and flattening in the obtained compacts (Al-Hashimi et al., 2018). Additionally, high multiparticulate porosity leads to more prominent densification and higher compact tensile strength.

Multiparticulate systems size represents an important factor affecting compression. Small multiparticulate systems are more frequently implemented in the tablet preparation as

they are less affected by the compression process and the degree of deformation is lower (Johansson et al., 1998). Multiparticulate systems intended for compression are usually prepared in the size range 0.5–1.5 mm (Muley et al., 2016). Additionally, flowability should be evaluated and optimized, in order to ensure content uniformity and tablets with acceptable mechanical properties (Sarraguca et al., 2010). It was reported that multiparticulate system compression behavior was influenced by the excipient type and binding liquid used in the granulation process (Bashaiwoldu et al., 2011).

Evaluation of compression behavior has been recently shifted to the evaluation of material compressibility, compactibility and tableability (Pitt et al., 2015b), which was also implemented in the US Pharmacopoeia (chapter 1062). The material assessment is based on the relationships between compression pressure, compact solid fraction and compact tensile strength. This approach enables small-scale experiments and low material use, whereas a wide range of information relevant for compressible formulation development is obtained.

The compact tensile strength (σ) is calculated according to the Equation (3) (Fell and Newton, 1970):

$$\sigma = \frac{2 \cdot F}{\pi \cdot t_c \cdot R} \quad (3)$$

where F represents compact hardness, i.e., the force required to break the compact, R is compact diameter and t_c is out-of-die compact thickness.

The compact solid fraction (D) represents the quotient between compact density (ρ_c , i.e., compact mass to volume ratio) and sample true density (ρ_0) and is calculated according to the Equation (4) (Leuenberger et al., 1981):

$$D = \frac{\rho_c}{\rho_0} = \frac{m_c}{r^2 \pi t \rho_0} \quad (4)$$

where m_c represents the compact mass, r is compact radius, t represents compact thickness.

The compression pressure influence on compact solid fraction is plotted as compressibility and reflects the material tendency to undergo volume reduction when subjected to pressure. Compactibility is represented by a tensile strength-solid fraction plot and it is denoted as the material ability to be transformed into compacts with acceptable mechanical strength, at a certain solid fraction. Compression pressure-compact tensile strength plot presents tableability and reflects material capacity to be transformed into a compact of specified strength, under the effect of compaction pressure.

It was described in the literature that compacts with solid fraction < 0.9 should exhibit tensile strength of 1.7 MPa or higher, in order to ensure mechanical resistance, required for further processing, i.e., film-coating, packaging, transport, distribution and handling by the patient. In the case when tablets will not be subsequently coated tensile stress higher than 1.0 MPa is considered sufficient (Leane et al., 2015; McCormick, 2005; Pitt and Heasley, 2013). Compact mechanical properties, such as tensile strength and friability, represent the critical material attributes which should guide the dosage form selection.

Main factors affecting MPS processability are exhibited in Fig. 3.

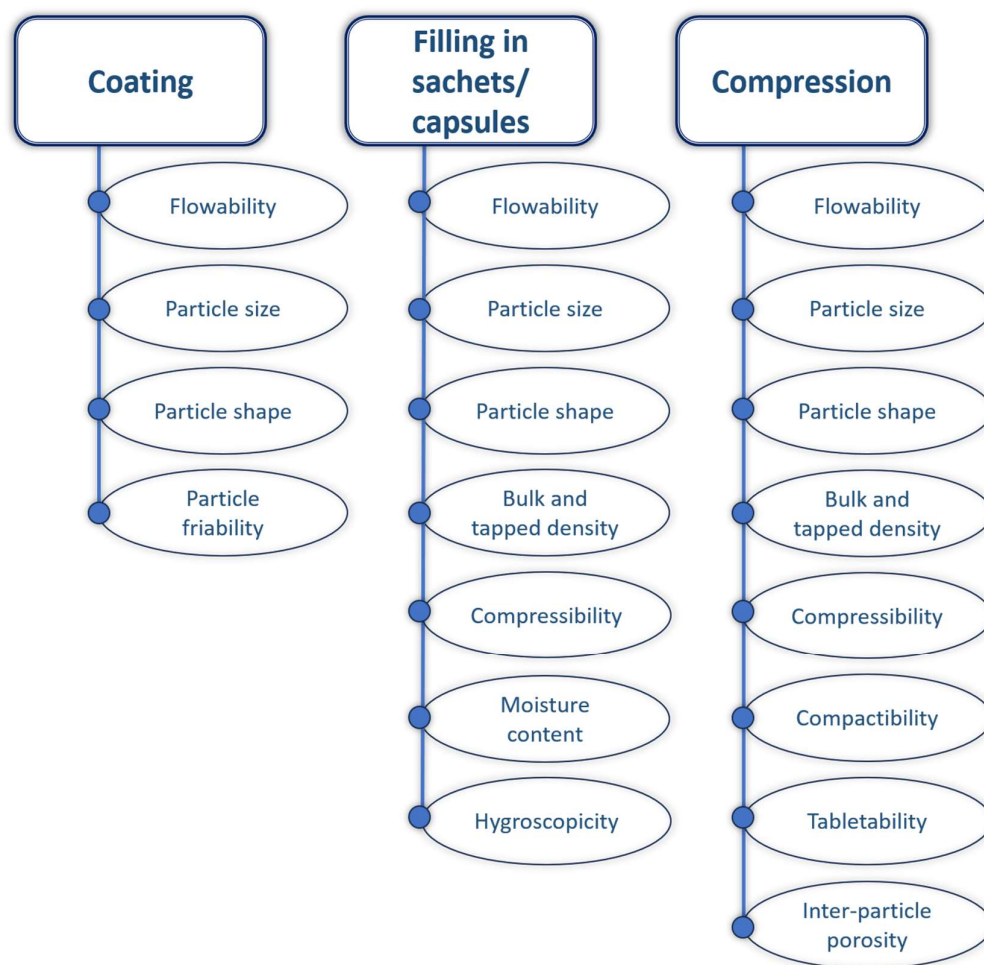


Fig. 3. Multiparticulate system properties affecting further processing

1.4. Evaluation of material processability using different mathematical approaches

Drug development represents a challenge and time-consuming and expensive process. Due to the need to ensure high quality of drugs, the drug development process has been accelerated and the pharmaceutical development shifted from conventional trial-error approach to knowledge-based pathways, directing formulation and manufacturing route selection. Implementation of the Quality-by-Design concept in pharmaceutical development, described in the ICH Q8 (EMA, 2017), sets increasing expectations for understanding material properties and process parameters impact on drug product performance. Diverse excipient portfolio available on the market brings a challenge to the formulation scientists, regarding excipient type and concentration selection, in order to achieve the desired dosage form properties and bioavailability. There is an expectation for defining the design space, determined by critical material attributes and critical process parameters ranges, using mathematical relationships. Food and Drug Administration (FDA) recognized the need for mechanistic understanding of active pharmaceutical ingredients, excipients and manufacturing process effects on the final product, in order to rationalize excipients choice and reduce the amount of experimentally tested formulations (Lionberger, 2008). These observations resulted in increased research efforts towards comprehensive evaluation of drug/excipients mixtures affecting final dosage form performance. During the previous decade, several research groups introduced relevant mathematical approaches, i.e., material classification frameworks, in order to provide better insight into relationship between critical material attributes and the obtained solid dosage form properties (Dai et al., 2019a; Leane et al., 2015; Pérez et al., 2006; Sun et al., 2016; Osamura et al., 2016; Yu et al., 2020). These approaches are based on evaluation of powder particulate, bulk and compression-related properties and are expected to facilitate solid dosage form development.

1.4.1. Expert System for Drug Development

Expert System for Drug Development (span. Systema Experto para DEsarrollo de Medicamentos, or SeDeM Expert System), represents a framework designed as a tool for: *i*) powder (model drugs, excipients, and powder blends) suitability evaluation for direct compression; *ii*) identification of powder properties which may cause processing issues, particularly for compression; and *iii*) suggestion of the most appropriate excipient/excipients and their ratios, with the goal of obtaining compressible formulations and tablets with adequate mechanical properties and disintegration (Pérez et al., 2006).

SeDeM Expert System is based on 12 parameters relevant for powder compression. Each parameter is assigned certain limit values, as presented in Table 1. After powder characterization, each parameter is mathematically transformed into a relevant radius parameter, ranging from 0 to 10, where the higher value indicates favorable powder properties and 5 is considered as the limit value for distinguishing acceptable and unacceptable properties. All parameters within the SeDeM Expert System framework are divided into 5 domains referred to as incidence factors, which are used for numerical estimation of relevant material properties. Additionally, visual assessment is conducted based on the SeDeM Diagram, i.e., radar charts representing calculated radius parameters (Pérez et al., 2006). In the case of an ideal material, SeDeM Diagram would be shaped as circumscribed regular polygon since all radius parameter values would be equal to 10.

Table 1. SeDeM Expert System incidence factors, parameters, limit values and mathematical transformations (adapted from Pérez et al., 2006)

Incidence factor	Parameter (P)	Limit value	Mathematical transformation
Density	Bulk density (ρ_b)	0 – 1 g/ml	10P
	Tapped density (ρ_t)	0 – 1 g/ml	10P
Flowability	Hausner ratio (HR)	1 – 3	(30-10P)/2
	Flow rate (f')	0 – 20 s	10 – P/2
	Angle of repose (α)	0 – 50 °	10 – P/5
Compressibility	Inter-particle porosity (I_e)	0 – 1.2	10P/1.2
	Carr index (CI)	0 – 50 %	P/5
	Cohesion index (Icd)	0 – 200 MPa	P/20
Particle Size	Fines fraction (P_f)	0 – 50%	10 – P/5
	Homogeneity index	0 – $2 \cdot 10^{-2}$	500P
Stability	Moisture content (MC)	0 – 10 %	10 – P
	Hygroscopicity	0 – 20%	10 – P/2

Implementation of 12 parameters is suggested within the framework, whereas at least 8 parameters should be included in order to obtain relevant material evaluation. The SeDeM Expert System also provides flexibility for further adjustments, depending on the formulation challenges and requirements. Parameter selection, as well as parameter limit values may be amended, e.g., more parameters may be added, in order to obtain more sensitive and dosage form-specific evaluation approach.

Apart from powder characterization, SeDeM Expert System may be used for the identification of optimal compressible filler/diluent for a selected model drug and calculation of the appropriate excipient content in the powder blend, using the following Equation (5):

$$CE = 100 - \frac{RE-R}{RE-R} \cdot 100, \quad (5)$$

where CE represents the diluent concentration to be mixed with the model drug, RE represents the excipient mean radius value, R represents the mean radius value to be obtained in the powder blend (usually equal to 5, as the minimal acceptable incidence factor value), and RD represents the mean radius value of the model drug which should be improved (Suñé-Negre et al., 2008).

SeDeM Expert System application was primarily focused on compressible excipients evaluation and comparison, particularly fillers/diluents and disintegrants (Aguilar-Díaz et al., 2009; Suñé-Negre et al., 2008; Suñé-Negre et al., 2015) as well as co-processed excipients (Scholtz et al., 2017). Due to its flexibility and commonly used powder characterization methods, SeDeM Expert System implementation was expanded and this mathematical approach was applied for development of different compressible formulations. SeDeM-ODT Expert System represents one of the modifications intended for facilitating orodispersible tablet (ODT) formulation development. Apart from parameters and incidence factors suggested within the SeDeM Expert System, *Disgregability* is added in the SeDeM-ODT approach, as additional incidence factor, based on disintegration test for effervescent tablets and compendial disintegration test described in the European Pharmacopoeia, with or without discs (Aguilar-Díaz et al., 2009). It was reported that unacceptable formulations were identified based on the SeDeM-ODT Expert System framework and it reduced time and costs in both preformulation and formulation phases. The obtained tablets exhibited adequate mechanical properties, i.e., hardness and friability, as well as disintegration time and drug dissolution (Khan et al., 2022; Rao et al., 2023).

Zieschang et al. (2019) modified the SeDeM Expert System to facilitate the development of compressed chewing gums. Powder mixture obtained was successfully compressed, despite the results of SeDeM Expert System-based analysis, which indicated unacceptable compression properties. It was found that powders exhibited non-linear behavior when the component content is changed, which is not considered within the SeDeM Expert System. The authors reported that expansion of the SeDeM Expert System in the case of compressed chewing gum development is necessary and that additional parameters are needed, such as friability, indicating tablet mechanical properties, and chewability, as the critical quality attribute of compressed chewing gums (Zieschang et al., 2019).

Shah et al. (2021) applied the SeDeM Expert System in liquid carrier/adsorbent characterization and defined SeDeM-SLA (Solid-Liquid Adsorption). They replaced the *Loss on drying* by *Percent of oil spontaneously released*, while *Cohesion index* was replaced by *Adsorption capacity*, i.e., the ratio between oil and carrier amount in the mixture. It was found that the SeDeM-SLA Expert System represents a useful tool for carrier selection, superior to the conventional trial-and-error approach.

Mamidi et al. (2021) performed SeDeM Expert System-based characterization of fillers/diluents for liquisolid system formulation based on eleven parameters. Mean yield pressure was implemented as a compressibility-related parameter instead of inter-particle porosity, Carr index and cohesion index. Compactibility was added as a new incidence factor and expressed as maximal compact tensile strength. This SeDeM Expert System extension provided a greater impact of compression properties in the overall material assessment.

1.4.2. Manufacturability Classification System

The Manufacturability Classification System (MCS) is a pharmaceutical development approach that evaluates the suitability of active ingredients for different solid dosage forms' manufacturing methods (Leane et al., 2015; Pitt et al., 2015a). The MCS framework is based on data regarding the model drug characteristics, the intended dosage form and the manufacturing process (Leane et al., 2015). According to the processing suitability, model drugs are divided into four groups in the MCS framework:

- MCS Class 1: model drugs suitable for direct compression,
- MCS Class 2: model drugs suitable for dry granulation,
- MCS Class 3: model drugs suitable for wet granulation, and
- MCS Class 4: model drugs which require complex dosage form manufacturing processes, e.g., melt granulation, liquid or semi-solid capsule filling, inert core coating etc (Leane et al., 2015).

A set of relevant model drug properties and required limit values were signified within the MCS framework, as represented in Table 2 (Hancock, 2004; Leane et al., 2015; McCormick, 2005; Pitt et al., 2015a; Rohrs et al., 2006).

Table 2a. Manufacturability Classification System parameters and parameter limits relevant for different manufacturing technologies: direct compression (adapted from Leane et al., 2015)

Property	Parameter	Limit value
Particle size and shape	D4,3 (mean volume diameter)	>80 μm
	D10 (10th percentile diameter)	>30 μm
	D90 (90th percentile diameter)	$\leq 1000 \mu\text{m}$
	Aspect ratio	< 1.5
Blend uniformity	Blend potency	< 2% relative standard deviation
Powder flow	Effective angle of internal friction	< 41°
Powder density	True density	1.0–2.5 g/ml
	Bulk density	> 0.5 g/ml
Tableting performance	Dwell time sensitivity	Low
	Precompression force	Low
	Compression stress (at ~0.85 solid fraction)	20–125 MPa
Compact mechanical properties (at ~0.85 solid fraction)	Tensile strength	> 1.0 MPa
	Brittle fracture index	< 0.2
	Indentation hardness	75–250 MPa

Table 2b. Manufacturability Classification System parameters and parameter limits relevant for different manufacturing technologies: roller compaction (adapted from Leane et al., 2015)

Property	Parameter	Limit value
Compactibility	At 0.7 solid fraction	> 1 MPa
Loss of compressibility	Compressibility remaining in granules	> 1.7 MPa
Bulk density	At >0.14 solid fraction	> 0.2 g/ml
Wall friction	Angle of wall friction	< 20°
Flow assessment	Flow function coefficient	> 4
	Carr index	< 35%
	Melting point	> 90 °C
Solid State Properties	Glass Transition (T _g)	> 90 °C
	Loss of crystallinity during compaction	None
Particle size for content uniformity	Blend potency	Meets Rohr's criteria (Rohrs et al., 2006)
Stability with excipients	Acceptable stability	> 2 years at room temperature (Yalkowsky and Bolton, 1990)

Table 2c. Manufacturability Classification System parameters and parameter limits relevant for different manufacturing technologies: wet granulation (WG) (adapted from Leane et al., 2015)

Property	Condition	Drug loading		
		Low	Medium	High
Low density			Driver for WG	Driver for WG
Poor wettability		Driver for WG	Driver for WG	Driver for WG
Moisture sensitivity		High risk	High risk	High risk
	Plates	Low risk	Medium/High risk	High risk
Morphology	Needles	Low risk	High risk	High risk
	Equant	Low risk	Low risk	Low risk
	Elastic	Low risk	Low/Medium risk	Medium/High risk
Deformation mechanism	Plastic	Low risk	Low risk	Low risk
	Brittle	Low risk	Low risk	Low risk
	Binder interaction aids release	Low risk	Low risk	Low risk
Solubility interaction	Binder Interaction slows release	Low/Medium risk	Medium risk	High risk
Polymorph/Hydrate formation		Medium/High risk	Medium/High risk	Medium/High risk
	< 90 °C	Low risk	Low/Medium risk	Medium/High risk
Melting range	> 90 °C	Low risk	Low risk	Low risk
Poor flow		Driver for WG	Driver for WG	Driver for WG
High tendency to segregate		Driver for WG	Driver for WG	Driver for WG

The number of pre-defined model drug characteristics and the rigidity of their limit values decrease from MCS Class 1 to Class 4. Therefore, drugs exhibiting unfavorable processability may be processed by manufacturing technologies from MCS Class 3 and, in particular, MCS Class 4, thus compensating unfavorable model drug characteristics. However, moving from MCS Class 1 to Class 4, manufacturing technologies become more complex and time-consuming. For instance, direct compression, as the simplest approach, is advantageous since it only requires two steps - mixing and compression, and requires less time and other resources. However, the properties of the model drug, intended for direct compression, must meet an extensive set of demanding conditions, including high tableting performance and favorable compact mechanical properties (Hancock, 2004; Leane et al., 2015; McCormick, 2005). A thorough understanding of the powder properties, such as particle characteristics, bulk powder, and compression behavior, influencing the production process, is provided by the MCS-based material characterization. A wide range of model drug characteristics significant for the formulation of solid dosage forms are assessed within the MCS framework, including dose, particle size, morphology, surface area, solid state form, powder blend flow, segregation tendency, and compression behavior (Pitt et al., 2015a). The percolation threshold, or the lowest model drug ratio when its qualities start to affect the properties of the powder blend or final dosage form, is also taken into account by the MCS. Within the MCS framework visual risk representation tools for material quantitative assessment are used, such as parallel coordinate

plots or radar charts, as well as risk computation based on the relevant model drug characteristics and targeted dosage form attributes (Pitt et al., 2015a).

In order to examine the applicability of the MCS framework in pharmaceutical development, Leane et al. (2018) performed a survey amongst different stakeholders involved in solid dosage form development. Particle size and drug load were recognized among professionals, employed in the pharmaceutical industry, as the most important drug properties that affect the ease of manufacture. Particle shape, physical and chemical stability of the model drug, including compatibility with excipients, bulk and tapped density, model drug mechanical characteristics, like particle hardness and yield pressure, indicating the limit between elastic and plastic (irreversible) deformation, surface characteristics like cohesion/adhesion, wettability, surface energy, and surface roughness, and crystal properties like particle packing and hygroscopicity were also noted (Leane et al., 2018). In order to provide two-dimensional model drug classification, Leane et al. highlighted drug dose and Biopharmaceutical Classification System (BCS) class of the model drug as crucial characteristics relevant for processing, based on the opinions of formulators working in the industry (Leane et al., 2018). They presumed that particle size of poorly soluble drugs (BCS Class 2/4) is usually controlled (e.g., micronized), resulted in fine particles, with poor flowability and poor compression behavior. Therefore, Leane et al. (2018) presumed that more complex manufacturing technologies are required in the case of BCS Class 2/4 drugs.

The MCS framework represents a comprehensive mathematical approach and it is also intended as an aid in the targeted engineering of model drug particles for the selected manufacturing technology and relevant solid dosage form (Leane et al., 2018). The concept of MCS framework may be expanded, from drug substance evaluation to powder blends and MPSs, as well. In accordance with the specific material and planned dosage form characteristics, parameter list and parameter limit values may require adjustment. Leane and Pitt (2021) suggested the implementation of the compactibility, compressibility, and tableability profiles, i.e., the relationship between compression pressure, compact solid fraction and compact tensile strength profiles within the MCS framework. The obtained parameters are well-known and described in the literature. Therefore, they may provide an alternative to more complex characterization methods, difficult for routine investigation performed in the pharmaceutical laboratories, such as brittle fracture index and indentation hardness measurement.

Dai et al. (2019b) reported that the materials suitable for direct compression (MCS Class 1 materials) may be distinguished by the SeDeM Expert System-based characterization. They stated that the SeDeM radar diagram provided a quick overview of the manufacturing risk levels and aided identification of powder characteristics, which may impair the compression process (Dai et al., 2019b). Radar charts, implemented in the SeDeM Expert System, were already recognized in the MCS as a quantitative visual material assessment tool (Leane et al., 2015). Although interconnected, the comparative analysis of MCS and SeDeM Expert System was not performed.

1.4.3. Tableability Classification System

Sun et al. (2016) developed Classification system for tableting behavior of binary powder mixtures, i.e., Tableability Classification System (TCS). It is based on the impact of the powder content in the blend on the compact tensile strength, measured at constant compression pressure. The TCS framework is intended for binary powder mixture evaluation. The compact tensile strength values obtained from each powder blend component and their mixtures are compared and the compact tensile strength deviation in the blend is evaluated. Powder blends are divided into three categories and fifteen sub-classes and it should enhance understanding of powder interactions in the mixture (Sun et al., 2016):

- *Type I*: the powder blend components may be compressed individually into compacts with tensile strength values more than zero and the obtained tensile strengths vary more than 10%

Most filler/binder binary mixtures behave in a *Type I* manner. The following seven sub-classes of the *Type I* were distinguished: *Type I(a)* blends, exhibit linear relationship between tensile strength and weight fraction; *Type I(b)* and *I(c)* powder blends, with mild and severe positive deviations from the ideal linear tensile strength-weight fraction relationship; *Type I(d)* and *I(e)* powder mixtures, exhibiting mild and severe negative deviations from the ideal linear tensile strength-weight fraction relationship; *Types I(f)* and *I(g)*, with constant tablet tensile strength values over specific weight fraction range, at either low or high end of the curve.

- *Type II*: the compact tensile strength, obtained from powder blend components, are approximately the same (less than 10% difference)

Within *Type II*, three sub-classes are distinguished. In the case of *Type II(a)*, the compact tensile strength obtained from the powder mixture does not deviate from the compact tensile strength, obtained from each component. This indicates that no interaction between powders occurs and it represents the ideal case with predictable tensile strength values. *Type II(b)* behavior is characterized by a higher compact tensile strength in the case of powder blend, in comparison to single component compacts, while *Type II(c)* represents the opposite case: tensile strength of single-component compacts is higher than compact tensile strength in the case of powder mixture.

- *Type III*: the mixture component exhibits zero binding propensity and also limited tableability up to a certain concentration in the powder mixture, representing the compression threshold.

This category is characterized by negligible binding propensity within the same particle type and the maximum powder fraction in the compact with acceptable tensile strength is calculated based on the percolation theory. The *Type III* is divided into five sub-classes and powder mixture behavior is analyzed below the critical component fraction. In the case of *Type III(a)*, below critical concentration, the relationship between tensile strength and weight fraction is linear. Analogously to the *Type II* category, *Type III(b)* and *III(c)* exhibit positive and negative deviations from the ideal line, which is important for the formulation development of poorly compressible model drugs, intended for direct compression. In the case of *Type III(d)* powder blends, the compact tensile strength, obtained from the powder mixture below critical concentration, is higher than the tensile strength of the single component; *Type III(e)* is a special case of *Type I(f)*, characterized by powder blend component not suitable for compression since the intact compact may not be obtained under the selected compression pressure, and the powder mixture tensile strength does not significantly deteriorate from the compact tensile strength obtained by another mixture component until critical concentration is reached.

According to the authors observation, consistent use of the suggested Tableability Classification System may enhance understanding of the mechanical properties of drugs and excipients and facilitate development of binary mixtures compacts, with good mechanical properties (Sun et al., 2016). One of the drawbacks of the TCS framework is that powder blends intended for tablet manufacturing are usually more complex and contain additional excipients required to obtain adequate compacts, apart from diluent and model drug, such as disintegrants, lubricants, antiadhesives. These excipients also impact the compact tensile strength and their influence should be considered as well.

1.4.4. Classification system based on tableting properties

Classification system based on tableting properties (CSTP) was developed by Osamura et al. (2016) and it is based on the powder compression behavior, i.e., compressibility, compactibility and manufacturability. Compressibility is evaluated as the powder bed density change during compression. Compactibility depicts particle binding under the compression pressure applied, while manufacturability reflects the compaction suitability, evaluated as the friction force between the compact and die wall, leading to material sticking and compact failure.

Within the Classification system based on tableting properties two parameters are highlighted: compact tensile strength, reflecting material compactibility, and ejection stress, reflecting manufacturability. To provide easy compaction and transportation to the end-user, tensile strength of at least 2 MPa and ejection stress of at most 5 MPa are advised (Pitt et al., 2013; Pitt et al., 2015b). Based on these criteria, materials were classified into 4 classes (Osamura et al., 2016):

- Class I: good “Compactibility” and good “Manufacturability” (e.g., microcrystalline cellulose),
- Class II: poor “Compactibility” and good “Manufacturability”,
- Class III: good “Compactibility” and poor “Manufacturability” (e.g., spray-dried lactose, spray-dried mannitol), and
- Class IV: poor “Compactibility” and poor “Manufacturability” (e.g., fine powder lactose monohydrate, fine powder mannitol, granulated lactose, granulated mannitol)

Osamura et al. (2016) also provided a graphical interpretation of the parameters, thus enhancing the visual interpretation of powder tableting properties (Fig. 4).

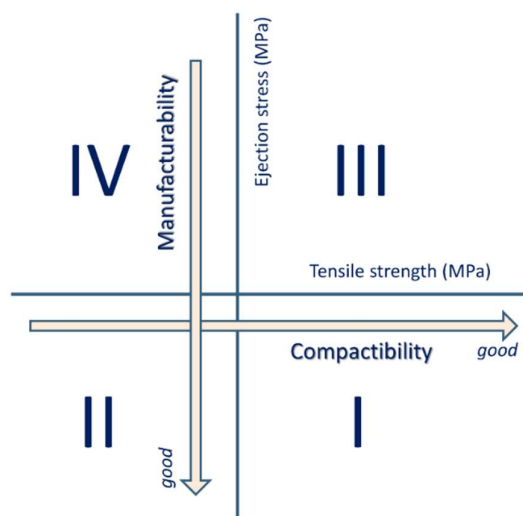


Fig. 4. CSTP diagram (adapted from Osamura et al., 2018; published in the review paper by Vasiljević et al., 2022)

In the next stage, Osamura et al. (2017) evaluated compacts prepared by punches with different size and shape (flat, convex, with a line etc.), based on the CSTP. The compacts prepared on the compaction simulator reflected the compact properties obtained by the rotary tablet press. Lubricant amount was successfully optimized based on the CSTP parameters, i.e. tensile strength and ejection stress, in order to prevent the compact defects observed for each punch shape individually (Osamura et al., 2017).

Apart from implementation in directly compressible formulation development and assessment, Osamura et al. (2018) applied the CSTP in the formulation design intended for wet granulation. Based on the compaction simulator evaluation, the authors optimized the amount of binder, disintegrant, and lubricant in the granules obtained in the fluid-bed. The risk of capping and sticking to the punch was evaluated based on the tensile strength-ejection stress plot (as shown in Fig. 4) and it was found that compacts with tensile strength below 1.5 MPa exhibit capping propensity, while sticking occurs when ejection stress exceeds 20 MPa. The conclusion based on the compaction simulator experiments were in accordance with compact behavior when rotary tablet press was used. It was observed that the application of the Classification system based on tableting properties prevented compaction failures (e.g., sticking, capping, lamination), contributed to formulation limitation detection and facilitated scale-up (Osamura et al., 2016; Osamura et al., 2018).

1.4.5. Material compressibility-compatibility evaluation model

Yu et al. (2020; 2021) suggested an approach for simultaneous material compressibility and compactibility evaluation. They conducted thorough characterization of 18 excipients frequently used in the compressible formulations and evaluated bulk and compression-related properties. The model describing the relationship between compression ratio, i.e., the powder deformation during compression, and the compaction force was developed, providing foundation for efficient material screening and optimization. The authors reported that the model also exhibited certain limitations, comparably to other models and material compressibility and compactibility were not completely quantified. Therefore, it was concluded that more characteristics should be considered for obtaining a relevant material evaluation model (Yu et al., 2020).

In the following study, they evaluated natural plant products and frequently used directly compressible excipients (Yu et al., 2021). The 42 investigated materials were divided into 5 groups based on their properties and conducted principal component analysis. It was observed that materials classified into Groups 2, 4 and 5 may be suitable for direct compression, while particle modification or granulation may be required for Group 1 and Group 3 materials. The authors also confirmed reports provided by other research groups and suggested that:

- (i) Powders with excellent compressibility and compactibility exhibit high tensile strength and low ejection stress values and the obtained compacts exhibit very good mechanical properties.
- (ii) Powders with good compressibility have higher volume reduction propensity, but usually faster disintegration as well, since a channel formation for medium penetration is easier.
- (iii) In the case of powders with high compactibility, disintegration may be an issue, due to stronger interparticle bonding. Good compactibility leads to high solid fraction.
- (iv) High true density and mean particle size contribute to higher solid fraction, but local high-density zones may emerge if the solid fraction is too high, resulting in compact failure (Yu et al., 2021).

These papers contributed to comprehensive understanding of powder properties relevant for direct compression, facilitating directly compressible formulation development, particularly for natural-based products.

1.4.6. Compression behavior classification system

Compression behavior classification system (CBCS) was developed as mathematical approach intended for directly compressible powders, based on the knowledge regarding compression mechanics (Dai et al., 2019a). CBCS integrates several powder compression models, i.e., Kawakita, Shapiro and Heckel equations (Heckel, 1961; Kawakita and Lüdde, 1971; Klevan et al., 2010; Nordström et al., 2009; Nordström et al., 2012).

The relationship between compression pressure (P) and solid fraction values (D) was described by the Heckel Equation (6) (Heckel, 1961):

$$\ln \frac{1}{1-D} = P \cdot K + A \quad (6)$$

where A represents the intercept of the plotted regression line, while K represents the regression line slope. It also describes material plastic deformation propensity and was used for yield pressure (P_y) determination, corresponding to material elastic behavior limit, according to the Equation (7):

$$P_y = \frac{R^2}{K} \quad (7)$$

where R^2 represents the correlation coefficient of the linear regression plot obtained by the Heckel equation (Sonnergaard, 1999).

Kawakita equation is used for describing the relationship between material densification and volume reduction (V_{red}), calculated from the initial powder bed volume and powder bed volume when compression pressure (P) was applied (Kawakita and Lüdde, 1971), according to the Equation (8):

$$\frac{P}{V_{red}} = \frac{P}{a} + \frac{1}{ab} \quad (8)$$

The constant a is related to the minimum solid fraction of the powder bed prior to compression, i.e., initial powder porosity in the die. The reciprocal value of constant b describes the compression pressure required to reduce powder bed volume by 50% (Kawakita and Lüdde, 1971). It also provides information regarding plastic deformation tendency, i.e., the lower b^{-1} the higher degree of plastic deformation occurs during compression (Odeku, 2007). Kawakita equation was further investigated by Nordström et al. (2012), who described the link between Kawakita parameters and material particle size. They found that small, fine particles, typically prone to particle rearrangement at low compression forces, exhibit low values of b^{-1} parameter and high values of a and suggested the use of parameter ab^{-1} as the overall indicator of the particle rearrangement contribution to the powder compression profile. In the case of particles below 40 μm , particle rearrangement is significant and notably impacts the compression profile (Nordström et al., 2012).

The relationship between tensile strength and porosity was described by the Ryshkewitch-Duckworth equation (Duckworth, 1953; Ryshkewitch, 1953), i.e., the following Equation (9):

$$\sigma = \sigma_0^{-k_b(1-D)} \quad (9)$$

The tensile strength value for a zero-porosity compact (σ_0) was obtained by extrapolation, while k_b represents a constant describing the particle binding capacity. It was obtained from solid fraction values lower than 0.95, since the tensile strength-porosity relationship may deviate from linear correlation in the case of a very high solid fraction.

Widely used powder compression models: Kawakita, Shapiro, and Heckel equation, were analyzed by Klevan et al. (2010) in order to describe the relationship between derived

compression-related parameters. They investigated 17 powders, both excipients and model drugs, with various particle size and shapes, mechanical characteristics, and compression behavior. The findings showed that a combination of the relevant compression parameters, analyzed by multivariate data analysis techniques, may be used to pinpoint significant variations in compression behavior for a variety of materials.

The CBCS framework represents the extension of forementioned equation-based compression assessment (Dai et al., 2019a) (Fig. 5). In the first step the compression profile evaluation according to Kawakita equation is conducted (Kawakita and Lüdde, 1971). In the case when compression phase is notably impacted by particle rearrangement, the powder exhibits low values of b^{-1} and high values of parameter a . Powders with $ab > 0.1$, $a > 0.6$ and $b^{-1} < 7$ are classified into Class I, while powders with $ab < 0.1$ belong to Class II. In the second step, the compression profile is fitted to Shapiro equation (Klevan et al., 2009) and Class II is divided into ductile materials, i.e., type IIA ($f > 0.1$), or brittle materials, type IIB ($f < 0.1$), indicating the extent of particle fragmentation during compression. In the third stage, Heckel equation is used for reflecting porosity-compression pressure relationship (Heckel, 1961). Yield pressure obtained from the Heckel equation indicates material propensity for plastic deformation and is used to classify materials from very soft to hard. In the fourth step, Ryshkewitch-Duckworth equation is applied to describe powder compactibility (Ryshkewitch, 1953; Duckworth, 1953) and the obtained parameters indicate particle binding propensity. Materials are classified as easily compacted (Type E, $k_b < 10$) and difficulty compacted (Type D, $k_b > 10$).

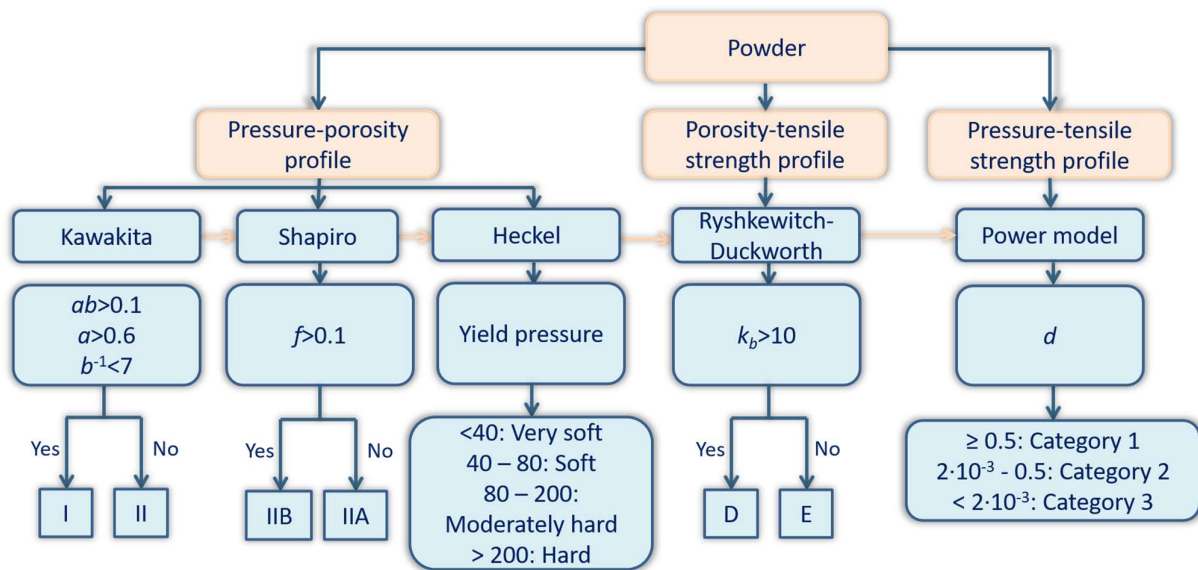


Fig. 5. Compression behavior classification system algorithm (adapted from Dai et al., 2019a, published in the review paper by Vasiljević et al., 2022)

Dai et al. (2019a) additionally implemented tableability assessment step in the CBCS, based on the relationship between compact tensile strength and the compression pressure, described by the Power equation (10) (Dai et al., 2019a):

$$\sigma = dP^g \quad (10)$$

where d represents tableability capacity and g is a pressure-sensitive index.

Materials with excellent tableability belong to Category 1 ($d \geq 0.5$). Category 2 ($2 \cdot 10^{-3} \leq d < 0.5$) is subdivided into: *i*) Category 2A – powders with acceptable tableability (compact tensile strength > 2.0 MPa) at low to middle compression pressure (50–100 MPa), while having good tableability (compact tensile strength > 3.0 MPa) at middle to high compression pressure

(100–150 MPa), *ii*) Category 2B powders exhibit acceptable tableability only at middle to high compression pressure (100–200 MPa), and *iii*) Category 2C powders, with unacceptable tableability over the full pressure range (< 200 MPa). Powders in the Category 3 ($d < 2 \cdot 10^{-3}$) exhibit unacceptable tableability even at high pressure range (150–200 MPa). Category 2A and 2B powders require fine compression pressure adjustment. Category 2C and Category 3 powders may be directly compressed, but compact mechanical properties may be impaired as powder percolation threshold is approached (Worku et al., 2017).

1.4.7. Expert systems based on the mathematical approaches for materials processability evaluation

High need for mechanistic understanding of material properties encouraged excipient manufacturers to provide mathematical approach-based platforms, aiding knowledge-based formulation development. DFE pharma provides online formulation aid for solid dosage forms development (DFE pharma, 2022). It is available in *Guided* and *Expert* modes, with the following options:

- dosage form selection: immediate release tablet, orodispersible tablet, mini tablet, capsule, sachet;
- manufacturing process selection: direct compression, wet granulation, dry granulation;
- average or median model drug particle size: small (smaller than 50 μm), medium (50–100 μm), large (larger than 100 μm);
- model drug content in formulation: up to 100%;
- model drug compactibility: 4 levels, from poor to good;

The formulation tool suggests excipients and their content, based on the input data, alongside formulation advice, consideration and mixing sequence. The application is user-friendly and simple to use. However, the model drug input data is not too specific and detailed and the model drug characteristics are not thoroughly analyzed, so the formulation suggestions are constrained to a small number of options. The formulation aid was created as a marketing tool as well, so the excipients from DFE portfolio are highlighted.

BASF provides *ZoomLab™-Virtual Formulation Assistant* platform which is more complex in comparison to the DFE pharma platform (BASF, 2022). It is also available in two modes, *Beginner* and *Expert*. In the *Beginner* mode, four options are available, including *Formulation Wizard*. It represents a tool for solid dosage forms development, based on the following input data:

- dosage form: pellets, tablets
- release kinetics: immediate release or delayed release (enteric-coated dosage forms)
- dosage form target profile: model drug dose, maximal compaction pressure, preferred tablet weight and tensile strength
- data required for model drug developability assessment, i.e., model drug properties: molecular properties (molecular weight, logP, number of hydrogen bonds, type of functional groups), bulk properties (true density, D10, D50, D90, angle of repose), compression properties (compaction pressure at zero porosity, compressibility resistance, tensile strength at zero porosity, bonding capacity), biopharmaceutical properties and model drug class within Biopharmaceutical Classification System, stability

- preferred excipient types or groups, based on formulation scientists experience or excipients availability.

After data input, a suggested formulation composition is provided and the user may modify the results obtained.

Expert mode provides a plenty of diverse topics, including *Processability of Active Ingredient* and *Processability of Powder Blend*. These options represent tools for identifying suitable manufacturing process, based on the combination of the SeDeM Expert System and the MCS framework. The radar chart and processability interpretation are exhibited in the platform, based on the input data. It is specified whether each manufacturing process—direct compression, dry granulation or wet granulation, is applicable for the investigated model drug/powder blend. Additionally, the extensive active ingredients characteristics database is provided within the platform, allowing formulation development based on the available information, without need for additional experimental characterization (BASF, 2022). This platform reflects the potential use of developed mathematical approaches for material processability evaluation in both multiparticulate system and tablet formulation development. It represents a major opportunity for facilitating solid dosage form development due to its online availability, the implementation of a model drug characteristics database and comprehensive analysis of the input data. However, some of the model drug characterization may be difficult to assess in the routine investigation performed in the pharmaceutical laboratories, comparably to some parameters suggested within the MCS framework (such as indentation hardness and brittle fracture index). Additionally, model drug and excipient characteristics may vary, so the platform reliability needs to be further assessed.

1.4.8. Applicability of the mathematical approaches in multiparticulate system characterization

Application of the mathematical approaches for MPS processability evaluation may provide enhancement of the multiparticulate systems' characterization and deep understanding of MPS properties. However, this was not thoroughly investigated and described in the literature. Due to its simple use and the possibility of parameter limit values adjustment, SeDeM Expert System was the most frequently applied in the multiparticulate system characterization. Luo et al. (2017) performed characterization of microcrystalline cellulose-based granules prepared by high shear wet granulation using a modified SeDeM Expert System. Radar charts of the obtained granules were comparable, regardless of the wetting time, amount of granulation liquid and mixer vessel used (1, 2 or 4 l). The obtained results indicated good process scale-up and granule suitability for direct compression (Luo et al., 2017). Khan (2019) conducted roller-compaction process optimization based on the SeDeM-ODT Expert System granule-assessment. Fifteen parameters were implemented in the SeDeM-ODT Expert System and regarding relevant granule properties, such as flowability, compression and disintegration were evaluated. The authors stated that this approach enhanced processability evaluation and also enabled compact mechanical properties and disintegration prediction (Khan et al., 2019).

Hamman et al. (2018; 2019) conducted the SeDeM Expert System-based approach for multiparticulate systems' compression evaluation. They investigated the effects of pellets size (Hamman et al., 2018) and active ingredient incorporated (Hamman et al., 2019) on the multiparticulate compacts characteristics. In the first stage, extrusion/spheronization was used for preparation of placebo pellets with different sizes, i.e., 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 and 2.5 mm in diameter (Hamman et al., 2018). Regardless of the pellets' size, the obtained *Compression* incidence factor values were below 5, representing the lowest acceptable value. SeDeM Expert System Equation (5) was implemented for calculation of directly compressible excipient concentration to be mixed with pellets before compression. Copovidone was found to be the

most suitable excipient for improving pellets' compressibility. The obtained multiparticulate system compacts exhibited acceptable weight variation, disintegration and mechanical properties, i.e., friability and hardness (Hamman et al., 2018). These results indicated that the excipient selection and its content calculation, based on the SeDeM Expert System concept, was applicable to multiparticulate system formulations, as well. In the subsequent research, Hamman et al. (2019) investigated multiparticulate systems prepared in different size ranges and containing three different active ingredients, i.e., doxylamine, ibuprofen or paracetamol. Copovidone was added to improve the compressibility of multiparticulate systems. The obtained multiparticulate system compacts exhibited good characteristics in terms of hardness, friability and disintegration time. It was found that three formulations containing ibuprofen and one formulation with paracetamol did not comply with the criteria for content uniformity, described in the European Pharmacopoeia. The dissolution test showed that close to 100% of drug was released from the prepared compacts in 2 hours, which was a confirmation of successfully developed and prepared multiparticulate system compacts, based on the SeDeM Expert System framework.

Shoib et al. (2023) implemented the SeDeM Expert System in the development of more complex dosage form - gastroretentive minitablets containing loxoprofen-sodium. Following the excipient and model drug characterization, each parameter was mathematically transformed and evaluated within SeDeM Expert System framework. The minimal excipient contents suitable for direct compression were calculated based on the SeDeM Expert System Equation (5). The application of this mathematical approach enabled time-efficient preformulation studies, which contributed to the formulation development.

AIM

2. Aim

The aim of the study was the investigation of the impact of sample composition and the selected preparation method on the multiparticulate system characteristics and their processability into final dosage forms, using selected mathematical approaches.

The specific study aims were:

- preparation of multiparticulate systems using different methods, namely: *i)* extrusion/spheronization or kneading/granulation, *ii)* liquisolid technology, and *iii)* selective laser sintering;
- comprehensive characterization of the prepared multiparticulate systems with respect to surface morphology, particle size and shape, density, flowability, moisture content and compression-related characteristics;
- evaluation of different mathematical approaches applicability in multiparticulate systems characterization and their comparative analysis.

EXPERIMENTAL PART

3. Materials and methods

3.1. Materials

The multiparticulate systems were prepared using different methods and the following excipients:

- (i) poly(ethylene) oxide, high-molecular grade (PEO-H, Polyox™ WSR 303, Dow Chemicals, USA), carbomer (CBM, Carbopol® 974P, Lubrizol, USA), microcrystalline cellulose (MCC, Avicel® PH101, FMC, USA);
- (ii) microcrystalline cellulose (MCC, Avicel® PH101, FMC, USA), as liquid system carrier, and either crospovidone (CPV, Kollidon® CL-SF, BASF, Germany) or silicon dioxide (SDX, Aerosil® 200, Evonik Industries, Germany) as coating agents;
- (iii) poly(ethylene) oxide, low-molecular grade (PEO-L, Polyox™ WSR N12K, Colorcon, USA), ethyl cellulose (EC, Ethocel™ 7, Colorcon, USA), methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer (1:1) (MA-EA, Eudragit® L 100-55, Evonik, Germany); Candurin® Gold Sheen (CGS, Merck KGaA, Germany) was used as pharmaceutically approved colorant and printing enhancer.

Caffeine (CAF, Sigma Aldrich, USA) and ibuprofen (IBU, Fagron, the Netherlands) were used as model drugs. Purified water, absolute ethanol (Honeywell, USA) and polyethylene glycol 400 (PEG 400, Macrogol, Fagron, the Netherlands) were used as liquid phase in the multiparticulate system preparation. Hydrochloric acid (Fisher Scientific, USA), potassium dihydrogen phosphate (Sigma Aldrich, Germany) and sodium hydroxide (Sigma Aldrich, Germany) were used for the dissolution media preparation.

3.2. Methods

3.2.1. Multiparticulate system preparation

3.2.1.1. Wet extrusion/spheronization and kneading/granulation

P-series samples were prepared by wet extrusion/spheronization. Powders were mixed and wetted with wetting liquid for 10 minutes in the planetary mixer Kenwood Chef (Kenwood, UK). The wet mass was subsequently transferred into the axial single-screw extruder Pharmex T35 (Gabler Maschinenbau GmbH, Germany) and extruded through a 0.8 mm multi-hole die plate. The extrudates were immediately transferred into the spheronizer Sphaeromat 250 T (Gabler Maschinenbau GmbH, Germany) and spheronized.

G-series samples were prepared by kneading/granulation. Powder mass was mixed manually in the mortar with a pestle, then wetting liquid was added dropwise. Wet mass was further kneaded, and grinded through a sieve (aperture size 0.8 mm) to form agglomerates.

The obtained multiunit particulates were dried in the oven dryer Memmert UE400 (Mettler, Germany) and the yield fraction (0.5-1.00 mm) was collected and used for further characterization. P- and G-series composition is presented in Table 3.

Table 3. Composition of the P- and G-series samples

Sample	Model drug (%)		Excipients (%)			Liquid phase
	CAF	IBU	MCC	PEO-H	CBM	
P1/G1	50.00	/	45.00	5.00	/	50% ethanol
P2/G2			40.00	10.00	/	
P3/G3			45.00	/	5.00	purified water
P4/G4	40.00	/	10.00			
P5/G5	/	50.00	45.00	5.00	/	50% ethanol
P6/G6			40.00	10.00	/	
P7/G7			45.00	/	5.00	purified water
P8/G8	40.00	/	10.00			

3.2.1.2. *Liquisolid system technology*

L- and A-series samples were prepared by liquisolid system technology. Model drug (IBU) solution in PEG 400 was prepared and adsorbed/absorbed onto carrier (MCC) using the mortar and pestle, aided with coating agent (silicon dioxide or crospovidone), according to the liquisolid system preparation method described by Spireas et al. (2002). A-series samples were characterized as liquisolid admixtures, while L-series samples were further processed by wetting and extrusion/spheronization, as described in the section 3.2.1.1., with the yield fraction 0.7–1.2 mm. A- and L-series composition is presented in Table 4.

Table 4. Composition of the A- and L-series samples

Sample	Model drug (%)	Excipients (%)			Liquid phase (%)
		MCC	CPV	SDX	
A1/L1	IBU (dissolved in PEG 400)	35.70	35.70	/	28.6
A2/L2		33.35	33.35	/	33.3
A3/L3		31.25	31.25	/	37.5
A4/L4		52.64	5.26	/	42.1
A5/L5		47.64	4.76	/	47.6
A6/L6		43.45	4.34	/	52.2
A7/L7		52.64	/	5.26	42.1
A8/L8		47.64	/	4.76	47.6
A9/L9		43.45	/	4.34	52.2

3.2.1.3. *Selective laser sintering*

S-series samples were prepared by selective laser sintering. Powder mass was mixed in the powder mixer (Farmalabor, Italy) and placed in a Sintratec Kit SLS printing chamber (Sintratec AG, Switzerland); the 3D models, i.e. spheres with 1 and 2 mm in diameter, were prepared using Autodesk Fusion 360 software (Autodesk Inc., USA) and process parameters were adjusted using 3D printer software Sintratec Central Software (Sintratec AG, Switzerland); laser scanning speed was set to 50 mm/s; chamber/surface temperature was set to 35/50, 80/100 and 60/80 °C for samples with PEO-L, EC and MA-EA, respectively; the obtained S-series samples were collected from the remaining powder by sieving and further characterized. S-series composition is presented in Table 5.

Table 5. Composition of the S-series samples

Sample	Model drug (%)		Excipients (%)				Particle diameter
	CAF	IBU	PEO-L	EC	MA-EA	CGS	
S1/S2			87.00	/	/	3.00	1 mm / 2 mm
S3/S4	10.00	/	/	87.00	/	3.00	
S5/S6				/	87.00	3.00	
S7/S8			87.00	/	/	3.00	
S9/S10	/	10.00	/	87.00	/	3.00	
S11/S12				/	87.00	3.00	

3.2.2. Multiparticulate system characterization

3.2.2.1. Surface morphology

Surface morphology of the prepared multiparticulate systems was investigated by trinocular microscope SZM-168-TL (Motic, Spain) and the relevant photomicrographs were taken.

In order to visualize liquid phase distribution in the case of liquid samples (L-series samples), scanning electron microscopy was performed, using scanning electron microscope Supra 35 VP-24-13 (Carl Zeiss, Germany), operated at an accelerating voltage of 1 kV and a working distance of 3.7 mm. The magnification used ranged from 200x to 500x. Samples were placed on the double-sided carbon tape before analysis and relevant photomicrographs were taken.

3.2.2.2. Particle shape and size distribution

Different methods were implemented for particle shape and particle size distribution assessment.

- Sieve analysis

Sieve analysis was performed according to the protocol described in the European Pharmacopoeia (chapter 2.9.38), using the all-purpose system Erweka AR400 (Erweka, Germany) and sieves with aperture sizes in the range from 0.05 to 2.00 mm. The results were presented as particle size distribution curves.

- Dynamic image analysis

Dynamic image processing system QicPic (Sympatec, GmbH, Germany) equipped with a dry dispersing unit Rhodos/L was used for particle shape and size distribution analysis. The particles were dispersed at a pressure of 0.2 bar and the obtained images were analyzed by supporting software. Volumetric diameters (D10, D50, D90) and aspect ratio values (AR) were obtained. At least 1500 particles from each sample were analyzed.

- Modified computer scanning

Liquisolid pellet size and shape analysis was conducted by a modified computer scanner Perfection V700 (Seiko Epson Corporation, Japan), according to Šibanc et al. (2017; 2013). The sample was dispersed on the scanner surface and each scan was performed at 1200 dpi resolution (pixel size approximately 20 μm). Image acquisition was performed with the scanner lid open, in order to maximize the pellet-background contrast. Approximately 5500 pellets were analyzed for each formulation. Particle outline detection and size calculations were conducted by an in-house OpenCV-based image-analysis program. Feret maximum diameter

(FE_{max}) and diameter perpendicular to it (FE_{90}) were obtained by fitting a rectangle with the minimum area to the particle image. Aspect ratio (AR) was calculated using the Equation (11):

$$AR = \frac{FE_{max}}{FE_{90}} \quad (11)$$

Particle size distribution width was evaluated based on Span calculation, using the Equation (12):

$$Span = \frac{D_{90} - D_{10}}{D_{50}} \quad (12)$$

- Polarized light microscopy

The size and shape of S-series samples were measured by the polarizing light microscope Olympus BX5 (Olympus, Japan), using 40x magnification. The supporting software Olympus cellSens Entry 1.15 (build 14760), with integrated particle measurement option, was used to measure the MPS diameter, i.e., the longest distance, corresponding to Feret diameter, and the distance perpendicular to it. Particle diameter (d) was calculated as the average of the obtained distances, whereas aspect ratio (AR) was calculated as their quotient, according to the Equation (11). At least 30 particles were analyzed and the results were expressed as the average value and standard deviation.

- Software-aided image analysis

A set of MPS particle images obtained by a 16-megapixel camera (Samsung Galaxy A5, Samsung, South Korea) were analyzed by the open-source, Java-based image processing software ImageJ (National Institutes of Health and the Laboratory for Optical and Computational Instrumentation, USA). Each image was first subjected to binarization and subsequently to particle analysis regarding Feret maximum diameter and aspect ratio, identified by the software. The obtained data were used for particle size analysis (D_{10} , D_{50} , D_{90} , Span and AR). In the case of each sample, at least 500 particles were analyzed.

The results obtained from particle size distribution analysis were used for analysis of the fraction of fine particles (P_f), corresponding to the fraction of particles smaller than either 350 μm (for P-, G-, L- and S-series samples) or 50 μm (for A-series samples). Additionally, particle size distribution was required for homogeneity index calculation ($I\theta$), which takes into account both particle size and the amount (percentage) of particles in each particle size fraction, based on sieve analysis results. It was calculated according to the Equation (13), suggested by Pérez et al. (2006):

$$I\theta = \frac{F_m}{100 + \dots + (d_m - d_{m-n})F_{m-n} + (d_{m+n} - d_m)F_{m+n}} \quad (13)$$

where F_m represents the amount of particles in the prevalent particle size fraction, F_{m-n} and F_{m+n} represent amount of particles in the remaining particle size ranges apart from the prevalent fraction, i.e., smaller or larger in comparison to prevalent particle size; n is the order number of a certain fraction, with respect to the prevalent fraction; d_m represents the mean diameter of the particles in the prevalent fraction; d_{m-n} and d_{m+n} represent mean diameters of the particles in the remaining size ranges (Pérez et al., 2006).

3.2.2.3. Solid state characterization

- Diffuse reflectance infrared Fourier transform spectroscopy

Diffuse reflectance infrared Fourier transform spectroscopy (DRIFT) analyses of the selected multiparticulate system samples and starting materials were performed using the FTIR spectrometer Spectrum Two (Perkin-Elmer, USA). Investigated samples were dispersed

in oven-dried spectroscopic grade potassium-bromide (refractive index 1.559, particle size 5–20 μm) in the amount corresponding to approximately 5% w/w. The samples prepared were scanned at 4 cm^{-1} resolution and the spectra were collected in the midIR region (4000–400 cm^{-1}).

- X-ray powder diffraction

X-ray powder diffraction (XRPD) was performed in order to identify solid state of the starting materials and selected multiparticulate system samples. Samples were ground in a porcelain mortar and put onto a silicon-monocrystalline sample carrier. The analysis was performed by the diffractometer Ultima IV (Rigaku, Japan), equipped with $\text{CuK}\alpha_{1,2}$ radiation, using a generator voltage (40.0 kV) and a generator current (40.0 mA) with a range of 5–60° 2θ . The step size was 0.02° and the scan rate was 5°/min, using D/TeX Ultra high-speed detector. The phase analysis was performed using crystallographic software PDXL2 (Ver. 2.8.4.0) (Rigaku, Japan), with the incorporated International Crystallographic Database (International Crystallographic Database, 2012).

3.2.2.4. True density

The true density of the prepared multiparticulate system samples (ρ_0) was measured by helium pycnometer AccuPyc 1330 (Micromeritics, USA). Ten purges at 19500 psi and five analytical runs at 19500 psi with an equilibration rate of 0.05 psi/min were conducted. The results are presented as average value with standard deviation for five replicates.

3.2.2.5. Flowability

The multiparticulate systems' flowability was evaluated based on the direct and indirect flowability assessments, as well as angle of repose measurements. The direct method was based on measuring the time required for sample to flow through an orifice in the flowability tester Erweka GDT (Erweka, Germany). The results are expressed as flow rate (f'), i.e., the sample amount flowing through an orifice per second, reported as the average value of three repeated measurements with a standard deviation.

Indirect flowability assessment was based on bulk (ρ_b) and tapped (ρ_t) density, determined by pouring the known amount of sample into a measuring cylinder and subsequently tapping the cylinder 1250 times on the volumeter StaV 2003 (J. Engelsmann AG, Germany). Carr indexes (CI), Hausner ratio (HR) and inter-particle porosity (I_e) were calculated using the equations (14-16), respectively. All measurements were performed in triplicate and expressed as the average value with standard deviation.

$$CI = \frac{\rho_t - \rho_b}{\rho_b} \cdot 100 \quad (14)$$

$$HR = \frac{\rho_t}{\rho_b} \quad (15)$$

$$I_e = \frac{\rho_t - \rho_b}{\rho_t \cdot \rho_b} \quad (16)$$

In order to measure the angle of repose (α), sample was poured through a funnel onto the flat base. The obtained sample cone height (h_c) and base diameter (d_b) were measured using a triangular ruler and the angle of repose was calculated according to the Equation (17). The results are presented as average values with standard deviations of at least six repeated measurements.

$$\tan \alpha = \frac{2h_c}{d_b} \quad (17)$$

3.2.2.6. *Moisture content*

The moisture content (MC) of the investigated MPS samples was determined gravimetrically, using the infrared moisture analyzer LJ16 (Mettler Toledo, USA).

3.2.2.7. *Single particle hardness*

Single particle hardness was determined using the compact table-top universal testing machine EZ-LX (Shimadzu Corporation, Japan), equipped with a 500 N cell and puncture test jig probe. The real-time force-displacement visualization was obtained by supporting TrapeziumX software, version 1.5 (Shimadzu Corporation, Japan). The results were expressed as the average value and standard deviation of ten measurements.

3.2.2.8. *Compression*

The obtained MPS were compressed using the instrumented laboratory tablet press GTP series D (Gamlen Tableting ltd, UK) in the single compression mode. Compression was performed without the addition of compressible diluents or cushioning agents in order to assess the MPS differences and distinguish favorable samples. Compacts (100 mg) were prepared under at least two compression loads in the range 200–500 kg (corresponding to the compression pressure of 69.4–173.5 MPa) using a 6 mm-diameter flat punch at a compaction speed of 30 mm/min. Force-displacement visualization was obtained by the supporting software Gamlen Tableting Controller/Graph Plotter, version 3.26.0.0 (Gamlen Tableting ltd, UK) and used for different compression-related parameter calculations, namely:

- volume reduction, representing the volume decrease of the powder bed before (bulk) and after compression pressure is applied
- net work of compression, representing the area under the force-displacement curve, calculated by area of rectangles method
- elastic recovery, representing the in-die compact thickness change when maximal and minimal compression pressure were applied,
- detachment stress, i.e., the compact friction force in the detachment phase, corresponding to the quotient of maximal detachment force and compact surface area,
- ejection stress, i.e., the compact friction force in the ejection phase, corresponding to the quotient of peak ejection force and multiplication of compact diameter, in-die compact thickness and the number π (Gamlen et al., 2015).

The obtained results were expressed as the average values and standard deviations of at least three replicates.

In the case of L- and A-series samples prepared by liquisolid technology, sample compression was performed using the eccentric EK0 single punch tablet press (Korsch, Germany) with a 9-mm punch diameter and compact weight of 150 mg.

3.2.2.9. *Compact characterization*

Compact dimensions were determined 24 hours after compression. Out-of-die compact thickness was measured by caliper (t_c), while compact diameter (R) and hardness (F) were evaluated using the hardness tester Erweka TBH 125D (Erweka GmbH, Germany). The compact tensile strength (σ) and compact solid fraction (D) were calculated according to the Equations (3–4). The results were expressed as the average value and standard deviation of three compacts investigated, prepared at 500 kg compression load, i.e., compression pressure of 173.5 MPa. Compression pressure, compact solid fraction and compact tensile strength obtained at a range of different compression loads, were used for compressibility, compactibility and tabletability analyses, where applicable.

Alternatively, compact mechanical properties were evaluated using the compact table-top universal testing machine EZ-LX (Shimadzu Corporation, Japan), equipped with a 500 N cell and puncture test jig probe. The supporting TrapeziumX software, version 1.5 (Shimadzu Corporation, Japan), was used for obtaining real-time force-displacement visualization. The results are expressed as the average value and standard deviation of three measurements.

3.2.2.10. Drug dissolution

The dissolution test was performed using a rotating paddle apparatus Erweka DT 600 (Erweka GmbH, Germany), with rotation speed of 50 rpm. The test was conducted in acidic and basic conditions (either hydrochloric acid, pH 1.2, or phosphate buffer, pH 6.8), using 900 ml of medium preheated at 37 ± 0.5 °C. The prepared MPS samples and their compacts were comparatively investigated with the model drug and commercially available film-coated tablets (FCT).

3.2.3. Mathematical approach-based multiparticulate system characterization

In order to evaluate multiparticulate systems' processability, different mathematical approaches for sample evaluation and comparison were implemented, where applicable. Experimentally obtained parameters were mathematically transformed into standardized radius parameters, which were used for sample characteristics assessment and comparison. In this research, the following mathematical approaches were applied:

- (i) SeDeM Expert System,
- (ii) Manufacturability Classification System,
- (iii) Compression behavior classification system, and
- (iv) Classification system based on tableting properties.

3.2.3.1. SeDeM Expert System

The SeDeM Expert System framework was applied based on the methodology described by Pérez et al. (2006), with certain amendments, as presented in Table 6.

Table 6. SeDeM Expert System incidence factors, parameters, limit values and mathematical transformations (adapted from Pérez et al., 2006)

Incidence factor	Parameter (P)	Limit value	Mathematical transformation
<i>Density</i>	Bulk density (ρ_b)	0 – 1 g/ml	10P
	Tapped density (ρ_t)	0 – 1 g/ml	10P
<i>Flowability</i>	Hausner ratio (HR)	1 – 1.5	30-20P
	Flow rate (f')	0 – 10 g/s	P
	Angle of repose (α)	30 – 45 °	30 – 2P/3
<i>Compressibility</i>	Inter-particle porosity (I_e)	0 – 1.2	10P/1.2
	Carr index (CI)	0 – 25 %	P/2.5
	Tensile strength (MPa)	0 – 1.7 MPa	10P/1.7
<i>Particle Size</i>	Fraction of fine particles (Pf)	0 – 50%	10 – P/5
	Homogeneity index	0 – $2 \cdot 10^{-2}$	500P
<i>Stability</i>	Moisture content (MC)	0 – 10 %	10 - P
<i>Shape</i>	Aspect ratio (AR)	0.5 – 1.0	20(P-0.5)

Each relevant MPS characteristic, depicted by a relevant parameter, was mathematically transformed into a corresponding radius parameter, ranging from 0 to 10, whereas 5 represents the cut-off value dividing favorable and unfavorable properties, as suggested by Pérez et al. (2006). In order to optimize the SeDeM Expert System methodology, some alterations in parameter definition and transformations were introduced and applied (Table 6):

- The fraction of the fine particles (P_f) was estimated as a percentage of particles smaller than 355 μm instead of the proposed 50 μm limit value in the case of the majority of MPS samples (P-, G-, L- and S-series samples), as described in section 3.2.2.2. In the case of A-series samples, the suggested limit value of 50 μm was used.
- Compact mechanical properties were estimated based on the compact tensile strength value (σ), obtained by the compaction simulator at 500 kg compression load (corresponding to compression pressure 173.5 MPa), instead of the cohesion index, suggested within the SeDeM Expert System framework. The cohesion index represents the compact hardness, i.e., the force required to break the compact, and it is dependent on compact size. In order to standardize compact hardness evaluation and enhance compact comparison, tensile strength was introduced. With regards to limit values, compact tensile strength equal or higher than 1.7 MPa was considered the favorable value, as suggested in the literature (Leane et al., 2015; Pitt and Heasley, 2013), corresponding to a radius parameter equal to 10.
- Aspect ratio (AR) was added as a parameter describing MPS shape and recognized as an important parameter affecting MPS processability (Leane et al., 2018). Aspect ratio limit values ranged from 0.5, corresponding to rod-shaped particles (dimension ratio 1:2) and a radius parameter value equal to 0, to 1.0, corresponding to an ideal sphere and radius parameter value equal to 10.
- Flow rate (f') was expressed as the amount of sample flowing through an orifice per second, instead of the time required for flowing of 100 g sample, as recommended in the first papers introducing the SeDeM Expert System (Aguilar-Díaz et al., 2014; Pérez et al., 2006; Suñé-Negre et al., 2014), or 20 g sample, as recommended in the SeDeM Expert System modifications (Gülbağ et al., 2018). The flow rate limit values ranged from 0, equal to radius parameter 0 (i.e., not acceptable), to 10 g/s, equal to radius parameter 10 (i.e., ideal flow rate value). This modification provided higher flow rate tolerance and more realistic and easier results interpretation, particularly since no mathematical transformation is needed.
- Mathematical transformations of flowability-related properties were adjusted in order to obtain a more relevant evaluation, in line with the flow property classification provided by the European Pharmacopoeia (from very, very poor to excellent flow):
 - Carr index limit value range was adjusted to 10–25, where values equal or lower than 10 corresponds to a radius parameter values equal to 0 (i.e., unacceptable), while values equal or higher than 25 corresponds to a radius parameter equal to 10 (i.e., best-case scenario).
 - Hausner ratio limit value range was narrowed, ranging from 1.00 (radius parameter equal to 10, i.e., best-case scenario) to 1.50 (radius parameter equal to 0, i.e., unacceptable).
 - The angle of repose limit range was adjusted to 30–45°, i.e., values equal or lower than 30° correspond to a radius parameter equal to 10 (i.e., best-case scenario),

whereas values equal or higher than 45° correspond to a radius parameter equal to 0 (i.e., unacceptable).

After mathematical transformations, the obtained radius parameters were graphically presented using radar charts. Additionally, the radius parameter average value was calculated for each parameter group (incidence factor) and the obtained values were used for numerical comparison. Analogously, a general MPS processability assessment was conducted based on the Parameter Profile Index (IPP) calculations, according to the Equation (18) (Pérez et al., 2006):

$$IPP = \frac{\text{Sum of all radius parameter values}}{\text{Total number of parameters investigated}} \quad (18)$$

IPP is considered satisfactory if it is equal to or higher than 5 (Pérez et al., 2006).

SeDeM Expert System implementation was extended to MPS processability assessment and further manufacturing guidance. MPS filling into capsules or sachets requires favorable density and flow properties, i.e., *Density* and *Flowability* incidence factors higher or equal to 5. In the case of MPS tablet preparation, it is necessary that *Density*, *Flowability* and *Compressibility*, as well as IPP values are equal or higher than 5.

3.2.3.2. Manufacturability Classification System

The Manufacturability Classification System was applied based on the framework developed by Leane et al. (2015). In order to enhance MPS characteristics evaluation and comparison, mathematical transformations were introduced based on the suggested parameter limit values, analogously to the SeDeM Expert System framework, as presented in the Table 7.

Particle size limit values were set based on the MPS preparation method. Yield pressure was included since it was shown that it reflected sample plastic deformation propensity (Roberts and Rowe, 1987). The mathematical transformation and suggested limit values were defined based on the literature data (Hancock, 2004; Leane et al., 2015; Mamidi et al., 2021). Numerical and visual interpretation of the parameters was performed after transformation, based on IPP values and radar charts.

Table 7. Incidence factors, parameters, limit values and mathematical transformations used for MCS-based evaluation (adapted from Hancock, 2004; Leane et al., 2015; Mamidi et al., 2021)

Incidence factor	Parameter (P)	Limit values	Mathematical transformation
Particle size and shape*	D50	> 1000 μm	$10 - (P-1000 /100)$
	D10	> 750 μm	$10 - (P-1000 /100)$
	D90	< 1250 μm	$10 - (P-1250 /125)$
	AR	< 1	10P
Density	Bulk density (ρ_b)	> 0.5 g/ml	20P
	True density (ρ_0)	1.0 – 2.5 g/ml	5.714P
Flowability	Angle of repose (α)	< 41°	$25.625 - P/1.6$
Material compaction-related properties	Precompression force (F_p)	Low	0 or 10
	Compression pressure (at ~0.85 solid fraction) ($P_{0.85}$)	20 – 125 MPa	$10.952 - 0.0476P$
	Tensile strength (σ)	>1.7 MPa	10P/1.7
	Yield pressure (P_y)	300 – 50 MPa	$(300-P)/25$

* In the case of S-series samples, particle size was adjusted based on the particle size, i.e. designed object radius (1 or 2 mm)

3.2.3.3. Compression behavior classification system

The Compression behavior classification system (CBCS) classification was performed based on the compressibility, compactibility and tableability parameters, described by Dai et al. (2017) and Nordström et al. (2012). The results obtained by MPS compression, at compression pressure range from 69.4 MPa to 173.5 MPa (increment of 17 MPa, i.e., compression load 50 kg) were data fitted in the relevant equations (6–10). Either six or seven points were used, in order to obtain the highest coefficient of determination and optimal data fitting. The CBCS concept is presented in Table 8.

Table 8. The properties and limit values used for MPS classification within CBCS (adapted from Dai et al., 2019a)

Property	Equation	Parameter	Category
Compressibility	Heckel equation	$P_y < 40$ MPa	Very soft (VS)
		$40 < P_y < 80$	Soft (S)
		$80 < P_y < 200$	Moderately hard (MH)
		$P_y > 200$	Hard (H)
	Kawakita equation	$ab > 0.1$ $a > 0.6$ $b^{-1} < 7$	Group I
		$ab \leq 0.1$ $a < 0.6$ $b^{-1} > 7$	Group II
Shapiro equation	$f > 0.1$	Group IIB	
	$f < 0.1$	Group IIA	
Compactibility	Ryshkewitch-Duckworth	$k_b > 10$	difficultly compacted (D)
		$k_b < 10$	easily compacted (E)
Tableability	Power equation	$d \geq 0.5$	Category 1
		$0.002 \leq d < 0.5$	Category 2A Category 2B Category 2C
		$d < 0.002$	Category 3

3.2.3.4. Classification system based on tableting properties

The Classification system based on tableting properties (CSTP) was performed by analyzing MPS compact tensile strength and ejection stress. The relevant data was presented graphically, by plotting the ejection stress against the compact tensile strength obtained at 500 kg compression load, as suggested by Osamura et al (2016).

3.2.4. Data analysis, visualization and statistical analysis

The obtained data, collected from sample characterization and relevant mathematical approaches' application, were analyzed and visualized using Microsoft® Excel® 2019. Additionally, the Orange data mining software (version 3.34.0) was used for:

- bar plot construction, in order to obtain insight into the MPS characteristics' range,
- Radviz diagram construction, non-linear multi-dimensional visualization method, and
- principal component analysis (PCA), in order to observe and interpret trends between the obtained MPS characteristics.

RESULTS AND DISCUSSION

4. Results and discussion

4.1. Multiparticulate systems prepared by extrusion/spheronization and kneading/granulation

4.1.1. Multiparticulate system preparation

PEO-H and CBM were investigated as binders enabling extrusion/spheronization. MCC-PEO-H or MCC-CBM polymer blends have been previously described as challenging for extrusion/spheronization process, but the obtained pellets exhibited spherical shape and narrow particle size distribution (Gomez-Carracedo et al., 2001; Mallipeddi et al., 2010; Mallipeddi et al., 2014; Mezreb et al., 2004).

In the case of present research, P-series samples containing CBM or 5% PEO-H were successfully extruded and spheronized. However, the samples P2 and P6, containing 10% PEO-H, were challenging for processing due to higher PEO-H content and prominent sample elasticity. These samples were excluded from further characterization due to their low extrusion yield. In the case of G-series MPSs, all samples were successfully prepared. Samples containing CBM were more suitable for kneading/granulation.

4.1.2. Multiparticulate system characterization

4.1.2.1. Multiparticulate system surface morphology

Multiparticulate system surface morphology was affected by the preparation method, as presented in Fig. 6. P-series samples exhibited smooth surface and regular shape due to the spheronization process. Polymer type and model drug incorporated did not impact the surface morphology prominently. However, higher polymer content resulted in the P-series samples' shape being closer to a dumbbell. MPS obtained by kneading/granulation were bulky and fluffy, particularly in the case of samples containing PEO-H. Some model drug crystals were visible in the G-series sample micrographs, particularly in the case of samples containing IBU. The sample composition did not impact the MPS surface morphology prominently.

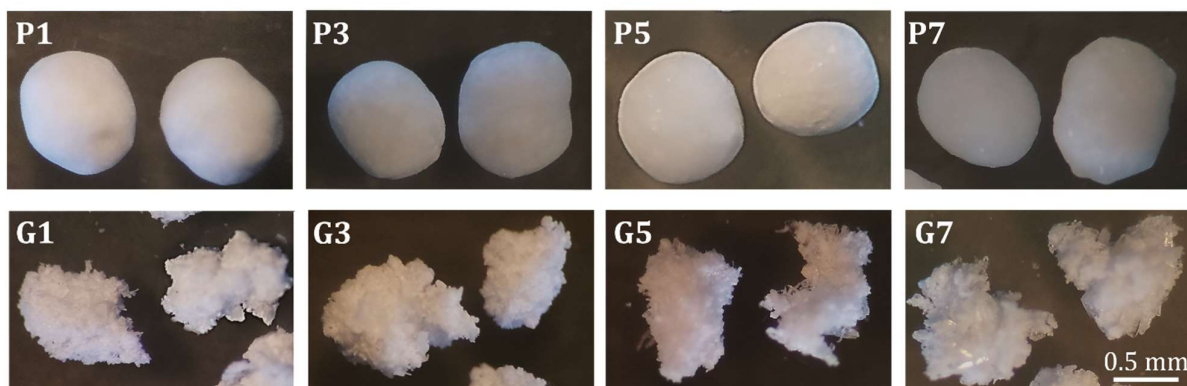


Fig. 6. Micrographs of the representative P- and G-series samples

4.1.2.2. Particle size and shape distribution

Sieve analysis

Sieve analysis was used for particle size distribution analysis and the obtained graphs are exhibited in Fig. 7. P-series samples exhibited narrow unimodal particle size distribution, with a distinct peak in the size range 1000–1250 μm . Narrow particle size distribution for samples prepared by extrusion/spheronization has been previously reported and represents one of the major advantages of extrusion/spheronization method (Fonseca et al., 2020; Muley et al., 2016). P-series samples were additionally sieved after the drying phase, which contributed to narrow particle size distribution. The largest fraction in the case of P-series samples was observed between 710 and 1000 μm , regardless of the sample composition (Fig. 7a). The obtained particle size corresponded to the extrusion aperture size, which was 0.8 mm. P-series samples exhibited lack of fraction of fine particles.

G-series samples, prepared by kneading/granulation exhibited left-skewed and, in some cases, bimodal distribution and large amount of fine particles in the particle size range of 250–355 μm was observed (Fig. 7b and Table 10). This may be attributed to impartial granulation and sample tendency to crumble into smaller particles. The largest fraction was, generally, in the range 1000–1250 μm and included less than 70% of the sample mass (37.9–69.2%). Particle size distribution of G-series samples was more affected by sample composition than corresponding P-samples. Namely, higher polymer content (10%) led to more uniform and narrower particle size distribution. This may be attributed to more prominent binding enhanced by polymer. CBM-based samples exhibited somewhat narrower particle size distribution in comparison to samples containing PEO-H.

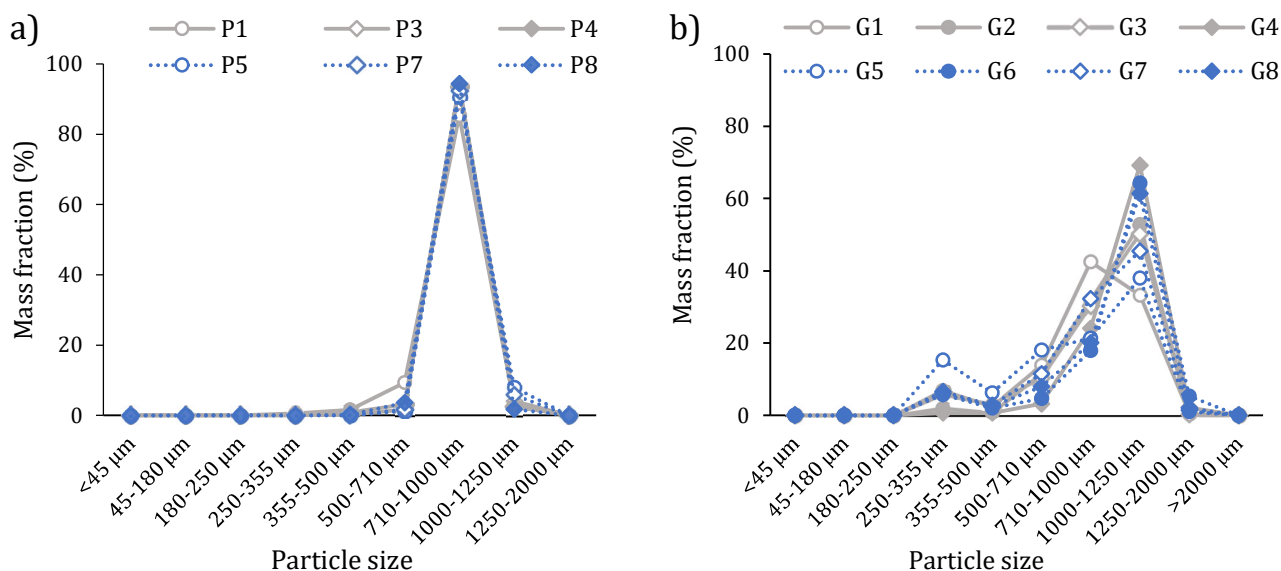


Fig. 7. Particle size distribution obtained by sieve analysis: a) P-series samples, b) G-series samples

Particle size and shape analysis based on the dynamic image processing

The results of P- and G-series samples characterization, including dynamic image processing analysis results, are exhibited in Tables 9–10. P-series samples exhibited narrower particle size distribution, with Span values between 0.35 and 0.54, in comparison to G-series samples, with Span values between 0.85 and 1.71 ($p < 0.001$). This indicated that extrusion/spheronization process enabled more uniform particle size distribution than manual kneading/granulation. Model drug incorporated affected P-series samples' Span values: MPS containing CAF exhibited higher Span and wider particle size distribution in comparison to

samples prepared with IBU ($p = 0.013$). In the case of G-series samples, wider particle size distribution indicated the tendency to crumble, alongside D50 values which were notably smaller than the sieve aperture size. Higher polymer content resulted in lower Span values of G-series samples, reflecting narrower particle size distribution ($p = 0.006$). Wider particle size distribution of G-series samples, particularly in the case of lower polymer content was also observed in the case of sieve analysis results (Fig. 7). P-series samples, obtained by extrusion/spheronization, exhibited larger particle size, with D50 values in the range of 838.6–1006.7 μm , in comparison to G-series samples (D50 472.9–958.1 μm) ($p = 0.003$). Particle fines were not observed in the case of P-series samples, while in the case of G-series samples, the fraction of fine particles was rather high, ranging from 7.6% to almost 40% in the case of the G7 sample containing ibuprofen, as a model drug, and 5% of polymer.

The obtained aspect ratio values indicated more spherical and uniform particle shape in the case of P-series samples (AR values 0.82–0.88, as shown in Table 9) ($p = 0.001$). This was attributed to the spheronization process and it was also evident from the sample micrographs. Aspect ratio values higher than 0.83 indicate that the MPS are spherical and suitable for further processing, such as filling into capsules (Chopra et al., 2002; Kleinebudde, 1995). Samples with 10% polymer exhibited a slightly lower aspect ratio values, i.e., less regular shape, due to more prominent polymer swelling diminishing particle roundness. In the case of G-series samples, the aspect ratio was lower, ranging from 0.57 to 0.72, indicating irregular shape (Table 10).

4.1.2.3. True density

Both P- and G-series samples exhibited comparable true density results, ranging from 1.26 to 1.48 g/ml and from 1.34 to 1.52 g/ml, for samples obtained by extrusion/spheronization and kneading/granulation, respectively (Tables 9–10). Additionally, the investigated MPS true density was comparable to the true density of Cellets, commercially available MCC-based pellets (true density range 1.460–1.668 g/ml), evaluated by Mohylyuk et al (2019). It was evident that model drug incorporated affected sample true density, i.e., MPS containing CAF exhibited higher true density in comparison to samples containing IBU ($p = 0.003$ and $p < 0.0001$, for P- and G-series samples, respectively). This may be attributed to the difference in the model drug solubility in the liquid phase, which was previously reported to affect the liquid distribution within the wet mass (Hegyesi et al., 2017). Sousa et al. (2002) reported that higher drug solubility led to higher pellet density and drug recrystallization during drying process. Additionally, they noticed that the acidic and basic drugs incorporated in the pellets interacted with MCC differently, due to residual acidity in the MCC, left from the synthesis and purification methods: in the case of acidic drugs, pellet true density was lower, in comparison to pellets containing weak bases (Sousa et al., 2002). This observation correlates to the trend observed in this study, since P-samples containing IBU, i.e., the acid drug, exhibited lower true density values in comparison to MPS prepared with CAF, which is weak base.

Table 9. P-series samples characteristics^a

Sample/ Characteristic	P1	P3	P4	P5	P7	P8
D10 (µm)	617.7 (10.2)	642.1 (31.0)	696.2 (12.6)	811.8 (3.7)	813.3 (4.5)	764.3 (46.5)
D50 (µm)	838.6 (19.2)	849.5 (30.1)	915.2 (10.4)	1006.7 (2.3)	960.4 (10.9)	946.3 (23.6)
D90 (µm)	1067.2 (20.9)	1078.0 (37.2)	1161.4 (9.2)	1197.2 (21.1)	1150.7 (3.9)	1142.9 (11.5)
Span	0.54	0.51	0.51	0.38	0.35	0.40
AR	0.88 (0.00)	0.86 (0.01)	0.82 (0.01)	0.86 (0.01)	0.86 (0.01)	0.83 (0.01)
I₀	0.004	0.004	0.003	0.003	0.000	0.004
ρ₀ (g/ml)	1.47 (0.00)	1.48 (0.00)	1.46 (0.00)	1.29 (0.00)	1.26 (0.00)	1.26 (0.00)
ρ_b (g/ml)	0.75 (0.01)	0.82 (0.01)	0.81 (0.01)	0.61 (0.01)	0.70 (0.01)	0.67 (0.03)
ρ_t (g/ml)	0.80 (0.02)	0.93 (0.01)	0.90 (0.01)	0.67 (0.01)	0.73 (0.01)	0.73 (0.01)
HR	1.07 (0.01)	1.11 (0.02)	1.10 (0.03)	1.11 (0.01)	1.13 (0.02)	1.12 (0.02)
CI (%)	6.3 (0.6)	9.8 (1.9)	9.1 (2.5)	10.0 (1.0)	10.6 (1.2)	11.4 (1.3)
I_e	0.08 (0.01)	0.11 (0.02)	0.11 (0.03)	0.17 (0.02)	0.17 (0.02)	0.17 (0.02)
f' (g/s)	6.7 (1.0)	9.5 (0.6)	7.8 (0.7)	7.2 (0.7)	9.5 (0.4)	9.6 (1.4)
α (°)	27.4 (0.1)	29.3 (0.7)	28.8 (0.5)	25.9 (0.1)	31.3 (0.8)	31.5 (1.0)
MC (%)	1.98	0.57	0.58	2.29	1.42	1.41
σ (MPa)	0.57 (0.14)	0.70 (0.18)	0.50 (0.00)	2.09 ^b (0.12)	0.42 ^b (0.07)	0.60 ^b (0.05)
P_{0.85} (MPa)	69.40 (0.01)	120.83 (0.11)	138.19 (0.05)	70.10 ^b (0.02)	104.24 ^b (0.01)	86.86 ^b (0.07)
P_y (MPa)	78.4	92.8	78.1	89.5	39.1	37.6

^aThe results are expressed as the average value and standard deviation (in brackets). Fraction of fine particles was excluded from the Table, because it was equal to zero.

^bIn the case of P5–P8 samples it was not possible to obtain compacts with solid fraction < 0.9, so the compact tensile strength and compression pressure values for the lowest solid fraction obtained were presented.

Table 10. G-series samples characteristics^a

Sample/ Characteristic	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7	G8
D10 (µm)	107.3 (5.2)	372.0 (30.8)	134.6 (10.6)	439.0 (45.9)	97.4 (4.4)	362.8 (29.1)	114.8 (6.4)	160.8 (16.3)
D50 (µm)	565.7 (21.4)	869.2 (39.1)	629.2 (47.2)	787.7 (48.2)	562.7 (26.9)	958.1 (5.4)	472.9 (27.5)	655.3 (11.9)
D90 (µm)	996.0 (71.3)	1286.0 (38.0)	947.7 (16.3)	1105.7 (28.8)	1058.9 (91.0)	1397.5 (30.7)	863.4 (20.0)	990.1 (36.7)
Span	1.57	1.05	1.29	0.85	1.71	1.08	1.58	1.27
AR	0.59 (0.01)	0.58 (0.01)	0.72 (0.00)	0.70 (0.00)	0.57 (0.01)	0.58 (0.02)	0.68 (0.01)	0.67 (0.01)
Pf (%)	31.4	9.5	25.8	7.6	33.2	9.6	39.0	23.5
Iθ	0.001	0.001	0.001	0.002	0.001	0.001	0.001	0.001
ρ₀ (g/ml)	1.51 (0.00)	1.50 (0.00)	1.52 (0.00)	1.50 (0.00)	1.36 (0.00)	1.35 (0.00)	1.37 (0.00)	1.34 (0.00)
ρ_b (g/ml)	0.20 (0.00)	0.18 (0.00)	0.22 (0.00)	0.27 (0.01)	0.19 (0.00)	0.15 (0.01)	0.18 (0.01)	0.20 (0.02)
ρ_t (g/ml)	0.27 (0.00)	0.24 (0.01)	0.24 (0.01)	0.31 (0.01)	0.27 (0.00)	0.21 (0.00)	0.21 (0.01)	0.23 (0.02)
HR	1.33 (0.02)	1.31 (0.02)	1.05 (0.00)	1.14 (0.01)	1.41 (0.02)	1.41 (0.02)	1.17 (0.02)	1.16 (0.02)
CI (%)	25.0 (1.3)	23.7 (1.05)	5.0 (0.4)	12.4 (0.5)	29.3 (1.0)	29.1 (1.2)	14.2 (1.7)	13.5 (1.2)
I_e	1.25 (0.07)	1.30 (0.04)	0.22 (0.02)	0.46 (0.03)	1.54 (0.07)	1.94 (0.15)	0.80 (0.13)	0.68 (0.12)
f' (g/s)	0.2 (0.0)	0.3 (0.1)	1.9 (0.1)	2.1 (0.0)	0.1 (0.0)	0.0 (0.0)	1.4 (0.0)	1.4 (0.1)
α (°)	44.2 (1.7)	44.7 (1.2)	34.2 (0.3)	33.8 (1.2)	47.6 (1.6)	48.8 (1.9)	36.1 (1.4)	36.1 (0.2)
MC (%)	2.59	2.04	2.12	2.19	2.39	2.22	2.42	2.00
σ (MPa)	3.99 (0.18)	2.96 (0.19)	4.96 (0.23)	4.60 (0.12)	2.03 (0.16)	1.83 (0.06)	2.45 (0.17)	1.93 (0.01)
P_{0.85} (MPa)	138.66 (0.01)	86.61 (0.06)	173.00 (0.00)	138.27 (0.28)	86.78 (0.05)	69.57 (0.07)	103.85 (0.02)	69.13 (0.09)
P_y (MPa)	118.9	241.2	187.6	122.6	136.8	170.1	104.5	83.4

^aThe results are expressed as the average value and standard deviation (in brackets).

4.1.2.4. Flowability

It was observed that the extrusion/spheronization process led to prominent particle binding and high bulk (0.59–0.82 g/ml) and tapped density values (0.66–0.93 g/ml), as presented in Tables 9–10. This is in accordance with the data obtained by other research groups (Sinha et al., 2005; Soh et al., 2006). MPS prepared by manual kneading/granulation were very voluminous and exhibited very low bulk (0.15–0.27 g/ml) and tapped density (0.21–0.31 g/ml), almost three times lower in comparison to corresponding P-series samples with the same composition ($p < 0.0001$). Bulk and tapped density were affected by model drug incorporated: IBU samples exhibited lower bulk and tapped density values in comparison to CAF samples, which was particularly notable in the case of P-series samples. This may be attributed to the difference in model drug properties, such as solubility.

The bulk to tapped density difference was minimal in the case of the P-series samples (Table 9), leading to low Carr index (6.3–11.4%) and Hausner ratio values (1.07–1.13), comparable to MCC-based MPS prepared by extrusion/spheronization described in the literature (Sinha et al., 2005; Soh et al., 2006). The obtained values for the G-series samples were somewhat higher (ranging from 5.0–29.3% and 1.05 to 1.41, for Carr index and Hausner ratio, respectively). In the case of G-series samples, Carr index and Hausner ratio were affected by the polymer incorporated ($p = 0.003$): MPS containing PEO-H were bulky and prone to densification (Carr index higher than 20%, corresponding to passable to poor flowability), while CBM samples exhibited good and excellent flowability, according to criteria described by the European Pharmacopoeia (Carr index lower than 15%). The Carr index and Hausner ratio of the P-series samples were not notably affected by the sample composition.

The flow rate was in accordance with Carr index and Hausner ratio values, i.e., P-series samples exhibited favorable flowability ($p < 0.0001$). The obtained results for P-series samples were very high (6.5–10.6 g/s) and attributed to their spherical shape, narrow particle size distribution and low fraction of fine particles. On the contrary, G-series samples exhibited very low flow rate, lower than 2.1 g/s (Table 10). MPSs containing CBM exhibited favorable flowability in comparison to samples containing PEO-H ($p = 0.003$). The difference was particularly observed in the case of G-series samples, where samples containing CBM exhibited ten-times higher flowability. This may be attributed to the difference in liquid phase used in the wetting phase, i.e., purified water and 50% ethanol, which resulted in different polymer swelling and particle binding, affecting MPS characteristics such as flowability.

The angle of repose exhibited the same trend as previously described flowability-related parameters (Tables 9–10). P-series samples exhibited lower angle of repose values ($p = 0.027$), indicating favorable flowability. The highest angle of repose was observed in the case of G-series samples containing PEO-H (generally higher than 45°), due to binding and densification tendency. It may be postulated that the aqueous liquid phase used for wetting in the case of PEO-H mixtures contributed to more prominent polymer swelling and particle binding.

4.1.2.5. Compression behavior

Compression behavior of the prepared P- and G-series samples was investigated in the range of compression loads 69.4 to 173.5 MPa. G-series samples exhibited favorable compression-related properties in comparison to P-series samples. In the case of P-series samples, the compact surface obtained was uneven and the flattened MPSs were observed, particularly in the case of MPS containing CBM (Fig. 8). The prepared compacts exhibited poor mechanical properties and crumbled before compact characterization was performed. This was particularly notable in the case of sample P4. Therefore, this sample was excluded from the compression analysis.



Fig. 8. The appearance of the compacts prepared from P-series samples (diameter 6 mm)

Detachment and ejection stress were used for capping and lamination tendency evaluation. It was observed that the obtained detachment and ejection stress values were comparable and exhibited the similar trend amongst the investigated MPS (Fig. 9–10). This was also reported by Schaller et al (2019). P-series samples exhibited relatively constant detachment and ejection stress values, i.e., lower than 1.5 MPa, regardless of compression pressure applied. In the case of G-series samples, detachment and ejection stress values were generally somewhat higher in comparison to corresponding P-series samples with the same composition. All of the measured detachment and ejection stress values were lower than 3 MPa. It was reported that ejection stress lower than 3 MPa is optimal for tablet manufacturing due to low lamination and capping risks, while ejection stress lower than 5 MPa may be acceptable in the case when no further compact processing will be conducted, e.g., film-coating (Pitt et al., 2015b). It was reported that detachment stress values should not notably exceed these values (Gamlen, 2017).

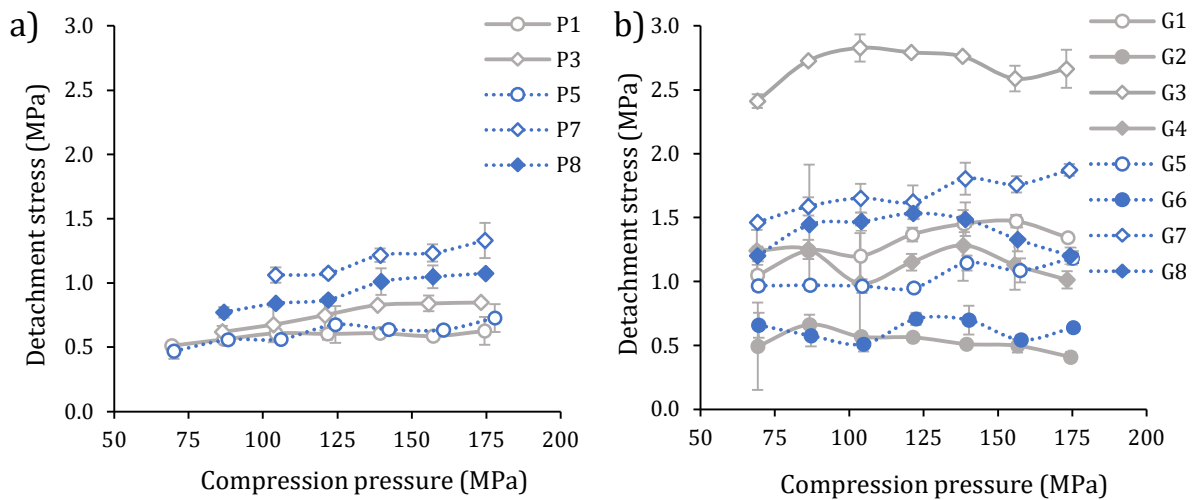


Fig. 9. Detachment stress of the P-series samples (a) and G-series samples (b)

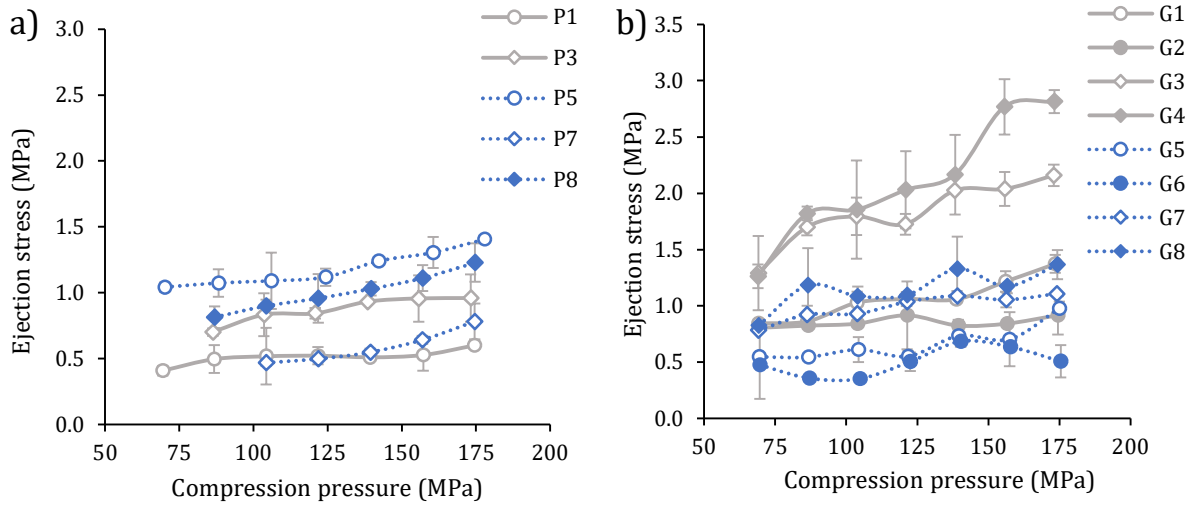


Fig. 10. Ejection stress of the P-series samples (a) and G-series samples (b)

The net work of compression and elastic recovery of the investigated P- and G-series samples are exhibited in Fig. 11–12. Net work of compression reflects the resistance of the powder bed to compaction, but also the energy input required for compact formation (Coffin-Beach and Hollenbeck, 1983). With regards to the investigated MPSs, it was found that higher compression pressure resulted in the increase in the net work of compression. P-series samples exhibited lower net work of compression values when compared to G-series samples, indicating a higher deformation tendency and presumably lower compact hardness (Fig. 11). Net work of compression was impacted by MPS formulation factors to a certain extent. In the case of samples containing CBM, higher net work of compression was observed in comparison to the samples prepared with PEO-H, irrespective of MPS preparation method. Additionally, samples containing 10% polymer generally exhibited lower net work of compression when compared to MPS prepared with 5% polymer. With regards to elastic recovery, P- and G-series samples exhibited comparable results (Fig. 12). Analogously to the net work of compression, it was found that MPS containing 10% polymer exhibited somewhat lower compact expansion after compression, indicating a stronger inter-particle bond.

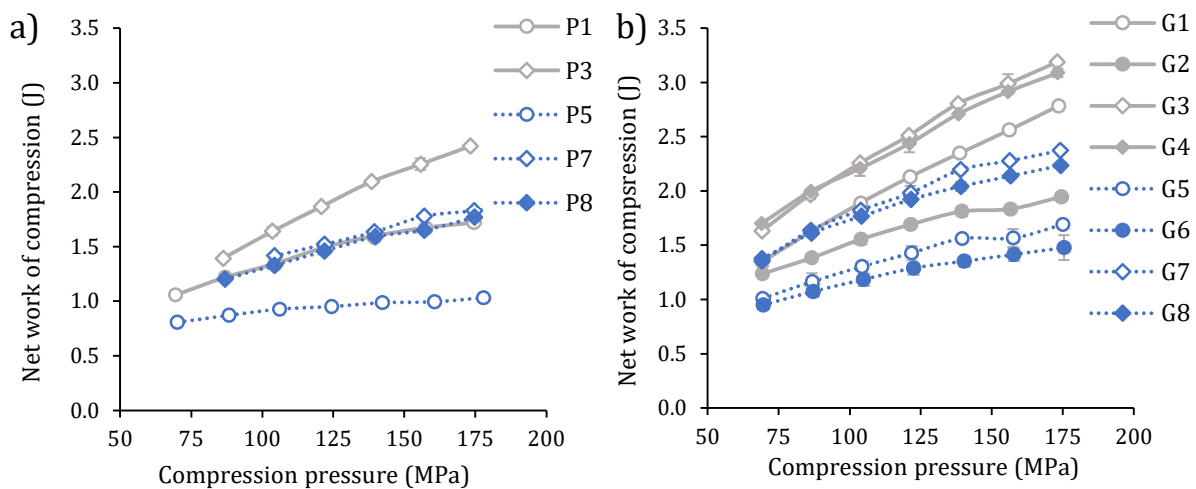


Fig.11. Net work of compression of the P-series samples (a) and G-series samples (b)

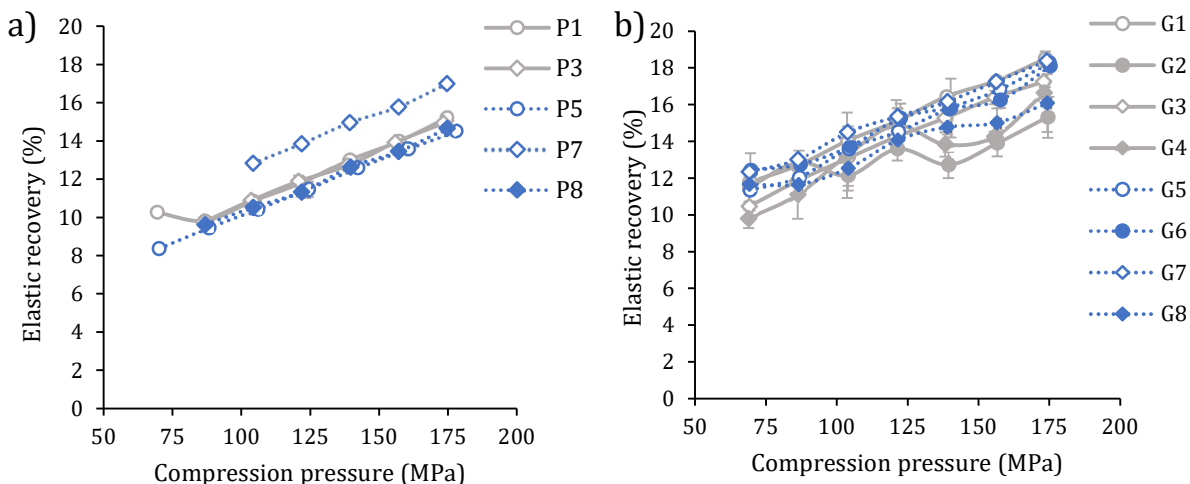


Fig. 12. Elastic recovery of the P- (a) and G-series samples (b)

Yield pressure may be used as an indicator reflecting material plastic deformation propensity (Roberts and Rowe, 1987). It was found that P-series samples were, generally, soft, with yield pressure values ranging from 37.6 to 92.8 MPa, indicating good deformability (Table 9). G-series samples were classified as moderately hard and hard, with yield pressure values ranging from 83.4 to 241.2 MPa (Table 10).

The obtained compactibility, compressibility and tableability profiles of the investigated MPS samples are presented in Fig. 13. In the case of G-series samples, lower compression pressure values were required to reduce powder bed volume, while P-series samples exhibited limited compressibility (Fig. 13a–13b). The achieved volume reduction in the case of G-series samples was generally higher, up to 13.0%, in comparison to P-series samples. Samples P1 and P3 exhibited comparable compressibility to G-series samples, with the volume reduction 10.1% and 12.6%, respectively. Samples with IBU exhibited lower compressibility, particularly in the case of P-series samples. This trend may be attributed to the true density difference between samples containing CAF and IBU, as well as different model drug characteristics, such as particle size, solubility, binding properties and behavior during the drying phase. Irrespective to preparation method applied, IBU samples exhibited lower true density (Tables 9–10), which is inversely proportional to the solid fraction values. The obtained solid fraction values of MPSs containing IBU were higher than 0.9, which is generally defined as upper limit value of acceptable compact solid fraction (Hancock et al., 2003).

It was described in the literature that compacts should exhibit a tensile strength of 1.7 MPa at solid fraction below 0.9 in order to ensure successful further processing, i.e., film-coating, packaging, transport and handling by the patient (Leane et al., 2015; Pitt and Heasley, 2013). G-series samples were favorable to P-series samples in this regard and exhibited higher tensile strength values with acceptable compact solid fraction (Fig. 13c–13d). Analogously to the compressibility profiles, MPS with CAF exhibited a higher tensile strength increase with increase in the compact solid fraction.

With regards to tableability, G-series samples exhibited a higher slope of the compression pressure-tensile strength plots, indicating that compression pressure increase resulted in a more notable tensile strength increase. It may be concluded that G-series samples' tableability was favorable to the P-series samples' (Fig. 13e–13f). The obtained compact tensile strength values of G-series samples were very high, up to 6.01 MPa. This may be attributed to the higher fraction of fine particles, irregular particle shape and densification tendency of G-

series samples. It was reported in the literature that MPSs with irregular surface area were found suitable for compact preparation and high compact hardness was obtained due to the formation of strong interparticle bonds (Lee et al., 2013). P-series samples exhibited high flowability and low inter-particle binding tendency, resulting in low compact tensile strength. The P-series samples' compact tensile strength was not impacted by the compression pressure applied. Low tensile strength values of samples prepared by extrusion/spheronization were also reported by Lee et al. (2013), who stated that the hardness of compacts prepared using dense and spherical MPSs was low. They noticed that spherical MPSs were prone to rearrangement and deformation during compression instead of fragmentation, leading to easy propagation of interparticle cracks and low compact hardness. Coffin-Beach and Hollenbeck (1983) also reported that low net work of compression indicated a lower energy amount used for inter-particulate bond formations, leading to lower compact tensile strength. Therefore, P-series samples' lower compact tensile strength was in accordance with their lower net work of compression, as shown in Fig. 11. Samples P1 and P5, containing 5% PEO-H, exhibited higher tensile strength values in comparison to the remaining samples. In the case of G-series samples, compacts prepared from MPSs with CAF exhibited higher tensile strength values. In addition, samples containing higher polymer content (10%) exhibited favorable tabletability, as presented in Fig. 13e–13f. This may be attributed to the lower sample elastic recovery (shown in Fig. 12), which is associated with stronger compacts (Wray et al., 1992). Compression behavior of P- and G-series samples is further discussed in section 4.1.3.3.

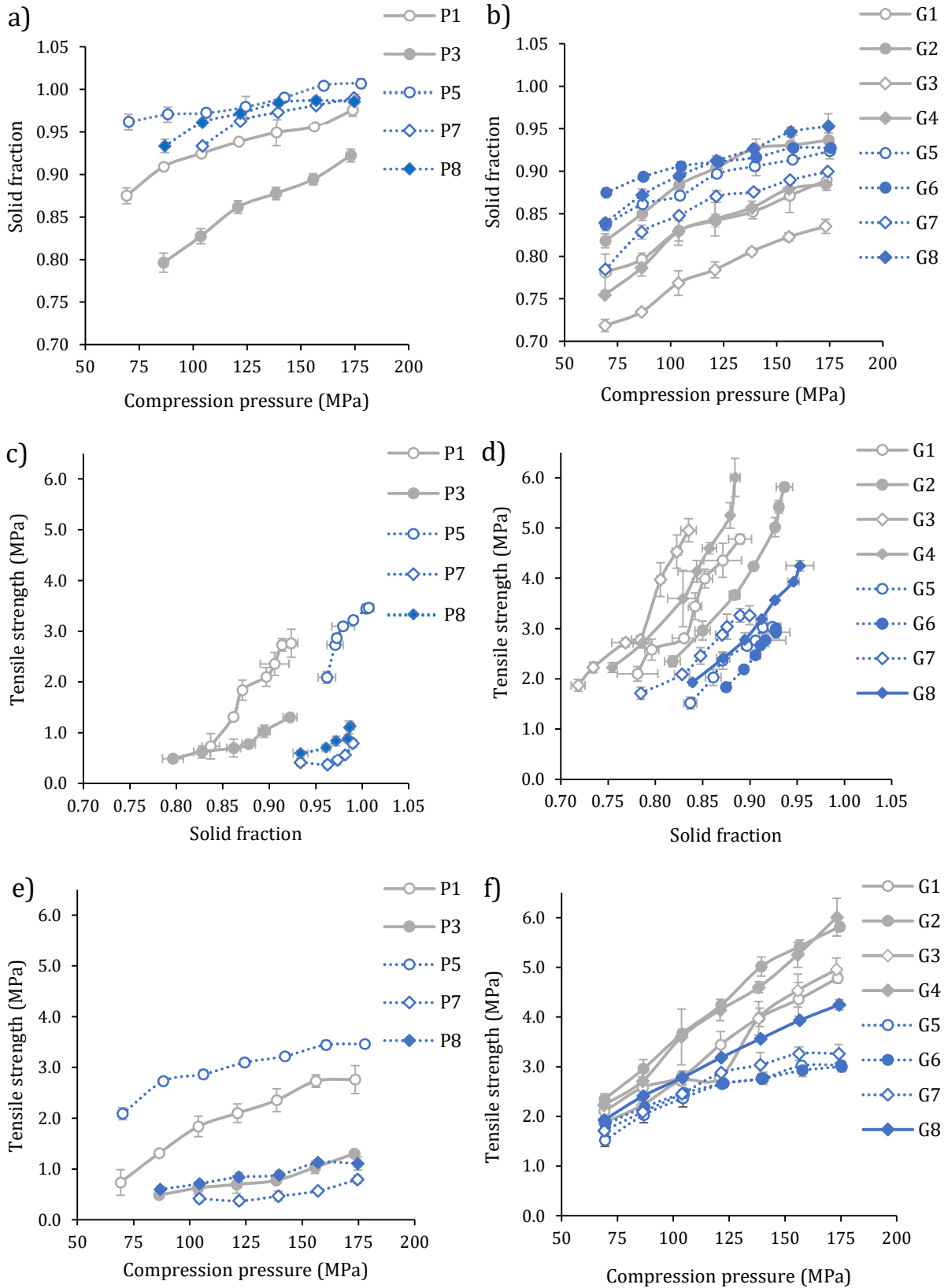


Fig. 13. Compressibility (a, b), compactibility (c, d) and tableability profiles (e, f) of the investigated P- and G-series samples, respectively

4.1.3. Mathematical approach-based characterization

4.1.3.1. SeDeM Expert System

SeDeM Expert System analysis was based on twelve parameters, describing density, flowability, compression, stability and particle size. Aspect ratio, used for particle shape assessment, was added as important parameter influencing sample processability, as suggested by Leane et al. (2018). The obtained incidence factor values are presented in Table 11.

Table 11. Incidence factor and IPP values of the investigated P- and G-series samples, based on the SeDeM Expert System^a

Sample	Density	Compression	Flowability	Stability	Particle size	Particle shape	IPP
P1	7.70	4.41	8.45	8.02	6.09	7.60	6.81
P3	8.77	4.18	9.09	9.43	6.10	7.20	7.18
P4	8.54	2.59	8.59	9.42	5.66	6.40	6.48
P5	6.40	5.12	8.34	7.71	5.68	7.20	6.62
P7	7.13	3.44	8.68	8.58	5.00	7.20	6.37
P8	6.99	4.06	8.73	8.59	6.03	6.68	6.64
G1	2.34	9.99	1.39	7.41	2.02	1.84	4.34
G2	2.12	9.83	1.45	7.96	4.22	1.54	4.67
G3	2.30	4.62	6.03	7.88	2.67	4.30	4.51
G4	2.88	6.26	5.59	7.81	4.65	4.00	5.20
G5	2.30	10.00	0.64	7.61	1.83	1.38	4.10
G6	1.81	10.00	0.61	7.78	4.32	1.66	4.46
G7	1.95	7.43	4.64	7.58	1.31	3.66	4.50
G8	2.17	7.02	4.70	8.00	2.94	3.44	4.73

^aThe results exhibited are based on the experimentally obtained results (Tables 9–10).

Density

The investigated P-series samples exhibited notably higher density-related parameters (*Density* incidence factors 6.24–8.77 and 1.81–2.88, for P- and G-series samples, respectively, as presented in Table 11). It may be attributed to the sample spheronization, which enabled prominent powder densification. Regular particle shape and narrow particle size distribution also contributed to higher density of P-series samples. These results complied with high density-related parameters of pellets investigated by Hamman et al. (2018; 2019). Samples containing CAF exhibited higher density-related parameters than corresponding MPSs containing IBU, which may be attributed to different model drug solubility. Hamman et al. (2019) also reported that model drug solubility impacted *Density* incidence factor values of samples prepared by extrusion/spheronization. MPSs containing doxylamine, highly water-soluble model drug, exhibited *Density* incidence factor in the range 6.11–6.75, while in the case of samples containing IBU, it was 5.31–6.24 (Hamman et al., 2019).

Polymer type affected density-related parameters in the case of P-series samples: MPSs containing CBM exhibited favorable *Density* incidence factor values in comparison to samples containing PEO-H.

Compression

In the case of *Compression* incidence factors, G-series samples were favorable to P-series samples (*Compression* incidence factors 2.59–5.12 and 4.62–10.00, for P- and G-series samples, respectively, as presented in Table 11). G-series samples exhibited good compression-related properties, as previously discussed and shown in Fig. 13. However, the difference in *Compression* incidence factor values may be also attributed to the SeDeM Expert System parameter classification since the Carr index was denoted within the compression-related parameter group. P-series samples exhibited good flowability and low Carr index values, indicating low consolidation tendency. Poor compression-related properties comply with literature data reporting pellet *Compression* incidence factor values in the range from 3.91 to 4.90 (Hamman et al., 2018; Hamman et al., 2019).

The difference between P- and G-series samples was the most evident with regards to tensile strength, which is not sufficiently emphasized within SeDeM Expert System framework. All G-series samples exhibited tensile strength radius parameter equal to 10. With respect to formulation composition, it was found that MPSs containing PEO-H exhibited notably higher compression-related parameters than samples containing CBM. This was correlated with notably lower flowability-related parameters and sample cohesive tendency. In the case of P-series samples, polymer type notably impacted compact tensile strength, while in the case of G-series samples, the most prominent influence of polymer type was observed in the case of the inter-particle porosity.

Flowability

Analogously to the obtained density values, P-series samples exhibited higher flowability-related parameters in comparison to G-series samples (*Flowability* incidence factors 8.34–9.09 and 0.61–6.03, for P- and G-samples, respectively, as presented in Table 11). This may be attributed to several factors, including more regular particle shape, high bulk and tapped density, narrow particle size distribution, low fraction of fine particles and a low cohesive propensity. Hamman et al. (2018; 2019) reported comparable results for samples prepared by extrusion/spheronization (6.04–7.31).

Interestingly, G-series flowability-related parameters were not uniform and depended on the polymer incorporated. MPSs containing PEO-H exhibited notably higher *Flowability* incidence factor values when compared to corresponding CBM samples (0.90–2.00 and 6.25–8.11). It was presumed that different MPS morphology affected their flowability and PEO-H samples exhibited more prominent consolidation and particle aggregation tendency. Flow rate was found to be the most discriminative parameter amongst the other flowability-related parameters and provided a distinctive difference between P- and G-series samples, with radius parameter values of 6.74–9.60 and 0.02–2.08, respectively. The alteration of the flow rate assessment approach as well as the change in mathematical transformation, in comparison to the original SeDeM Expert System framework, provided the enhanced parameter discriminatory power and the differentiation between the MPS flow rate.

Particle Size

With regards to *Particle Size* incidence factor values, samples prepared by extrusion/spheronization were superior to G-series samples (incidence factor values of 5.00–6.10 and 1.31–4.65, respectively, as presented in Table 11). The most notable difference was observed in the case of the fraction of fine particles, which was close to zero for all P-series samples, while, in the case of G-series samples, it was higher than 30%, particularly in the case of samples with low polymer content (5%). It may be postulated that higher polymer content (10%) enhanced inter-particle binding, leading to larger particles, as presented in Table 10, and a lower fraction of fine particles in the G-series samples.

Homogeneity index may not be suitable parameter for particle size distribution assessment, since the obtained radius value parameters were rather low (0.01–2.20 and 0.29–0.81, for P- and G-series samples, respectively, as presented in Table 11), in spite of narrow particle size distribution of P-series samples, shown in Fig. 7. Low homogeneity index was also observed in the research conducted by Hamman et al. (2018; 2019), where values close to or equal to zero are observed in the SeDeM Expert System radar charts for the samples prepared by extrusion/spheronization.

Stability

All the investigated MPSs exhibited low moisture content and high *Stability* incidence factor values (7.67–9.43 and 7.41–8.00, for P- and G-series samples, respectively, as presented in Table 11). P-series samples exhibited somewhat lower moisture content. Comparable results were reported by Hamman et al. (2018; 2019), where MPSs prepared by extrusion/spheronization in different size fractions and containing different model drugs exhibited *Stability* incidence factor values of 5.73–8.47.

Particle shape

In terms of aspect ratio, P-series samples were favorable to G-series samples, with *Particle shape* incidence factor values ranging from 6.40 to 7.60 and from 1.38 to 4.30, respectively. Aspect ratio affects relevant MPS characteristics, such as flowability and compression-related properties and is primarily influenced by the MPS preparation method. In the case of P-series samples, polymer ratio affected particle shape: MPSs prepared with 10% polymer exhibited a lower aspect ratio indicating somewhat more irregular shape. This was attributed to a more challenging spheronization process. The aspect ratio of G-series samples was influenced by polymer type and CBM samples exhibited more regular shape, associated with favorable flowability. Samples G1–G2 and G5–G6, containing PEO-H, exhibited three-fold lower *Particle shape* incidence factor values when compared to the corresponding CBM samples.

Processability evaluation

The MPS processability was evaluated based on the radar charts and IPP values, presented in Fig. 14–15 and Table 11. It was observed that P-series samples exhibited a notably larger radar chart surface area and higher IPP values (6.37–7.18) in comparison to G-series samples (IPP values 4.10–5.20), as presented in Table 11. It may be concluded that the preparation method notably affected MPS processability. In the case of P-series samples, polymer type exhibited a certain effect on the IPP values, whereas it prominently impacted G-series sample characteristics and IPP values, leading to different radar chart shape and area (Fig. 14–15) and, presumably, different processability. Model drug type, generally, did not influence P- and G-series sample characteristics since the IPP values and radar charts of the corresponding MPSs containing CAF and IBU were comparable.

The obtained difference in IPP values between P- and G-series samples is notably emphasized, but, presumably, the difference in processability would be less pronounced. This may be attributed to the SeDeM Expert System parameter selection and the higher impact of flowability- and density-related parameters on the IPP values and SeDeM Expert System analysis outcomes. MPS flowability was generally inversely proportional to compression-related parameters and both should be optimized for obtaining satisfactory compacts. Due to high *Flowability* incidence factor values and high IPP values, P-series samples are considered acceptable for filling into capsules/sachets. G-series samples containing CBM exhibited both high flowability- and compression-related parameters and these samples may be considered suitable for compression.

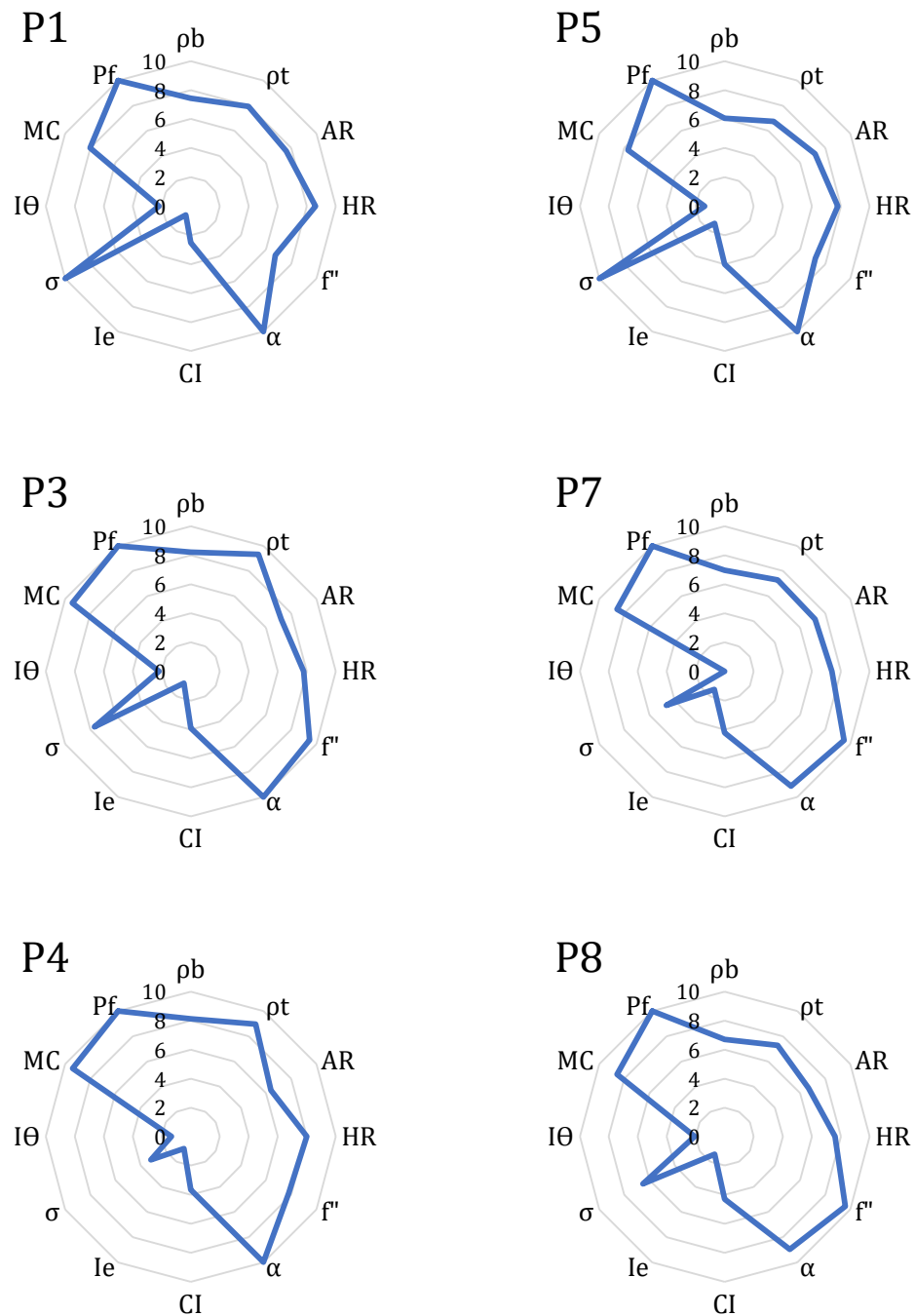


Fig. 14. Radar charts of the investigated P-series samples, based on the SeDeM Expert System methodology

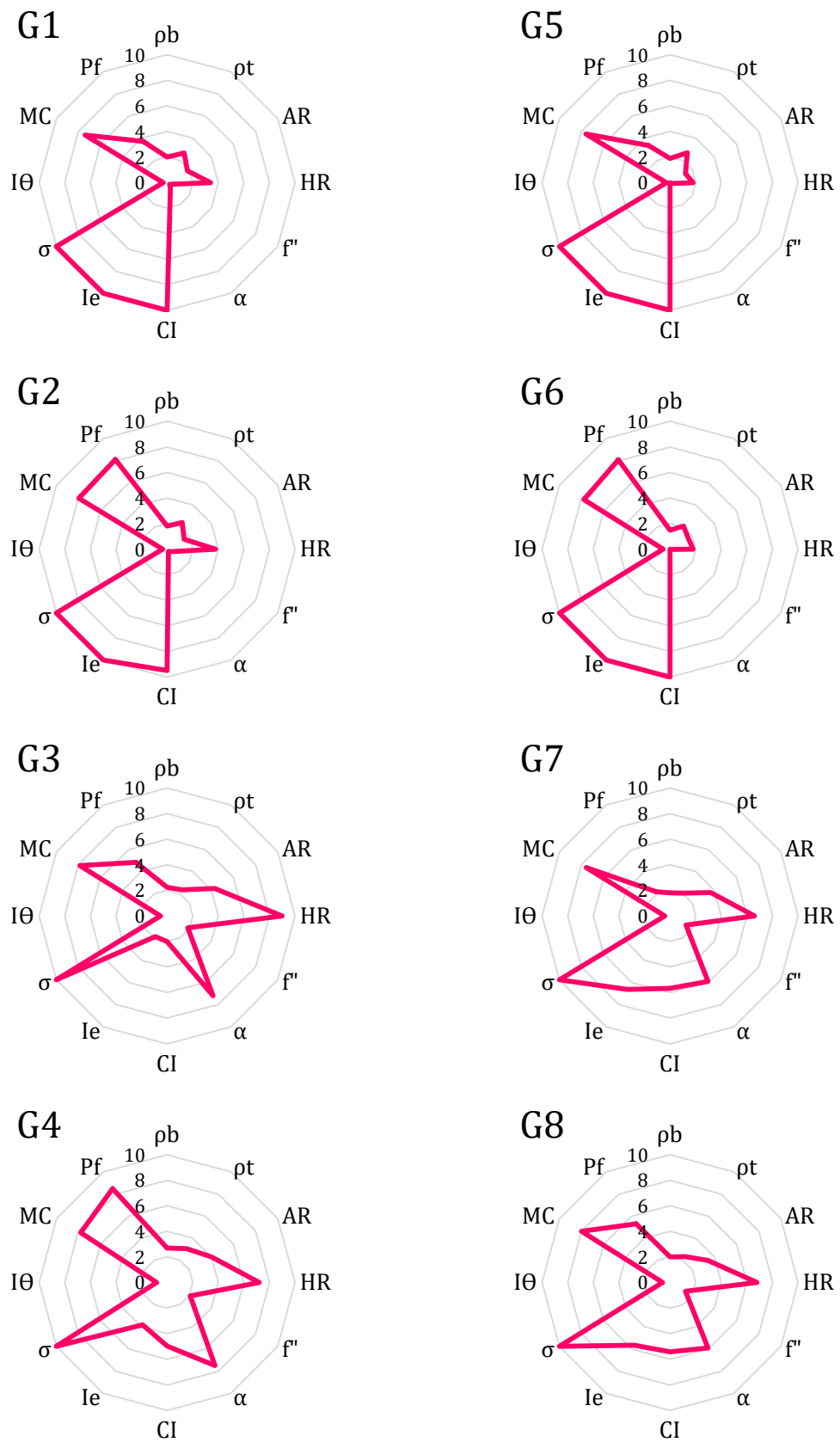


Fig. 15. Radar charts of the investigated G-series samples, based on the SeDeM Expert System methodology

4.1.3.2. Manufacturability Classification System

MPS characterization based on the Manufacturability Classification System was performed using eleven parameters. The obtained incidence parameter values of the investigated P- and G-series samples are exhibited in Table 12.

Table 12. Incidence factor and IPP values of the investigated P- and G-series samples, based on the MCS^a

Sample	Particle Size and Shape	Density	Flowability	Tableting Performance	Compact Mechanical Properties	IPP
P1	8.48	9.21	8.49	3.82	6.12	6.70
P3	8.58	9.22	7.29	2.60	6.19	6.49
P4	8.99	9.16	7.64	2.19	5.90	6.51
P5	9.31	8.68	9.46	0.00	4.21	5.94
P7	9.15	8.59	6.06	0.00	5.00	5.89
P8	9.19	8.60	5.92	0.00	5.00	5.90
G1	5.24	6.32	0.00	7.18	8.62	5.75
G2	7.28	6.10	0.00	8.41	6.18	6.24
G3	5.70	6.59	4.27	6.36	7.25	5.72
G4	7.39	6.98	4.53	7.19	8.55	6.81
G5	5.27	5.78	0.00	8.41	10.00	6.17
G6	7.27	5.37	0.00	8.82	10.00	6.90
G7	5.00	5.72	3.04	8.00	8.91	5.90
G8	5.83	5.85	3.04	8.83	9.33	6.46

^aThe results exhibited are based on the experimentally obtained results (Tables 9–10).

Particle Size and Shape

Particle Size and Shape incidence factor represents the estimation of D10, D50 and D90 values, as well as aspect ratio. Due to narrow particle size distribution and near-to spherical shape, P-series samples exhibited *Particle Size and Shape* incidence factor values close to 10 (8.48–9.31), whereas, in the case of G-series samples, it was lower, 5.00–7.39, as presented in Table 12. G-samples with a 10% polymer content exhibited favorable *Particle Size and Shape* incidence factors, while the model drug incorporated did not notably affect these properties.

Density

Comparably to the SeDeM Expert System results, P-series samples exhibited favorable density-related properties in comparison to G-series samples (*Density* incidence factor values in the range 8.59–9.22 compared to 5.37–6.98, for P- and G-series samples, respectively, as presented in Table 12). This may be attributed to more spherical shape and uniform particle size distribution. MPSs containing CAF exhibited higher and favorable density-related properties, both in the case of P- and G-series samples, due to higher CAF solubility.

Flowability

P-series samples exhibited higher *Flowability* incidence factor values when compared to G-series samples (*Flowability* incidence factor values 5.92–9.46 compared to values less than 4.53, for P- and G-series samples, respectively, as presented in Table 12). Superior flowability is related to all the aforementioned characteristics of P-series samples: uniform and narrow particle size distribution, regular shape and higher density. Flowability of samples P1 and P5, containing PEO-H, was favorable when compared to corresponding samples with CBM. In the

case of G-series samples, prepared by manual kneading/granulation, polymer type notably affected flowability-related properties and MPSs with CBM exhibited favorable flowability.

Tableting Performance

G-series samples exhibited favorable tableting performance to corresponding P-series samples, depicted in the *Tableting Performance* incidence factor values being less than 3.82 compared to 6.36–8.83, for P- and G-series samples, respectively (Table 12). In the case of P5, P7 and P8, containing IBU, it was not possible to prepare and characterize compacts with solid fraction lower than 0.93. Therefore, these samples were assigned the corresponding *Tableting Performance* incidence factor values equal to 0. In the case of G-series samples, higher polymer content (10%) enhanced MPS tableting performance. Additionally, G-samples containing IBU exhibited higher *Tableting Performance* incidence factor values, when compared to the corresponding CAF samples.

Compact Mechanical Properties

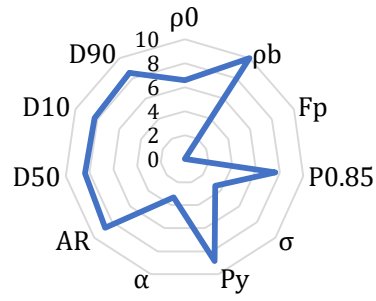
With regards to *Compact Mechanical Properties* incidence factor values, G-series samples (6.18–10.00) were favorable to P-series samples (4.21–6.19), comparably to the *Tableting Performance* incidence factor (Table 12). The difference was primarily caused by the compact tensile strength values, which was very high in the case of G-series samples (1.83–4.96 MPa, corresponding to the radius parameter value 10.00). In the case of P-series samples, compacts with a solid fraction of 0.85 were either not feasible to prepare and characterize or their tensile strength was rather low (lower than 0.75 MPa). G-series samples, prepared by manual kneading/granulation, also exhibited higher values of yield pressure, which is associated with low compressibility and high resistance to consolidation. However, G-series sample consolidation tendency was higher in comparison to the corresponding P-series samples.

Processability evaluation

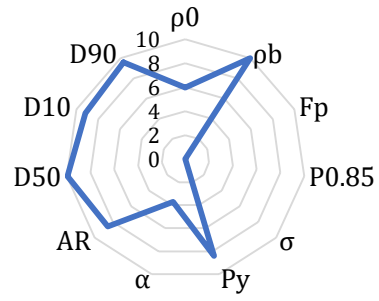
The obtained MCS radar charts are exhibited in Fig. 16–17, while IPP values are presented in the Table 12. It was observed that MCS-relevant parameters were affected by the preparation method, which was depicted by the radar chart area. In the case of P-series samples, prepared by extrusion/spheronization, MPSs containing CAF exhibited favorable properties compared to samples with IBU, due to differences in the compact tensile strength and compression pressure required for obtaining compacts with a 0.85 solid fraction. In the case of G-series samples, MPSs with higher polymer content exhibited higher IPP values and, presumably, favorable processability.

The obtained IPP values were rather comparable (IPP values: 5.89–6.70 and 5.72–6.90, for P- and G-samples, respectively), as shown in Table 12. However, MCS parameters classified as incidence factors reflected the differences between P- and G-series samples: P-samples exhibited favorable particle size and shape, density and flowability, while G-series samples exhibited favorable compression-related properties.

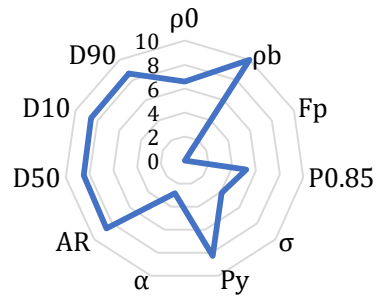
P1



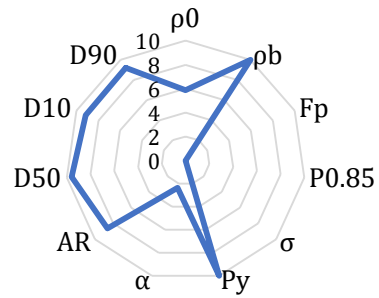
P5



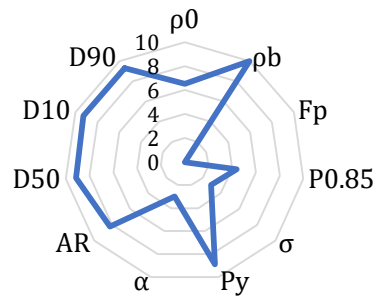
P3



P7



P4



P8

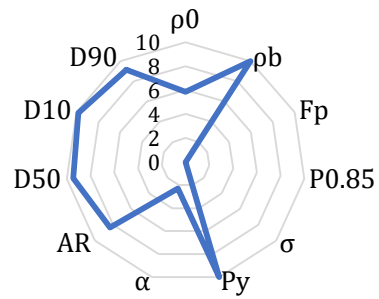
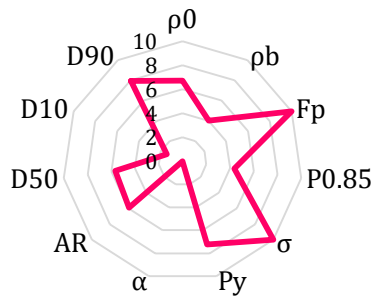
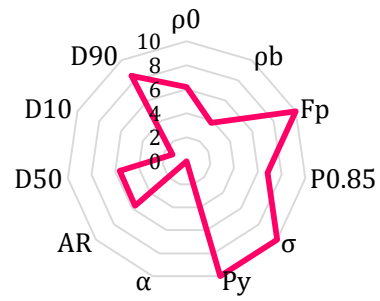


Fig. 16. Radar charts of the investigated P-series samples, based on the MCS methodology

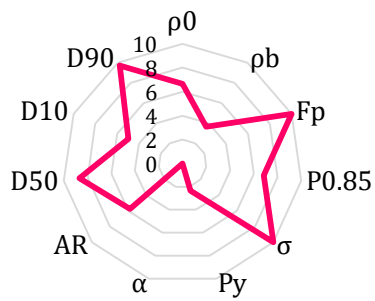
G1



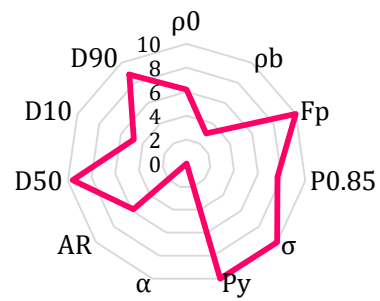
G5



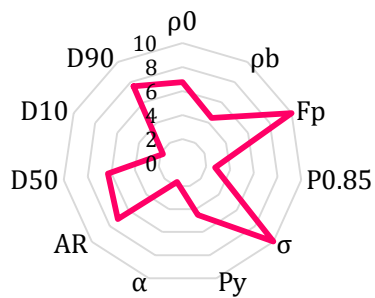
G2



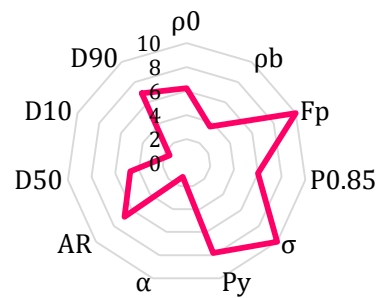
G6



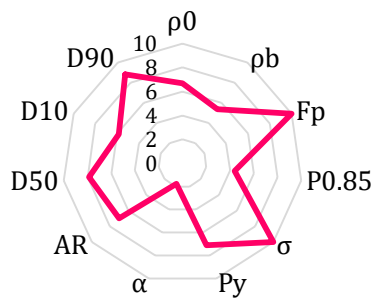
G3



G7



G4



G8

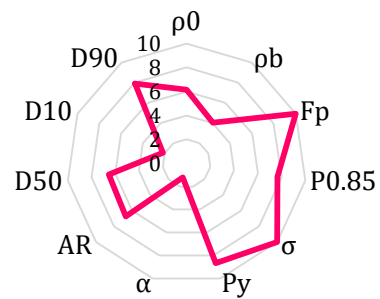


Fig. 17. Radar charts of the investigated G-series samples, based on the MCS methodology

4.1.3.3. Compression behavior classification system

The results obtained by employing the Compression behavior classification system, as suggested by Dai et al. (2019a), are presented in Table 13. Comparably to compression-related parameters evaluated using the SeDeM Expert System and MCS, G-series samples exhibited favorable properties when compared to P-series samples.

It was found that P-series samples were very soft to moderately hard (yield pressure values 37.6–92.8 MPa), as presented in Table 9. G-series samples were classified as moderately hard and hard (yield pressure values 83.4–241.2 MPa), as presented in Table 10. Lower yield pressure usually indicates material plastic deformation, while materials with higher yield pressure values usually undergo fragmentation first, resulting in denser packing and presumably higher compact hardness (Odeku, 2007). This hypothesis was in accordance with Ryshkewitch-Duckworth analysis indicated that P-series samples were difficultly compacted and the obtained compact tensile strength values were low. G-series samples were easily compacted and high compact tensile strength was obtained, as shown in Fig. 13.

With regards to Power equation and the obtained parameter d values, all of the investigated MPSs were classified into category 2 (Dai et al., 2019a). Further material classification is suggested within the CBCS concept, based on the compression pressure range where compact tensile strength is acceptable. In the case of G-series samples, MPS containing lower polymer content exhibited acceptable tensile strength at the middle to high pressure range (100–200 MPa), so they were classified in the 2B category. Higher polymer ratio in the sample (10%) enhanced sample tabletability, so G2, G4, G6 and G8 were classified in the 2A category. Dai et al. (2019a) reported that the majority of the directly compressible excipients belong to the 2A category and that materials from this group may be used in compressible formulation development. P-series samples containing CBM (P3–P4 and P7–P8) exhibited unacceptable tabletability and low tensile strength values, regardless of the compression pressure applied. These samples were classified in the 2C category.

Table 13. MPS characteristics, based on the CBCS framework analysis^a

Sample	Compressibility - Kawakita				Compressibility - Heckel ^b		Compactibility - Ryshkewitch-Duckworth ^c		Tabletability - Power	
	a	b^{-1}	ab		P_y (MPa)		k_b		d	
P1	0.62	13.674	0.045	II	78.4	S	18.336	D	0.016	2B
P3	0.645	43.672	0.015	II	92.8	MH	14.626	D	0.007	2C
P4	0.595	33.957	0.018	II	78.1	S	11.316	D	0.003	2C
P5	0.604	9.051	0.067	II	89.5	MH	NA ^d	D	0.072	2A
P7	0.643	16.659	0.039	II	39.1	VS	NA ^d	D	0.005	2C
P8	0.235	152.32	0.002	II	37.6	VS	NA ^d	D	0.007	2C
G1	0.819	9.39	0.087	II	118.9	MH	3.769	E	0.032	2B
G2	0.76	4.588	0.287	I	241.2	H	3.973	E	0.034	2A
G3	0.839	7.897	0.106	II	187.6	MH	3.742	E	0.024	2B
G4	0.816	8.109	0.101	II	122.6	MH	3.414	E	0.030	2A
G5	0.772	6.009	0.128	I	136.8	MH	6.985	E	0.029	2B
G6	0.720	7.403	0.097	II	170.1	MH	5.995	E	0.050	2A
G7	0.807	4.661	0.173	I	104.5	MH	5.387	E	0.032	2B
G8	0.813	6.379	0.127	I	83.4	MH	4.245	E	0.032	2A

^aThe results exhibited are based on the experimentally obtained results (Tables 9–10).

^bVS-very soft; S-soft; MH-moderately hard; H-hard

^cD-difficultly compacted MPSs; E-easily compacted MPSs

^dNA-not applicable: in the case of P5-P8 samples it was not possible to obtain compacts with solid fraction < 0.90, determine σ and $P_{0.85}$ and apply Ryshkewitch-Duckworth equation

4.1.3.4. Classification system based on tableting properties

The investigated MPSs were classified according to the CSTP based on the compact tensile strength and ejection stress obtained at a 500 kg compression load (173.5 MPa compression pressure) and the obtained graph is shown in Fig. 18. Low ejection stress implies that friction between material to be compressed and punch and die are low and lubricant addition is not necessary (Osamura et al., 2016). The ejection stress values were lower than 3 MPa in the case of both P- and G-series samples. Tensile strength of the obtained MPS compacts ranged from 0.54 MPa (sample P4) to 6.01 MPa (sample G4). All of the samples obtained by kneading/granulation were classified into Class I, due to very high tensile strength values (higher than 3 MPa) and low ejection stress values (lower than 3 MPa), indicating good compactibility and manufacturability, comparable to MCC (data not shown). MPSs prepared by extrusion/spheronization exhibited high tensile strength values when PEO-H was incorporated. P-samples containing CBM exhibited tensile strength lower than 2 MPa and were classified into Class II, characterized by poor compactibility and good manufacturability.

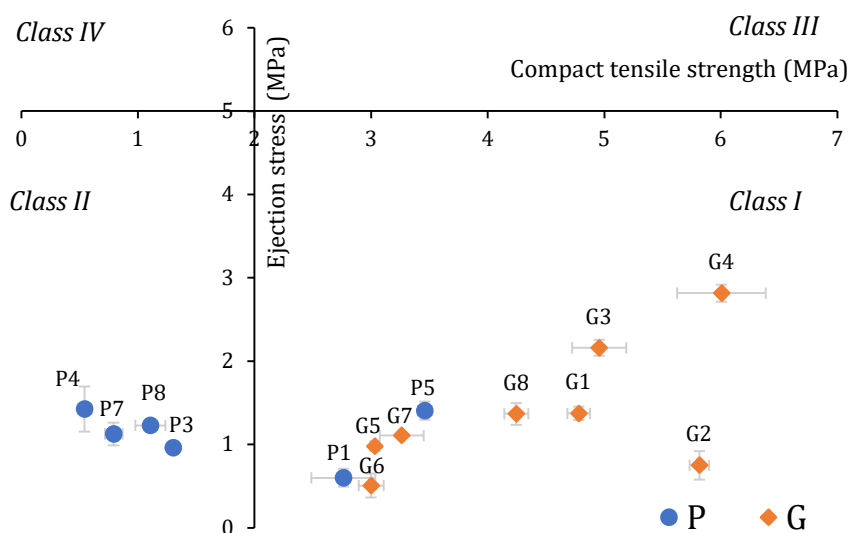


Fig. 18. Classification of P- and G-series samples, based on the CSTP framework

4.2. Multiparticulate systems obtained by liquisolid technology

4.2.1. Multiparticulate system preparation

Liquisolid sample characteristics strongly depend on the preparation method and the formulation parameters, particularly liquid load (Aleksić et al., 2020; Singh et al., 2012). All A-series samples were successfully prepared based on the liquisolid system technology described by Spireas et al. (2002). The obtained liquisolid-based MPSs contained a high liquid load (28.6–52.2%), which is notably higher in comparison to MCC-based admixtures described in the literature with up to 15% liquid phase (Aleksić et al., 2020; Javadzadeh et al., 2009). Due to high liquid phase content, the obtained A-series samples appeared agglomerated in comparison to the MCC, used as liquisolid system carrier.

L-series samples were prepared by admixture wetting and extrusion using a low extrusion speed (10 rpm), as described by Pezzini et al. (2016). This approach was applied in order to prevent liquid phase leakage caused by high extrusion forces. L-series samples were successfully prepared, apart from sample L6, which contained crospovidone and the highest liquid phase amount (52.2%). After powder mixture preparation phase, liquid loading and wetting phase, the liquid phase leaked out of the L6 mixture during extrusion. It was assumed that a very high liquid load exceeded the absorption capacity of crospovidone and high shear forces in the extruder squeezed out the absorbed liquid phase from the mixture.

Apart from liquisolid systems containing MCC as a carrier, liquisolid systems based on the novel carriers were described in the literature, such as synthetic, amorphous magnesium aluminometasilicate (Neusilin® US2) and spray-dried calcium hydrogen phosphate, anhydrous (Fujicalin®) (Aleksić et al., 2020; Mamidi et al., 2019; Mamidi et al., 2020). These materials enabled enhanced liquisolid system characteristics in comparison to MCC-based liquisolid systems, with regards to flowability and compressibility (Aleksić et al., 2020). In spite of their suitability to absorb a higher amount of liquid phase, these carriers were not appropriate for liquisolid extrusion. Due to high shear forces, prominent liquid phase leakage occurred. Therefore, the samples in this research were MCC-based, since MCC exhibited good liquid retention potential during the extrusion phase.

4.2.2. Multiparticulate system characterization

4.2.2.1. Solid state characterization

Diffuse reflectance infrared Fourier transform spectroscopy

The obtained DRIFT spectra of the selected liquisolid-based MPSs are presented in Fig. 19. The region 4000-2500 cm^{-1} was investigated in more detail, due to characteristic absorption bands, caused by O-H groups present in the investigated material. In the 2800-3000 cm^{-1} region, C-H stretching bands were observed in the case of IBU (Fig. 19a). These bands were also visible and unchanged in the case of the investigated liquisolid-based MPSs (Fig. 19b–19c). The C=O stretching vibration observed in IBU (1719 cm^{-1}) shifted to a higher frequency in the case of the investigated samples (1735.7 cm^{-1} with the shoulder at 1711.6 cm^{-1}) and was diminished strongly in intensity. In the case of L2 and A2 samples, the characteristic OH-group absorption band was less prominent, when compared to the IBU spectrum. It may be postulated that high CPV content enabled IBU-CPV interaction and hydrogen-bond formation, as described by Sekizaki et al. (1995).

Apart from the IBU absorption bands, excipient-specific bands were observed in the MPS samples. In the case of all investigated liquisolid MPSs, a characteristic band attributed to the

MCC, at 3300 cm^{-1} was observed and it was also visible in MCC spectrum. In the case of MPs containing crospovidone (L2 and A2) an absorption band at 1670 cm^{-1} was observed, also visible in the crospovidone spectrum and attributed to the crospovidone carbonyl group. Samples L8 and A8 contained SDX and the characteristic band, corresponding to its spectrum was observed at 1107 cm^{-1} .

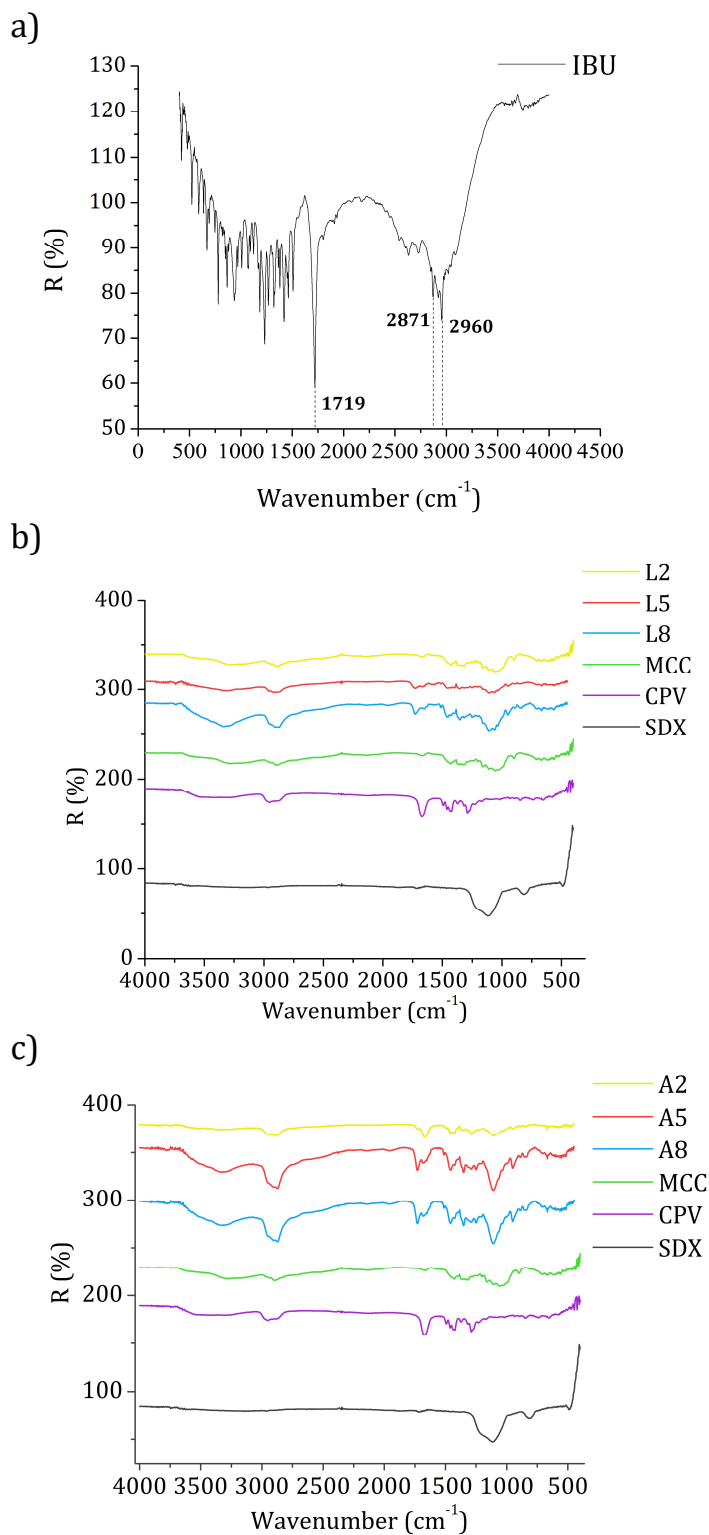


Fig. 19. DRIFT spectra of the investigated samples: a) ibuprofen, b) L2, L5, L8 samples and the starting materials, c) A2, A5, A8 samples and the starting materials

X-ray powder diffraction

The obtained XRPD spectra are presented in Fig. 20.

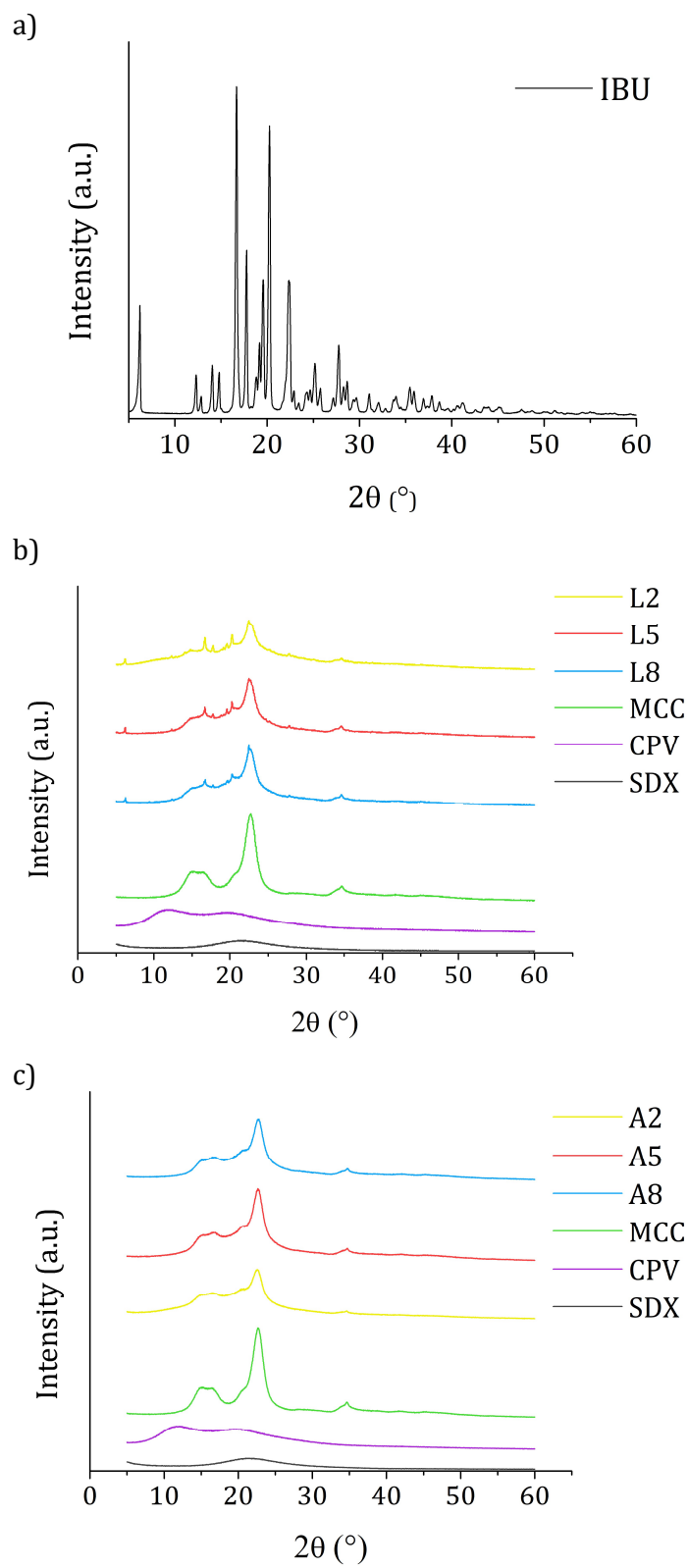


Fig. 20. XRPD spectra of the investigated samples: a) ibuprofen, b) L2, L5, L8 samples and the starting materials, c) A2, A5, A8 samples and the starting materials

Characteristic IBU diffraction peaks were observed at the $2^\circ\theta$: 6.02, 12.22, 13.86, 14.60, 16.54, 17.60, 18.80, 19.32, 20.06 and 22.24 (Fig. 20a), which was also reported in the literature (Soares and Carneiro, 2014). Wider and less intense diffraction peaks were observed in the case of the investigated liquisolid-based MPSs in comparison to pure ibuprofen, indicating reduced crystallinity. This was particularly pronounced in the case of samples A2, A5 and A8. It may be postulated that ibuprofen, dissolved in PEG 400 and incorporated in the liquisolid systems, was present in the amorphous state (Fig. 20b and 20c). In the case of L-series samples, diffraction peaks were more pronounced, which may be attributed to IBU recrystallization during the MPS drying phase, as described by Doreth et al. (2016). However, the diffraction peaks in the case of L2, L5 and L8 are wider and decreased intensity in comparison to the pure ibuprofen and therefore it may be presumed that IBU was partially amorphous. Liquisolid system preparation also led to reduced model drug crystallinity in the case of liquisolid admixtures prepared and investigated by the other research groups (Singh et al., 2012; Vraníková et al., 2020), as well as liquisolid pellets (Lam et al., 2020).

4.2.2.2. Scanning electron microscopy imaging

In order to evaluate liquisolid pellet surface morphology and liquid phase distribution, SEM imaging of the selected L-series samples was performed and differences among MPSs were investigated. The obtained micrographs are shown in Fig. 21. The investigated MPSs exhibited a spherical shape and different surface morphology. In the case of sample L2, the surface was smooth and compact. The observed pores were smaller in size and number in comparison to the L5 and L8 samples, both on the MPS surface and in the cross-sectional area. It may be subjected to a high content of crospovidone, which enhanced particle binding during spheronization and contributed to sample L2 dense structure. Pezzini et al. (2016) also reported that the higher content of crospovidone in the liquisolid MPSs obtained by extrusion/spheronization led to decreased pore diameter and pore volume. Samples L5 and L8 exhibited a more porous structure, particularly prominent on the MPS surface. These observations complied with the results reported by Chamsai and Sriamornsak (2013), who observed that the addition of hydrophilic solvents, e.g., PEG 400, enhanced MCC pellet porosity. Javadzadeh et al. (2009) described that a higher amount of non-volatile liquid phase in the formulation may cover particle contact area and disable interparticle binding.

The surface of sample L8, containing SDX, was sponge-like, covered with a large number of voluminous pores. Silicon dioxide was described as a suitable coating agent in the liquisolid formulations due to its high specific surface area of approximately $220 \text{ m}^2/\text{g}$, compared to approximately $3 \text{ m}^2/\text{g}$ for CPV (Bühler, 2008; Evonik Industries, 2015), resulting in high liquid phase absorption capacity.

Cross-sectional cuts of the L-series samples also indicated the differences in the MPS characteristics, as shown in Fig. 21. L5 sample was soft and it was difficult to obtain a precise particle cut without minor impairment of the particle structure, as observed in Fig. 21c. Poor MPS mechanical properties may be attributed to the high liquid phase amount and low adsorption potential of crospovidon, used as a coating agent. In the cross-sectional area of L5 and L8 samples, liquid layer regions were visible, which may be associated with lower liquid phase absorption capacity. This is particularly the case for L5 sample, which contained CPV with lower specific surface area and lower liquid phase absorption propensity.

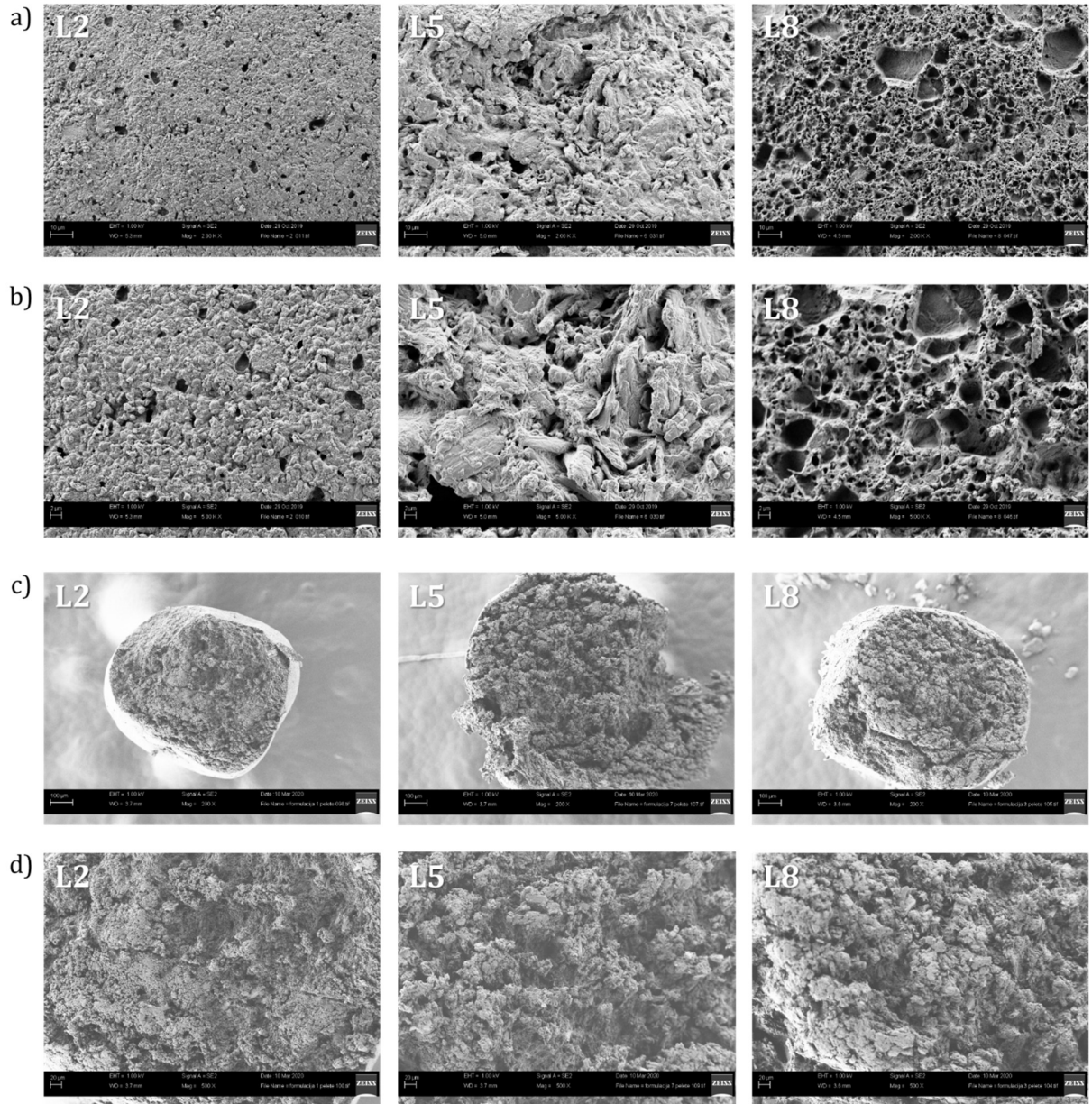


Fig. 21. SEM micrographs showing morphology of the representative L-series samples: a) surface area (magnification 2000x), b) surface area (magnification 5000x), c) cross-sectional area (magnification 2000x), d) cross-sectional area (magnification 5000x)

4.2.2.3. Particle size distribution

Sieve analysis

The particle size distribution results of the investigated A- and L-series samples, obtained by sieve analysis are presented in Fig. 22. L-series MPSs, i.e., liquisolid MPSs processed by extrusion/spheronization, exhibited a mainly unimodal particle size distribution with a distinct peak. The combination of liquisolid system technology with extrusion/spheronization was introduced due to its advantages, such as uniform particle size and shape and improved dissolution properties. A narrow particle size distribution for liquisolid admixtures processed by extrusion/spheronization was previously reported for liquisolid pellets (Fonseca et al., 2020). De Espíndola et al. (2019) also showed that liquisolid pellets exhibited a more uniform particle size distribution in comparison to conventional pellets prepared by extrusion/spheronization. In the present research study, the second sieving step contributed to a narrow particle size distribution. Samples with high CPV ratio exhibited exceptionally narrow particle size distribution (L1: 96.2% particles in the range 710–1000 μm ; L2: 97.7% particles in the range 710–1000 μm ; L3: 92.3% particles in the range 710–1000 μm). The obtained narrow particle size distribution is favorable for further processing and achieving drug content uniformity during capsule filling (Lam et al., 2020).

The results obtained indicated that particle size distribution was affected by sample composition (Fig. 22). In the case of samples L1–L3, more than 80% of particles was observed in the fraction range of 710–1000 μm , indicating very narrow particle size distribution. Particle size distribution was not affected by the amount of liquid phase (i.e., liquid load) in the case of CPV samples. On the other hand, in the case of samples L8 and L9, containing SDX, the majority of the particles were in the fraction 1000–1250 μm , i.e., larger when compared to the remaining L-series samples. This may be attributed to the prominent agglomeration caused by the high liquid phase amount. The mass fraction of the largest particle size fraction in the case of samples L4 and L5 was lower when compared to samples L1–L3. Less distinct peak was also associated with right-skewed particle size distribution, indicating a less uniform particle size distribution and moderate particle agglomeration.

In the case of A-series samples, the particle size distribution was wider in comparison to L-series samples. A large amount of particles was distributed among two or three particle size ranges, each containing more than 25% of the sample, as opposed to L-series samples (Fig. 22b). Samples A1–A3 exhibited the highest fraction of particles in the range 710–1000 μm , i.e., their dominant particle size fraction was smaller compared to remaining samples. This may be attributed to the high CPV ratio in those samples (31.25–35.71%) containing a large amount of fine particles, i.e., not more than 10% of particles larger than 100 μm and not more than 30% of particles larger than 50 μm (BASF, 2019). It is presumable that these particles remained partially ungranulated. Samples A4 and A7 exhibited particle size distribution close to normal, with the highest fraction of particles (approximately 60% of particles) in the particle size range 1000–1250 μm . A further increase in liquid phase amount resulted in a wider particle size distribution (samples A5, A8 and A9). This indicated that a high liquid load affected A-series samples more prominently in comparison to L-series MPSs and that the liquid phase amount should be carefully optimized.

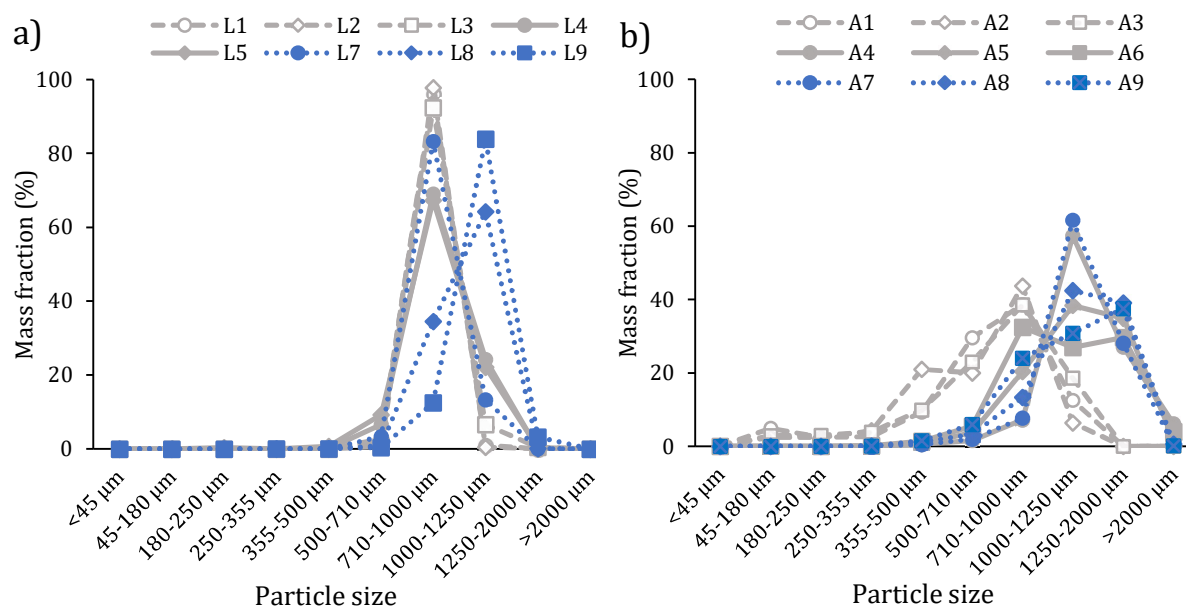


Fig. 22. Particle size distribution of the investigated samples, obtained by sieve analysis: a) L-series samples, b) A-series samples

Modified computer scanning

The particle size and shape measurements for L-series samples were performed using the modified computer scanner. Due to the method limitation, measurement of smaller particles of A-series samples was not feasible. The obtained results are presented as mean Feret diameter and Span values, based on numerical particle size distribution data (Table 14).

L-series sample particle size was affected by the coating agent employed and samples containing SDX exhibited larger mean Feret diameter values (Table 14). This is in accordance with sieve analysis results, where the dominant fractions of L8 and L9 samples were in the size range of 1000–1250 μm. The mean Feret diameter values were lower in the case of MPSs containing CPV (L1–L5) in comparison to samples containing SDX (L7–L9), particularly in the case of higher liquid phase amount. This indicated that CPV enabled stronger interparticle binding, resulting in denser L-series sample structure, which was also observed in the SEM images (Fig. 21).

MPSs prepared with high CPV content exhibited very narrow particle size distribution, depicted in Span values 0.25-0.28, comparably to sieve analysis results. Generally, liquid load increase led to wider particle size distribution. It was postulated that liquid phase enhanced extrudate elastic properties, leading to impaired spheronization. This trend was also noticed by Thommes and Kleinebudde (2008). De Espíndola et al. (2019) also reported that liquid phase addition in the extrusion mass led to lower plasticity in comparison to conventional mixture, without non-volatile solvent. Comparably to sieve analysis results, samples L4, L5 and L9 exhibited wider particle size distribution due to excessive liquid phase amount.

The modified computer scanning also enabled MPS shape evaluation. All L-series samples exhibited high aspect ratio values (0.87–0.93), as presented in Table 14. High aspect ratio values and spherical shape of liquisolid MPS were also reported by other research groups (Chamsai and Sriamornsak, 2013; Espíndola et al., 2019; Fonseca et al., 2020; Pezzini et al., 2016). The MPS shape closest to spherical and highest aspect ratio, ranging from 0.93 to 0.97, was reported by Chamsai and Sriamornsak (2013). These researchers presumed that addition of up to 20% of liquid phase enhanced spheronization, resulting in more spherical pellet shape. In the case of liquisolid MPSs obtained by De Espíndola et al. (2019), the obtained aspect ratio

values were comparable to the results obtained in the present study, ranging from 0.87 to 0.93. Similar results were reported by Fonseca et al. (2020) and Pezzini et al. (2016), who prepared liquisolid MPSs containing 24.7–31.1% PEG 400 and obtained MPS aspect ratio values ranging from 0.89 to 0.94.

It was observed that the increase in liquid phase amount, generally, resulted in more spherical shape and higher aspect ratio values. The difference is particularly evident in the case of L1–L3 samples, when compared to samples with higher amount of liquid phase. In the case of MPSs containing CPV, larger particles exhibited lower aspect ratio and less spherical shape. Kleinebudde et al. (1995) recommended the aspect ratio value higher than 0.83 in order to ensure acceptable pellet shape and further processability, while Chopra et al. (2002) reported that the reproducible capsule filling is feasible with pellets exhibiting aspect ratio higher than 0.83. All of the prepared L-series MPSs exhibited satisfactory particle shape results in terms of these criteria.

Table 14. L-series samples characteristics^a

Sample/ Characteristic	L1	L2	L3	L4	L5	L7	L8	L9
mean Feret diameter (μm)	912.2 (89.3)	945.0 (96.6)	924.2 (109.5)	928.3 (135.6)	886.6 (140.3)	941.6 (127.0)	1040.7 (131.3)	1103.0 (153.8)
Span	0.25	0.27	0.28	0.38	0.39	0.35	0.31	0.34
AR	0.89 (0.08)	0.87 (0.09)	0.89 (0.08)	0.90 (0.07)	0.91 (0.06)	0.90 (0.07)	0.93 (0.05)	0.92 (0.06)
ρ_b (g/ml)	0.64 (0.02)	0.70 (0.02)	0.64 (0.01)	0.61 (0.01)	0.64 (0.01)	0.70 (0.02)	0.65 (0.02)	0.62 (0.02)
ρ_t (g/ml)	0.68 (0.02)	0.72 (0.02)	0.66 (0.02)	0.64 (0.02)	0.68 (0.01)	0.72 (0.02)	0.70 (0.02)	0.69 (0.00)
CI (%)	5.3 (0.5)	2.5 (0.1)	3.0 (0.7)	3.3 (1.3)	5.9 (0.0)	2.3 (0.2)	7.4 (0.1)	10.2 (2.3)
Ie	0.08 (0.01)	0.03 (0.00)	0.05 (0.01)	0.05 (0.02)	0.09 (0.00)	0.04 (0.00)	0.12 (0.01)	0.16 (0.04)
HR	1.06 (0.01)	1.03 (0.00)	1.03 (0.01)	1.03 (0.01)	1.06 (0.00)	1.03 (0.00)	1.08 (0.00)	1.11 (0.03)
f' (g/s)	5.1 (0.5)	5.9 (0.4)	6.2 (0.2)	6.9 (0.3)	6.0 (0.5)	6.5 (0.4)	5.6 (0.1)	4.6 (0.3)
α (°)	35.0 (3.5)	35.0 (2.1)	30.5 (1.4)	35.5 (1.4)	41.1 (1.4)	32.3 (0.7)	33.5 (3.4)	42.8 (2.4)
MC (%)	7.20	10.11	3.42	2.88	3.03	2.22	3.09	2.68
Pf (%)	0.00	0.02	0.00	0.15	0.33	0.00	0.17	0.04
Iθ	0.090	0.135	0.038	0.008	0.007	0.018	0.006	0.016

^aThe results are expressed as the average value and standard deviation (in brackets).

Table 15. A-series samples characteristics^a

Sample/ Characteristic	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8	A9
ρ_b (g/ml)	0.18 (0.00)	0.19 (0.00)	0.21 (0.01)	0.31 (0.01)	0.38 (0.01)	0.44 (0.00)	0.38 (0.01)	0.36 (0.01)	0.45 (0.01)
ρ_t (g/ml)	0.22 (0.01)	0.23 (0.00)	0.25 (0.00)	0.38 (0.01)	0.46 (0.01)	0.52 (0.02)	0.49 (0.01)	0.46 (0.01)	0.55 (0.01)
CI (%)	19.9 (1.5)	15.8 (0.2)	12.6 (1.9)	19.6 (1.3)	17.8 (0.4)	15.9 (2.1)	22.7 (0.0)	20.9 (1.8)	18.3 (0.9)
Ie	1.08 (0.05)	0.82 (0.03)	0.67 (0.09)	0.64 (0.06)	0.48 (0.01)	0.36 (0.05)	0.61 (0.01)	0.57 (0.06)	0.41 (0.03)
HR	1.25 (0.02)	1.19 (0.00)	1.16 (0.02)	1.24 (0.02)	1.22 (0.01)	1.19 (0.03)	1.29 (0.00)	1.26 (0.03)	1.22 (0.01)
f' (g/s)	0.5 (0.0)	0.6 (0.1)	0.8 (0.1)	0.9 (0.1)	1.4 (0.1)	2.3 (0.3)	1.7 (0.3)	2.4 (0.0)	2.2 (0.3)
α (°)	41.8 (1.8)	45.4 (1.4)	40.6 (0.7)	44.9 (2.9)	44.8 (2.3)	44.1 (2.7)	42.7 (0.2)	43.0 (1.6)	44.7 (1.5)
MC (%)	3.82	3.57	3.39	2.49	2.39	2.50	2.19	2.32	2.20
Pf (%)	19.3	30.0	19.8	0.1	0.1	0.2	0.0	0.1	0.1
Iθ	0.002	0.003	0.002	0.002	0.001	0.001	0.003	0.002	0.001

^aThe results are expressed as the average value and standard deviation (in brackets).

4.2.2.4. Flowability

L-series samples exhibited up to 3-fold higher values of bulk and tapped density in comparison to A-series samples due to sample densification during the extrusion and spheronization process, as presented in Tables 14–15 ($p < 0.001$). Higher liquid phase amount led to higher bulk and tapped density in the case of A-series samples, which was attributed to enhanced particle binding. Samples A1–A3 exhibited the lowest bulk (0.18–0.22 g/ml) and tapped density values (0.22–0.25 g/ml), due to the high crospovidone ratio in the mixture and prominent sample bulkiness. L-series samples were compared with liquisolid pellets prepared by Fonseca et al. (2020), who reported somewhat lower bulk and tapped density values, i.e., 0.48–0.61 and 0.51–0.63 g/ml, respectively. Lower density results reported in the literature may be associated with a lower liquid phase amount incorporated (24.7–31.1%), in comparison to the L-series samples in the present research (28.6–52.2%).

Flowability is recognized as one of the most important liquisolid system properties and it has been evaluated using different approaches, such as Carr index/Hausner ratio, flow rate, angle of repose and angle of slide. The angle of slide was described as effective and preferable to other methods in terms of liquisolid system flowability assessment (El-Gizawy, 2007; Tiong and Elkordy, 2009). However, this method is not widely implemented and it is usually replaced by Carr index estimation due to the simple and standardized procedure recognized in the European Pharmacopoeia (chapter 2.9.36).

The obtained flowability results aligned with bulk and tapped density trends: L-series samples exhibited notably favorable flowability to A-series samples, regardless of the sample composition, as presented in Tables 14–15 ($p < 0.0001$). Spherical shape, larger particles and higher density were recognized as the main reasons for improved flowability. The flow rate of the investigated L-series samples ranged from 6.0 to 9.5 g/s. The obtained results were comparable to liquisolid pellet flow rates reported by Lam et al. (2019; 2020), ranging from 5.57 to 8.88 g/s. In the case of A-series samples the obtained flow rate was lower, ranging from 0.5 to 2.4 g/s (Table 15) and may be associated with samples' prominent stickiness and cohesiveness. The obtained results were comparable to the findings reported by Aleksić et al. (2020), where MCC-based liquisolid admixtures' flow rate was in the range of 1.21–1.47 g/s.

The Carr index was described in the literature as one of the flowability indicators and critical quality attributes of the prepared liquisolid systems (dos Santos Fonseca et al., 2020). The obtained Carr index values were 2.5–10.2% and 12.6–22.7%, for L- and A-series samples, respectively (Tables 14–15). It was observed that L-series samples were favorable to A-series samples ($p < 0.0001$). In terms of flowability classification provided in the European Pharmacopoeia, L-series MPS flowability was classified as excellent (Carr index lower than 11%), while A-series samples exhibited, generally, fair to passable flow. Samples containing SDX, generally, exhibited higher Carr index values and lower flowability in comparison to samples prepared with CPV. MCC-based liquisolid systems investigated by Aleksić et al. (2020) exhibited higher Carr index values ranging from 22.5 to 30.7%. In the case of liquisolid pellets, low Carr index values were also reported by other research groups: Fonseca et al. (2020) reported a Carr index ranging from 2.99 to 6.38%, while in the study of De Espíndola et al. (2019) it was 2.37–3.39%. Lam et al. (2019; 2020) reported liquisolid pellet Carr index values in the range 3.18–12.73%. The results from the present research were in accordance with the findings described in the literature.

Higher liquid phase amount in the case of L-series samples led to lower flow rate and higher Carr index values, indicating lower flowability. In the case of A-series samples, the trend was the opposite and an increase in the liquid phase amount resulted in a higher flow rate and lower Carr index values, i.e., better flowability. Usually, in the case of liquisolid samples, higher liquid loads resulted in increased sample cohesiveness, due to viscous liquid phase addition,

which subsequently decreased sample flow (Aleksić et al., 2020; Fonseca et al., 2020; Tabboon et al., 2022). It may be postulated that in the case of A-series samples, higher liquid phase amount promoted particle binding and agglomeration, as observed in the particle size distribution graph (Fig. 22). The larger particles obtained exhibited favorable flowability. However, in spite of the improved flowability, a higher liquid phase load was associated with a wider particle size distribution. In the case of MCC-based liquisolid systems loaded with PEG described in the literature, with a liquid load factor of 0.168 (i.e., content of liquid phase of 21.9%), exhibited fair flowability (Carr index equal to 20%) (Tiong and Elkordy, 2009). Generally lower values of the Carr index in the present work may also be attributed to the incorporation of a higher coating agent amount in the formulation (up to 35.71%), in comparison to 3.47%, in the case of liquisolid samples investigated by Tiong and Elkordy (2009).

The obtained L-series samples' angle of repose values were lower (32.3–42.8°), in comparison to A-series samples (40.6–45.4°), as presented in Tables 14–15 ($p < 0.001$). An increase in the liquid phase amount generally resulted in higher angle of repose values. However, the difference among MPS angle of repose was not as prominent as in the case of flow rate or Carr index. With regards to the flowability classification provided within the European Pharmacopoeia, L- and A-sample flowability would be classified as good to passable. The obtained results indicated somewhat unfavorable flow characteristics in comparison to the conclusions based on the Carr index and Hausner ratio measurements. Liquisolid systems prepared by Aleksić et al. (2020) exhibited lower angle of repose values (26.9–35.4°), as well as liquisolid pellets prepared by Lam et al. (2019; 2020), with the angle of repose values in the range 23.51–31.02°. These results were attributed to a lower liquid load (liquid phase content of up to 30%). A somewhat lower discriminative power of angle of repose in comparison to other flowability evaluation methods was also described by Aleksić et al. (2020).

Preparing liquisolid systems with good flowability presents a challenge. It was described in the literature that MCC-based liquisolid systems with a liquid load factor up to 0.25, corresponding to approximately 20% of the liquid phase, exhibit good flowability and compactibility (Aleksić et al., 2020; Javadzadeh et al., 2005). The L-series samples prepared, containing liquid phase in the content up to 52.2%, present an advantage since high-drug loading may be achieved, while maintaining good flowability. Favorable flowability observed in the case of L-series samples corresponds to enhanced flowability obtained by liquisolid system preparation by aqueous granulation, as reported by Suliman et al. (2019). Additionally, Javaheri et al. (2014) reported that liquisolid system technology combined with aqueous granulation improved sample flowability in comparison to conventional liquisolid systems and, particularly, powder mixtures. Liquisolid system extrusion/spheronization may be used to overcome limited flowability, which was reported in the case of liquisolid system samples (Khanfar et al., 2013).

4.2.2.5. *Moisture content*

The moisture content of the L-series samples ranged from 2.22 to 10.11%, while in the case of the A-series samples it was 2.19–3.82%, as presented in Tables 14–15. The preparation method of liquisolid MPSs did not notably affect their moisture content ($p > 0.05$). The investigated samples exhibited somewhat higher moisture content than the starting powders, which may be attributed to the hygroscopic properties of both MCC and PEG 400. Both L- and A-series samples with higher CPV ratio (L1–L3 and A1–A3) exhibited higher moisture content when compared to the remaining formulations, with notably lower CPV ratio. This result may be attributed to pronounced CPV hygroscopicity. Higher moisture content may have contributed to the lower flowability of these samples, alongside smaller CPV particles.

4.2.2.6. Single particle hardness

Single particle crushing strength results indicated that samples L1–L3 exhibited the highest crushing force (0.350–0.724 N), as shown in Fig. 23. These results complied with the dense MPS structure observed in SEM micrographs. Samples L7–L9, containing SDX, exhibited higher crushing strength values in comparison to corresponding samples prepared with CPV, i.e., L4–L5 (0.158–0.368 N and 0.094–0.095 N, respectively) ($p < 0.0001$). This supports the hypothesis that SDX presents a more suitable coating agent, due to higher liquid phase absorption potential. Higher liquid phase amount resulted in decreased single pellet crushing force, regardless of the sample composition. It was presumed that PEG 400, as a viscous liquid, impaired interparticle binding and contributed to the L-series samples' crushing tendency.

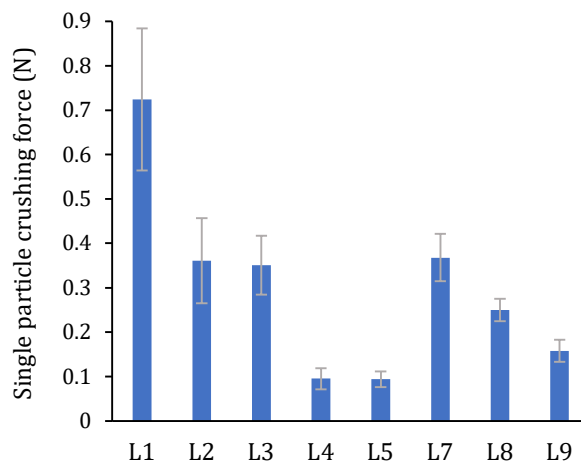


Fig. 23. Single particle crushing force results

Liquisolid pellets were described and investigated in several research papers; however, the investigation of their mechanical properties remained scarce and was only applied in some cases, in spite of the importance for MPS processability. The investigated samples may be compared to liquisolid pellets investigated by Taghizadeh et al. (2021), but the methods applied were different since these authors used a compression plate and a 1 mm/min speed. These pellets exhibited higher crushing strength, which was associated with a lower liquid phase amount. Additionally, several authors described MCC-PEG pellet preparation and investigation of their mechanical properties. Chamsai and Sriamornsak (2013) prepared MCC-based liquisolid pellets with different hydrophilic liquid mixtures by extrusion/spheronization. They noticed that pellets containing PEG 400 exhibited a sponge-like structure and a lower single pellet crushing force, particularly when croscarmellose sodium was incorporated. These observations may also be relevant to the present research. Additionally, the reported single pellet crushing force values were lower than 0.3 N in the majority of samples (Chamsai and Sriamornsak, 2013). The investigated L-series samples exhibited higher single pellet crushing force, in spite of a relatively high liquid phase ratio (28.6–52.2%). Nicklasson and Alderborn (1999) reported that pellets prepared with microcrystalline cellulose became softer and more susceptible to deformation after the addition of polyethylene glycol 6000. These observations comply with the L-series sample mechanical properties described in this work.

4.2.2.7. Compression

The obtained MPSs were not suitable for compression due to the high liquid phase ratio. The compression with the compaction simulator was not attainable since the samples exhibited liquid phase leakage and prominent stickiness. The compression was achievable using an excenter tablet press with rather low compression forces. L1–L3 samples, containing a high content of crospovidone, exhibited elastic behavior and proper compacts were not prepared.

Sample L3 was suitable for obtaining tablets, however, these compacts disintegrated into single particles during storage and were excluded from characterization. The obtained compact hardness measurement using a conventional hardness tester was not feasible due to hardness lower than 10 N, being the limit of detection of the device. Therefore, a texture analyzer was used for puncture force measurements. Bashaiwoldu et al. (2004) also reported that compaction of pellets with high single particle crushing strength and low porosity resulted in lower compact tensile strength.

The investigated compacts exhibited rather low puncture force values, which was explained by a high liquid phase amount (Fig. 24). Compacts prepared from L-series samples exhibited higher puncture forces in comparison to corresponding A-series samples. Comparably to the single pellet crushing test, compacts obtained from samples containing SDX and a lower liquid phase ratio (L7, A7) exhibited the highest puncture forces. It was presumed that the high liquid load disabled strong interparticle binding, which led to soft pellets and compacts. A higher liquid phase ratio induced a decrease in the compact puncture hardness. Poor compact mechanical properties in the case of samples containing a higher liquid phase ratio were also described in the literature (Aleksić et al., 2020).

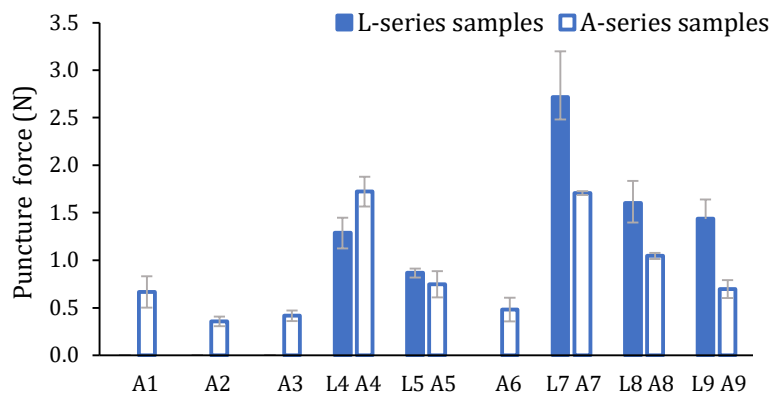


Fig. 24. The obtained compact puncture hardness for L- and A-series sample compacts

In the case of samples where both single pellet and compact puncture force were successfully evaluated, i.e., L4–L9 samples, a strong positive linear relationship was established between two mechanical parameters (correlation coefficient $r = 0.9441$), as exhibited in Fig. 25. These results indicate that the single pellet crushing test may be used as a predictor for the obtained compact mechanical properties.

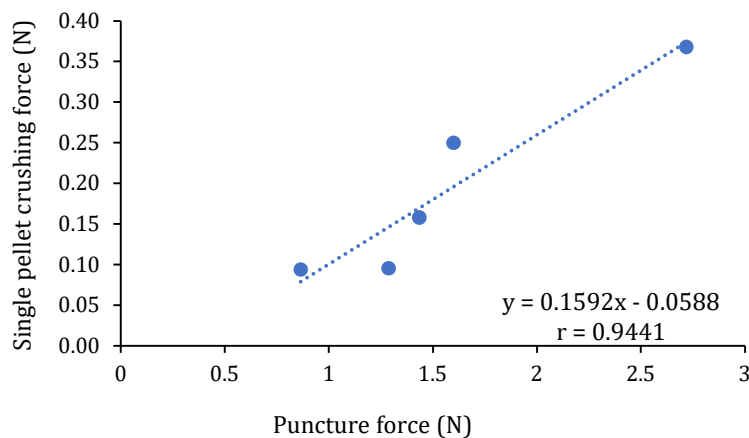


Fig. 25. The obtained linear correlation between single pellet crushing force and compact puncture hardness

4.2.2.8. Drug dissolution

The obtained results of the dissolution test are presented in Fig. 26–27. The investigated liquisolid-based samples exhibited a notably higher rate and extent of ibuprofen dissolved in pH 1.2 (0.1 M hydrochloric acid) in comparison to the model drug and film-coated tablets (Fig. 26). Sample L2 was the exception, exhibiting a comparable profile to the model drug. The obtained results for film-coated tablets containing 200 mg of ibuprofen were attributed to the poor solubility of the investigated model drug in 0.1 M hydrochloric acid (< 0.04 mg/ml) (Potthast et al., 2005). Therefore, in the case of commercially available film-coated tablets with 200 mg ibuprofen, the sink conditions in 0.1 M hydrochloric acid were not achieved, leading to incomplete drug release and a plateau reached at approximately 30% of ibuprofen dissolved. In the case of sample L2, the dissolution profile was not improved, in spite of the high CPV content in the sample. This was attributed to the denser MPS structure obtained by spheronization due to the large fraction of fine particles, as observed in the SEM micrographs and single pellet crushing test results. More than 80% of the IBU incorporated was dissolved in 10 minutes in the case of samples A2 and A8, indicating very fast drug release, whereas more than 80% of the IBU incorporated in sample A5 dissolved after 1 hour. The fast IBU dissolution obtained in 0.1 M hydrochloric acid, despite poor model drug solubility, indicates that liquisolid system technology presents a promising approach for enhancing drug dissolution. In the case of MPS compacts, A-series samples exhibited somewhat slower dissolution, while in the case of L-series samples, compaction led to faster drug release from compacts. It may be presumed that L-series sample compaction led to MPS damage and fracture, which enabled easier disintegration and a larger MPS surface area for contact with medium and drug dissolution.

The dissolution test was also performed in phosphate buffer, pH 6.8, i.e., where IBU solubility is 4.55 mg/ml (Levis et al., 2003) and the results are shown in Fig. 27. Generally, L- and A-series samples exhibited fast dissolution since 80% or more of the IBU incorporated dissolved in less than 30 minutes. Analogously to results obtained in 0.1 M hydrochloric acid, sample L2 exhibited slower drug dissolution. Faster IBU release was obtained in the case of A-series samples, which were favorable to L-series samples. The dissolution profiles obtained from the model drug and film-coated tablets were comparable to those obtained from A-series samples since more than 85% of IBU dissolved in 15 minutes. Complete drug dissolution in the case of A-series samples was achieved in 3 minutes, regardless of their composition. Favorable dissolution may be attributed to the reduced crystallinity and amorphous state of IBU in the A-series samples, as observed in X-ray powder diffractograms (Fig. 20). In the case of L-series samples, IBU release from MPS compacts was somewhat faster than the release from MPSs. In the case of A-series compacts, the dissolution profiles were somewhat slower and incomplete than the obtained profiles from uncompacted MPSs. This trend was comparable to the dissolution results obtained in 0.1 M hydrochloric acid.

Generally, sample composition and hardness were linked to the obtained dissolution profiles. Sample L2 exhibited the highest single pellet crushing force and also the slowest and most incomplete ibuprofen release. Sample L5 exhibited the lowest crushing force and soft structure, as well as the fastest drug dissolution. In the case of A-sample compacts, sample A2 exhibited the lowest puncture force and the fastest IBU release, while sample A8 compact exhibited the highest puncture force and the slowest IBU dissolution kinetics. The obtained results indicate that the liquisolid system formulation should be carefully optimized based on sample flowability, compact mechanical properties and the desired drug dissolution profile.

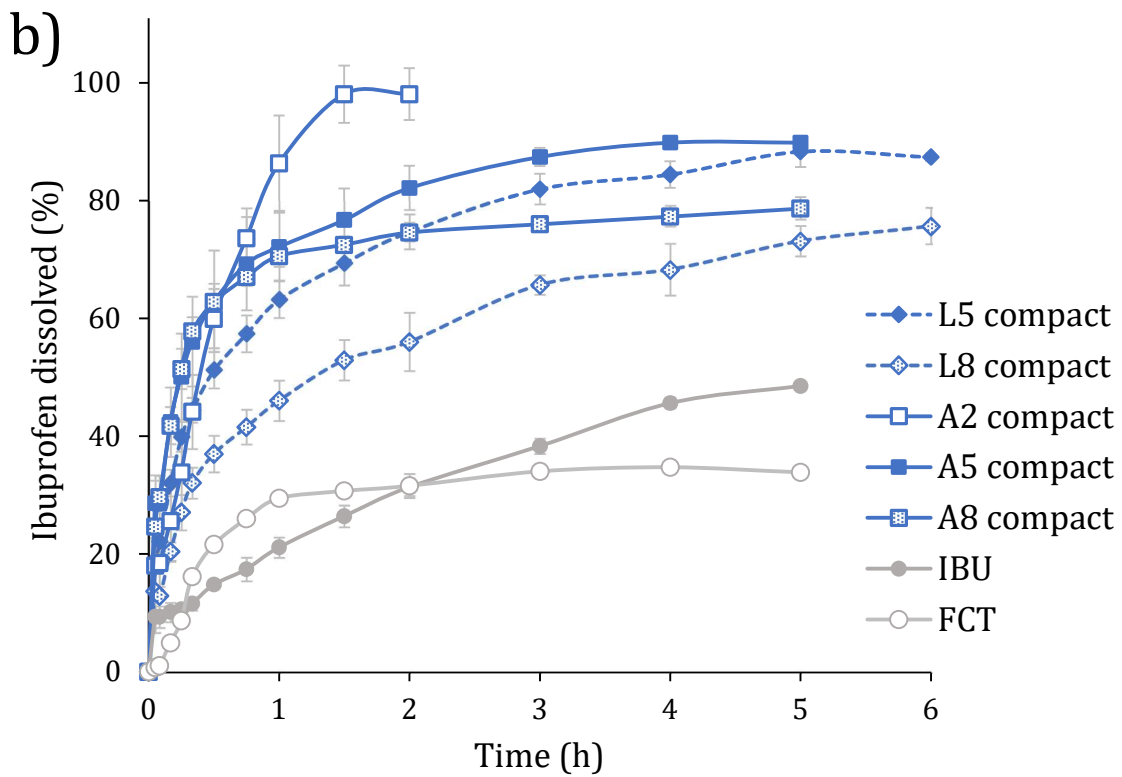
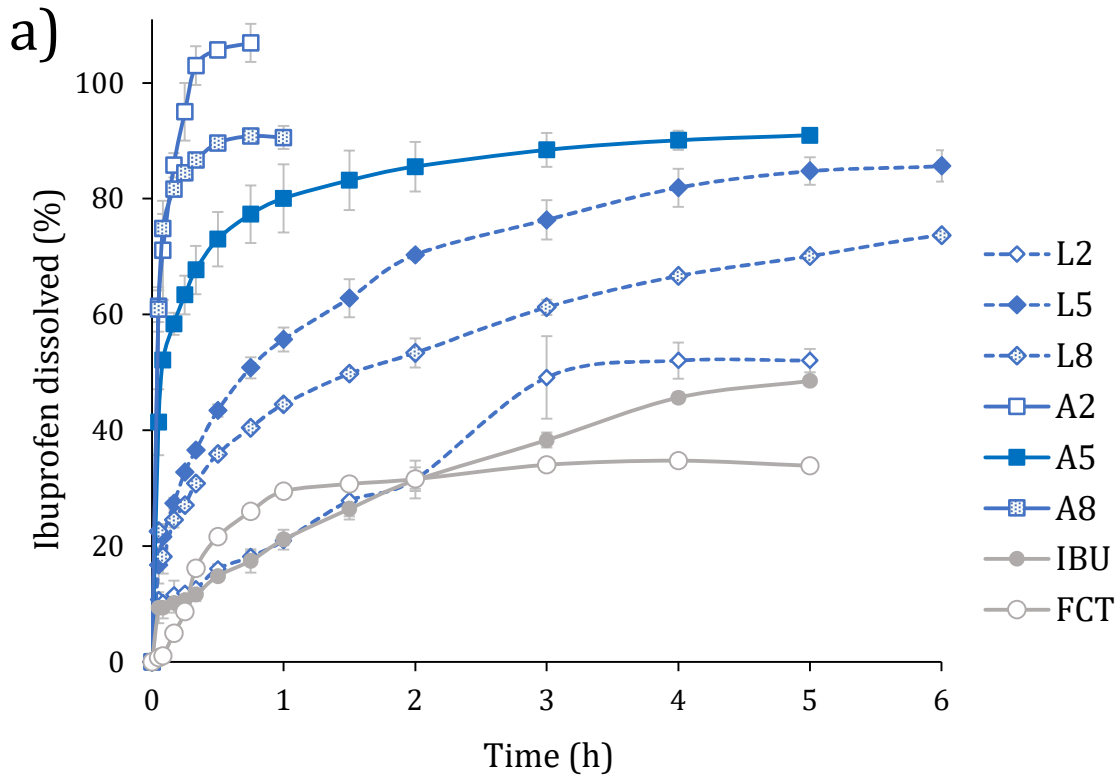


Fig. 26. Dissolution profiles of the investigated L- and A-series samples, investigated in the hydrochloric acid: a) MPS samples b) MPS compacts

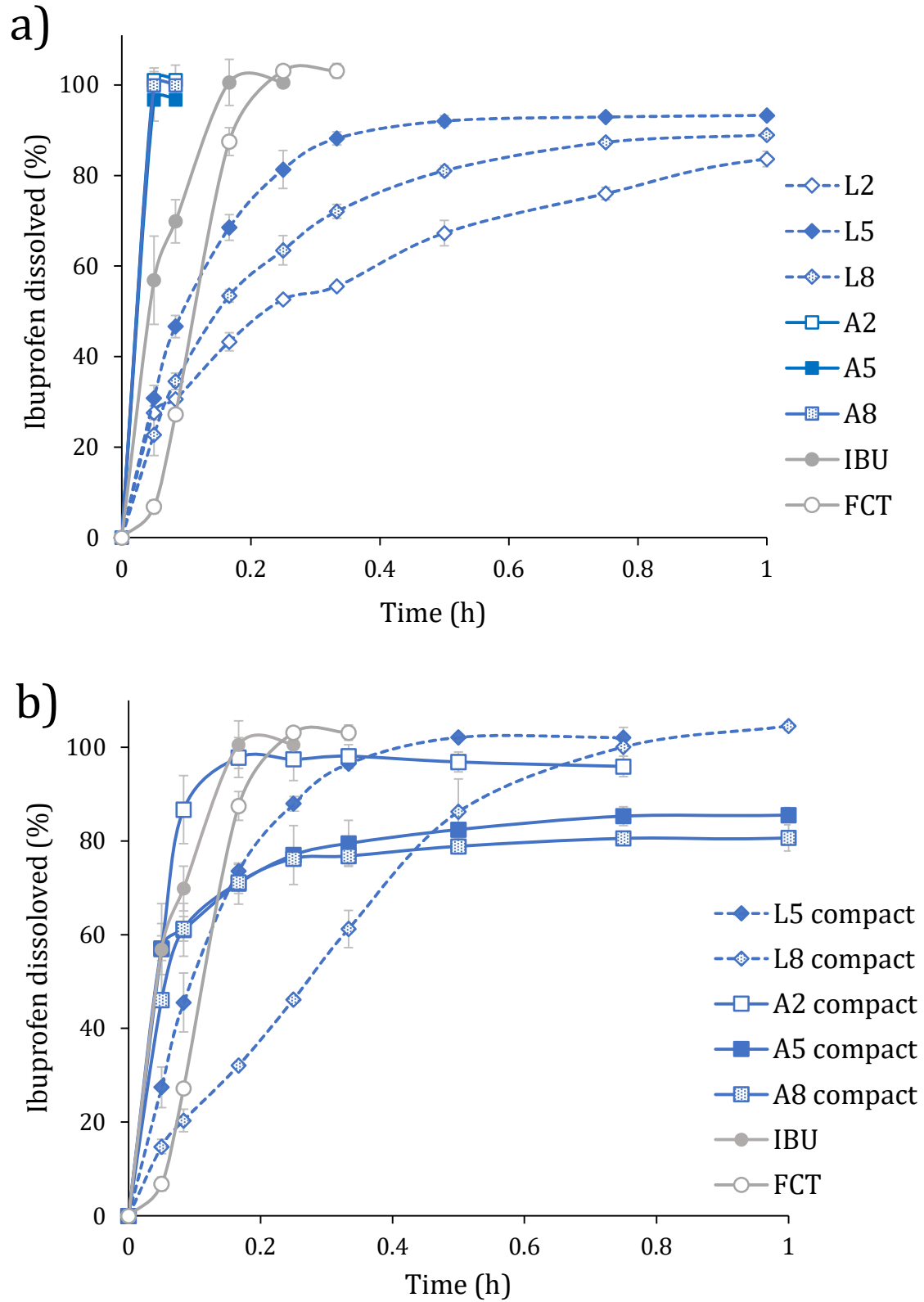


Fig. 27. Dissolution profiles of the investigated L- and A-series samples, investigated in the phosphate buffer, pH 6.8: a) MPS samples b) MPS compacts

4.2.3. Mathematical approach-based characterization

4.2.3.1. SeDeM Expert System

In the case of L- and A-series samples, SeDeM Expert System analysis was based on twelve or eleven parameters, describing density, compression, flowability, stability and particle size. The aspect ratio, used for particle shape assessment, was added in the case of L-series samples. The obtained incidence factor values are presented in Table 16.

Table 16. Incidence factor and IPP values of the investigated L- and A-series samples, based on the SeDeM Expert System^a

Sample	Density	Compression	Flowability	Stability	Particle size	Particle shape	IPP
L1	6.62	0.89	8.26	2.80	10.00	7.54	5.92
L2	7.13	0.50	8.51	0.00	10.00	7.24	5.71
L3	6.46	0.53	7.50	6.58	10.00	7.54	5.93
L4	6.24	0.55	7.53	7.12	7.03	7.86	5.48
L5	6.61	1.06	5.80	6.97	6.80	8.18	5.21
L7	7.10	0.51	8.95	7.78	9.55	7.86	6.44
L8	6.75	1.39	8.06	6.91	6.56	8.52	5.87
L9	6.65	0.90	5.72	7.32	8.90	8.18	5.54
A1	2.01	5.65	2.62	6.18	3.67		3.85
A2	2.10	4.39	2.28	6.43	2.71		3.28
A3	2.31	3.32	3.59	6.61	3.61		3.56
A4	3.46	4.00	2.40	7.51	5.60		4.07
A5	4.15	3.70	2.39	7.61	5.34	NA ^b	4.08
A6	4.77	3.13	3.04	7.50	5.20		4.18
A7	4.31	4.71	2.46	7.81	5.87		4.52
A8	4.12	4.38	2.84	7.68	5.39		4.40
A9	4.98	3.57	2.65	7.80	5.22		4.26

^aThe results exhibited are based on the experimentally obtained results (Tables 14–15).

^bThe particle shape of the A-series samples was not measured due to method limitations.

Density

L-series samples exhibited higher density-related incidence factors in comparison to A-series samples (*Density* incidence factor values 6.24–7.13 and 2.01–4.98 for L- and A-samples, respectively, as presented in Table 16). The difference was subjected to the preparation method, i.e., extrusion/spheronization process, which led to L-series samples densification. Higher crospovidone content in the sample resulted in higher *Density* incidence factor values, which correspond to lower porosity observed in SEM micrographs (Fig. 21). The lowest density-related parameter values were observed in the case of samples A1–A3, which contained a high CPV content and a prominent fraction of fine particles, as observed in Fig. 22. An increase in liquid phase content caused somewhat increase in density-related parameters due to more prominent particle aggregation.

Compression

The investigated samples were not suitable for compression, which was depicted in low compression-related parameter values (*Compression* incidence factor values 0.50–1.39 and 3.13–5.65, for L- and A-samples, respectively, as presented in Table 16). This was particularly notable in the case of L-series samples, which exhibited low compact hardness after compression. Extrusion/spheronization process is suitable for obtaining MPSs with a smooth

surface, which impairs inter-particle binding and compact hardness. Additionally, the high liquid phase content caused compression problems and unacceptable compact mechanical properties, i.e., compact hardness below 10 N, being the hardness tester limit of detection value. Samples containing silicon-dioxide were favorable for compression in comparison to samples containing crospovidone with the same liquid phase amount. This indicated that silicon-dioxide exhibited more efficient liquid phase absorption and was found to be a superior coating agent. The low absorption potential of crospovidone was described in the literature. Javadzadeh et al. (2009) reported that, in the case of liquisolid formulations with crospovidone, the liquid phase remained unabsorbed, impairing inter-particle binding.

Flowability

L-series samples exhibited two-fold higher *Flowability* incidence factor values in comparison to A-series samples (*Flowability* incidence factor values 5.72–8.95, compared to 2.28–3.59 for L- and A-samples, respectively) (Table 16). This is attributed to the smooth surface and spherical shape of particles obtained by extrusion-spheronization. The most prominent difference was observed in the case of sample flow rate, which was found to be the most discriminative parameter (radius parameter values in the range of 6.04–9.46 and 0.49–2.39, for L- and A-series samples, respectively). In the case of L-series samples, an increase in liquid phase content led to lower flowability-related parameters, presumably due to a wider particle size distribution and more prominent sticking. Samples containing silicon-dioxide exhibited favorable *Flowability* incidence factors, indicating favorable absorption and coating agent functionality, analogously to density-related parameters.

Particle Size

L-series samples exhibited uniform particle size distribution and a low fraction of fine particles. This was depicted both in the sieve analysis and image analysis based on the modified computer scanning (Fig. 22, Table 14), as well as in the higher *Particle Size* incidence factor values in comparison to A-series samples (*Particle Size* incidence factor values 6.56–10.00, compared to 2.71–5.87, for L- and A-samples, respectively, as presented in Table 16). In the case of homogeneity index radius parameter values, the difference was the most notable. A-series samples exhibited very low and unacceptable homogeneity index radius parameter values (lower than 2.00). This indicates challenging control of particle size in liquisolid systems containing high liquid phase content. L-series samples L1–L3, containing high crospovidone content, exhibited a very narrow and uniform particle size distribution. In the case of samples containing lower coating agent content, homogeneity index depended on the liquid phase amount, i.e., an increase in liquid load caused a wider particle size distribution and lower homogeneity index radius parameter values.

Stability

The investigated liquisolid samples, generally, exhibited acceptable *Stability* incidence factors (*Stability* incidence factor values below 7.78, compared to 6.18–7.81, for L- and A-samples, respectively, as presented in Table 16). The measured moisture content was higher than expected, particularly in the case of samples L1–L3 and A1–A3, containing high content of crospovidone, which is hygroscopic coating agent.

Particle shape

The investigated L-series samples exhibited regular shape and high *Particle shape* incidence factor values (7.24–8.52). Higher liquid phase content led to lower aspect ratio, attributed to more spherical particle shape. Due to limitation of the image analysis based on the modified computer scanning method, aspect ratio of the A-series samples was not measured.

Processability evaluation

L-series samples exhibited favorable characteristics in comparison to A-series samples, associated with the larger radar chart surface area (Fig. 28–29), as well as IPP values, reflecting sample processability: 5.21–6.44 and 3.30–4.21, for L- and A-series samples, respectively (Table 16). It was also observed that higher liquid phase content led to somewhat lower IPP values, indicating poor sample processability. Additionally, samples containing silicon-dioxide exhibited higher IPP values in comparison to corresponding MPSs prepared with crospovidone, particularly when a high CPV content was added. The highest IPP values, indicating good processability, were found in the case of L7 and A7 samples, containing silicon-dioxide and a liquid phase content of 42.1%. All the investigated samples exhibited unacceptable compression-related properties, particularly compact mechanical properties (compact hardness lower than 10 N). However, L-series samples exhibited high *Flowability* incidence factor values (higher than 5.5) and present a promising formulation approach for capsule/sachet filling.

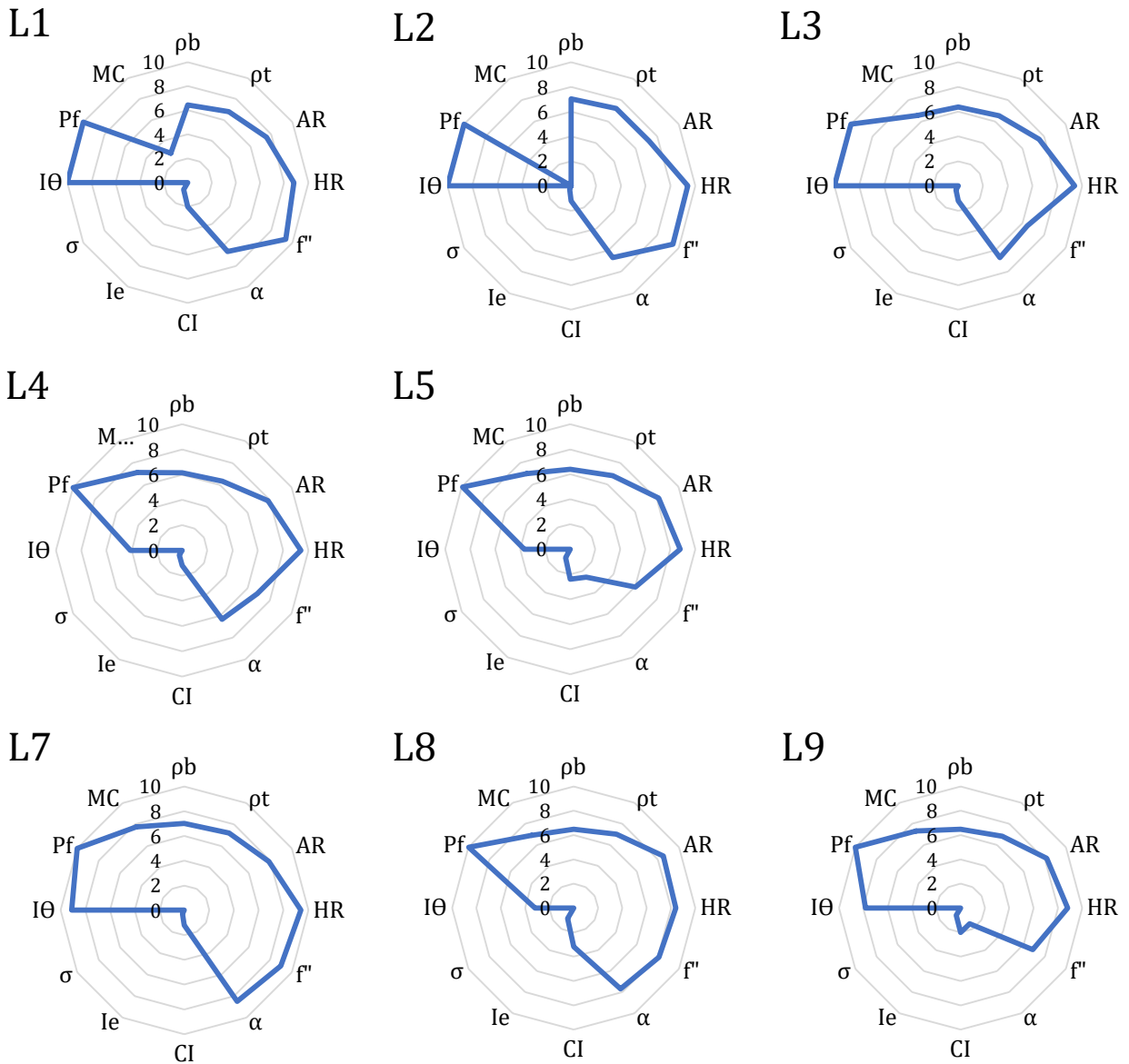


Fig. 28. Radar charts of the investigated L-series samples, based on the SeDeM Expert System methodology

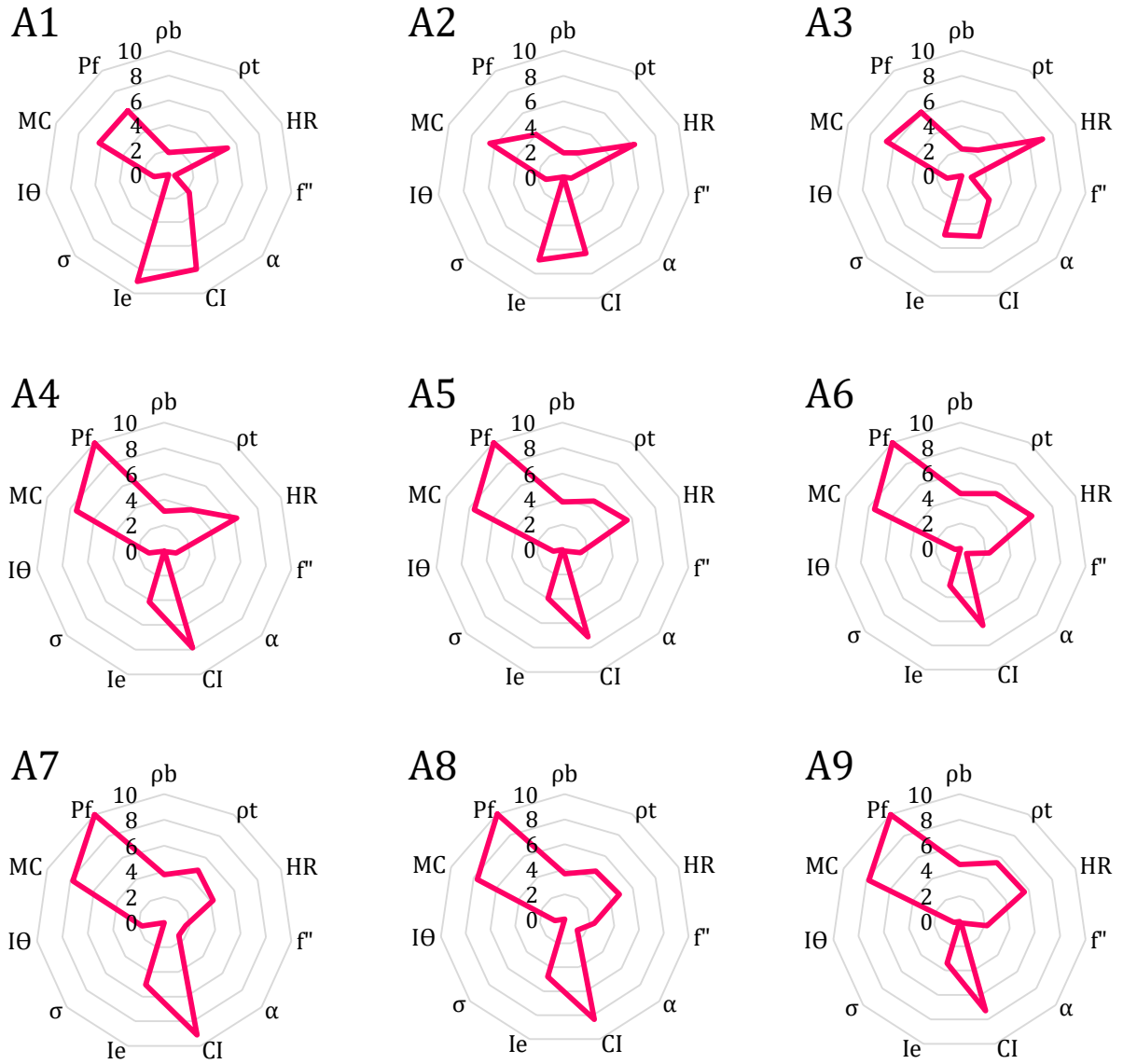


Fig. 29. Radar charts of the investigated A-series samples, based on the SeDeM Expert System methodology

4.2.3.2. Manufacturability Classification System

Manufacturability Classification System framework was applied in L-series samples' characterization and the obtained incidence factor values and IPPs are exhibited in Table 17. Due to challenging compression and low compact hardness, *Tableting Performance* and *Compact Mechanical Properties* incidence factor values were denoted as equal to 0 (Table 17 and Fig. 30).

Table 17. Incidence factor and IPP values of the investigated L-series samples, based on the MCS^a

Sample	Particle Size and Shape	Density	Flowability	Tableting Performance	Compact Mechanical Properties	IPP
L1	8.91	8.70	3.76	0.00	0.00	5.16
L2	9.08	8.64	0.00	0.00	0.00	4.87
L3	9.17	8.62	4.71	0.00	0.00	5.33
L4	8.82	8.70	3.69	0.00	0.00	5.12
L5	8.91	8.70	3.75	0.00	0.00	5.16
L7	9.15	8.64	3.43	0.00	0.00	5.21
L8	9.22	8.62	5.46	0.00	0.00	5.42
L9	8.92	8.62	0.00	0.00	0.00	4.81

^aThe results exhibited are based on the experimentally obtained results (Table 14).

The investigated samples exhibited a narrow particle size distribution and regular shape, depicted in the high *Particle Size and Shape* incidence factor values, close to 10 (8.91–9.17). Additionally, these MPSs exhibited high *Density* incidence factor values (8.62–8.70). *Flowability* within the MCS framework is evaluated only based on angle of repose measurements. In the case of L-series samples, angle of repose was high, indicating unfavorable flow characteristics, as opposed to the flow rate, Carr index and Hausner ratio results. Therefore, the samples' exhibited *Flowability* incidence factor values generally lower than 5 (i.e., the limit value for acceptable properties), indicating unfavorable flowability (*Flowability* incidence factor values lower than 5.46). The L-series compact hardness was lower than 10 N and the preparation of compacts with a solid fraction of approximately 0.85 was not feasible. Due to challenging compression and low compact hardness, *Tableting Performance* and *Compact Mechanical Properties* incidence factor values were equal to 0 (Table 17 and Fig. 30).

The differences between radar charts as well as IPP values were rather low and reflected in the angle of repose and particle size and shape differences, as shown in Table 17 and Fig. 30. This indicated that the investigated MPSs exhibited rather comparable properties in spite of the formulation composition differences. All of the MPSs exhibited IPP values higher than 5, which is considered a limit value for acceptable properties and indicates good processability. The IPP values of the samples L7 and L8, containing SDX as a coating agent, were somewhat higher in comparison to the remaining L-series samples' IPPs. It may be observed that conclusions based on the MCS framework were in accordance with the SeDeM Expert System outcomes as well as the thorough characterization results, indicating that L-series samples containing SDX exhibited favorable properties and processability.

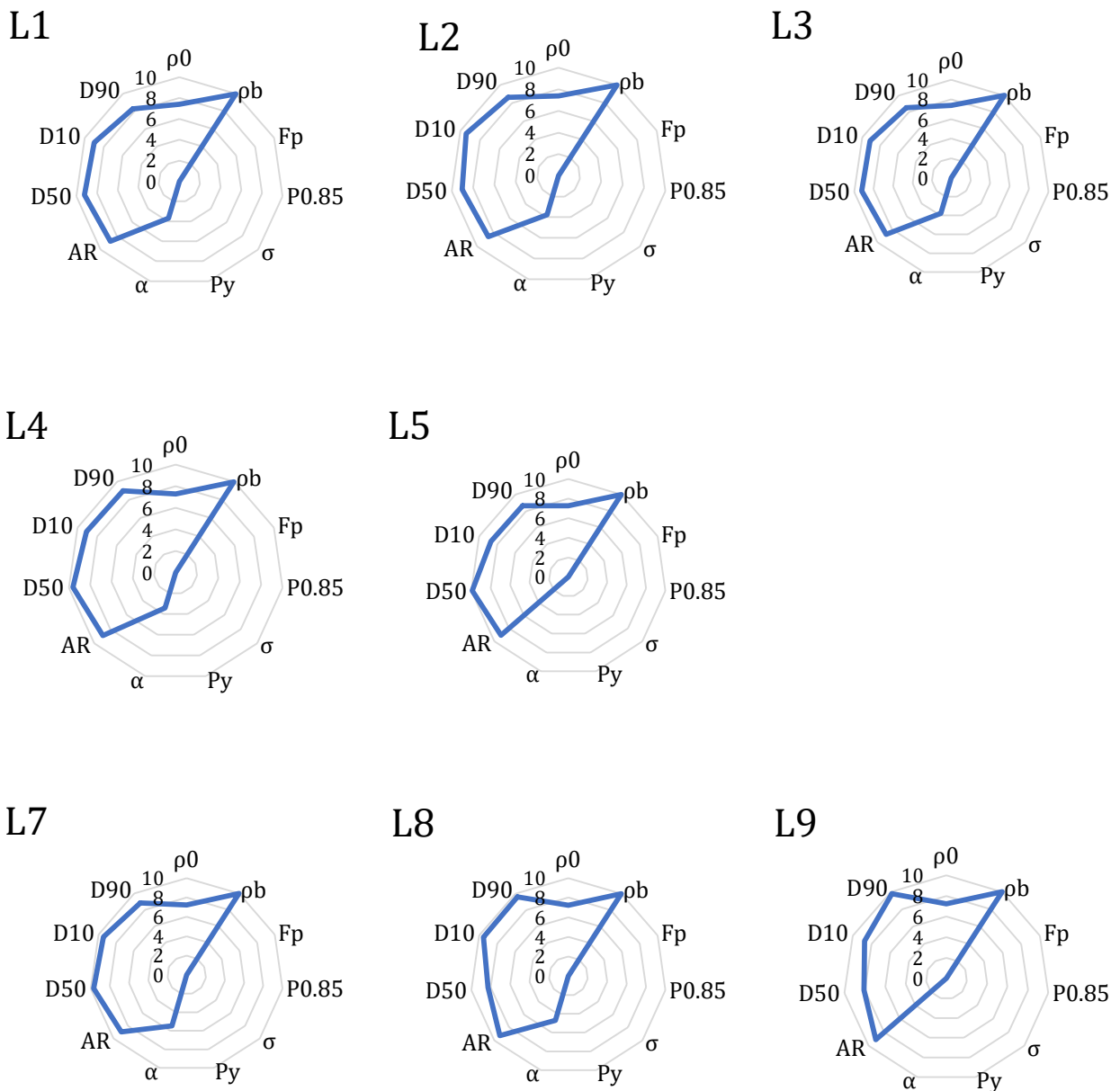


Fig. 30. Radar charts of the investigated L-series samples, based on the MCS methodology

4.3. Multiparticulate systems obtained by selective laser sintering

4.3.1. Multiparticulate system preparation

4.3.1.1. Starting powder blends' density and flowability

Prior to SLS printing, the prepared mixtures were characterized in terms of flowability, i.e., Carr index and Hausner ratio, since low powder flow is linked with printing process difficulties and impaired printed object characteristics, e.g., uneven surface morphology and low hardness (Trenfield et al., 2022). The obtained results are presented in Table 18. The investigated mixtures' Carr index values were in the range 17.0-23.6%, i.e., fair to passable flowability, according to criteria described in the European Pharmacopoeia. These results indicated that the obtained mixtures were suitable for SLS printing and would be evenly distributed by the roller into the printing chamber. It was observed that the flowability of powder mixtures prepared with IBU was somewhat favorable to mixtures containing CAF.

Table 18. The starting powder mixtures' density and flowability^a

Powder blend ^b	ρ_b (g/ml)	ρ_t (g/ml)	CI (%)	HR
CAF_PEO-L (S1-S2)	0.42 (0.01)	0.53 (0.00)	20.2 (1.6)	1.25 (0.02)
CAF_EC (S3-S4)	0.39 (0.00)	0.49 (0.00)	20.4 (0.4)	1.26 (0.01)
CAF_MA-EA (S5-S6)	0.41 (0.02)	0.54 (0.02)	23.6 (1.0)	1.31 (0.02)
IBU_PEO-L (S7-S8)	0.43 (0.00)	0.52 (0.01)	17.9 (0.0)	1.22 (0.00)
IBU_EC (S9-S10)	0.40 (0.01)	0.48 (0.01)	17.0 (1.3)	1.21 (0.02)
IBU_MA-EA (S11-S12)	0.38 (0.00)	0.48 (0.01)	19.4 (1.4)	1.24 (0.02)

^aThe results are expressed as the average value and standard deviation (in brackets).

^bAll powder blends contained 3% Candurin Gold Sheen.

4.3.1.2. Printing process

The application of SLS printing in dosage form, particularly MPS preparation is scarce and the literature available is limited, to the author's best knowledge. The research reported by Awad et al. (2019) represents the unique example of drug-loaded miniprintlet preparation by SLS printing. Therefore, the results of the present study were compared with the results reported by Awad et al. (2019). Additionally, only a small number of excipients was described as suitable for the SLS process and polymer selection in the present study was based on the literature data (Fina et al., 2018a; Fina et al., 2018b).

In the present research, MPSs were fabricated by SLS printing in two particle diameters: 1 and 2 mm. One batch contained 350 objects, in the case of 1 mm particles, whereas 130 objects were printed in the case of the 2 mm-series. The fabrication process lasted approximately 5 and 17 minutes for 1- and 2-mm samples, respectively. MPS fabrication was feasible using mixtures containing different polymer matrices, namely PEO-L, EC and MA-EA. The printing temperatures used in the printing process for PEO-L (i.e., 35 °C and 50 °C, for chamber and surface temperature, respectively) were comparable to the temperatures used for SLS printing of dosage forms containing PEO-L (Fina et al., 2018a; Trenfield et al., 2020). With regards to mixtures containing EC and MA-EA, the printing temperatures used (i.e., EC: 80 °C and 100 °C and MA-EA: 60 °C and 80 °C, for chamber and surface temperature, respectively) were somewhat lower in comparison with the temperatures used by other research groups (Awad et al., 2019; Fina et al., 2018a). Lower temperatures employed in the fabrication process

present a benefit, since high local temperature may cause model drug degradation and presents one of the drawbacks regarding SLS application in dosage form fabrication (Vithani et al., 2019).

4.3.2. Multiparticulate system characterization

4.3.2.1. Solid state characterization

Diffuse reflectance infrared Fourier transform spectra

Diffuse reflectance infrared Fourier transform (DRIFT) spectra of the starting materials and selected S-series MPSs are presented in Fig. 31.

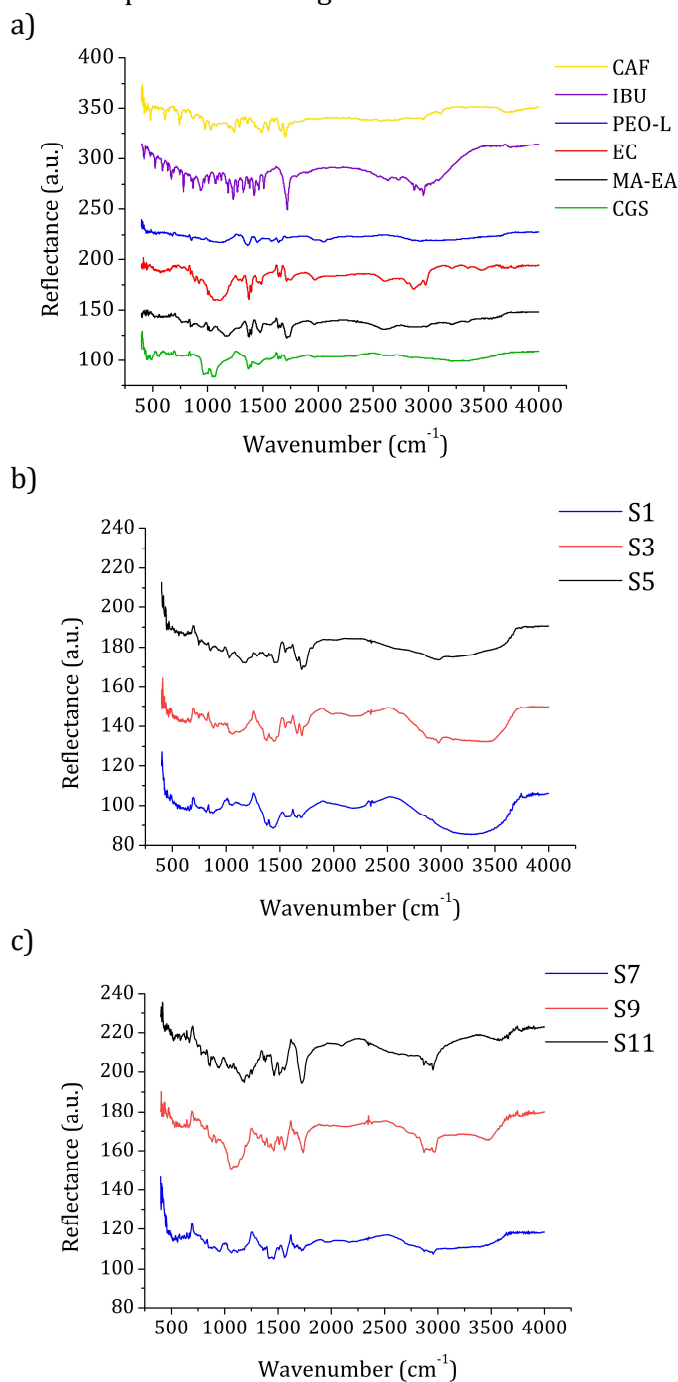


Fig. 31. DRIFT spectra of the investigated samples: a) starting materials, b) S1, S3 and S5 samples, c) S7, S9 and S11 samples

In the case of CAF and the investigated MPSs containing CAF (S1, S3 and S5), characteristic diffraction peaks at 853, 1030, 1125 cm^{-1} were observed, attributed to the C-C bond stretching of caffeine (Fig. 31a–31b). Additionally, the peak at 1419 cm^{-1} was visible due to the stretching vibration of the C=C bond, the bending vibration of the C-H bonds and stretching vibration region of the C=N bond in the structure of the CAF structure (Silverstein et al., 1991). The diffraction peak observed at 1596 cm^{-1} was attributed to the stretching vibration region of C=N bond of caffeine (Paradkar and Irudayaraj, 2002). The stretching vibration of carbonyl groups ($>\text{C}=\text{O}$), the C=C bond, and C=N bond of caffeine resulted in major peaks at 1659 and 1705 cm^{-1} , which were also visible in the case of CAF and investigated MPSs containing CAF. In the case of samples S7, S9 and S11, containing IBU, the diffraction peaks attributed to carbonyl species, typically in the range 1648–1783 cm^{-1} , were visible, as well as the C–H stretching bands in the region 2900–3100 cm^{-1} , corresponding to IBU DRIFT spectra (Fig. 31a, 31c). In the IBU spectrum, strong band at 1720 cm^{-1} was observed, attributed to the carboxylic acid group in the IBU structure (Horcajada et al., 2006). In the case of S-series samples, the bands and diffraction peaks characteristic of CAF and IBU were visible, but diminished in intensity.

Apart from the model drug incorporated, characteristic diffraction peaks of the excipients were observed in the obtained MPS samples' DRIFT spectra. Samples S3 and S8, containing EC, exhibited a distinct peak at 3464 cm^{-1} , corresponding to the hydroxylic groups present in the EC structure and intra- and intermolecular hydrogen bonding (Ravindra et al., 1999). The asymmetric peaks visible in the region 2970–2870 cm^{-1} may be attributed to CH-stretching, while the peak at 1375 cm^{-1} to bending caused by the methyl group (CH_3). The small peak near 1450 cm^{-1} is present due to methylene group (CH_2) bending (Lambert et al., 1998). In the case of MA-EA-based samples S5 and S11, the visible peak at 3497 cm^{-1} corresponded to the OH-stretch of MA-EA. With regards Candurin Gold Sheen, no characteristic diffraction peaks within the range 4000–1400 cm^{-1} were observed, but a prominent peak at 1000 cm^{-1} was visible, as well in the case of the examined S-series samples. DRIFT spectra indicated that no interaction occurred between the model drugs incorporated and excipients, in the case of prepared MPS samples.

X-ray powder diffractograms

X-ray powder diffractograms of the starting materials and the selected S-series samples are presented in Fig. 32. In the case of CAF and IBU diffractograms, characteristic diffraction peaks were observed, indicating crystalline structure (Edwards et al., 1997; Mallick et al., 2008) (Fig. 32a). Diffraction peaks corresponding to CAF were visible in the case of samples S1, S3 and S5, while peaks corresponding to the IBU diffractogram were identified in the case of S7, S9 and S11 (Fig. 32b–32c). These peaks were diminished in intensity, indicating reduced model drug crystallinity in the S-series samples. MPSs containing PEO-L (samples S1 and S7) exhibited distinct and narrow peaks at 2θ 19.3 and 23.4°, corresponding to the polymer crystalline phase.

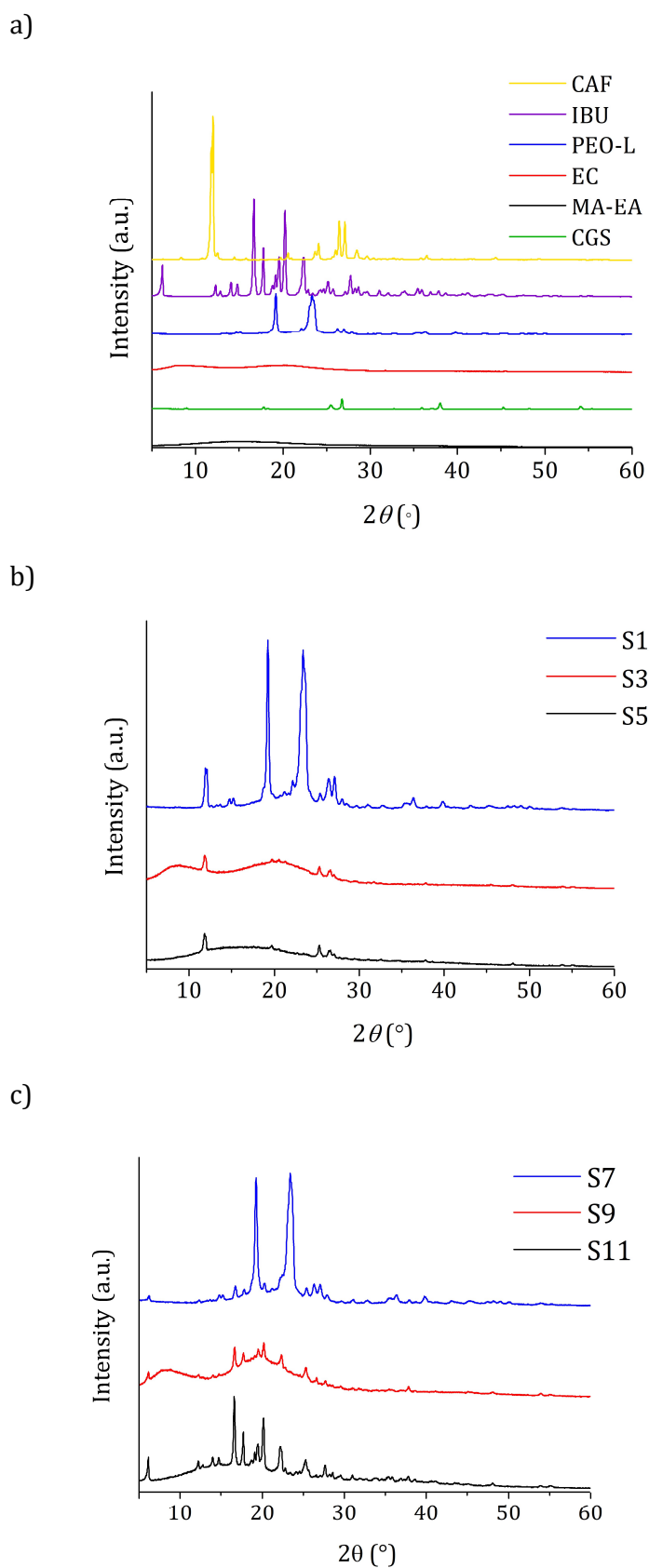


Fig. 32. XRPD spectra of the investigated samples: a) starting materials, b) samples S1, S3 and S5, c) samples S7, S9 and S11

4.3.2.2. Multiparticulate sample surface morphology

Particle surface morphology was analyzed using the micrographs obtained by trinocular microscopy and presented in Fig. 33. Due to better insight into particle surface morphology, 2 mm-series samples were selected as the representative MPSs. All of the samples were yellow due to the incorporation of CGS pigment. The prepared MPSs exhibited different surface appearance and roughness, depending on the model drug and polymer type incorporated. MPSs prepared with PEO-L and MA-EA (S2, S6, S8 and S12 samples) exhibited a more regular shape and smoother surface. MPS samples S4 and S10, containing EC, exhibited an irregular shape and prominent surface roughness. This may be attributed to a difference in particle size distribution of excipients. The median particle size of EC is 313 μm (Dow, 2016), while in the case of PEO-L it is around 200 μm (Zhang et al., 2016). With regards to MA-EA, the manufacturer states that at least 95% of particles are smaller than 25 μm (Evonik, 2007), while Sauer et al. (2007) reported that its median particle size is lower than 45 μm . Fine particles were found as favorable for SLS printing (Awad et al., 2020), so it may be presumed that MA-EA represents a promising excipient for SLS printing and obtaining dosage forms with smooth surface. Additionally, MPS containing CAF exhibited smoother particle surface morphology in comparison to corresponding IBU samples. This may be attributed to a lower IBU melting temperature, which may have resulted in rough particle surface morphology.

Surface morphology of miniprintlets prepared by Awad et al. (2019) was also polymer-dependent, i.e. polyethylene glycol-polyvinyl alcohol graft copolymer-based samples exhibited more prominent surface roughness in comparison to EC-based samples. Fina et al. (2018a) prepared printlets using the same polymers as in the present study (PEO-L, EC, MA-EA). The obtained objects exhibited smooth surface. However, the object imaging was performed under smaller magnification (printlet dimensions: 10 mm in diameter, 3.6 mm in height). Since the same SLS printer was used in the present research as well as in the case of literature data (Awad et al., 2019; Fina et al., 2018a), the obtained object surface morphology differences may be attributed to the differences in particle size distribution and sieves used (aperture size 350 μm and 180 μm , in the case of the present research and literature data, respectively). It may be presumed that fine particles provide enhanced powder sintering and smoother object surface morphology.

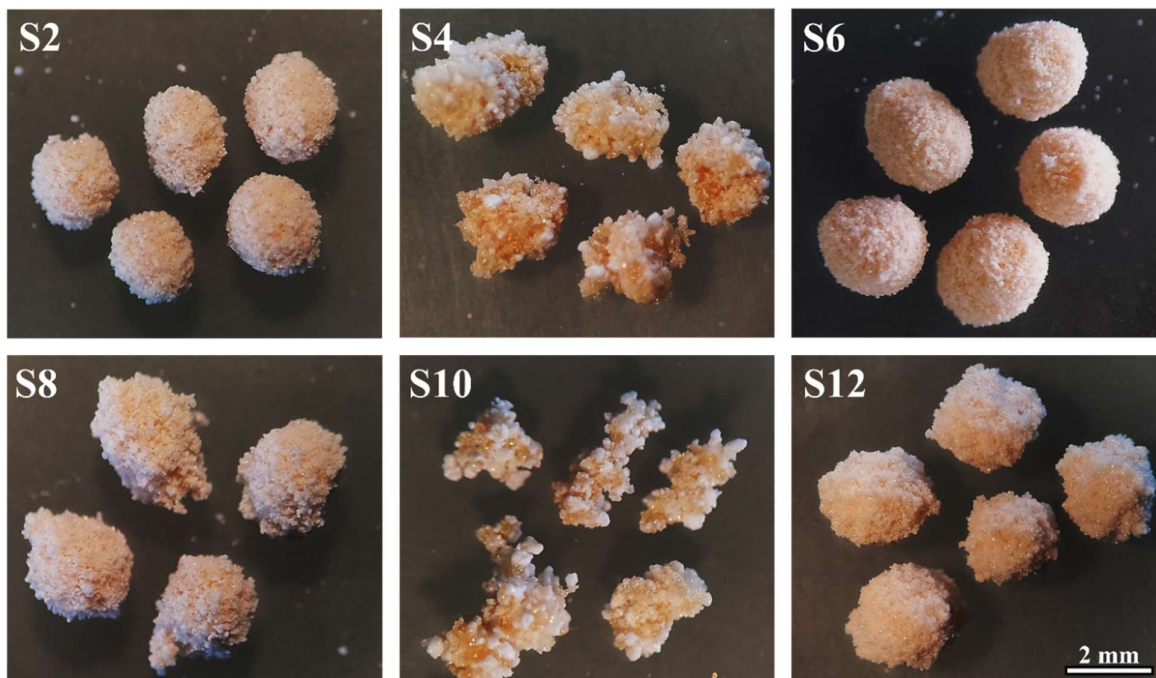


Fig. 33. The obtained micrographs of the 2-mm-diameter samples

4.3.2.3. Particle size and shape

In spite of their small size, the MPS samples were successfully fabricated. The particle size diameters, measured by polarized light microscopy, ranged from 922.1 to 1261.0 μm and 1940.9 to 2168.2 μm , for samples with 1- and 2 mm-diameter, respectively (Table 19). The obtained results were uniform and comparable to the object's design size. The absolute diameter difference values, calculated from the average values between the designed and obtained MPS diameter, ranged from 7.1 (S9) to 26.1% (S3) and 3.0 (S2) to 8.4% (S4), for the 1- and 2-mm diameter series, respectively. The particle size of 1 mm-diameter series MPS was found lower than the object imported as a .stl file, regardless of the sample composition. It may be postulated that these MPS were more prone to crumbling and disintegrated during storage. MPSs in the 2-mm diameter series exhibited somewhat lower particle diameter deviation in comparison to 1-mm series. This indicated that the printing process is more precise for larger object fabrication. In the case of research conducted by Awad et al. (2019), miniprintlets' size was measured by digital caliper. Sample diameter varied 1.0–14.0% and 0.5–1.5%, for 1 and 2-mm diameter series, respectively. The higher variation MPSs with 1-mm diameter, observed in the present research was in accordance with the literature data (Awad et al., 2019).

The fabricated MPSs exhibited aspect ratio values ranging from 0.71 (sample S9) to 0.86 (sample S7), presented in Table 19. MPSs containing EC exhibited somewhat lower aspect ratio values, indicating an irregular shape, which was also observed in the relevant micrographs (Fig. 33). The highest aspect ratio, indicating the most regular shape, was obtained in the case of samples containing MA-EU as a matrix-forming polymer, which was also observed in the micrographs. In spite of the spherical object design, the obtained shape of the S-series MPSs was somewhat irregular (aspect ratio around 0.7). In similar research, Awad et al. (2019) fabricated 1- and 2-mm diameter MPSs, using SLS and reported that the obtained particles were sufficiently round. The MPSs were depicted in the SEM micrographs, but shape-describing parameters were not reported. However, Awad et al. (2019) used a sieve with 180 μm -aperture size, while a 350 μm sieve was used in the present research, indicating potential differences in the starting powder mixture particle size distribution, which may have impacted the obtained MPS characteristics. The chamber and printing temperature used in the work by Awad et al. (2019) were somewhat higher in comparison to this research. It may be presumed that higher temperatures contributed to powder sintering and particle binding, which resulted in more regular MPS shape.

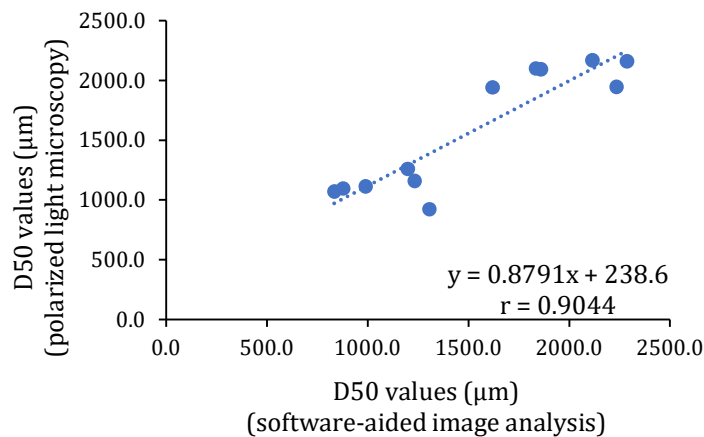
Apart from the measurements using polarized light microscopy, particle size and shape measurements were performed using software-aided image analysis and dynamic image processing (Table 19). The measurements obtained by polarized light microscopy were used as a reference due to the higher accuracy and lack of agitation and mechanical stress, which may damage MPSs.

Table 19. Particle size parameters of the S-series samples obtained using different methods^a

Sample	Polarized light microscopy		Software-aided image analysis		Dynamic image processing		
	D50 (μm)	AR	D50	AR	D50	AR	Span
S1	1097.62 (174.2)	0.85 (0.08)	877.4 (422.8)	0.60 (0.16)	527.6	0.70 (0.11)	0.95
S2	1941.0 (172.6)	0.85 (0.08)	1619.7 (854.8)	0.68 (0.15)	777.6	0.68 (0.12)	1.88
S3	1261.0 (229.5)	0.76 (0.13)	1199.4 (567.2)	0.69 (0.16)	886.6	0.70 (0.10)	0.97
S4	2168.2 (121.2)	0.82 (0.10)	2115.5 (1019.6)	0.68 (0.15)	1307.4	0.73 (0.12)	1.40
S5	922.1 (120.5)	0.83 (0.08)	1306.9 (497.6)	0.68 (0.17)	755.3	0.72 (0.12)	1.28
S6	2159.8 (76.2)	0.86 (0.07)	2287.6 (1037.0)	0.72 (0.14)	1542.2	0.74 (0.1)	1.37
S7	1113.5 (147.5)	0.86 (0.10)	989.7 (476.1)	0.62 (0.17)	735.7	0.86 (0.06)	0.81
S8	2100.8 (112.8)	0.80 (0.12)	1834.5 (938.5)	0.65 (0.15)	1015.3	0.65 (0.15)	2.01
S9	1070.8 (238.1)	0.71 (0.12)	834.3 (405.6)	0.61 (0.17)	887.1	0.67 (0.11)	0.75
S10	1947.2 (124.4)	0.76 (0.16)	2235.2 (1041.8)	0.67 (0.14)	1117.5	0.69 (0.11)	1.04
S11	1158.7 (266.3)	0.86 (0.10)	1234.0 (383.8)	0.73 (0.14)	572.6	0.76 (0.1)	1.42
S12	2093.1 (142.8)	0.82 (0.11)	1860.2 (922.5)	0.71 (0.15)	1128.4	0.70 (0.11)	1.60

^aThe results are expressed as the average value and standard deviation (in brackets).

A high positive linear correlation ($r = 0.9044$) was found between the D50 values obtained by polarized light microscopy and software-aided image analysis (Fig. 34), indicating that image analysis may be used as a MPS particle size assessment method. However, the performed image analysis results exhibited a rather high standard deviation (up to 50% of the average value), which may be attributed to imaging conditions (camera performance, brightness, MPS shadow, MPS distribution on the surface). This emphasizes the importance of proper imaging technique for acquiring high-quality images, which are necessary for accurate particle size and shape evaluation.

**Fig. 34.** Linear correlation between D50 values, obtained by polarized light microscopy and software-aided image analysis

D50 values obtained by dynamic image processing exhibited a moderate positive linear correlation with D50 results obtained by polarized light microscopy as well as software-aided image analysis ($r = 0.7828$ and $r = 0.8349$, respectively). With regards to the particle shape, aspect ratio values obtained by dynamic image processing and polarized light microscopy exhibited moderate linear correlation (0.5488). A poor correlation was found between aspect ratio values obtained by software-aided image analysis and polarized light microscopy ($r = 0.2627$) and, particularly, aspect ratio values obtained by software-aided image analysis and dynamic image processing ($r = 0.0387$).

Fraction of fine particles (Table 20) was used as an indicator of the MPS crumbling tendency, which may affect sample processability. It was primarily impacted by the polymer incorporated: in the case of samples S3-S4 and S9-S10, containing EC, the fraction of fine particles was low (3.6–18.5%), while MA-EA-based MPSs exhibited the highest fraction of fine particles (19.8–27.3%). Additionally, MPS size was also relevant since a higher fraction of fine particles was found in the case of 1-mm MPSs.

Table 20. S-series samples characteristics^a

Sample / Characteristic	Pf (%)	drug content (mg) ^b	ρ_0 (g/ml)	ρ_b (g/ml)	ρ_t (g/ml)	CI (%)	HR	α (°)	Ie	MC (%)	σ (MPa)
S1	13.9	8.03 (0.05)	1.35 (0.00)	0.31 (0.01)	0.35 (0.01)	11.2 (3.3)	1.13 (0.04)	33.0 (1.7)	0.36 (0.12)	0.97	NA ^c
S2	28.5	7.62 (0.13)	1.34 (0.00)	0.26 (0.01)	0.28 (0.01)	6.8 (0.4)	1.07 (0.00)	28.0 (1.7)	0.26 (0.02)	1.00	NA ^c
S3	6.6	8.77 (0.04)	1.21 (0.00)	0.34 (0.02)	0.36 (0.02)	3.9 (1.0)	1.04 (0.01)	28.4 (3.9)	0.11 (0.02)	0.97	1.12 (0.07)
S4	3.9	8.68 (0.02)	1.22 (0.01)	0.27 (0.02)	0.28 (0.02)	5.9 (1.9)	1.06 (0.03)	29.9 (2.2)	0.21 (0.09)	0.96	1.12 (0.11)
S5	19.8	8.94 (0.06)	1.36 (0.01)	0.23 (0.02)	0.25 (0.01)	8.0 (1.4)	1.09 (0.02)	27.4 (1.4)	0.36 (0.08)	3.06	3.17 (0.21)
S6	18.9	8.87 (0.19)	1.38 (0.01)	0.20 (0.01)	0.21 (0.01)	4.6 (1.2)	1.05 (0.01)	29.3 (1.8)	0.23 (0.06)	2.18	2.87 (0.15)
S7	9.5	7.17 (0.04)	1.29 (0.00)	0.30 (0.02)	0.32 (0.02)	6.3 (0.1)	1.07 (0.00)	31.5 (1.2)	0.21 (0.01)	2.03	NA ^c
S8	6.7	6.93 (0.01)	1.31 (0.01)	0.25 (0.02)	0.26 (0.02)	4.1 (0.4)	1.04 (0.00)	30.8 (3.3)	0.17 (0.03)	2.09	NA ^c
S9	3.6	7.40 (0.01)	1.19 (0.00)	0.31 (0.02)	0.35 (0.02)	9.8 (2.1)	1.11 (0.03)	32.6 (2.3)	0.31 (0.07)	1.20	2.91 (0.14)
S10	2.9	7.09 (0.06)	1.19 (0.00)	0.27 (0.02)	0.29 (0.02)	7.1 (2.2)	1.08 (0.03)	33.4 (5.5)	0.28 (0.11)	0.96	1.91 (0.24)
S11	27.3	10.4 (0.10)	1.23 (0.01)	0.27 (0.01)	0.30 (0.01)	12.2 (1.9)	1.14 (0.03)	33.3 (3.2)	0.46 (0.09)	5.11	2.23 (0.10)
S12	12.2	9.74 (0.10)	1.30 (0.01)	0.24 (0.01)	0.25 (0.01)	3.4 (0.3)	1.03 (0.00)	26.9 (4.7)	0.14 (0.01)	3.86	2.67 (0.14)

^aThe results are expressed as the average value and standard deviation (in brackets).

^bThe drug content is expressed as the drug amount (mg) in 100 mg of the S-series sample.

^cNA - the prepared compacts exhibited low hardness, not detected by the measuring device.

4.3.2.4. Amount of drug incorporated

The incorporated model drugs exhibited no interaction with the excipients in the MPS composition since characteristic model drug peaks were observed in the obtained DRIFT spectra (Fig. 31). The drug content measured in the samples was generally lower than theoretical: 7.62–8.94 and 6.93–10.4 mg/100 mg of the S-series samples, corresponding to 76.2–89.4% and 69.3–103.9%, for CAF and IBU samples, respectively (Table 20). The decrease

in drug content may be subjected to blend segregation and relative density differences between model drugs and polymers incorporated.

4.3.2.5. True density

True density of the S-series MPSs was low, ranging from 1.19 to 1.38 g/ml, as presented in Table 20. It was affected by polymer type and model drug incorporated ($p = 0.005$ and $p = 0.019$, for polymer type and model drug impact, respectively). When the polymer effect was analyzed, it was evident that samples containing EC exhibited a notable lower true density in comparison to MPSs containing PEO-L and MA-EA. Low true density may be attributed to irregular shape, observed in micrographs and less notable densification of these samples. Regarding model drug effects on true density, MPSs containing CAF exhibited higher true density than samples with IBU. It was reported in the literature that fabricated MPSs exhibited true density values lower than MPSs obtained by conventionally used methods, such as wet granulation (dos Santos Fonseca et al., 2020; Elsergany et al., 2020; Han et al., 2019). Fina et al. (2017) also reported low density and porous structure of SLS-printed tablets.

4.3.2.6. Flowability

The prepared MPSs exhibited bulk density ranging from 0.20 to 0.33 g/ml, while tapped density was in the range of 0.21–0.35 g/ml (Table 20). The obtained values were very low, in comparison to the MPSs prepared by conventional methods, such as wet granulation, presumably due to the low true density and high porosity of the fabricated MPSs. Additionally, the obtained bulk density was lower than the bulk density of the corresponding powder mixtures used for SLS printing (Table 20). These results suggest that SLS fabrication represents a suitable technology for obtaining highly porous objects, such as orodispersible printlets, reported by Allahham et al. (2020). S-series sample bulk density was impacted by model drug, polymer incorporated and MPS size. It was observed that MPSs with 2-mm diameter particles exhibited lower bulk density.

The measured bulk and tapped density results were used for Carr index and Hausner ratio calculations and flowability assessment. The majority of the MPSs exhibited excellent and good flowability (Carr index lower than 10%). A small difference between bulk and tapped density was caused by high MPS porosity and a spherical shape. Good flowability represents a precondition for successful processing of the samples, i.e., MPSs weighing and filling into capsules/sachets. The obtained Carr index was associated with MPS particle size: 2-mm diameter series samples exhibited lower Carr index values and favorable flowability compared to 1-mm diameter series samples. When compared to the starting powder mixtures, the obtained MPS samples exhibited lower Carr index, i.e., improved flowability. The angle of repose results were in accordance with the estimated Carr index and Hausner ratio values.

4.3.2.7. Moisture content

The fabricated MPS moisture content was in the range of 0.96 to 5.11% and it was impacted by the polymer type ($p = 0.003$). Samples S5-S6 and S11-S12, containing MA-EA, exhibited high moisture content, particularly in the case of 2-mm diameter series samples. MPSs containing EC, regardless of the particle size, exhibited low moisture content (lower than 1%). This result complied with rather high printing temperatures for EC samples' fabrication, i.e., 80 °C and 100 °C.

4.3.2.8. Compression behavior

In order to evaluate the compression behavior of S-series samples, compacts were prepared under compression pressure of 86.7 and 173.5 MPa, corresponding to a compression load of 250 and 500 kg, respectively. Compacts prepared with MPSs containing PEO-L exhibited poor mechanical properties, so they were excluded from the characterization. The obtained compression-related properties are shown in Fig 35.

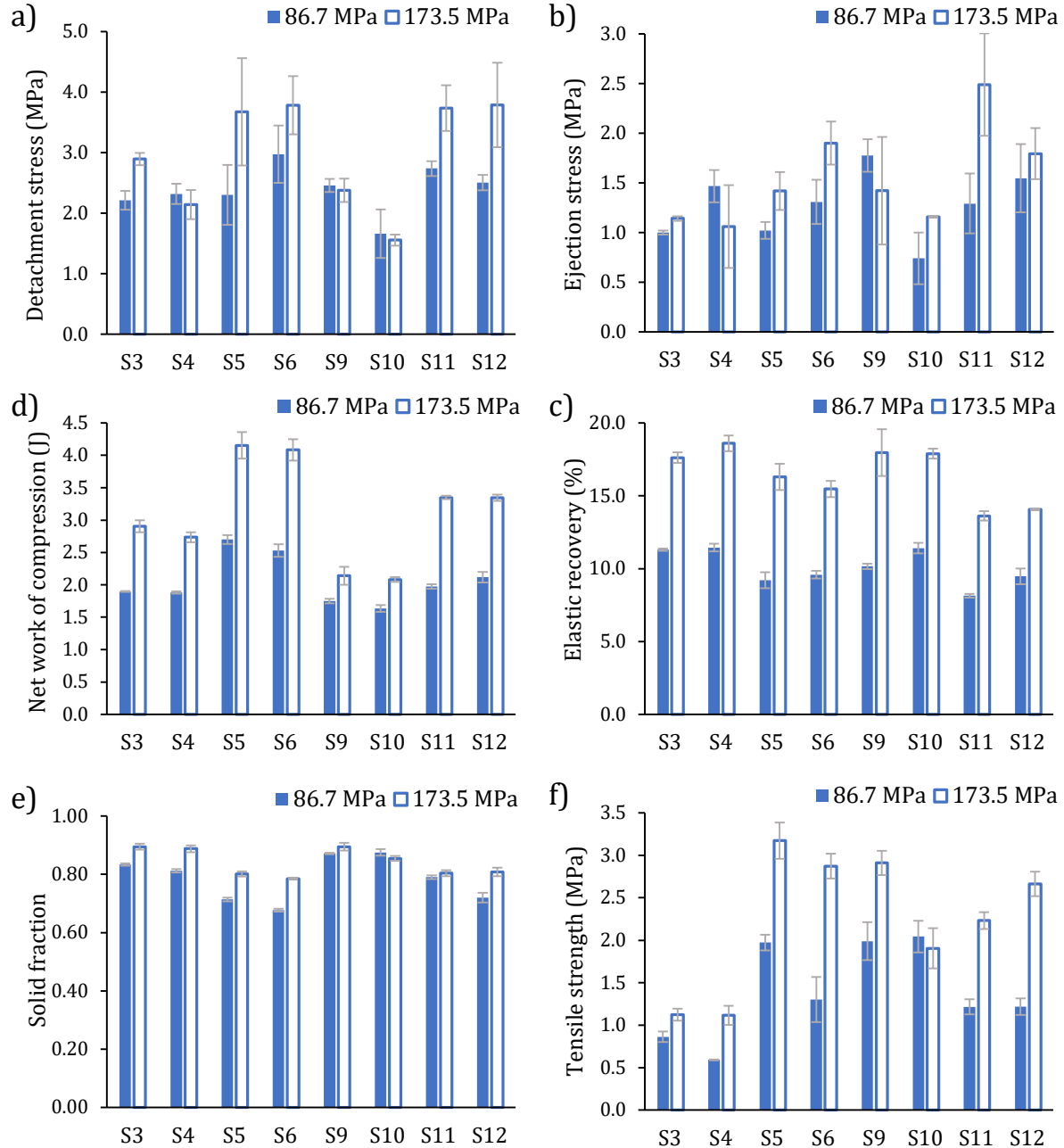


Fig. 35. Compression-related properties of the S-series samples: a) detachment stress, b) ejection stress, c) net work of compression, d) elastic recovery, e) solid fraction, f) tensile strength

The obtained detachment stress values were lower than 4 MPa, indicating that the prepared samples did not stick to punch and die and were easily detached, as presented in Fig. 35a. The measured ejection stress values were lower than 3 MPa (Fig. 35b), which was

associated with low lamination and capping tendency in the literature (Pitt et al., 2015b). An increase in compression pressure led to higher detachment and ejection stress values, particularly in the case of samples containing MA-EA. MPS samples containing EC exhibited lower detachment stress values ($p = 0.006$), less affected by compression pressure increase.

The net work of compression was lower in the case of samples containing EC (S3–S4 and S9–S10), as shown in Fig. 35c, indicating a higher deformation tendency ($p < 0.001$). This was associated with a somewhat higher elastic recovery (Fig. 35d), which may be attributed to less prominent particle consolidation ($p < 0.001$). The model drug incorporated also influenced the net work of compression and elastic recovery to some extent ($p < 0.001$ and $p = 0.041$, for net work of compression and elastic recovery, respectively). MPSs prepared with IBU (S9–S12) exhibited lower net work of compression and somewhat lower elastic recovery (p). An increase in compression pressure resulted in higher net work of compression and elastic recovery.

The obtained solid fraction values are presented in Fig. 35e. Samples containing MA-EA exhibited lower compact solid fraction values and higher compressibility, i.e., capability to undergo volume reduction, in comparison to EC samples ($p = 0.0001$). MPSs containing EC exhibited higher compact solid fraction values and lower porosity. Additionally, the model drug incorporated also impacted the MPS compressibility to a certain extent and samples containing CAF exhibited favorable compressibility to samples prepared with IBU.

The measured tensile strength values ranged from 1.12 to 3.17 MPa, as presented in Fig. 35f. In the case of compacts prepared with PEO-L MPSs, compact hardness could not be measured, indicating that it was lower than 10 N, corresponding to the hardness tester limit of detection. Therefore, the tensile strength of MPS compacts containing PEO-L (S1–S2 and S7–S8) was considered lower than 0.35 MPa. Yang et al. (1996) described that different grades of PEO exhibited viscoelastic behavior and large axial expansion, leading to relatively low tensile strength compacts. Fina et al. (2018a) also reported low mechanical strength of SLS-printed tablets containing PEO, i.e., their hardness could not be detected. It may be postulated that PEO-L is not a favorable material for SLS printing, since fabricated MPSs tended to crumble, while an increase in printing temperature led to prominent powder sintering.

The compact tensile strength higher than 1.7 MPa is generally considered acceptable for further processing, such as packing, transportation and handling by the patient (Pitt and Heasley, 2013). The majority of compacts prepared with MPSs containing either EC or MA-EA exhibited acceptable tensile strength. Samples S3 and S4 were the exceptions, with tensile strength values lower than 2 MPa, even at higher compression pressure. Compacts prepared with MPSs containing MA-EA exhibited higher tensile strength values. Additionally, in the case of these samples, a higher tensile strength increase was observed when higher compression pressure was applied, indicating favorable tabletability. This was associated with higher net work of compression (Fig. 35c), representing the energy used for inter-particle bond formation, as well as somewhat lower compact relaxation, as reflected in the elastic recovery results (Fig. 35d).

Samples with a 1-mm particle diameter generally exhibited higher tensile strength values in comparison to 2-mm diameter series samples. This was accompanied by higher Carr index values and higher cohesion properties. It may be attributed to the higher consolidation tendency of smaller particles. The incorporated model drug influenced compact tensile strength, together with polymer type. In the case of samples with EC, compacted CAF samples (S3 and S4) exhibited lower tensile strength than compacts containing IBU (S9 and S10), while in the case of samples containing MA-EA, the trend was the opposite.

4.3.3. Mathematical approach-based characterization

4.3.3.1. SeDeM Expert System

In the case of S-series samples, SeDeM Expert System analysis was based on ten parameters, describing density, flowability, compression, stability and particle size. Aspect ratio, obtained based on the polarized light microscopy results, was added for particle shape assessment, whereas homogeneity index and flow rate were excluded, due to low sample yield, insufficient for sieve analysis and flow rate measurements. The obtained incidence factor values are presented in Table 21 and the corresponding radar charts in Fig. 36–38.

Table 21. Incidence factor and IPP values of the investigated S-series samples, based on the SeDeM Expert System^a

Sample	Density	Compression	Flowability	Stability	Particle Size	Particle shape	IPP
S1	3.30	2.50	7.72	7.23	9.03	7.05	5.29
S2	2.72	1.63	9.27	4.30	9.00	6.95	4.91
S3	3.52	3.04	9.59	8.68	9.03	5.22	5.83
S4	2.76	3.57	9.39	9.21	9.04	6.42	5.97
S5	2.39	5.39	9.12	6.04	6.94	6.67	5.89
S6	2.05	4.59	9.51	6.23	7.82	7.11	5.81
S7	3.06	1.43	8.82	8.10	7.97	7.25	5.14
S8	2.52	1.02	9.30	8.67	7.91	5.98	4.93
S9	3.30	5.51	8.05	9.28	8.80	4.13	6.14
S10	2.76	5.04	8.08	9.41	9.04	5.11	6.04
S11	2.85	6.24	7.50	4.53	4.89	7.19	5.60
S12	2.48	4.17	9.65	7.56	6.14	6.36	5.68

^aThe results exhibited are based on the experimentally obtained results (Table 20).

Density

The investigated S-series MPSs exhibited *Density* incidence factor values lower than 3.5, regardless of the sample composition (corresponding *Density* incidence factor values ranged from 2.05 to 3.52, as presented in Table 21). These results are linked to the high porosity and coarse surface of the obtained MPSs, as may be seen from the MPS micrographs (Fig. 33). It was observed that 1-mm diameter MPSs samples exhibited somewhat favorable density-related parameters compared to samples with 2 mm diameter particles. Polymer type and model drug did not notably affect MPS *Density* incidence factor values.

Compression

MPS exhibited notably different *Compression* incidence factor values, ranging from 1.02 to 6.24 (Table 21). Compression-related parameters were primarily influenced by the polymer type and MPSs containing MA-EA exhibited favorable compression-related parameters. Prominent difference between the obtained radius parameters was found, particularly in the case of tensile strength. MPSs containing PEO-L exhibited low compact hardness, which was not detectable by the hardness tester. High tensile strength was found in the case of compacts prepared from either EC or MA-EA samples. However, their *Compression* incidence factors were lower than 5 (i.e., poor compression-related behavior) due to unfavorable Carr index and inter-particle porosity. These results indicated that compact mechanical properties should be more notably emphasized within the SeDeM Expert System framework, by introducing the higher weight to the tensile strength radius parameter values. With regards to sample size, favorable compression-related parameters were observed in the case of 1 mm diameter S-series samples, which is attributed to tighter packing and favorable inter-particulate binding of smaller particles.

Flowability

The investigated S-series samples showed very high *Flowability* incidence factor values (7.50–9.65), indicating good flowability-related parameters, in spite of rather low density parameters (Table 21). Generally, 2-mm diameter MPS flowability was favorable to samples with 1-mm diameter particles.

Particle Size

The majority of S-series MPSs exhibited a low fraction of fine particles, indicating a low crumbling tendency (*Particle Size* incidence factors ranging from 4.30 to 9.41, as presented in Table 21). The polymer incorporated influenced the fraction of fine particles: samples containing EC exhibited a lower fraction of fine particles (3.6–18.5%) and a higher *Particle Size* incidence factor, while samples containing MA-EA exhibited the highest fraction of fine particles (19.8–27.3%), as shown in Table 20.

Stability

Stability incidence factor values of all of the investigated MPSs were high (4.89–9.97) (Table 21). Moisture content, as a stability-related parameter, was influenced by the model drug and polymer type. The highest *Stability* incidence factor values were found in the case of MPSs containing EC (S3-S4 and S9-S10), opposed to MA-EA samples (S5-S6 and S11-S12), which had low *Stability* incidence factor values. This was particularly prominent in the case of samples containing IBU.

Particle shape

The investigated S-series MPSs, generally, exhibited high aspect ratio (*Particle shape* incidence factor values ranging from 4.13 to 7.25, as presented in Table 21). Polymers incorporated in the formulation affected aspect ratio and samples containing MA-EA exhibited the highest aspect ratio, indicating a regular shape, while EC-based MPSs exhibited a less spherical and irregular shape.

Processability evaluation

S-series MPSs exhibited, generally, acceptable and comparable IPP values (4.91–6.14), shown in Table 21. The investigated formulation factors did not prominently impact the obtained IPP values, indicating sample processability. Samples with 2-mm particles' diameter exhibited somewhat higher IPP values in comparison to the 1-mm diameter series. MPSs containing PEO-L exhibited somewhat lower IPP values. The polymer effect was more visible in the case of IBU samples, where higher IPP values were calculated in the case of EC-based MPSs (S9 and S10), indicating the most favorable processability compared to the remaining samples. Apart from the IPP values' analysis, some differences were also detected in the radar chart surface areas (Fig. 36–38). Due to their high *Flowability* incidence factor and IPP values, S-series samples would be suitable for filling into capsules/sachets.

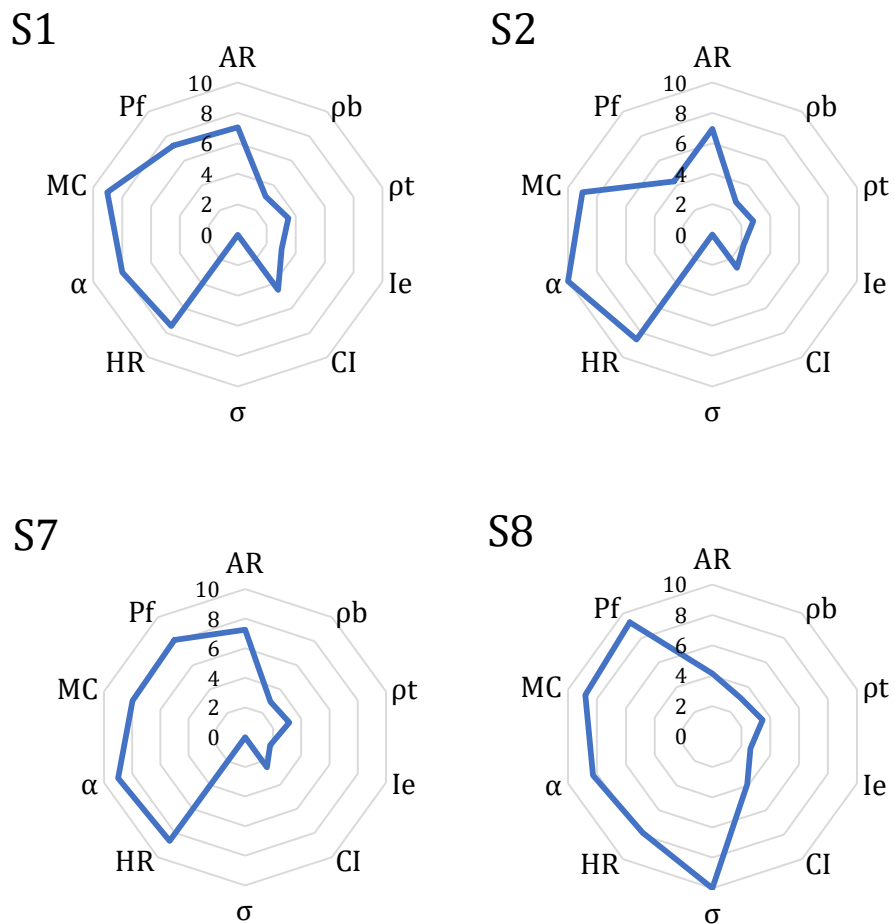
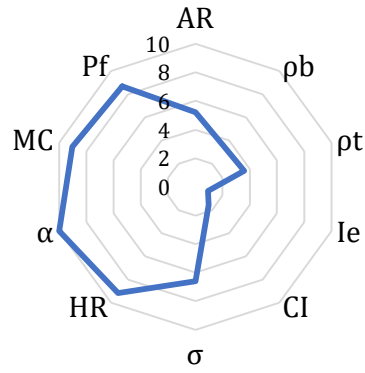
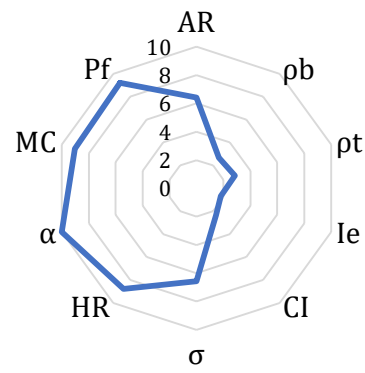


Fig. 36. Radar charts of the investigated S-series samples, based on the SeDeM Expert System: MPSs containing PEO-L

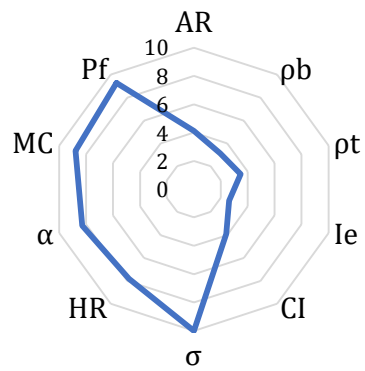
S3



S4



S9



S10

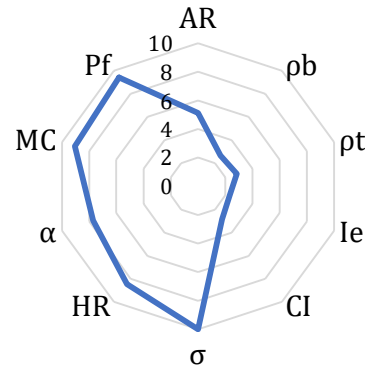


Fig. 37. Radar charts of the investigated S-series samples, based on the SeDeM Expert System: MPSs containing EC

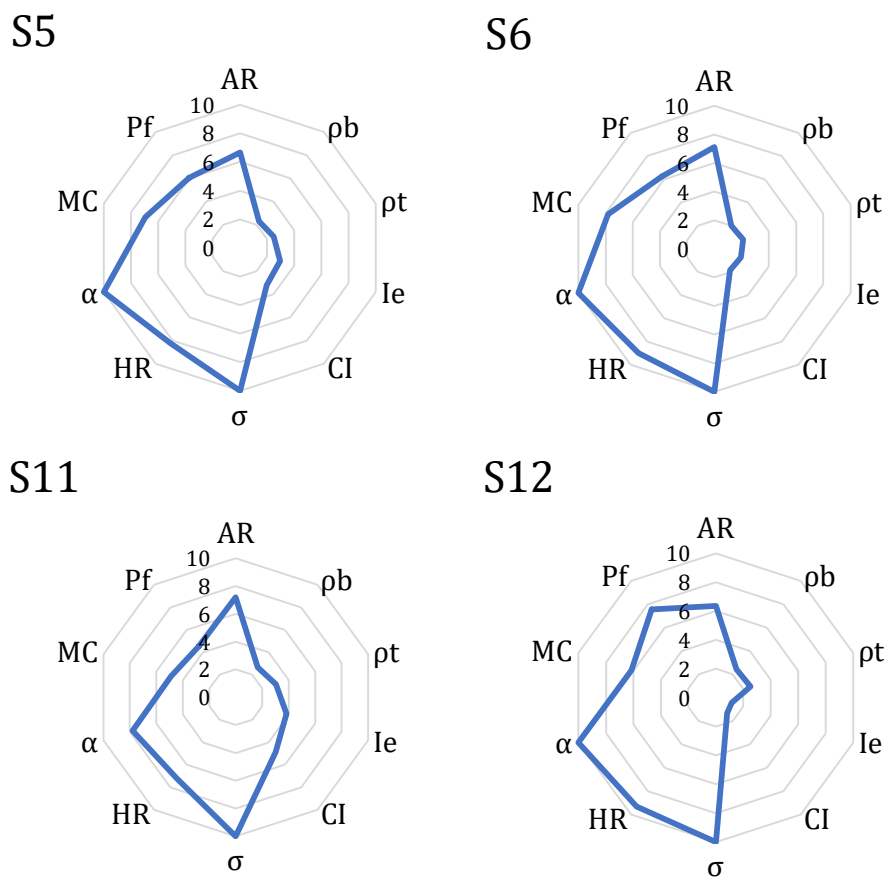


Fig. 38. Radar charts of the investigated S-series samples, based on the SeDeM Expert System: MPSs containing MA-EA

4.3.3.2. Manufacturability Classification System

S-series MPSs were characterized based on the MCS framework using nine parameters. The limit values for parameters describing particle size (D50, D10 and D90) were adjusted to MPS object design size, in order to standardize the obtained radius parameters. The obtained incidence parameter and IPP values of the investigated S-series samples are presented in Table 22, whereas radar charts are shown in Fig. 39–41.

Table 22. Incidence factor and IPP values of the investigated S-series samples, obtained based on the MCS^a

Sample	Particle Size and Shape	Density	Flowability	Tableting Performance	Compact Mechanical Properties	IPP
S1	5.57	7.06	5.00	0.00	0.00	4.60
S2	4.46	6.43	8.13	0.00	0.00	4.31
S3	7.81	6.76	7.88	6.86	5.07	7.17
S4	6.84	6.19	6.94	5.19	6.56	6.49
S5	6.13	5.99	8.50	4.38	10.00	6.60
S6	6.17	5.94	7.31	4.38	10.00	6.47
S7	7.13	6.69	5.94	0.00	0.00	5.32
S8	6.49	6.24	6.38	0.00	0.00	4.98
S9	8.08	6.40	5.25	10.00	10.00	7.82
S10	5.86	5.50	4.75	7.67	9.78	6.29
S11	5.40	6.21	4.81	0.22	10.00	5.45
S12	5.43	6.11	8.81	1.04	10.00	5.98

^aThe results exhibited are based on the experimentally obtained results (Table 20).

Particle Size and Shape

The investigated S-series MPSs exhibited acceptable *Particle Size and Shape* incidence factor values (4.46–8.08), indicating relatively regular shape and uniform particle size distribution (Table 22). MPSs with a 1-mm particle diameter exhibited favorable particle size and shape compared to 2-mm samples. In the case of MPSs containing MA-EA, the obtained *Particle Size and Shape* incidence factor values were comparable for both 1 mm- and 2 mm-samples, indicating a low impact of sample particle size.

Density

The obtained *Density* incidence factor values ranged from 5.50 to 7.06, indicating acceptable density-related parameters of the S-series samples (Table 22). MPSs containing CAF exhibited somewhat higher *Density* incidence factor values in comparison to samples containing IBU, indicating favorable properties. Comparably to particle size and shape, *Density* incidence factors of 1 mm samples were higher than those of corresponding 2-mm samples.

Flowability

Flowability of the investigated S-series samples was acceptable (*Flowability* incidence factor values 4.75–8.81, presented in Table 22). S2, S5 and S12 exhibited higher flow-related parameter values amongst the investigated samples. Favorable flowability of the 2-mm series samples was not reflected by the MCS-based *Flowability* incidence factor values.

Tableting Performance

The S-series samples' tableting performance differed notably, resulting in a broad range of incidence factor values was obtained (*Tableting Performance* incidence factor values 0–10.00, presented in Table 22). As previously discussed, compacts prepared with PEO-L samples exhibited low compact hardness and were associated with the incidence factor values equal to 0. In the case of MPSs containing EC, lower compression pressure was required for obtaining a compact with solid fraction of approximately 0.85, indicating acceptable tableting performance

(*Tableting Performance* incidence factor values 5.19–10.00). Compacts prepared with MPSs containing MA-EA exhibited a somewhat lower solid fraction, so the higher compression pressure was required to obtain the solid fraction of approximately 0.85, resulting in unacceptable tableting performance (*Tableting Performance* incidence factor values 0.22–4.38). Polymer type impacted the tableting performance more notably in the case of MPSs containing IBU, where EC samples exhibited favorable characteristics while MA-EA-based MPSs' characteristics were unacceptable.

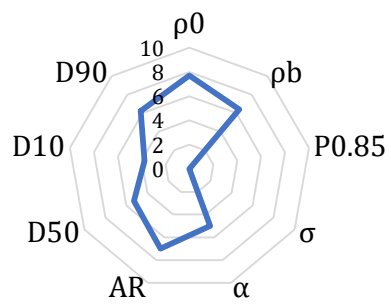
Compact Mechanical Properties

Comparably to tableting performance, high difference among S-series samples' *Compact Mechanical Properties* was found (*Compact Mechanical Properties* incidence factor values 0–10.00, presented in Table 22). Compacts prepared from MA-EA-based MPSs (S5–S6 and S11–S12 samples) exhibited compact tensile strength higher than 2.0 MPa (Fig. 35f) and the relevant incidence factor values of 10. In the case of MPSs containing EC, *Compact Mechanical Properties* incidence factor values higher than 5.0, indicating good mechanical properties. Model drug incorporated exhibited more notable impact in the case of MPSs containing EC.

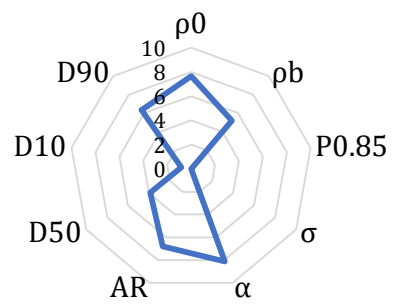
Processability evaluation

The obtained IPP values are presented in Table 22, while the corresponding radar charts are shown in Fig. 39–41. Comparably to the SeDeM Expert System, the obtained IPP values were, generally, higher than 5.0, which is considered acceptable (IPP range 4.31–7.82). The impact of formulation factors was reflected in the radar chart area differences. MPSs containing PEO-L (S1–S2 and S7–S8 samples) exhibited unfavorable properties, resulting in a smaller radar area chart as well as lower IPP values when compared to the remaining samples (4.31–5.32). This may indicate that PEO-L may not be suitable for the SLS printing process. The highest IPP values, reflecting favorable processability, were observed in the case of samples containing EC (IPP values 6.29–7.82). With regards to particle size effect, 1-mm samples generally exhibited higher IPP values and were found favorable to 2-mm MPSs. The most notable difference between IPP values of 1- and 2-mm samples was observed in the case of EC MPS (S3–S4 and S9–S10 samples).

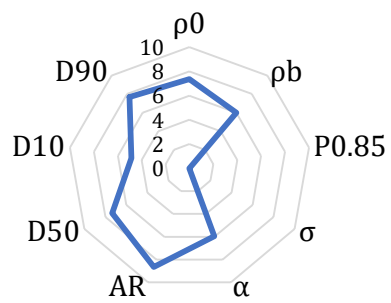
S1



S2



S7



S8

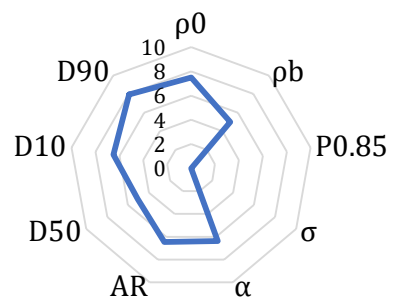
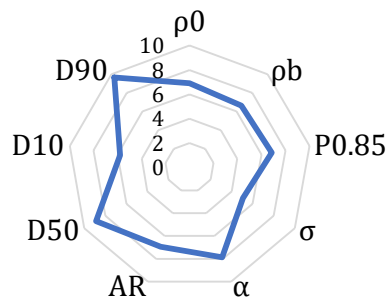
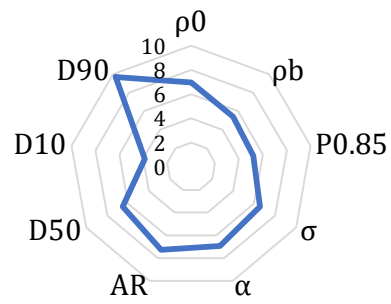


Fig. 39. Radar charts of the investigated S-series samples, based on the MCS methodology: MPSs containing PEO-L

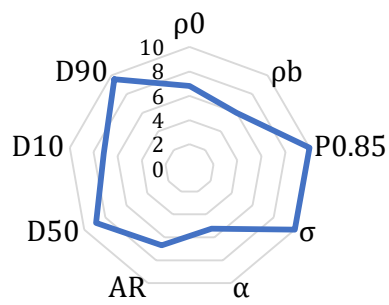
S3



S4



S9



S10

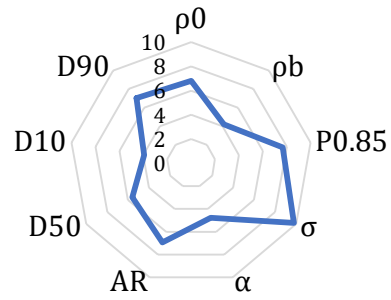
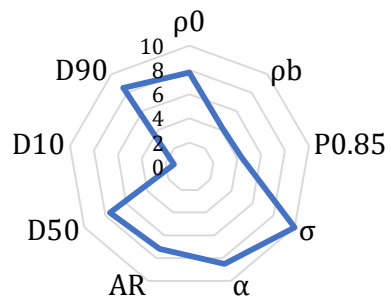
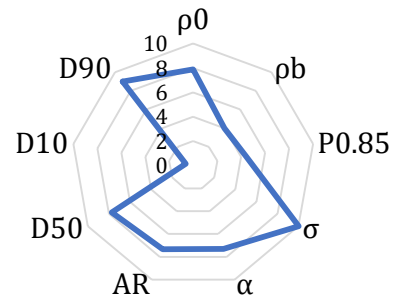


Fig. 40. Radar charts of the investigated S-series samples, based on the MCS methodology: MPSs containing EC

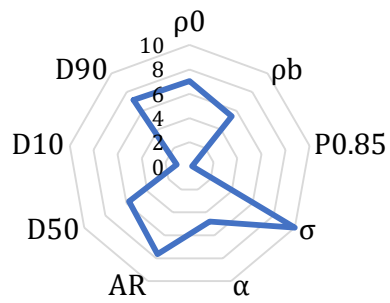
S5



S6



S11



S12

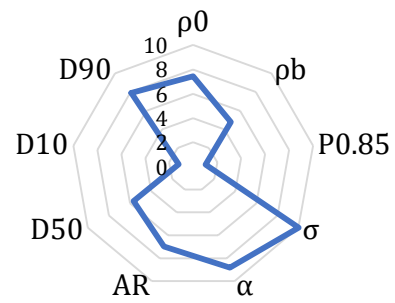


Fig. 41. Radar charts of the investigated S-series samples, based on the MCS methodology: MPSs containing MA-EA

4.3.3.3. Classification system based on tableting properties

In respect of CSTP, S-series samples exhibited different properties to a certain extent, as presented in Fig. 42. PEO-L-based samples (S1–S2 and S7–S8) were excluded from the classification due to low compact hardness. The ejection stress of the investigated S-series samples ranged from 1.02 MPa (sample S5) to 2.49 MPa (sample S11) and was lower than 5.0. In the case of compact tensile strength, the obtained values were in the range of 1.12 MPa (sample S3) to 3.17 MPa (sample S5), indicating a more notable difference among the samples. The majority of the S-series MPS exhibited good compactibility and manufacturability and were classified as Class I. Due to tensile strength values lower than 2 MPa, referring to poor compactibility, S3 and S4 samples were classified as Class II.

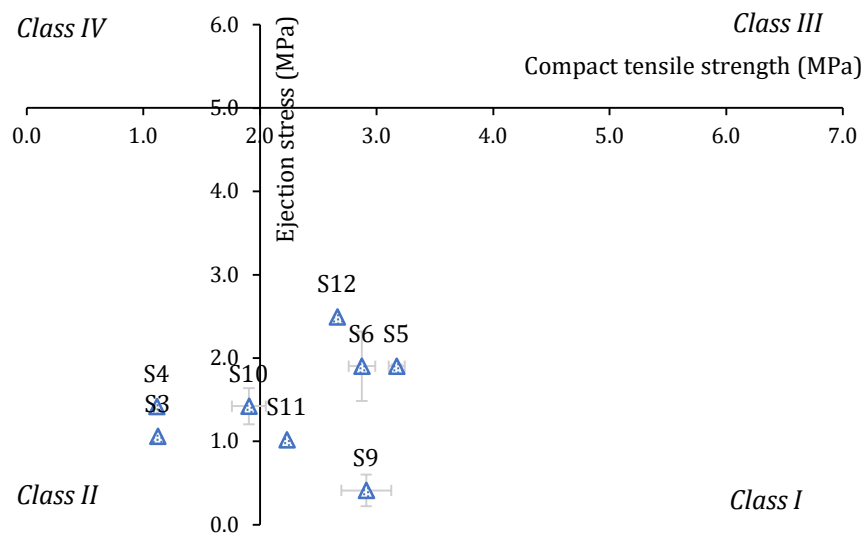


Fig. 42. Classification of S-series samples, based on the CSTP framework

4.4. Comparative evaluation of the investigated samples

The results obtained by the comprehensive characterization and different mathematical approaches' application were implemented for a comparative evaluation of the characteristics and processability of the investigated MPS samples. Due to the smaller particle size and limitations regarding particle size and shape measurements, A-series samples were excluded from this stage. S-series samples were divided into two subsets, i.e., S1 (1 mm samples) and S2 (2 mm samples), since particle size impacted the characteristics evaluated.

In order to enhance visualization and sample comparison, the relevant MPS characteristics are presented as box plots (Fig. 43). The rectangular area represents the parameter value range, the dark blue line represents the median value and the light/yellow line represents the average value. The MPS series deviation is represented by a dotted line.

4.4.1. Particle shape and size distribution

The obtained mean particle diameter (D50), Span and aspect ratio values of the investigated MPSs are presented in Fig. 43. Regarding particle size, P-series samples exhibited the most uniform D50 values, ranging from 838.6 μm (sample P1) to 1006.7 μm (sample P5). A similar trend was observed in the case of L-series samples, with a narrow range of D50 values, from 870.05 μm (sample L5) to 1125.60 μm (sample L9). This indicated that preparation method influence on the particle size was more pronounced in comparison to sample composition. G-series samples exhibited the lowest D50 values, in the range of 472.9 (sample G7) to 958.1 μm (sample G6). In the case of S-series samples, somewhat lower D50 values were measured in comparison to the object particle size design, which may be attributed to prominent agitation during the dynamic image analysis measurements. Corresponding D50 values ranged from 527.6 μm (sample S1) to 887.1 μm (sample S3) and from 777.6 μm (sample S2) to 1542.2 μm (sample S6), for S1- and S2-series samples, respectively. S2-series samples exhibited a particularly wide range of D50 values, indicating more notable crumbling.

In the case of Span values obtained, comparable trend was observed in the case of P- and L-series samples, with low Span (0.35–0.54 and 0.25–0.39 for P- and L-series samples, respectively), indicating a narrow particle size distribution (Fig. 43b). The Span value of the P- and L-series samples did not notably differ among the samples, indicating a low impact of the sample composition. In contrast to these results, the investigated G- and S-series samples exhibited high Span values, indicating a wide particle size distribution (Span values 0.85–1.71, 0.75–1.42, 1.04–2.01, for G-, S1- and S2-series samples, respectively). Additionally, these Span values varied notably amongst G- and S-series samples. It may be presumed that particle size distribution depended on the formulation parameters. In the case of G-series samples, higher polymer content (10%) led to a lower Span and a narrower particle size distribution.

The obtained aspect ratio values were notably affected by the preparation method, as represented in Fig. 43c. P- and L-series exhibited very high aspect ratio values, higher than 0.80 (0.82–0.88 and 0.86–0.93, for P- and L- samples, respectively), due to the spheronization process, resulting in a smooth particle surface and spherical shape. Among the investigated MPSs, L-series samples exhibited favorable aspect ratio values. The pellets intended for pharmaceutical application should have an aspect ratio higher than 0.83, as stated by Kleinebudde et al. (1994). Chopra et al. (2002) supported this finding and reported that reproducible capsule filling is feasible with pellets of aspect ratio higher than 0.83. The shape of the investigated P- and L-series samples was in accordance with this requirement. G-series

MPSs exhibited irregular shape (aspect ratio 0.57–0.72), which may be attributed to the preparation method. The obtained aspect ratio depended on the formulation composition, since the aspect ratio largely differed among the samples. S-series samples did not exhibit a notably regular shape (aspect ratio 0.65–0.86). This may be attributed to differences in excipient and model drug particle size and particle size distribution, but also to intense agitation and possible MPS crumbling during particle size and shape measurements.

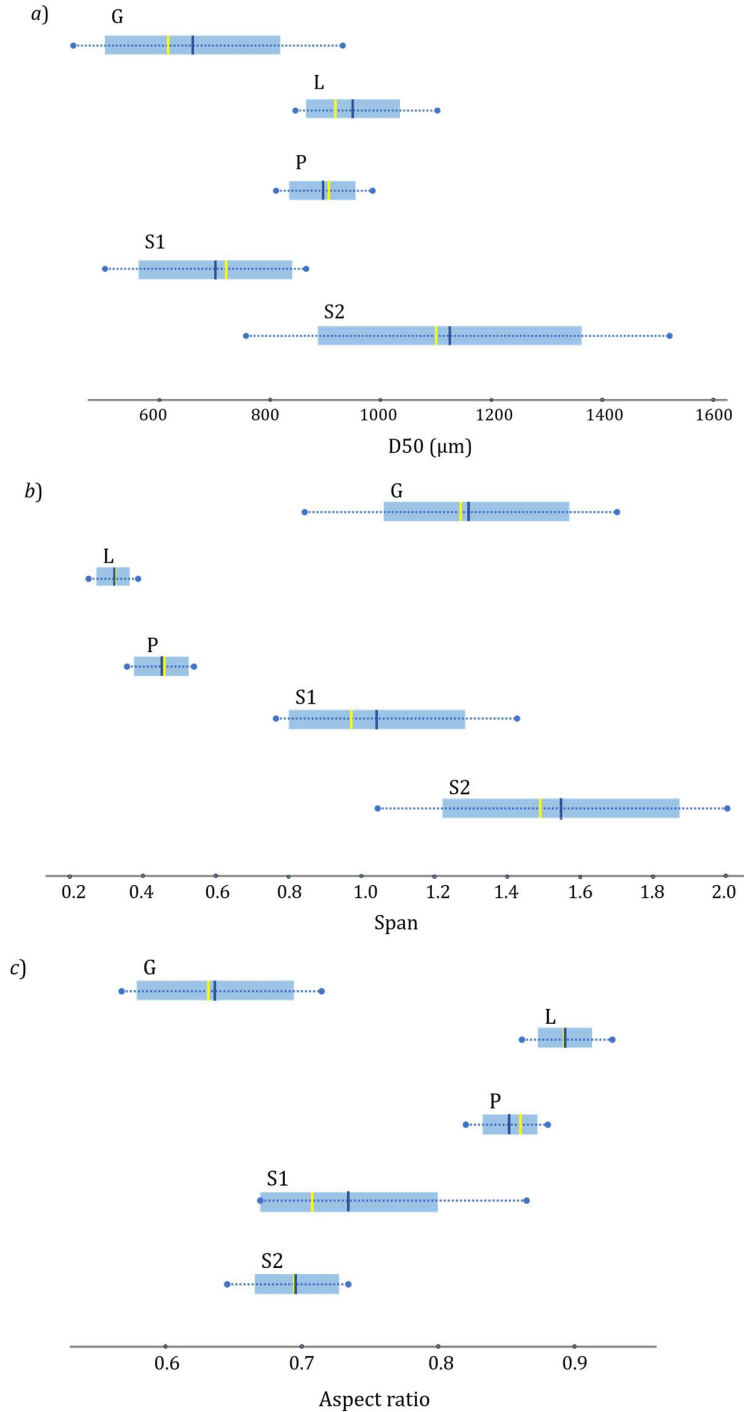


Fig. 43. Particle size and shape parameters of the investigated MPSs samples: a) D50, b) Span, and c) aspect ratio (the rectangular shape represents the parameter value range; the dark/blue line represents the median value; the light/yellow line represents the average value; the dotted line represents the standard deviation)

Negative linear correlation (correlation coefficient 0.8118) between the obtained Span values and aspect ratio was found (Fig. 44). These properties are not directly linked, but the correlation suggests that MPSs with regular shape, close to ideal sphere, also exhibited narrow particle size distribution.

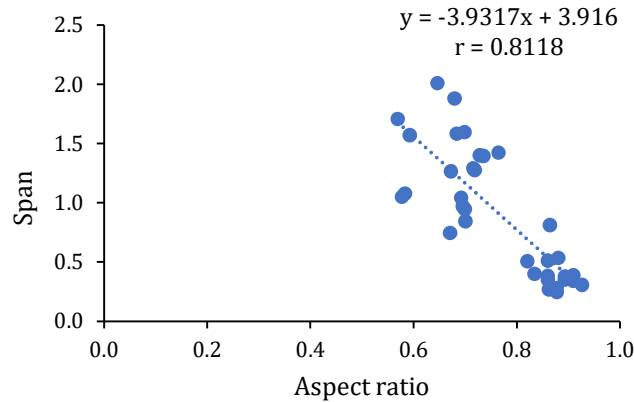


Fig. 44. Correlation between aspect ratio and Span values of the investigated MPSs

Fraction of fine particles indicated the impact of MPS preparation method (Fig. 45). Due to narrow particle size obtained by extrusion/spheronization, P- and L-series samples' fraction of fine particles was equal to 0. In the case of G- and S-series samples, fraction of fine particles differed among samples within the same MPS series, indicating the sample composition influence. In the case of G-series samples, fraction of fine particles ranged from 7.6 to 39.0% and polymer content exhibited the most notable influence: higher polymer content (10%) resulted in decreased fraction of fine particles. It was observed that the particle diameter and incorporated polymer affected the S-series samples' fraction of fine particles. In the case of S1-series samples, fraction of fine particles was in the range of 3.6–27.3%, while in the case of S2-series it was 2.9–28.5%.

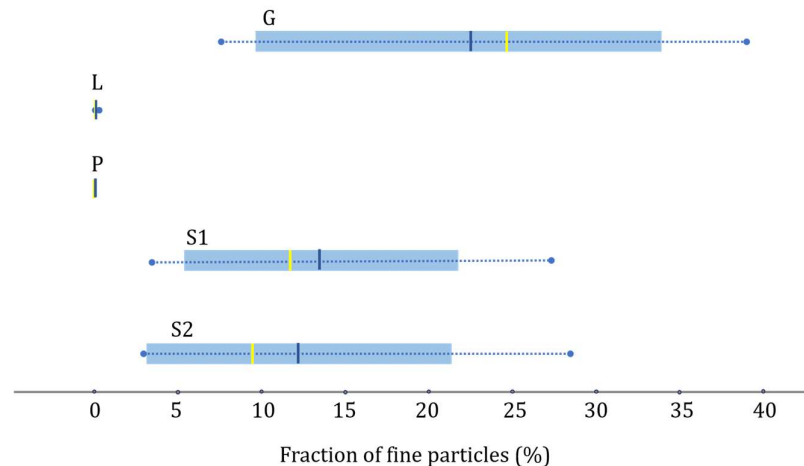


Fig. 45. Fraction of fine particles of the investigated MPSs (the rectangular shape represents the parameter value range; the dark/blue line represents the median value; the light/yellow line represents the average value; the dotted line represents the standard deviation)

SeDeM Expert System analysis indicated that P- and L-series samples exhibited uniform particle size distribution and low fraction of fine particles, reflected in *Particle Size* incidence factor values equal or close to 10.00 (*Particle Size* incidence factor values 9.93–10.00). In the case of S-series samples and, particularly G-series samples, prominent difference within the

same MPS series was found (*Particle Size* incidence factor values 2.20–8.48, 4.89–10.00 and 6.14–9.04, for G-, S1- and S2-samples, respectively). It was found that G-series samples' particle size-related parameters were notably influenced by polymer content and MPSs containing 10% polymer exhibited favorable *Particle Size* incidence factor values. Polymer type was the main factor influencing particle size-related parameters of the S-series samples. Samples containing EC were favorable to the remaining S-series MPSs.

Particle Size and Shape evaluation obtained based on the MCS framework indicated that the majority of MPSs exhibited acceptable characteristics, reflected in *Particle Size and Shape* incidence factor values higher than 5.0. P- and L-samples exhibited favorable particle size and shape (*Particle Size and Shape* incidence factor values 8.48–9.31 and 8.91–9.17, for P- and L-series, respectively) in comparison to G- and S-series samples (*Particle Size and Shape* incidence factor values 5.00–7.39, 5.40–8.08 and 4.46–6.84, for G-, S1- and S2-series samples, respectively). This was in accordance with MPS characterization results as well as SeDeM Expert System-based evaluation. P- and L-series samples' particle size and shape was not influenced by the formulation composition and comparable incidence factor values were obtained. In the case of G-series samples, polymer content impacted particle size and shape parameters. MPS prepared with 10% polymer were favorable, which was also indicated by the SeDeM Expert System results. Additionally, in the case of S-series samples, polymer type impacted *Particle Size and Shape* incidence factor values obtained by MCS, analogously to the SeDeM Expert System results.

Particle Size and Shape incidence factor values obtained by the SeDeM Expert System and MCS approach exhibited a comparable trend, reflected in the high linear correlation between the values ($r = 0.9647$), as presented in Fig. 46. In the case of MCS-based results, the obtained *Particle Size and Shape* incidence factor values were more uniform and the difference between MPSs was less pronounced, in comparison to the SeDeM Expert System results. This indicated a higher discriminatory power of the SeDeM Expert System regarding particle size and shape assessment.

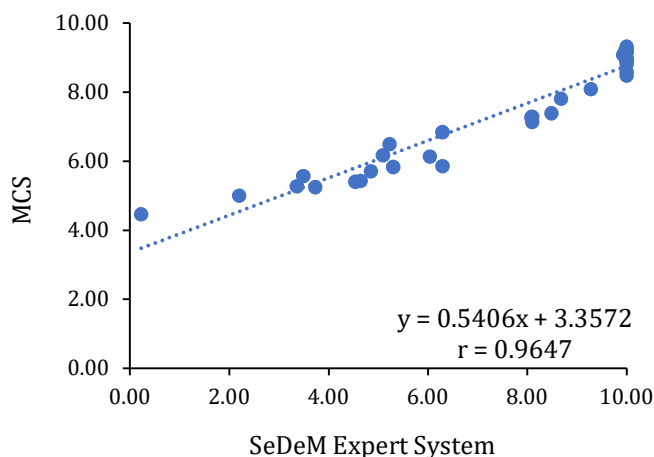


Fig. 46. Correlation between *Particle Size and Shape* incidence factor values obtained by the SeDeM Expert System and the MCS

4.4.2. Density

MPS bulk and tapped density was influenced by preparation method, as represented in Fig. 47. The investigated MPSs may be classified into two groups, based on the density results: MPS samples with bulk density between 0.15 and 0.45 g/ml, i.e., lower than 0.5 g/ml (G- and S-series samples) and those with bulk density between 0.59 and 0.82 g/ml, i.e., higher than 0.5 g/ml (P- and L-series samples). In the case of tapped density, same trend was observed: P- and L-series samples exhibited tapped density higher than 0.60 g/ml (0.63–0.93 g/ml), while tapped density lower than 0.60 g/ml was found in the case of G- and S-series MPSs (0.21–0.55 g/ml). Extrusion/spheronization process led to more prominent particle binding and higher bulk and tapped density, which was also reported in the literature (Fonseca et al., 2020). G-, L- and S-series samples exhibited uniform bulk and tapped density and low difference within the MPS series was found. This indicated the more notable effect of preparation method in comparison to MPS composition. In contrast to this, MPS formulation, i.e., model drug incorporated, impacted bulk and tapped density of the P-series samples and it was found that MPSs containing IBU exhibited lower bulk and tapped density in comparison to CAF samples. Samples G1–G8, prepared by manual kneading/granulation, were very voluminous and exhibited the lowest bulk (0.15–0.27 g/ml) and tapped density values (0.21–0.31 g/ml).

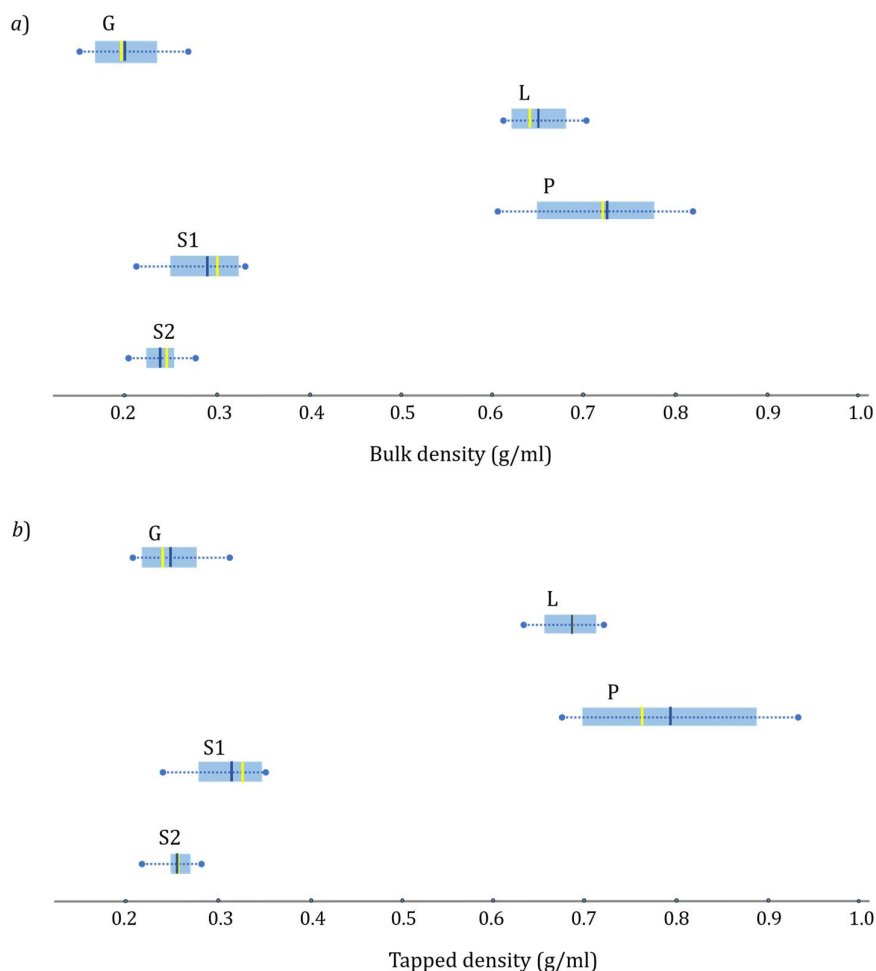


Fig. 47. Density of the investigated MPSs: a) bulk b) tapped (the rectangular shape represents the parameter value range; the dark/blue line represents the median value; the light/yellow line represents the average value; the dotted line represents the standard deviation)

Positive linear correlation between both MPS bulk and tapped density and MPS aspect ratio was observed (correlation coefficients 0.8636 and 0.8343, respectively). This indicates that MPSs with a more regular and spherical shape, associated with aspect ratio values close to 1, exhibit higher and more favorable bulk and tapped density.

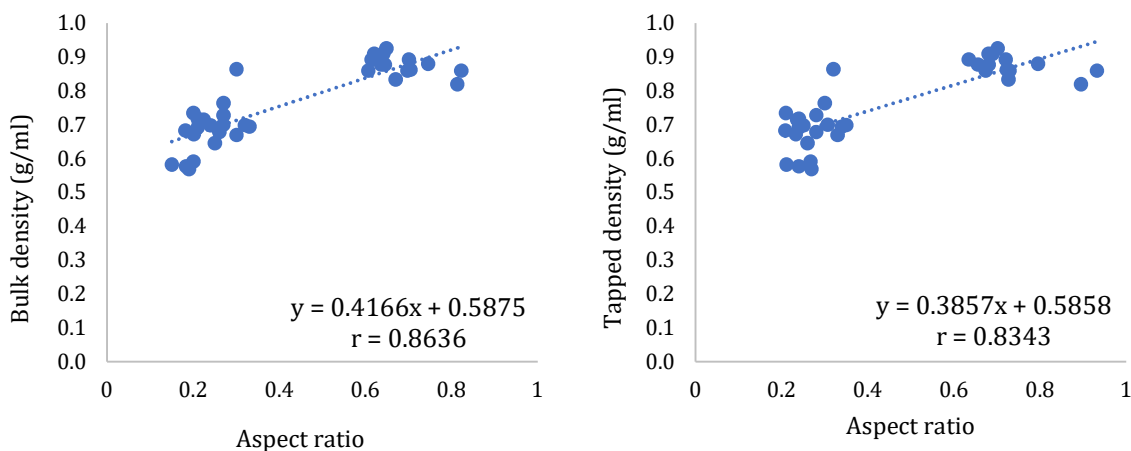


Fig. 48. Correlation between aspect ratio and bulk or tapped density values of the investigated MPSs

With regards to SeDeM Expert System, P-series samples exhibited the highest and favorable *Density* incidence factor values among the investigated MPSs (*Density* incidence factor values 6.40–8.77). L-series samples also exhibited high density-related parameters (*Density* incidence factor values 6.24–7.13). This may be attributed to dense structure and spherical shape, obtained by extrusion/spheronization. G- and S-series samples exhibited low density-related parameters (*Density* incidence factor values 1.81–2.88, 2.25–3.35, 2.05–2.75, for G-, S1- and S2-series samples, respectively). In the case of L-, G- and S-series samples, the bulk and tapped density were comparable within the MPS series, implying that formulation factors did not notably affect MPS characteristics. In the case of P-series samples, density-related parameters were impacted by the model drug incorporated: MPSs containing CAF exhibited higher *Density* incidence factor values in comparison to IBU samples.

In the case of MCS framework, all MPSs exhibited *Density* incidence factor values higher than 5.0, i.e., the density-related parameters were acceptable. The difference among MPS series was not as pronounced as in the case of SeDeM Expert System-based density evaluation. P- and L-series samples exhibited high density-related parameters (*Density* incidence factor values 8.59–9.22 and 8.62–8.70, for P- and L-series samples, respectively), while corresponding incidence factors in the case of G- and S-series samples were lower (*Density* incidence factor values 5.37–6.98, 5.99–7.06 and 5.50–6.43, for G-, S1- and S2-series samples, respectively).

MPS evaluation based on the SeDeM Expert System and MCS approach led to comparable conclusion, which was reflected in high linear correlation ($r = 0.9789$), as presented in Fig. 49. Comparably to particle size and shape assessment, it was found that SeDeM Expert System was more discriminative, since a notable difference between P- and L- samples, on the one side, and G- and S-samples, on the other, was reflected. The more pronounced difference among MPS samples was more in accordance with experimentally obtained density results.

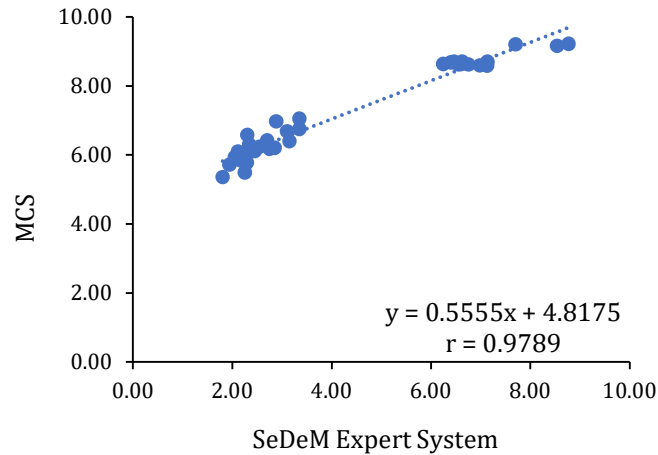


Fig. 49. Correlation between *Density* incidence factor values obtained by the SeDeM Expert System and the MCS

4.4.3. Flowability

The obtained Carr index and angle of repose results are presented in Fig. 50.

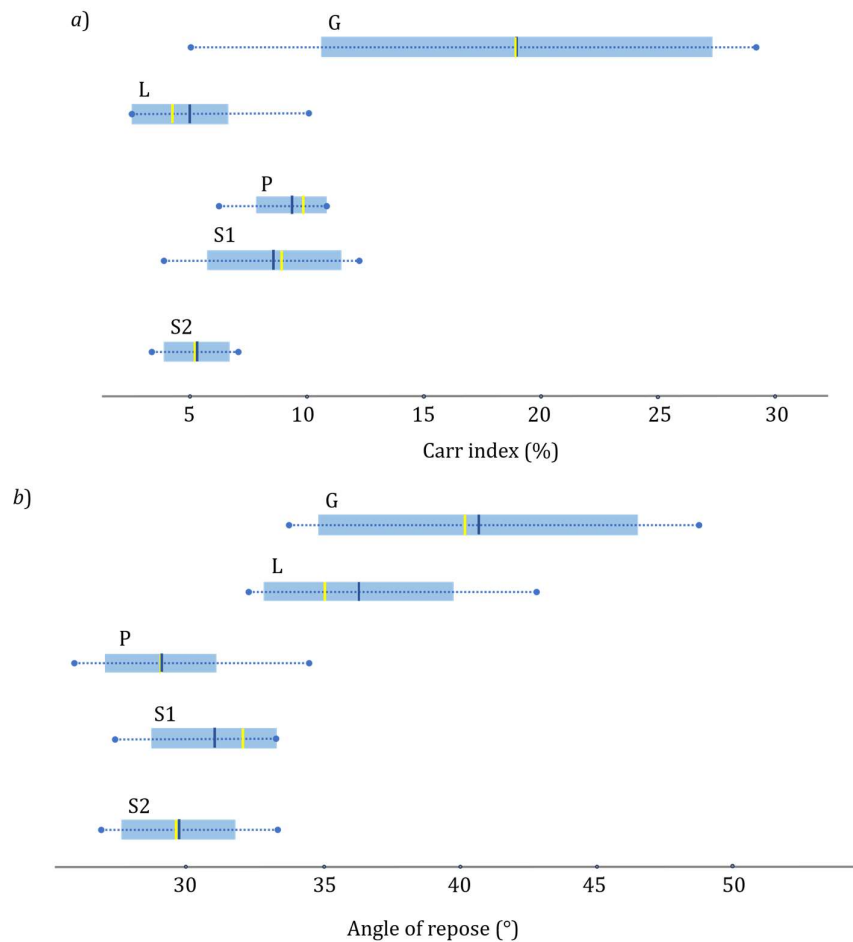


Fig. 50. Flowability parameters of the investigated MPSs: a) Carr index b) angle of repose (the rectangular shape represents the parameter value range; the dark/blue line represents the median value; the light/yellow line represents the average value; the dotted line represents the standard deviation)

P- and L-series MPSs, prepared by extrusion/spheronization, exhibited excellent flowability (Carr index values 6.3–11.4% and 2.5–10.2%, for P- and L-series samples, respectively), as well as S-series samples (Carr index 3.9–12.2% and 3.4–7.1% for S1- and S2-series, respectively). The obtained Carr index results were uniform within these MPS series, indicating negligible formulation composition impact on the sample flowability.

In the case of G-series samples, the obtained Carr index values prominently differed among the samples, as presented in Fig. 50a. Polymer type was found to be the most notable formulation factor affecting G-series samples' Carr index. Samples containing CBM exhibited low Carr index values (5.0–14.2%), corresponding to excellent to good flowability, according to the criteria provided within the European Pharmacopoeia. Carr index of MPSs prepared with PEO-H was high (23.7–29.3%), corresponding to passable to poor flowability, according to the criteria provided within the European Pharmacopoeia.

Angle of repose was also primarily influenced by the MPS preparation method (Fig. 50b). Favorable angle of repose was found in the case of P- and S-series samples, exhibiting low angle of repose (lower than 35°). In the case of G-series samples, the angle of repose values differed among the samples and were notably affected by the polymer incorporated, analogously to Carr index results. MPSs containing PEO-H exhibited higher angle of repose (44.2–48.8°) and unfavorable flowability in comparison to CBM samples (33.6–36.1°). Opposed to Carr index results, angle of repose values indicated unfavorable L-series samples' flowability (32.3–42.8°). It was found that the liquid phase amount impacted the angle of repose results. In the majority of L-series samples, angle of repose was lower or equal to 35°, however, in the case of samples L5 and L9, containing high liquid phase amount, it was 41.1 and 42.8°, respectively.

With regards to SeDeM Expert System evaluation, P-, L- and S-series samples exhibited favorable characteristics, depicted by *Flowability* incidence factor values generally higher than 5.0 (8.27–9.30, 4.63–8.93, 7.50–9.70 and 7.57–9.70, for P-, L-, S1- and S2-series samples, respectively). L-samples exhibited a decrease in flowability-related parameters when a high amount of liquid phase (47.6%) was incorporated. In the case of G-series MPSs, flowability-related parameters were prominently affected by the polymer type incorporated, and a notable difference between the obtained *Flowability* incidence factor values was observed (0.90–8.11). Samples prepared with PEO-H were bulky and agglomerated, leading to high Hausner ratio and very high angle of repose values (*Flowability* incidence factor values 0.90–2.00). On the other hand, MPSs containing CBM exhibited good flowability (*Flowability* incidence factor values 6.25–8.11).

The flowability estimated using the MCS framework indicated that P- and S-series samples exhibited comparable and acceptable characteristics (*Flowability* incidence factor values 5.92–9.46 and 4.75–8.81, for P- and S-series samples, respectively), while G- and L-series samples exhibited unfavorable properties (*Flowability* incidence factor values 0.00–4.53 and 0.00–4.71, for L- and G-series samples, respectively). The obtained *Flowability* incidence factor values prominently differed with each MPS series, indicating MCS sensitivity in depicting formulation effects on MPS flowability. In the case of P- and G-series samples, polymer and model drug type affected sample flowability. Samples P1 and P5, containing PEO-H, exhibited favorable flowability when compared to MPSs containing CBM (P3–P4 and P7–P8). The opposite trend was observed regarding G-series samples, i.e., samples containing CBM exhibited higher *Flowability* incidence factor values in comparison to MPSs prepared with PEO-H. With regards to L-series samples, formulation factors, such as liquid phase amount, negligibly influenced the flowability-related parameters within the MCS approach. In the case of S-series samples, polymer and model drug incorporated impacted MPS flowability.

Moderate linear correlation was found between the *Flowability* incidence factor values, obtained by SeDeM Expert System and MCS approach, with $r = 0.8730$ (Fig. 51). However, the

flowability assessment conclusions based on the MCS framework differed from the SeDeM Expert System-based evaluation to a certain extent. The most notable difference was observed in the case of L-series samples, with flowability properties classified as acceptable and unacceptable based on the SeDeM Expert System and MCS framework, respectively. This difference may be attributed to different parameters incorporated within these approaches. In the MCS framework only angle of repose is implemented as flowability-related parameter and the conclusions made are limited in comparison to SeDeM Expert System, where Hausner ratio and flow rate are included, as well, resulting in more comprehensive flowability assessment.

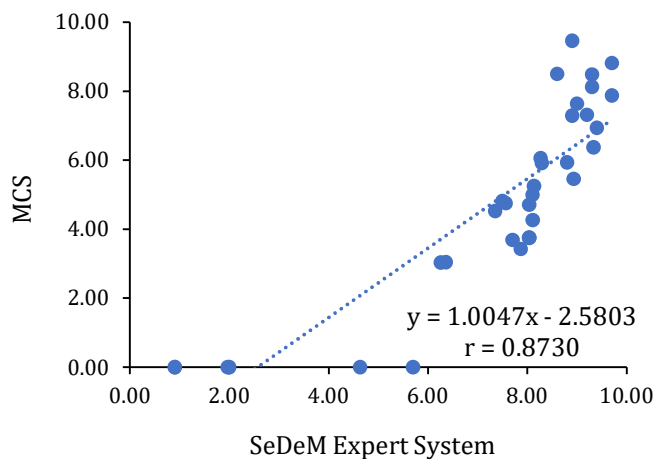


Fig. 51. Correlation between *Flowability* incidence factor values obtained by the SeDeM Expert System and the MCS

4.4.4. Moisture content

The obtained moisture content of the investigated MPSs is presented in Fig. 52.

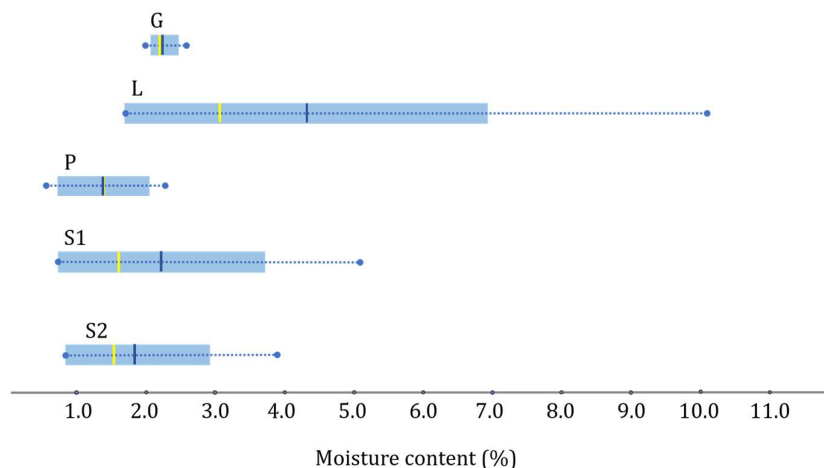


Fig. 52. Moisture content of the investigated MPSs (the rectangular shape represents the parameter value range; the dark/blue line represents the median value; the light/yellow line represents the average value; the dotted line represents the standard deviation)

MPS moisture content ranged between 0.6 and 10.1%. P-, G- and S-series samples exhibited comparable values of the moisture content, whereas somewhat higher moisture content was measured in the case of L-series samples. This may be attributed to hygroscopic properties of PEG 400, as hydrophilic solvent. Among the investigated MPSs, the highest

moisture content was observed in the case of samples L1 and L2, containing high amount of CPV (28.6 and 33.3%, respectively) as well as high amount of liquid phase (35.7 and 33.3%, respectively). It may be presumed that high CPV content also contributed to sample hygroscopicity. In respect of S-series samples, polymer type affected sample moisture content. It was evident that MA-EA samples exhibited notably higher moisture content values, whereas MPSs containing EC exhibited lower moisture content. P- and G-series samples moisture content was not notably affected by the sample composition.

With respect to SeDeM Expert System-based evaluation, the MPSs investigated generally exhibited acceptable moisture content, i.e., *Stability* incidence factor values higher than 5.0 (4.89–10.00). However, samples L1 and L2 were the exceptions, with very high moisture content and low *Stability* incidence factor values (0 and 2.80 for L1 and L2 samples, respectively). Samples within the P- and G-series exhibited comparable moisture content, which was not affected by formulation composition (*Stability* incidence factor values 7.71–9.43 and 7.41–8.00, for P- and G-series samples, respectively). Formulation composition influenced S-series samples' moisture content, but the obtained *Stability* incidence factor values were generally higher than 5.0 and acceptable (4.89–10.00 and 6.14–9.04 for S1- and S2-series samples, respectively).

4.4.5. Compression-related properties

The obtained inter-particle porosity of the investigated MPSs is presented in Fig. 53. P-, L- and S-series samples exhibited low inter-particle porosity (0.03–0.61), indicating limited sample consolidation tendency. G-series samples exhibited higher inter-particle porosity, reflecting favorable compressibility. Additionally, it was found that the inter-particle porosity of G-series MPSs was notably impacted by sample composition, i.e., the polymer type incorporated. MPSs containing PEO-H exhibited prominently higher inter-particle porosity, up to five times higher in comparison to the corresponding MPSs prepared with CBM.

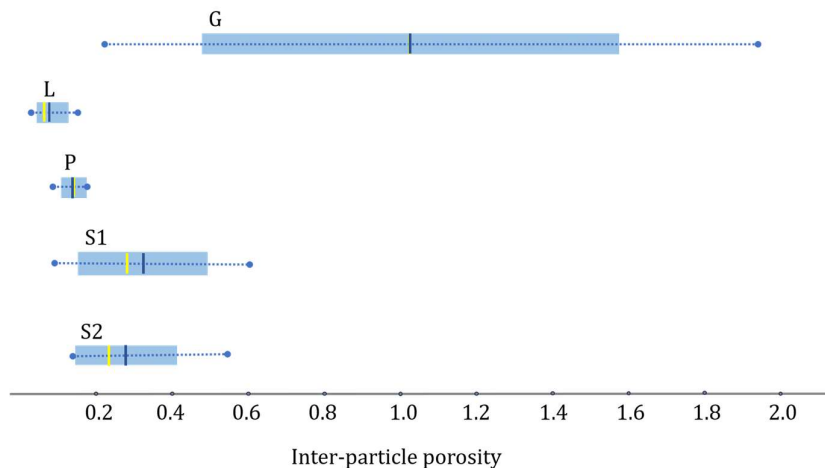


Fig. 53. Inter-particle porosity of the investigated MPSs (the rectangular shape represents the parameter value range; the dark/blue line represents the median value; the light/yellow line represents the average value; the dotted line represents the standard deviation)

The investigated MPS tensile strength, obtained at compression load of 500 kg, corresponding to the compression pressure of 173.5 MPa, is represented in Fig. 54. L-series samples were not compressed using the compaction simulator due to liquid phase leakage and the samples sticking to the punches and die. In the case of S-series samples containing PEO-L, compact hardness could not be detected, so it was considered as 0.

P-series samples exhibited low tensile strength values (0.5–2.8 MPa), which may be attributed to spherical shape, low inter-particle binding and consolidation tendency. Apart from MPSs containing PEO-L, S-series samples exhibited acceptable to high compact tensile strength (1.12–3.17 and 1.12–2.87 MPa, for S1- and S2-series, respectively). The highest tensile strength among the investigated MPSs was found in the case of G-series sample compacts (tensile strength in the range of 3.0–6.0 MPa). This may be attributed to a higher fraction of fine particles and was associated with generally higher Carr index values.

The compact tensile strength differed within the MPS series, indicating the relevance of formulation factors. In the case of P-series samples, tensile strength depended on polymer type. MPSs prepared with PEO-H exhibited higher tensile strength in comparison to corresponding CBM samples. The compact tensile strength of G-series samples was influenced by model drug incorporated and polymer content. MPSs containing CAF exhibited higher tensile strength in comparison to corresponding MPSs prepared with IBU. Additionally, compact tensile strength of G-series samples prepared with 10% polymer was favorable to compacts containing 5% polymer. It may be presumed that higher polymer content enhanced particle binding. In respect of S-series samples, polymer type was the most notable formulation factor affecting compact tensile strength. It was found that MPSs containing MA-EA generally exhibited somewhat higher tensile strength values in comparison to EC-based samples.

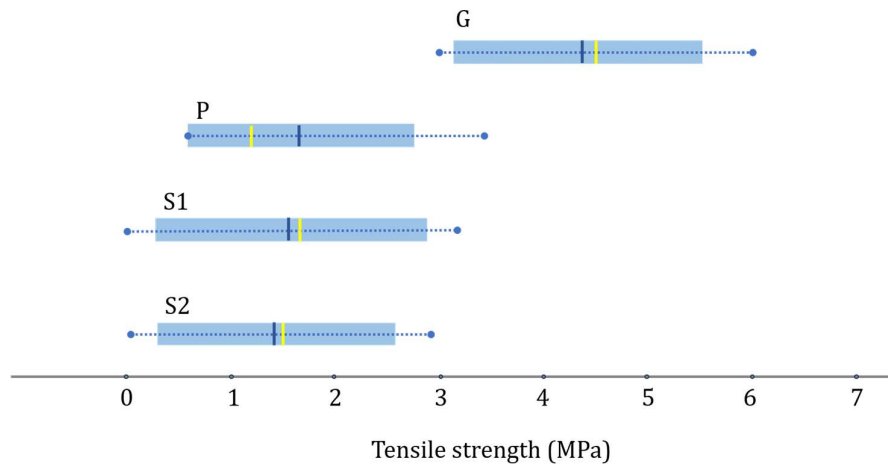


Fig. 54. Tensile strength of the investigated MPSs (the rectangular shape represents the parameter value range; the dark/blue line represents the median value; the light/yellow line represents the average value; the dotted line represents the standard deviation)

With respect to SeDeM Expert System evaluation of compression-related parameters, the obtained MPSs exhibited different properties. P-series samples' *Compression* incidence factor values ranged from 2.59 to 5.12, indicating, generally, low compression suitability. These samples were not cohesive due to their spherical shape and smooth surface and the compacts exhibited low tensile strength. G-series samples exhibited *Compression* incidence factor values in the range of 4.62–10.00, i.e., generally higher than 5.0, considered acceptable. Polymer type and polymer content affected G-series samples' compression-related properties. PEO-H-based samples exhibited more prominent cohesiveness and compact tensile strength when compared to MPSs containing CBM. With regards to polymer content, 10% of polymer led to more prominent particle binding and higher tensile strength values of G-series samples' compacts. The lowest compression-related parameters among the investigated MPSs were detected in the case of L-series samples (*Compression* incidence factor values 0.42–1.80). These samples were not suitable for compression, due to high liquid phase amount. A notable difference among S-series samples' compression-related properties was observed (*Compression* incidence factor values 1.44–6.24 and 1.02–6.24, in the case of S1- and S2-series samples, respectively). It was

found that polymer type affected the compression suitability, i.e., MPSs containing MA-EA were favorable to MPSs containing EC and, particularly, those containing PEO-L.

Compression-related properties within the MCS approach are evaluated based on the *Tableting Performance* and *Compact Mechanical Properties* incidence factor values, resulting in a more in-depth analysis. In the case of *Tableting Performance*, G-series samples exhibited incidence factor values generally higher than 5.0, which is considered acceptable and were favorable to the remaining MPS series investigated (*Tableting Performance* incidence factor values 2.72–7.66). Polymer type and polymer content impacted the compression-related properties of G-series samples. MPSs containing PEO-H exhibited favorable properties when compared to samples containing CBM. Additionally, higher polymer content (10%) led to lower compression pressure required for obtaining compacts with a solid fraction of approximately 0.85 and higher *Tableting Performance* incidence factor values. In the case of P-series MPSs, MCS-based evaluation indicated the influence of the model drug incorporated on the compression-related properties. Compacts obtained from P5, P7 and P8 samples, containing IBU, exhibited high solid fraction (higher than 0.93, regardless of the compression pressure). Since a compact solid fraction between 0.85 and 0.90 is relevant for MCS-based analysis, the *Tableting Performance* incidence factor values of these samples were assigned to 0. *Tableting Performance* of the S-series samples notably differed within the series (*Tableting Performance* incidence factor values 0–10.00 and 0–7.67 for S1- and S2-series samples, respectively) and depended on the polymer type incorporated. In the case of PEO-L samples, the corresponding incidence factor values were equal to 0. On the other hand, MPSs containing EC exhibited favorable properties and a higher deformation tendency, associated with lower compression pressure required for obtaining compacts with a 0.85 solid fraction (*Tableting Performance* incidence factor values 5.19–10.00). Due to challenging compression and low compact hardness, L-series samples' *Tableting Performance* incidence factor values were equal to 0.

Analogously, *Compact Mechanical Properties* of L-series samples were associated with incidence factor values equal to 0. As regards the G-series samples, the corresponding incidence factor values were equal to 10.00, irrespective of formulation composition. Comparably to *tableting performance* evaluation, compact tensile strength of the P-series samples depended on the model drug incorporated: MPSs containing CAF exhibited *Compact Mechanical Properties* incidence factor values were higher, in the range of 0.54–2.76, while the corresponding values in the case of samples with IBU were equal to 0, due to a very high compact solid fraction. S-series samples' compact tensile strength was affected by the polymer type incorporated. However, the trend observed was the opposite of the *Tableting Performance* incidence factor values: MA-EA-based MPSs exhibited higher tensile strength and favorable *Compact Mechanical Properties* incidence factor values (equal to 10.00) in comparison to MPSs containing EC (incidence factor values 5.07–10.00).

The difference between the obtained MPS compression-related properties was depicted by the SeDeM Expert System as well as the MCS approach results (the obtained compression-related incidence factor values ranging from 0 to 10.00). Due to different parameters implemented within each approach, the MPS characteristics were not consistently interpreted and evaluated and a moderate correlation ($r = 0.8143$) was found between the corresponding incidence factor values (*Compression*, obtained by SeDeM Expert System, and *Compression*, representing the average value of MCS parameters within the *Tableting Performance* and *Compact Mechanical Properties* incidence factors), as shown in Fig. 55. It was found that MPS characteristics, evaluated based on the MCS approach, were frequently assessed either as very good (incidence factor values equal or close to 10.0) or very poor (incidence factor values equal or close to 0.0). With regards to SeDeM Expert System-based compression assessment, the obtained incidence factor values indicated a variety of MPS characteristics. However, the MCS parameters provide a more comprehensive compression behavior evaluation in comparison to

the SeDeM Expert System and represent a more promising approach for sample evaluation and obtaining compacts with good mechanical properties.

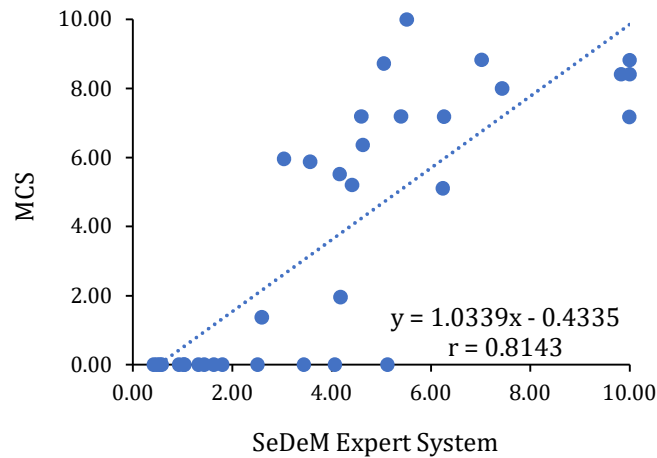


Fig. 55. Correlation between *Compression* incidence factor values obtained by the SeDeM Expert System and the MCS

With regards to CSTP, G-series samples were classified into Class I, due to very high tensile strength values (higher than 3 MPa) and low ejection stress values (lower than 3 MPa), indicating good compactibility and manufacturability (Fig. 17). In the case of P-series MPSs, polymer type affected compact tensile strength and sample classification. High tensile strength was observed in the case of samples P1, P3 and P4, containing PEO-H, resulting in classification into Class I of CSTP. P-series samples' compacts containing CBM exhibited tensile strength lower than 2 MPa and were classified into Class II, indicating poor compactibility and good manufacturability (Fig. 17). S-series samples containing EC and MA-EA exhibited tensile strength generally higher than 2 MPa and were classified into Class I (good compactibility and manufacturability), as presented in Fig. 42.

4.4.6. Processability evaluation

MPS processability evaluation was conducted based on the IPP values which may be associated with sample processability, obtained by the SeDeM Expert System and MCS approach. The investigated MPS exhibited comparable IPP values, as presented in Fig. 56. The results obtained using both mathematical approaches indicated the highest IPP values in the case of P-series samples (IPP values 6.63–7.48 and 6.65–7.98, in the case of SeDeM Expert System and MCS approach, respectively). With regards to sample composition, some difference among P-series samples' IPPs was depicted by the MCS-based evaluation, while in the case of the SeDeM Expert System no notable formulation effect was found. G-series samples' IPP values were in the range of 5.26–6.17 and 5.33–6.94, for the SeDeM Expert System- and MCS-based analysis, respectively. MPS with higher polymer content (10%) exhibited higher IPP values and favorable processability, regardless of the mathematical approach applied. The highest difference between IPP values obtained by implementation of the SeDeM Expert System and the MCS approach was found in the case of L-series samples (IPP values 4.65–5.71 and 5.88–6.62, in the case of the SeDeM Expert System and MCS approach, respectively). The conclusions regarding L-series samples' processability would be somewhat different, depending on the mathematical approach applied, i.e., the IPP values obtained by SeDeM Expert System-based analysis were generally lower than 5.0 (i.e., unacceptable), while in the case of MCS, the IPP values were higher than 5.0 (i.e., acceptable). A more notable difference within L-series MPS was reflected by the SeDeM Expert System-obtained IPP values. Samples L7 and L8 exhibited

higher IPP values and were found favorable to the remaining L-series MPSs, irrespective of the mathematical approach applied. In the case of S-series samples, the obtained IPP values differed, depending on the formulation composition, particularly polymer type (S1-series' IPP values: 4.90–6.37 and 4.60–7.82, S2-series' IPP values: 4.69–6.14 and 4.31–6.49, for SeDeM Expert System and MCS approach, respectively). MPS containing EC exhibited higher IPP values, indicating favorable processability.

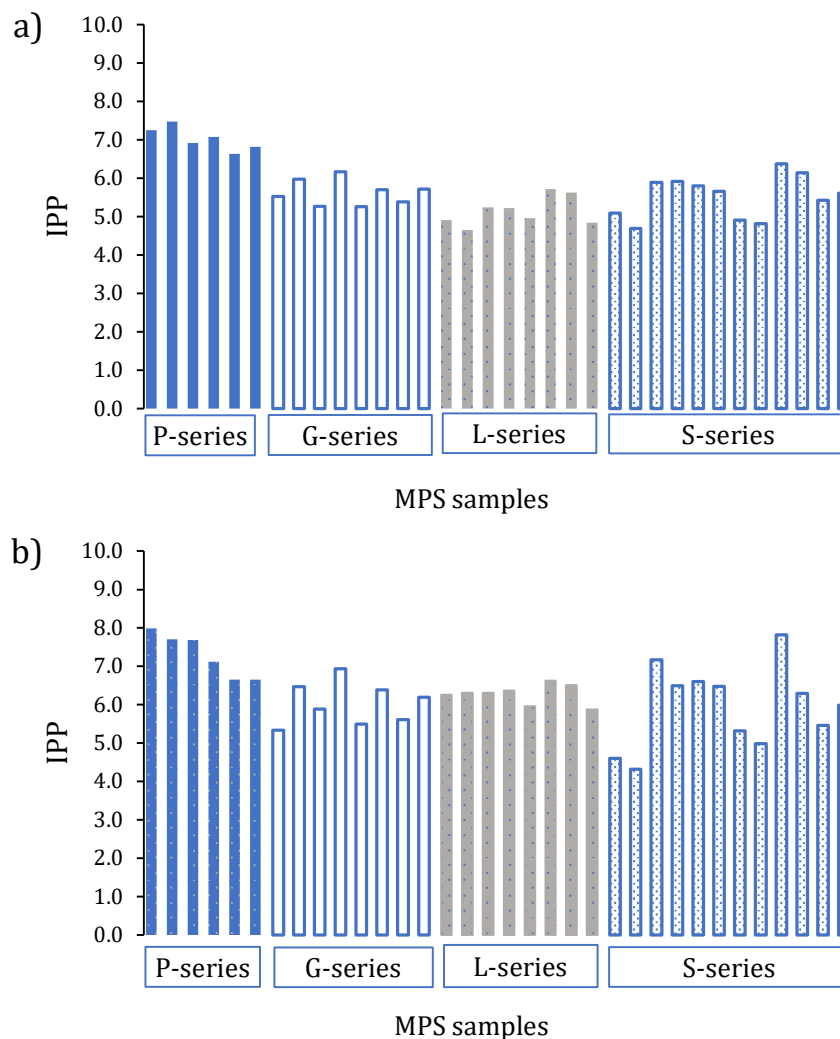


Fig. 56. IPP values of the investigated MPSs, obtained based on mathematical approaches: a) the SeDeM Expert System b) MCS framework

The MPSs' processability evaluation results based on the SeDeM Expert System and the MCS approach were comparable, which was reflected by the linear correlation of the IPP values obtained, $r = 0.7914$ (Fig. 57). However, it was found that the MCS approach provided more notable differences in the IPPs among the same MPS series, indicating a higher discriminatory power in formulation factor assessment. It may be presumed that the SeDeM Expert System represents a useful approach for MPS evaluation, whereas the MCS approach may be more suitable for obtaining insight into the effects induced by formulation parameters on MPS processability.

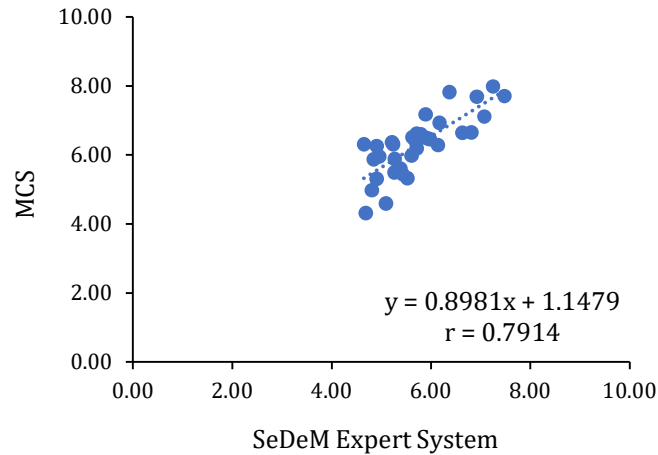


Fig. 57. Correlation between IPP values obtained by the SeDeM Expert System and MCS framework

In order to obtain more detailed insight into MPS properties, Radviz chart and principal component analysis (PCA) were obtained and analyzed. In respect of the Radviz chart, the samples are presented in the circle area with the most relevant parameters, i.e., MPS characteristics, shown as the anchors, equally spaced around the circle perimeter. Prior to analysis, sample characteristics are transformed to a scale (range 0–1) in order to standardize the values and enable sample comparison. In the case of MPSs, the Radviz chart was constructed using the following parameters: aspect ratio, tapped density, compact tensile strength, fraction of fine particles and D50 values, as presented in Fig. 58. It was characterized by a high correlation coefficient ($r = 0.9394$). Samples were arranged in the circle area at the point where parameter influence is in equilibrium, i.e., the closer the sample is to the characteristic represented on the perimeter, the more specific the characteristic for the dataset is. It was observed that investigated MPSs presented in the Radviz chart were generally arranged and grouped in the circle area based on the preparation method. G-series samples exhibited the highest tensile strength and the highest fraction of fine particles among the investigated samples. Therefore, they were plotted close to these anchors. P- and L-series samples were grouped together based on the similarities caused by the same preparation method. These MPS exhibited a high aspect ratio and tapped density. S-series samples were generally scattered in the middle of the circle area, and their properties were notably impacted by the formulation composition.

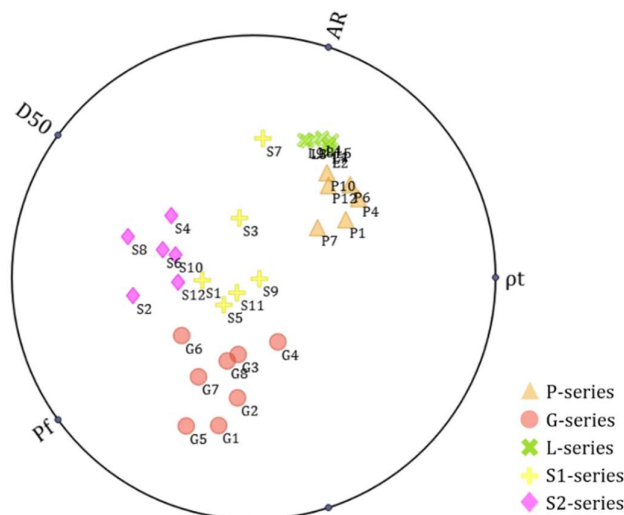


Fig. 58. Radviz chart obtained of the investigated MPS samples

In order to evaluate the mutual influence of MPS characteristics, principal component analysis (PCA) was conducted. Two principal components were obtained, explaining approximately 60% of the variance. The first principal component (PC1) positively correlated with Span and fraction of fine particles and negatively correlated with aspect ratio, bulk and tapped density. It explained approximately 41% of the variance. In the case of the second principal component (PC2), approximately 17% of the variance was explained. It correlated to a higher degree with five variables (D50, angle of repose, true density, G- and S2-series samples).

The PCA-based results were represented by a scatter plot, represented in Fig. 59. The investigated MPS samples were grouped based on their characteristics, comparable to the Radviz chart. It was found that P- and L-series samples exhibited comparable properties due to the same preparation method. Their characteristics were more associated with PC1. Therefore, it may be presumed that PC1-correlated properties exhibited more notable influence on P- and L-series MPSs. PCA results indicated a polymer type effect on the G-series samples' properties, comparable to the results previously discussed. These MPSs were divided into two groups in the PCA diagram, and a difference was found between G1–G2 and G5–G6 samples, on the one hand, and G3–G4 and G7–G8, on the other. G-series samples were associated with both PC1- and PC2-related parameters, particularly in the case of samples containing PEO-H. S1- and S2-series samples exhibited comparable properties to some extent and S2-series samples were more associated with PC2.

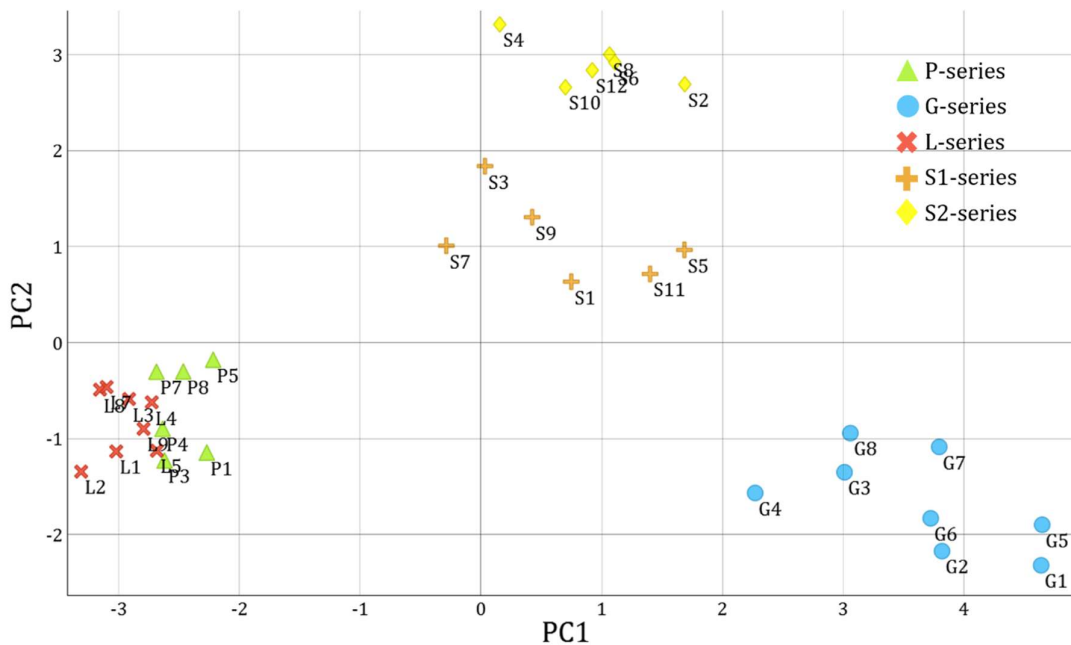


Fig. 59. Principal component analysis of the investigated MPS

In order to understand the mutual dependence of the investigated parameters, PCA scores and loadings were analyzed (Fig. 60) and critical attributes relevant for sample processability were defined, based on the obtained bar plots. In the case of P-series samples, four parameters, namely: Span, D50, bulk and tapped density were found relevant for sample characterization, whereas Span, D50 and fraction of fine particles were important for G-series samples. Five parameters were found relevant for L-series samples' processability: Span, aspect ratio, bulk and true density and moisture content. In the case of S1-series samples, aspect ratio,

tensile strength and D50 were distinguished, while true density, aspect ratio, moisture content and fraction of fine particles were found critical for S2-series samples' processability.

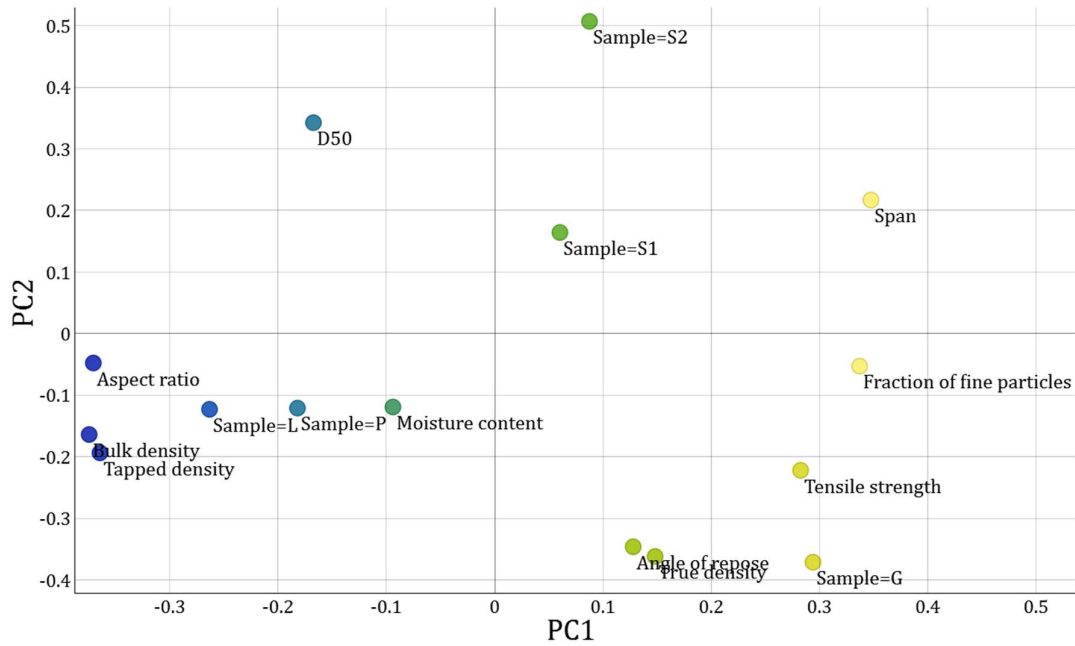


Fig. 60. Principal component analysis of MPSs with relevant scores and loadings

4.4.7. Multiparticulate system processability evaluation

The obtained MPS characteristics and insights obtained by mathematical approaches' application were implemented for the development of MPS processability evaluation concept focused on the intended MPS processing method (i.e., MPS coating, filling into capsules/sachets or compression). The MPS characteristics were grouped according to their relevance for processing methods and associated with a suitable mathematical transformation (Table 23). In the case of the Carr index, two mathematical transformations were suggested, in order to reflect either MPS flowability (i.e., lower Carr index values are favorable) or MPS compressibility (i.e., higher Carr index values are favorable). After mathematical transformation, the average parameter value was calculated and the MPSs were classified based on their processability. The descriptive processability classification was performed based on the average parameter value ranges, presented in Table 24. In the case of compression suitability assessment, the parameter average value indicating passable processability (5–6) must be associated with the high compact tensile strength value (i.e., higher than 1.7 MPa) for sample classification as "passable".

Table 23. Parameters and mathematical transformations incorporated in the MPS processability evaluation system

Parameter (P)	Limit value	Mathematical transformation	Processing method ^a		
			Coating	Filling into capsules/sachets	Compression
Aspect ratio	0.5 – 1.0	20(P-0.5)	+	+	-
Bulk density	0 – 1 g/ml	10P	+	+	+
Tapped density	0 – 1 g/ml	10P	-	+	+
Carr index ^b	0 – 25 %	10-P/2.5	+	-	-
		P/2.5	-	+	+
Hausner ratio	1 – 1.5	30-20P	+	+	+
Angle of repose	30 – 45 °	30 – 2P/3	+	+	+
Inter-particle porosity	0 – 1.2	10P/1.2	-	-	+
Compact tensile strength (at compact solid fraction 0.85)	0 – 1.7 MPa	10P/1.7	-	-	+ ^c
Compression pressure (for compact solid fraction 0.85)	20 – 125 MPa	10.95-0.048P	-	-	+
Fraction of fine particles	0 – 50%	10-P/5	+	+	+
Moisture content	0 – 10 %	10-P	-	+	+

^aThe implemented parameters are represented with a “+”, while the excluded parameters are represented with a “-”.

^bTwo mathematical transformations were employed for Carr index, due to different interpretation, as compressibility index and flowability-related parameter.

^cIn the case that sample exhibits passable compression-related parameter average value, the suitability for compression is determined based on the compact tensile strength value.

Table 24. The MPS processability based on the parameter average value

Parameter average value (after mathematical transformation)	Processability
0-3	very poor (--)
3-5	poor (-)
5-6	passable (+-)
6-7	good (+)
7-10	excellent (++)

The obtained results of the MPS processability evaluation system-based analysis are presented in Table 25.

Table 25. MPS evaluation results, based on the MPS processability evaluation system analysis

Sample	Processing method ^a					
	Coating		Filling into capsules/sachets		Compression	
P1	8.52	++	7.77	++	5.93	+-
P3	8.22	++	8.23	++	5.73	+-
P4	8.15	++	8.07	++	5.42	+-
P5	7.84	++	7.44	++	5.39	+-
P7	7.74	++	7.60	++	5.50	+-
P8	7.61	++	7.52	++	5.48	+-
G1	1.92	--	3.95	-	6.17	+
G2	2.66	--	4.41	-	6.72	+
G3	5.93	+-	4.98	-	5.84	+-
G4	5.82	+-	5.71	+-	6.66	+
G5	1.41	--	3.59	-	6.42	+
G6	2.17	--	4.12	-	7.09	++
G7	4.08	-	4.44	-	6.21	+
G8	4.68	-	4.90	-	6.59	+
L1	7.88	++	6.39	+	3.69	-
L2	8.23	++	6.07	+	3.47	-
L3	8.13	++	6.79	+	3.93	-
L4	8.07	++	6.81	+	3.92	-
L5	7.26	++	6.51	+	3.72	-
L7	8.61	++	7.35	++	4.27	-
L8	8.01	++	7.24	++	4.20	-
L9	6.60	+	6.49	+	3.76	-
S1	5.40	+-	5.49	+-	3.51	-
S2	5.60	+-	5.11	+-	3.29	-
S3	7.46	++	6.29	+	5.78	+-
S4	6.67	+	5.82	+-	5.72	+-
S5	6.37	+	5.50	+-	6.59	+
S6	6.47	+	5.30	+-	6.25	+
S7	7.24	++	6.21	+	3.68	-
S8	6.28	+	5.18	+-	3.33	-
S9	6.34	+	6.14	+	7.35	++
S10	5.75	+-	5.21	+-	6.67	+
S11	5.44	+-	5.04	+-	5.75	+-
S12	6.85	+	5.31	+-	5.89	+-

^aMPS processability method: very poor (--), poor (-), passable (+-), good (+), excellent (++)

The differences among the investigated MPSs were reflected by the results of the MPS processability evaluation. P-series samples were classified as excellent for coating as well as filling into capsules/sachets, which is in accordance with their smooth surface, regular shape and excellent flowability (Table 25). With regards to compression, they exhibited passable properties, so the suitability for compression is assessed based on the compact tensile strength value. Only sample P1 exhibited a tensile strength higher than 1.7 MPa, so it may be presumed that it would be suitable for compression.

G-series samples exhibited very poor and poor properties relevant for coating- and filling into capsules/sachets (Table 25), which was in accordance with their poor flowability

and prominent sticking and particle binding. Samples prepared with CBM exhibited somewhat favorable properties compared to samples containing PEO-H. High compact tensile strength values and good and excellent compression suitability was observed in the case of G-series samples, indicating the highest compression suitability among the investigated MPSs.

L-series samples were found to be the most suitable for coating, but they were also suitable for filling into capsules/sachets (Table 25). Samples L7 and L8 exhibited somewhat favorable properties relevant for capsule/sachets filling. The suitability of L-series samples for compression was poor.

The S-series samples' suitability for processing notably differed, depending on the sample composition. MPSs containing PEO-L were found suitable for coating, while samples containing EC and MA-EA exhibited high compact tensile strength and were found passable to excellent for compression.

4.5. Applicability evaluation of the investigated mathematical approaches

The mathematical approaches implemented in the MPS characterization were found as a useful tool for sample evaluation and comparison. If properly defined, parameter limit values may reflect differences amongst MPS prepared by different methods and formulation composition. Comparative evaluation of different mathematical approaches employed indicate that:

- SeDeM Expert System-based characterization provides a thorough sample assessment, taking into account a variety of MPS properties (density, flowability, compression, particle size). Depending on the characterization aims, more parameters may be added and parameter limit values may be adjusted. Implementation of compact tensile strength instead of cohesion index as well as limit value amendments in the case of flowability-related parameters (i.e., flow rate, Carr index, Hausner ratio, angle of repose) resulted in more relevant MPS evaluation and comparison.

In the case of SeDeM Expert System implementation, the least demanding experimental setting and commonly used equipment available in the pharmaceutical industry are required. Sample assessment is enhanced by the introduction of numerical evaluation based on the IPP values as well as visual evaluation using radar charts. The parameter domains provide an overview of the sample characteristics and may be used as guidance in formulation optimization, i.e., which MPS domain should be compensated. Low proportion of compression-related properties with the SeDeM Expert System represents one of its major limitations, and compact mechanical properties, such as tensile strength, should be more emphasized.

- Manufacturability Classification System approach is based on a balanced evaluation of compression-related properties, particle size and shape and flowability. It provides better insight into sample compression behavior than the SeDeM Expert System. Mathematical transformations and radar charts suggested in the presented work, based on the principles of the SeDeM Expert System framework, enhanced sample evaluation and comparison. In the case of some parameters suggested within the MCS (brittle fracture index, indentation hardness), the characterization methods are not widely used in pharmaceutical laboratories. These parameters may not be suitable for routine material characterization, since method development and specific sample preparation is required, such as donut-shaped compacts for brittle fracture index evaluation.
- Compression behavior classification system approach reflects material compressibility, compactibility and tabletability in detail and represents a useful approach in compressible formulation development. Material evaluation is based on the compaction simulator experiments, which are relatively simple to perform and usually a small material amount is required. The data obtained may be used for calculations of a wide variety of parameters describing the sample's compression behavior. However, somewhat complex calculations and data modelling are required, which may be demanding for routine use of CBCS. The Compression behavior classification does not provide conclusions regarding sample processability, such as if it is suitable for tablet manufacturing, nor the sample properties' optimization suggestions. Additionally, particle size and shape and material flowability are completely neglected in the CBCS, therefore, it should be combined with complementary approaches in order to obtain in-depth information regarding sample processability.

- Classification system based on tableting properties represents a simple material classification based on only two parameters; therefore, it is not time- and material-consuming, but provides less compression-related information when compared to the CBCS. It may be used in the general sample assessment phase, but in-depth sample evaluation is neglected. Analogous to the CBCS, this mathematical approach should also be combined with other frameworks in order to evaluate other relevant material properties, such as particle size and flowability.

The obtained insights were used for radar chart plot construction based on the mathematical approaches' implementation suitability. The following aspects were evaluated: i) comprehensiveness of the data obtained; i.e., the variety of sample characteristics evaluated; ii) the degree of compression behavior properties' assessment; iii) applicability in routine sample characterization and the characterization methods' availability in the laboratories, iv) the simplicity of the characterization method; v) the applicability in formulation guidance with regards to the suggestions relevant for formulation optimization. The obtained radar charts are presented in Fig. 61 and reflect the differences among the mathematical approaches implemented and the potential for their further optimization.

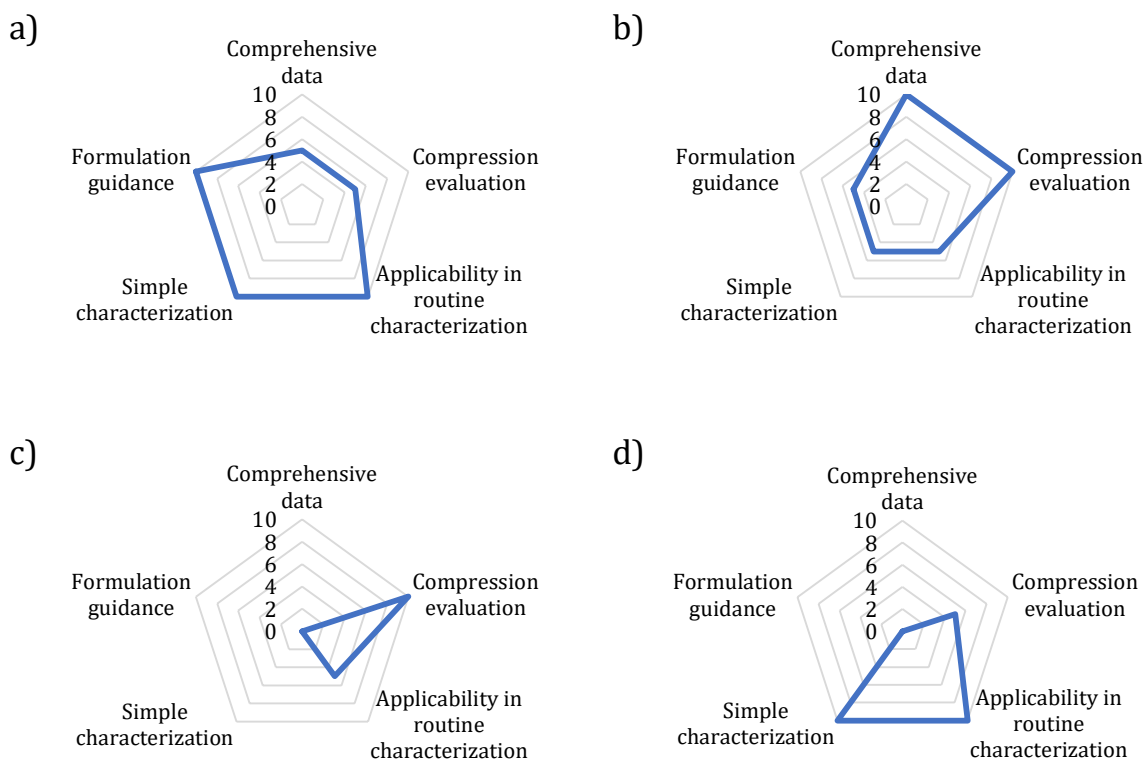


Fig. 61. Radar charts reflecting the mathematical approaches' implementation suitability: a) SeDeM Expert System, b) Manufacturability Classification System, c) Compression behavior classification system, d) Classification system based on tableting properties

CONCLUSIONS

5. Conclusions

Multiparticulate systems were successfully prepared using four distinctive preparation methods: *i)* extrusion/spheronization, *ii)* kneading/granulation, *iii)* liquisolid system technology, and *iv)* selective laser sintering.

Comprehensive sample characterization included evaluation of surface morphology, particle size and shape, density, flowability and compression-related properties and indicated that:

- Samples prepared by extrusion/spheronization (P-series samples) exhibited narrow particle size distribution, spherical shape, high bulk and tapped density, and high flowability (flow rate: 6.5–10.6 g/s, Carr index: 6.3–11.4%). Tensile strength of the compacts prepared by direct compression of P-series samples was, generally, low (lower than 0.42–0.70 MPa). The investigated characteristics of P-series samples were relatively consistent irrespective of the differences in samples composition, i.e., selected model drug, polymer type and concentration, liquid phase used.

Based on the data obtained by PCA analysis, Span, average particle size, bulk and tapped density have been identified as main attributes describing processability of P-series samples. Accordingly, these samples would be mainly suitable for further coating and filling into capsules/sachets.

- Samples prepared by kneading/granulation (G-series samples) exhibited wide particle size distribution, irregular shape, high fraction of fine particles, and low bulk and tapped density. The investigated characteristics of the G-series samples were impacted by the sample composition: samples containing PEO-H exhibited lower flowability (flow rate lower than 0.3 g/s, Carr index 23.7–29.3%) in comparison to samples prepared with CBM (flow rate 1.4–2.1 g/s; Carr index 5.0–14.2%). Samples containing CAF exhibited favorable tensile strength (2.96–4.96 MPa) in comparison to samples containing IBU (1.83–2.45 MPa).

Based on the results obtained by PCA analysis, Span, average particle size and fraction of fine particles have been identified as the most prominent attributes of G-series samples indicating their suitability for compression.

- Samples prepared by liquisolid system technology (L-series samples) exhibited very narrow particle size distribution, spherical shape, high bulk and tapped density, and high flowability, in spite of very high liquid load (up to 52.2%). However, due to the high liquid load, compression of these MPSs was not feasible. Amongst the formulation factors studied, liquid load and coating agent content notably affected characteristics of the investigated samples.

PCA analysis indicated that processability of the L-series samples was impacted by their Span, aspect ratio, bulk and true density and moisture content. It may be concluded that the L-series samples would be suitable for filling into capsules/sachets and, particularly, coating.

- Samples prepared by selective laser sintering (S-series samples) exhibited relatively wide particle size distribution, generally regular shape, low bulk and tapped density, and high flowability. Polymer type incorporated affected compression behavior of the investigated samples: hardness of the compacts prepared from MPSs containing PEO-L could not be determined since it was lower than 10 N, representing the hardness tester limit of detection, while samples containing EC and, particularly, MA-EA exhibited high tensile strength (1.12–2.91 and 2.23–3.17 MPa, respectively).

In the case of smaller samples, with 1 mm-diameter, aspect ratio, tensile strength and D50 were distinguished as important characteristics, whereas true density, aspect ratio, moisture content and fraction of fine particles were identified as main attributes of the 2 mm-series samples, based on the PCA analysis. Processability of S-series samples was mainly affected by the polymer type incorporated. Based on the results obtained, PEO-L-based MPSs would be suitable for coating, while samples prepared with either EC or MA-EA would be more suitable for compression.

Comparative analysis of the applicability of different mathematical approaches in MPS characterization was conducted and the outcomes obtained indicate that:

- The SeDeM Expert System was found as particularly useful due to its applicability in routine characterization of different materials, relatively simple experimental protocols and provision of formulation guidance facilitating solid dosage forms development. It also provides visual and numerical data interpretation and the option to introduce as many sample characteristics as needed, based on the investigation aims.
- The Manufacturability Classification System is advantageous due to its comprehensive characterization approach and evaluation of compression-related characteristics of the investigated samples. It may be complemented by the SeDeM Expert System-based mathematical transformations and numerical interpretation, which would enhance sample evaluation and comparison.
- The Compression behavior classification system would be suitable for in-depth analysis of material compression behavior. However, the calculations and data fitting are somewhat complex while other relevant properties may be neglected, so this approach should be either expanded or combined with other approaches, in order to obtain comprehensive characterization.
- The Classification system based on tableting properties represents rather simple approach based on two parameters (compact tensile strength and ejection stress). It should also be either extended or combined with other approaches in order to embrace other relevant sample properties such as particle size and shape, density and flowability.

The mathematical approaches implemented in the MPS characterization were found to be useful tools for sample evaluation and comparison. The results obtained by employment of different mathematical approaches in the investigated samples characterization indicate that, although generally developed for materials in the powder form, with certain modifications, they could be successfully employed in MPS evaluation. These modifications were related to flowability (flow rate, Carr index, Hausner ratio, angle of repose estimation) and compact hardness evaluation (introduction of tensile strength as additional parameter with increased weight) and may also contribute to the powder evaluation.

The SeDeM Expert System was found useful for routine sample characterization due to its simple methodology and standardized experimental protocols. Manufacturability Classification System enabled comprehensive sample characterization, evaluating compression-related properties, as well as particle shape and material in-bulk properties, whereas the remaining mathematical approaches need to be further optimized in order to provide relevant criteria in the drug development. The mathematical approaches with clear experimental protocols and formulation guidelines represent a promising approach for facilitating solid dosage form development in the pharmaceutical industry.

LITERATURA / REFERENCES

6. Literatura / References

Abdul S, Chandewar AV, Jaiswal SB. A flexible technology for modified-release drugs: multiple-unit pellet system (MUPS). *J Control Release*. 2010;147(1):2-16.

Acino. Oral solid dosage forms: overcoming the MUPS challenge. Available at <https://acino.swiss/our-business/contract-manufacturing/case-studies/acino-contract-manufacturing-the-mups-challenge> (accessed 19 July 2023)

Aguilar-Díaz JE, García-Montoya E, Pérez-Lozano P, Suñe-Negre JM, Miñarro M, Ticó JR. The use of the SeDeM Diagram expert system to determine the suitability of diluents-disintegrants for direct compression and their use in formulation of ODT. *Eur J Pharm Biopharm*. 2009;73(3):414-23.

Aguilar-Díaz JE, García-Montoya E, Pérez-Lozano P, Suñe-Negre JM, Minarro M, Ticó JR. SeDeM expert system a new innovator tool to develop pharmaceutical forms. *Drug Dev Ind Pharm*. 2014;40(2):222-36.

Aleksić I, German Ilić I, Cvijić S, Parojčić J. An investigation into the influence of process parameters and formulation variables on compaction properties of liquisolid systems. *AAPS PharmSciTech*. 2020;21:1-1.

Al-Hashimi N, Begg N, Alany RG, Hassanin H, Elshaer A. Oral modified release multiple-unit particulate systems: compressed pellets, microparticles and nanoparticles. *Pharmaceutics*. 2018;10(4):176.

Allahham N, Fina F, Marcuta C, Kraschew L, Mohr W, Gaisford S, Basit AW, Goyanes A. Selective laser sintering 3D printing of orally disintegrating printlets containing ondansetron. *Pharmaceutics*. 2020;12(2):110.

Archary M, Zanoni B, Lallemand M, Suwannaprom P, Clarke D, Penazzato M. Acceptability and feasibility of using Raltegravir oral granules for the treatment of neonates in a low-resource setting. *The Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(1):57-60.

Awad A, Fina F, Trenfield SJ, Patel P, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. 3D printed pellets (mini-printlets): a novel, multi-drug, controlled release platform technology. *Pharmaceutics*. 2019;11(4):148.

Awad A, Fina F, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. 3D printing: Principles and pharmaceutical applications of selective laser sintering. *Int J Pharm*. 2020;586:119594.

BASF, Insoluble Kollidon® grades (Technical Information), 2019.

BASF. Formulation Assistant. Available at <https://myapps.basf.com/zoomlab> (accessed 21 May 2022)

Bashaiwoldu AB, Podczek F, Newton JM. A study on the effect of drying techniques on the mechanical properties of pellets and compacted pellets. *Eur J Pharm Sci*. 2004;21(2-3):119-29.

Bashaiwoldu AB, Podczek F, Newton JM. Compaction of and drug release from coated pellets of different mechanical properties. *Adv Powder Technol*. 2011;22(3):340-53.

Bertuzzi G, Barzanti S. Filling of Hard Shell Capsules and Packaging Aspects of Multiparticulate Systems. In: Rajabi-Siahboomi AR, editor. *Multiparticulate Drug Delivery: Formulation, Processing and Manufacturing*. Advances in Delivery Science and Technology. New York (NY): Springer New York; 2017. pp. 333-357.

Blanco M, Alcalá M, González JM, Torras E. A process analytical technology approach based on near infrared spectroscopy: tablet hardness, content uniformity, and dissolution test measurements of intact tablets. *J Pharm Sci.* 2006;95(10):2137-44.

Bornhöft M, Thommes M, Kleinebudde P. Preliminary assessment of carrageenan as excipient for extrusion/spheronisation. *Eur J Pharm Biopharm.* 2005;59(1):127-31.

Bouwman AM, Bosma JC, Vonk P, Wesselingh JH, Frijlink HW. Which shape factor (s) best describe granules?. *Powder Technol.* 2004;146(1-2):66-72.

Bühler V. Kollidon®: Polyvinylpyrrolidone for the pharmaceutical Industry. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Germany. 2008.

Cantor SL, Khan MA, Gupta A. Development and optimization of taste-masked orally disintegrating tablets (ODTs) of clindamycin hydrochloride. *Drug Dev Ind Pharm.* 2015;41(7):1156-64.

Capsugel. Duocap capsule-in-capsule technology, 2014. Available at <https://www.capsugel.com/consumer-health-nutrition-products/duocap-capsules> (accessed 28 May 2023)

Chamsai B, Sriamornsak P. Novel disintegrating microcrystalline cellulose pellets with improved drug dissolution performance. 2013; *Powder Technol.* 2013;233:278-85.

Charoenthai N, Kleinebudde P, Puttipipatkachorn S. Use of chitosan-alginate as alternative pelletization aid to microcrystalline cellulose in extrusion/spheronization. *Journal Pharm Sci.* 2007;96(9):2469-84.

Chen T, Li J, Chen T, Sun CC, Zheng Y. Tablets of multi-unit pellet system for controlled drug delivery. *J Control Release.* 2017;262:222-31.

Chokshi R, Zia H. Hot-melt extrusion technique: a review. *Iran J Pharm Res.* 2004;3(1):3-16.

Chopra R, Podczek F, Newton JM. The influence of shape and surface roughness on the filling performance of pellets into hard gelatin capsules. *Proceedings of the 2nd World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Paris.* 1999. 161-162.

Chopra R, Podczek F, Newton JM, Alderborn G. The influence of pellet shape and film coating on the filling of pellets into hard shell capsules. *Eur J Pharm Biopharm.* 2002;53(3):327-33.

Coffin-Beach DP, Hollenbeck RG. Determination of the energy of tablet formation during compression of selected pharmaceutical powders. *Int J Pharm.* 1983;17(2-3):313-24.

Cox EP. A method of assigning numerical and percentage values to the degree of roundness of sand grains. *Journal of Paleontol.* 1927;1(3):179-83.

Crowder TM, Hickey AJ. The physics of powder flow: Applied to pharmaceutical solids. *Pharm Technol.* 2000;24(2):50-8.

Dai S, Xu B, Zhang Z, Yu J, Wang F, Shi X, Qiao YA. A compression behavior classification system of pharmaceutical powders for accelerating direct compression tablet formulation design. *Int J Pharm.* 2019a;572.

Dai S, Xu B, Shi G, Liu J, Zhang Z, Shi X, Qiao Y. SeDeM expert system for directly compressed tablet formulation: A review and new perspectives. *Powder Technol.* 2019b;342:517-27.

De Espíndola B, Beringhs AO, Sonaglio D, Stulzer HK, Silva MA, Ferraz HG, Pezzini BR. Liquisolid pellets: A pharmaceutical technology strategy to improve the dissolution rate of ritonavir. *SPJ.* 2019;27(5):702-12.

Desai N, Purohit R. Development of novel high density gastroretentive multiparticulate pulsatile tablet of clopidogrel bisulfate using quality by design approach. *AAPS PharmSciTech*. 2017;18:3208-18.

DFE pharma. Formulation tool. Available at <https://dfepharma.com/formulation-tool/#/en/guided>. (accessed 21 May 2022).

Di Pretoro G, Zema L, Palugan L, Wilson DI, Rough SL, Gazzaniga A. Optimisation and scale-up of a highly-loaded 5-ASA multi-particulate dosage form using a factorial approach. *Eur J Pharm Sci*. 2012;45(1-2):158-68.

Dietrich S, Petrak D. In-Line Particle Size Characterization of Multiparticulate Systems. In: Rajabi-Siahboomi AR, editor. *Multiparticulate Drug Delivery: Formulation, Processing and Manufacturing. Advances in Delivery Science and Technology*. New York (NY): Springer New York; 2017. pp. 301-332.

Doreth M, Löbmann K, Grohgan H, Holm R, de Diego HL, Rades T, Priemel PA. Glass solution formation in water-In situ amorphization of naproxen and ibuprofen with Eudragit® E PO. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2016;34:32-40.

dos Santos Fonseca AB, Beringhs AO, Ferraz HG, Stulzer HK, Sonaglio D, Pezzini BR. Liquisolid pellets: Mixture experimental design assessment of critical quality attributes influencing the manufacturing performance via extrusion-spheronization. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2020;57:101630.

Dow®. ETHOCEL™ Ethylcellulose - A Technical Review, 2016. [http://www.ihanskorea.com/html/skin/2/brochure/ETHOCEL Ethylcellulose A%20Technical%20Review.pdf](http://www.ihanskorea.com/html/skin/2/brochure/ETHOCEL_Ethylcellulose_A%20Technical%20Review.pdf) (accessed 4 September 2023).

Duckworth W. In Response to 'Compression Strength of Porous Sintered Alumina and Zirconia'. *J Am Ceram Soc*. 1953;36(2):65-8.

Dukić A, Mens R, Adriaensens P, Foreman P, Gelan J, Remon JP, Vervaet C. Development of starch-based pellets via extrusion/spheronisation. *Eur J Pharm Biopharm*. 2007;66(1):83-94.

Edwards HG, Lawson E, de Matas M, Shields L, York P. Metamorphosis of caffeine hydrate and anhydrous caffeine. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*. 1997(10):1985-90.

El-Gizawy SA. Effect of formulation additives in the dissolution of Meloxicam from Liquid solid tablets. *Egypt J Biomed Sci*. 2007;25(3):143-58.

Elsergany RN, Chan LW, Heng PW. Influence of the porosity of cushioning excipients on the compaction of coated multi-particulates. *Eur J Pharm Biopharm*. 2020;152:218-28.

Evonik Industries. AEROSIL®-Pyrogene Kieselsäure Technical Overview, 2015. <http://docplayer.org/21966153-Aerosil-pyrogene-kieselsaeure-technical-overview.html> (accessed 19 November 2022).

Evonik. Specification and test methods for EUDRAGIT® L 100-55, 2007. <https://www.yumpu.com/en/document/read/50629788/specifications-and-test-methods-for-eudragitar-l-100-55> (accessed 5 September 2023).

European Medicines Agency (EMA). ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development, 2017. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q8-r2-pharmaceutical-development-scientific-guideline> (accessed 8 October 2023).

European Pharmacopoeia, 11th edition. Strasbourg: Council of Europe, Strasbourg, 2023

- Faulhammer E, Llusca M, Radeke C, Scheibelhofer O, Lawrence S, Biserni S, Calzolari V, Khinast JG. The effects of material attributes on capsule fill weight and weight variability in dosator nozzle machines. *Int J Pharm.* 2014;471(1-2):332-8.
- Fell JT, Newton JM. Determination of tablet strength by the diametral-compression test. *J Pharm Sci.* 1970;59(5):688-91.
- Fichtner F, Rasmuson ÅC, Ålander EM, Alderborn G. Effect of preparation method on compactability of paracetamol granules and agglomerates. *Int J Pharm.* 2007;336(1):148-58.
- Fina F, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. Selective laser sintering (SLS) 3D printing of medicines. *Int J Pharm.* 2017;529(1-2):285-93.
- Fina F, Goyanes A, Madla CM, Awad A, Trenfield SJ, Kuek JM, Patel P, Gaisford S, Basit AW. 3D printing of drug-loaded gyroid lattices using selective laser sintering. *Int J Pharm.* 2018a;547(1-2):44-52.
- Fina F, Madla CM, Goyanes A, Zhang J, Gaisford S, Basit AW. Fabricating 3D printed orally disintegrating printlets using selective laser sintering. *Int J Pharm.* 2018b;541(1-2):101-7.
- Fonseca ABDS, Beringhs AO, Ferraz HG, Stulzer HK, Sonaglio D, Pezzini BR. Liquisolid pellets: Mixture experimental design assessment of critical quality attributes influencing the manufacturing performance via extrusion-spheronization. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2020;57:101630.
- Food and Drug Administration. US Department of Health and Human Services. Guidance for industry: size of beads in drug products labeled for sprinkle. 2012. <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Size-of-Beads-in-Drug-Products-Labeled-for-Sprinkle-Rev.1.pdf> (accessed 7 September 2023)
- Gabbott IP, Al Husban F, Reynolds GK. The combined effect of wet granulation process parameters and dried granule moisture content on tablet quality attributes. *Eur J Pharm Biopharm.* 2016;106:70-8.
- Gamlen MJ, Martini LG, Al Obaidy KG. Effect of repeated compaction of tablets on tablet properties and work of compaction using an instrumented laboratory tablet press. *Drug Dev Ind Pharm.* 2015;41(1):163-9.
- Gamlen M. Analysis of PROSOLV® EASYtab with added ascorbic acid. Report by Gamlen Instruments. 2017. Report number GTL/17/10.
- Goh HP, Heng PW, Liew CV. Comparative evaluation of powder flow parameters with reference to particle size and shape. *Int J Pharm.* 2018;547(1-2):133-41.
- Gomez-Carracedo A, Alvarez-Lorenzo C, Gomez-Amoza JL, Martinez-Pacheco R, Souto C, Concheiro A. Extrusion-Spheronization of blends of carbopol 934 and microcrystalline cellulose. *Drug Dev Ind Pharm.* 2001;27(5):381-91.
- Grace JR, Ebneyamini A. Connecting particle sphericity and circularity. *Particuology.* 2021;54:1-4.
- Gülbağ S, Yılmaz Usta D, Gültekin HE, Oktay AN, Demirtaş Ö, Karaküçük A, Çelebi N. New perspective to develop memantine orally disintegrating tablet formulations: SeDeM expert system. *Pharm Dev Technol.* 2018;23(5):512-9.
- Hamman H, Hamman J, Wessels A, Scholtz J, Steenekamp JH. Development of multiple-unit pellet system tablets by employing the SeDeM expert diagram system I: pellets with different sizes. *Pharm Dev Technol.* 2018;23(7):706-14.

Hamman H, Hamman J, Wessels A, Scholtz J, Steenekamp J. Development of multiple-unit pellet system tablets by employing the SeDeM expert diagram system II: pellets containing different active pharmaceutical ingredients. *Pharm Dev Technol.* 2019;24(2):145-56.

Han JK, Shin BS, Choi DH. Comprehensive study of intermediate and critical quality attributes for process control of high-shear wet granulation using multivariate analysis and the quality by design approach. *Pharmaceutics.* 2019;11(6):252.

Hancock BC, Colvin JT, Mullarney MP, Zinchuk AV. The relative densities of pharmaceutical powders, blends, dry granulations, and immediate-release tablets. *Pharm Technol.* 2003;27(4):64.

Hancock B. Identifying Candidates for Direct Compression Using Material-Sparing Formulation Tools. In: *AAPS Annual Meeting, 2004.* pp. 7-11.

Heckel RW. Density-pressure relationship in powder compaction. *Trans. Met. Soc., AIME.* 1961;221:671-5.

Hegyési D, Thommes M, Kleinebudde P, Sovány T, Kása Jr P, Kelemen A, Pintye-Hódi K, Regdon Jr G. Preparation and physicochemical characterization of matrix pellets containing APIs with different solubility via extrusion process. *Drug Dev Ind Pharm.* 2017;43(3):458-64.

Heinicke G, Schwartz JB. Assessment of dynamic image analysis as a surrogate dissolution test for a coated multiparticulate product. *Pharm Dev Technol.* 2006;11(4):403-8.

Hellén L, Yliruusi J, Mercku P, Kristoffersson E. Process variables of instant granulator and spheroniser: I. Physical properties of granules, extrudate and pellets. *Int J Pharm.* 1993;96(1-3):197-204.

Horcajada P, Márquez-Alvarez C, Rámila A, Pérez-Pariente J, Vallet-Regí M. Controlled release of Ibuprofen from dealuminated faujasites. *Solid State Sciences.* 2006;8(12):1459-65.

International Crystallographic Database (ICDD). 2012.

Isreb A, Baj K, Wojsz M, Isreb M, Peak M, Alhnan MA. 3D printed oral theophylline doses with innovative 'radiator-like' design: Impact of polyethylene oxide (PEO) molecular weight. *Int J Pharm.* 2019;564:98-105.

Javadzadeh Y, Siah-Shadbad MR, Barzegar-Jalali M, Nokhodchi A. Enhancement of dissolution rate of piroxicam using liquisolid compacts. *Il Farmaco.* 2005;60(4):361-5.

Javadzadeh Y, Shariati H, Movahhed-Danesh E, Nokhodchi A. Effect of some commercial grades of microcrystalline cellulose on flowability, compressibility, and dissolution profile of piroxicam liquisolid compacts. *Drug Dev Ind Pharm.* 2009;35(2):243-51.

Javaheri H, Carter P, Elkordy A. Wet granulation to overcome liquisolid technique issues of poor flowability and compactibility: a study to enhance glibenclamide dissolution. *JPDD.* 2014;1(5):501-12.

Johansson B, Alderborn G. Degree of pellet deformation during compaction and its relationship to the tensile strength of tablets formed of microcrystalline cellulose pellets. *Int J Pharm.* 1996;132(1-2):207-20.

Johansson B, Nicklasson F, Alderborn G. Effect of pellet size on degree of deformation and densification during compression and on compactability of microcrystalline cellulose pellets. *Int J Pharm.* 1998;163(1-2):35-48.

- Johansson B, Alderborn G. The effect of shape and porosity on the compression behaviour and tablet forming ability of granular materials formed from microcrystalline cellulose. *Eur J Pharm Biopharm.* 2001;52(3):347-57.
- Juarez-Enriquez E, Olivas GI, Zamudio-Flores PB, Perez-Vega S, Salmeron I, Ortega-Rivas E, Sepulveda DR. A review on the influence of water on food powder flowability. *J Food Process Eng.* 2022;45(5):e14031.
- Kállai-Szabó N, Lengyel M, Farkas D, Barna ÁT, Fleck C, Basa B, Antal I. Review on Starter Pellets: Inert and Functional Cores. *Pharmaceutics.* 2022;14(6):1299.
- Kawakita K, Lüdde KH. Some considerations on powder compression equations. *Powder Technol.* 1971;4(2):61-8.
- Khan A. Optimization of the process variables of roller compaction, on the basis of granules characteristics (flow, mechanical strength, and disintegration behavior): an application of SeDeM-ODT expert system. *Drug Dev Ind Pharm.* 2019;45(9):1537-46.
- Khan A, Qayum M, Ahmad L, Khan SA, Abbas M. Optimization of diluents on the basis of SeDeM-ODT expert system for formulation development of ODTs of glimepiride. *Adv Powder Technol.* 2022;33(2):103389.
- Khanfar M, Sheikh Salem M, Hawari R. Formulation factors affecting the release of ezetimibe from different liquisolid compacts. *Pharm Dev Technol.* 2013;18(2):417-27.
- Khater AJ, Almurisi SH, Mahmood S, Alheibshy F, Alobaida A, Abdul-Halim N, Chatterjee B. A review on taste masked multiparticulate dosage forms for paediatric. *Int J Pharm.* 2022;122571.
- Kleinebudde P. Use of a power-consumption-controlled extruder in the development of pellet formulations. *J Pharm Sci.* 1995;84:1259-1264.
- Kleinebudde P. Solid lipid extrusion. In: Repka MA, Langley N, DiNunzio J, editors. *Melt Extrusion: Materials, Technology and Drug Product Design.* New York (NY): Springer New York; 2013. pp. 299-328.
- Klevan I, Nordström J, Tho I, Alderborn G. A statistical approach to evaluate the potential use of compression parameters for classification of pharmaceutical powder materials. *Eur J Pharm Biopharm.* 2010;75(3):425-35.
- Kluk A, Sznitowska M. Application properties of oral gels as media for administration of minitables and pellets to paediatric patients. *Int J Pharm.* 2014;460(1-2):228-33.
- Kotlowska H, Szymanska M, Sznitowska M. Comparison of different liquid and semisolid vehicles selected for oral administration of pellets and minitables with diazepam: In Vitro investigation. *AAPS PharmSciTech.* 2020;21:1-7.
- Kulkarni AS, Aloorkar NH, Mane MS, Gaja JB. Liquisolid systems: a review. *Int J Pharm Sci Nanotechnol.* 2010;3(1):795-802.
- Lam M, Ghafourian T, Nokhodchi A. Liqui-pellet: the emerging next-generation oral dosage form which stems from liquisolid concept in combination with pelletization technology. *AAPS PharmSciTech.* 2019;20(6):1-6.
- Lam M, Commandeur D, Maniruzzaman M, Tan DK, Nokhodchi A. The crucial effect of water and co-solvent on Liqui-Pellet pharmaceutical performance. *Adv Powder Technol.* 2020a;31(5):1903-14.
- Lam M, Ghafourian T, Nokhodchi A. Liquisolid system and liqui-mass system are not the same. *AAPS PharmSciTech.* 2020b;21:1-3.

- Lam M, Asare-Addo K, Nokhodchi A. Rapid releasing naproxen Liqui-Pellet using effervescent agent and neusilin US2. *Iranian J Basic Med Sci.* 2021;24(1):108.
- Lambert JB, Shurvell HF, Lightner DA, Cooks RG. *Organic structural spectroscopy.* Pearson College Division; 1998.
- LCI. Drug pelleting (multiparticulate systems). Available at <https://www.lcicorp.com/en/powder-handling-equipment/powder-applications/pharmaceuticals/drug-pelleting-multiparticulate-systems> (accessed 17 February 2023)
- Leane M, Pitt K, Reynolds G, Manufacturing Classification System (MCS) Working Group. A proposal for a drug product Manufacturing Classification System (MCS) for oral solid dosage forms. *Pharm Dev Technol.* 2015;20(1):12-21.
- Leane M, Pitt K, Reynolds GK, Dawson N, Ziegler I, Szepes A, Crean AM, Dall Agnol R, Manufacturing Classification System (MCS) Working Group. Manufacturing classification system in the real world: factors influencing manufacturing process choices for filed commercial oral solid dosage formulations, case studies from industry and considerations for continuous processing. *Pharm Dev Technol.* 2018;23(10):964-77.
- Leane M, Pitt K. Adoption of the MCS concept in the pharmaceutical industry. In: 12th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, 2021. pp. 11-14.
- Lee KT, Ingram A, Rowson NA. Comparison of granule properties produced using Twin Screw Extruder and High Shear Mixer: A step towards understanding the mechanism of twin screw wet granulation. *Powder Technol.* 2013;238:91-8.
- Leturia M, Benali M, Lagarde S, Ronga I, Saleh K. Characterization of flow properties of cohesive powders: A comparative study of traditional and new testing methods. *Powder Technol.* 2014;253:406-23.
- Leuenberger H, Hiestand EN, Sucker H. Ein beitrag zur theorie der pulverkompression. *Chemie Ingenieur Technik.* 1981;53(1):45-7.
- Levis KA, Lane ME, Corrigan OI. Effect of buffer media composition on the solubility and effective permeability coefficient of ibuprofen. *Int J Pharm.* 2003;253(1-2):49-59.
- Lionberger RA. FDA critical path initiatives: opportunities for generic drug development. *The AAPS journal.* 2008;10:103-9.
- Loidolt P, Madlmeir S, Khinast JG. Mechanistic modeling of a capsule filling process. *Int J Pharm.* 2017;532(1):47-54.
- Lopez FL, Ernest TB, Tuleu C, Gul MO. Formulation approaches to pediatric oral drug delivery: benefits and limitations of current platforms. *Expert Opin Drug Deliv.* 2015;12(11):1727-40.
- Lopez FL, Bowles A, Gul MO, Clapham D, Ernest TB, Tuleu C. Effect of formulation variables on oral grittiness and preferences of multiparticulate formulations in adult volunteers. *Eur J Pharm Sci.* 2016;92:156-62.
- Luo G, Xu B, Zhang Y, Cui X, Li J, Shi X, Qiao Y. Scale-up of a high shear wet granulation process using a nucleation regime map approach. *Particuology.* 2017;31:87-94.
- Maderuelo C, Lanao JM, Zarzuelo A. Enteric coating of oral solid dosage forms as a tool to improve drug bioavailability. *Eur J Pharm Sci.* 2019;138:105019.

Mallick S, Pattnaik S, Swain K, De PK, Saha A, Mazumdar P, Ghoshal G. Physicochemical characterization of interaction of ibuprofen by solid-state milling with aluminum hydroxide. *Drug Dev Ind Pharm.* 2008;34(7):726-34.

Mallipeddi R, Saripella KK, Neau SH. Use of coarse ethylcellulose and PEO in beads produced by extrusion-spheronization. *Int J Pharm.* 2010;385(1-2):53-65.

Mallipeddi R, Saripella KK, Neau SH. Use of fine particle ethylcellulose as the diluent in the production of pellets by extrusion-spheronization. *Saudi Pharm J.* 2014;22(4):360-72.

Mamidi HK, Mishra SM, Rohera BD. Determination of maximum flowable liquid-loading potential of Neusilin® US2 and investigation of compressibility and compactibility of its liquisolid blends with PEG (400). *J Drug Deliv Sci Technol.* 2019;54:101285.

Mamidi HK, Mishra SM, Rohera BD. Application of modified SeDeM expert diagram system for selection of direct compression excipient for liquisolid formulation of Neusilin® US2. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2021;64:102506.

Maroni A, Melocchi A, Parietti F, Foppoli A, Zema L, Gazzaniga A. 3D printed multi-compartment capsular devices for two-pulse oral drug delivery. *J Control Rel.* 2017;268:10-8.

Martin AN, Sinko PJ, Singh Y. *Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences: physical chemical and biopharmaceutical principles in the pharmaceutical sciences.* Philadelphia, Baltimore, New York, London; Buenos Aires, Hong Kong, Tokyo: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

Martinez PR, Goyanes A, Basit AW, Gaisford S. Influence of geometry on the drug release profiles of stereolithographic (SLA) 3D-printed tablets. *AAPS PharmSciTech.* 2018;19:3355-61.

Martínez-Terán ME, Hoang-Thi TH, Flament MP. Multiparticulate dosage forms for pediatric use. *Pediatr. Ther.* 2017;7:314.

McCormick D. Evolutions in direct compression. *Pharm Technol.* 2005;29(4):52-62.

Mezreb N, Charrueau C, Boy P, Allain P, Chaumeil JC. Production of Carbopol® 974P and Carbopol® 971P pellets by extrusion-spheronization: Optimization of the processing parameters and water content. *Drug Dev Ind Pharm.* 2004;30(5):481-90.

Mohylyuk V, Styliari ID, Novykov D, Pikett R, Dattani R. Assessment of the effect of Cellets' particle size on the flow in a Wurster fluid-bed coater via powder rheology. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2019;54:101320.

Muley S, Nandgude T, Poddar S. Extrusion-spheronization a promising pelletization technique: In-depth review. *Asian J Pharm Sci.* 2016;11(6):684-99.

Mundada PK, Sawant KK, Mundada VP. Formulation and optimization of controlled release powder for reconstitution for metoprolol succinate multi unit particulate formulation using risk based QbD approach. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2017;41:462-74.

Nalluri VR, Kuentz M. Flowability characterisation of drug-excipient blends using a novel powder avalanching method. *Eur J Pharm Biopharm.* 2010;74(2):388-96.

Navaneethan CV, Missaghi S, Fassihi R. Application of powder rheometer to determine powder flow properties and lubrication efficiency of pharmaceutical particulate systems. *AAPS PharmSciTech.* 2005;6:E398-404.

Nicklasson F, Alderborn G. Modulation of the tableting behaviour of microcrystalline cellulose pellets by the incorporation of polyethylene glycol. *Eur J Pharm Sci.* 1999;9(1):57-65.

Nicklasson F, Alderborn G. Analysis of the compression mechanics of pharmaceutical agglomerates of different porosity and composition using the Adams and Kawakita equations. *Pharm Res.* 2000;17:949-54.

Nordström J, Klevan I, Alderborn G. A particle rearrangement index based on the Kawakita powder compression equation. *J Pharm Sci.* 2009;98(3):1053-63.

Nordström J, Klevan I, Alderborn G. A protocol for the classification of powder compression characteristics. *Eur J Pharm Biopharm.* 2012;80(1):209-16.

Odeku OA. The compaction of pharmaceutical powders. *Pharm Rev.* 2007;5(2).

Osamura T, Takeuchi Y, Onodera R, Kitamura M, Takahashi Y, Tahara K, Takeuchi H. Characterization of tableting properties measured with a multi-functional compaction instrument for several pharmaceutical excipients and actual tablet formulations. *Int J Pharm.* 2016;510(1):195-202.

Osamura T, Takeuchi Y, Onodera R, Kitamura M, Takahashi Y, Tahara K, Takeuchi H. Prediction of effects of punch shapes on tableting failure by using a multi-functional single-punch tablet press. *Asia J Pharm Sci.* 2017;12(5):412-7.

Osamura T, Takeuchi Y, Onodera R, Kitamura M, Takahashi Y, Tahara K, Takeuchi H. Formulation design of granules prepared by wet granulation method using a multi-functional single-punch tablet press to avoid tableting failures. *Asian J Pharm Sci.* 2018;13(2):113-9.

Osorio JG, Muzzio FJ. Effects of powder flow properties on capsule filling weight uniformity. *Drug Dev Ind Pharm.* 2013;39(9):1464-75.

Palugan L, Cerea M, Zema L, Gazzaniga A, Maroni A. Coated pellets for oral colon delivery. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2015;25:1-5.

Paradkar MM, Irudayaraj J. A rapid FTIR spectroscopic method for estimation of caffeine in soft drinks and total methylxanthines in tea and coffee. *J Food Sci.* 2002;67(7):2507-11.

Perdikoulis J, Dobbie T. Pharmaceutical extrusion technology. In: Swarbrick J, editor. *Drugs and the pharmaceutical sciences* New York (NY): Marcel Dekker; 2003. p. 133.

Pereira BC, Isreb A, Forbes RT, Dores F, Habashy R, Petit JB, Alhnan MA, Oga EF. 'Temporary Plasticiser': A novel solution to fabricate 3D printed patient-centred cardiovascular 'Polypill' architectures. *Eur J Pharm Biopharm.* 2019;135:94-103.

Pérez P, Suñé-Negre JM, Miñarro M, Roig M, Fuster R, García-Montoya E, Hernández C, Ruhí R, Ticó JR. A new expert systems (SeDeM Diagram) for control batch powder formulation and preformulation drug products. *Eur J Pharm Biopharm.* 2006;64(3):351-9.

Pezzini BR, Beringhs AO, Ferraz HG, Silva MA, Stulzer HK, Sonaglio D. Liquisolid technology applied to pellets: evaluation of the feasibility and dissolution performance using felodipine as a model drug. *Chem Eng Res Des.* 2016;110:62-69.

Pezzini BR, Beringhs AO, Ferraz HG, Silva MA, Stulzer HK, Sonaglio D. Liquisolid pellets and liqui-pellets are not different. *AAPS PharmSciTech.* 2020;21:1-4.

Pitt KG, Heasley MG. Determination of the tensile strength of elongated tablets. *Powder technology.* 2013;238:169-75.

- Pitt K, Leane M, Reynolds G. Proposal for a Manufacturing Classification System (MCS). 2015a. Available at <https://www.apsgb.co.uk/wp-content/uploads/2020/09/Kendal-Pitt-and-Neil-Dawson.pdf> (accessed 4 November 2016)
- Pitt KG, Webber RJ, Hill KA, Dey D, Gamlen MJ. Compression prediction accuracy from small scale compaction studies to production presses. *Powder Technol.* 2015b;270:490-493.
- Podczeck 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):123-38.
- Potthast H, Dressman JB, Junginger HE, Midha KK, Oeser H, Shah VP, Vogelpoel H, Barends DM. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Ibuprofen. *J Pharm Sci.* 2005;94(10):2121-31.
- Priese F, Frisch T, Wolf B. Comparison of film-coated retarded release pellets manufactured by layering technique or by bed rotor pelletization. *Pharm Dev Technol.* 2015;20(4):417-25.
- Rajabi-Siahboomi AR. Overview of multiparticulate systems for oral drug delivery. In: Rajabi-Siahboomi AR, editor. *Multiparticulate Drug Delivery: Formulation, Processing and Manufacturing. Advances in Delivery Science and Technology.* New York (NY): Springer New York; 2017. pp:1-4.
- Rao MR, Sonawane AS, Sapate SA, Mehta CH, Nayak U. Molecular modeling and in vitro studies to assess solubility enhancement of nevirapine by solid dispersion technique. *J Mol Struct.* 2023;1273:134373.
- Ravindra R, Rao AK, Khan AA. A qualitative evaluation of water and monomethyl hydrazine in ethylcellulose membrane. *J Appl Polym Sci.* 1999;72(5):689-700.
- Reitz C, Kleinebudde P. Spheronization of solid lipid extrudates. *Powder Technol.* 2009;189(2):238-44.
- Richter F. Sipping devices: new technologies. *Pharmaceutical Manufacturing and Packing Sourcer-Drug Delivery.* 2010:82-6.
- Roberts RJ, Rowe RC. The compaction of pharmaceutical and other model materials-a pragmatic approach. *Chem Eng Sci.* 1987;42(4):903-11.
- Roblegg E, Schrank S, Griesbacher M, Radl S, Zimmer A, Khinast J. Use of the Direct Compression Aid Ludiflash® for the preparation of pellets via wet extrusion/spheronization. *Drug Dev Ind Pharm.* 2011;37(10):1231-43.
- Rohrs BR, Amidon GE, Meury RH, Secreast PJ, King HM, Skoug CJ. Particle size limits to meet USP content uniformity criteria for tablets and capsules. *J Pharm Sci.* 2006;95(5):1049-59.
- Ronchi F, Sereno A, Paide M, Hennia I, Sacré P, Guillaume G, Stéphenne V, Goole J, Amighi K. Development and evaluation of budesonide-based modified-release liquid oral dosage forms. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2019a;54:101273.
- Ronchi F, Sereno A, Paide M, Sacré P, Guillaume G, Stéphenne V, Goole J, Amighi K. Development and evaluation of an omeprazole-based delayed-release liquid oral dosage form. *Int J Pharm.* 2019b;567:118416.
- Rowe RC, York P, Colbourn EA, Roskilly SJ. The influence of pellet shape, size and distribution on capsule filling—A preliminary evaluation of three-dimensional computer simulation using a Monte-Carlo technique. *Int J Pharm.* 2005;300(1-2):32-7.
- Ryshkewitch E. Compression strength of porous sintered alumina and zirconia: 9th communication to ceramography. *J Am Ceram.* 1953;36(2):65-8.

- Sahoo GP, Parashar B. Pharmaceutical processing—a review on spheronization technology. *J Pharm Res Opin.* 2013;9:65-8.
- Sarraguca MC, Cruz AV, Soares SO, Amaral HR, Costa PC, Lopes JA. Determination of flow properties of pharmaceutical powders by near infrared spectroscopy. *J Pharm Biomed Anal.* 2010;52(4):484-92.
- Sauer D, Zheng W, Coots LB, McGinity JW. Influence of processing parameters and formulation factors on the drug release from tablets powder-coated with Eudragit® L 100-55. *Eur J Pharm Biopharm.* 2007;67(2):464-75.
- Schaller BE, Moroney KM, Castro-Dominguez B, Cronin P, Belen-Girona J, Ruane P, Croker DM, Walker GM. Systematic development of a high dosage formulation to enable direct compression of a poorly flowing API: A case study. *Int J Pharm.* 2019;566:615-30.
- Schneiderhöhn P. Eine vergleichende Studie über Methoden zur quantitativen Bestimmung von Abrundung und Form an Sandkörnern (Im Hinblick auf die Verwendbarkeit an Dünnschliffen.). *Heidelberger Beiträge zur Mineralogie und Petrographie.* 1954;4:172-91.
- Scholtz JC, Steenekamp JH, Hamman JH, Tiedt LR. The SeDeM Expert Diagram System: Its performance and predictability in direct compressible formulations containing novel excipients and different types of active ingredients. *Powder Technol.* 2017;312:222-36.
- Sekizaki H, Danjo K, Eguchi H, Yonezawa Y, Sunada H, Otsuka A. Solid-state interaction of ibuprofen with polyvinylpyrrolidone. *Chem Pharm Bull.* 1995;43(6):988-93.
- Shah DS, Jha DK, Gurram S, Suñé-Pou M, Garcia-Montoya E, Amin PD. A new SeDeM-SLA expert system for screening of solid carriers for the preparation of solidified liquids: A case of citronella oil. *Powder Technol.* 2021;382:605-18.
- Shoaib MH, Ahmed FR, Yousuf RI, Siddiqui F, Saleem MT, Qazi F, Khan MZ, Irshad A, Bashir L, Naz S, Farooq M. SeDeM expert system with I-optimal mixture design for oral multiparticulate drug delivery: An encapsulated floating minitables of loxoprofen Na and its in silico physiologically based pharmacokinetic modeling. *Front Pharmacol.* 2023;14:1066018.
- Sidwell R, Hansell J, Rane M, Rajabi-Siahboomi AR. Characterization of inert cores for multiparticulate dosage forms. In: Rajabi-Siahboomi AR, editor. *Multiparticulate Drug Delivery: Formulation, Processing and Manufacturing. Advances in Delivery Science and Technology.* New York (NY): Springer New York; 2017. pp:5-35.
- Silverstein, R.M., Bassler, G.C., Morrill, T.C., 1991. Spectroscopic identification of organic compounds. In: *Infrared spectroscopy.* Silverstein RM, Bassler GC, Morrill TC, Eds. 5th ed. New York: John Wiley and Sons Inc. 91-164.
- Singh SK, Srinivasan KK, Gowthamarajan K, Prakash D, Gaikwad NB, Singare DS. Influence of formulation parameters on dissolution rate enhancement of glyburide using liquisolid technique. *Drug Dev Ind Pharm.* 2012;38(8):961-70.
- Sinha VR, Agrawal MK, Kumria R. Influence of formulation and excipient variables on the pellet properties prepared by extrusion spheronization. *Curr Drug Deliv.* 2005;2(1):1-8.
- Soh JL, Liew CV, Heng PW. Torque rheological parameters to predict pellet quality in extrusion-spheronization. *Int J Pharm.* 2006;315(1-2):99-109.
- Sonaglio D, Beringhs AO, Porfírio A, Bataille B. On the factors influencing the extrusion strain, particle size and dissolution behavior of multiparticulate systems obtained by extrusion/spheronization. *Powder Technol.* 2012;230:54-62.

- Sonnergaard JM. A critical evaluation of the Heckel equation. *Int J Pharm.* 1999;193(1):63-71.
- Sousa JJ, Sousa A, Podczec F, Newton JM. Factors influencing the physical characteristics of pellets obtained by extrusion-spheronization. *Int J Pharm.* 2002;232(1-2):91-106.
- Speer I, Lenhart V, Preis M, Breitzkreutz J. Prolonged release from orodispersible films by incorporation of diclofenac-loaded micropellets. *Int J Pharm.* 2019;554:149-60.
- Spireas, S. U.S. Patent No. 6,423,339. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office. 2002.
- Stegemann S. Hard gelatin capsules today and tomorrow, 2nd ed. Capsugel Library; 2002.
- Strickley RG. Pediatric oral formulations: an updated review of commercially available pediatric oral formulations since 2007. *J Pharm Sci.* 2019;108(4):1335-65.
- Suliman AS, Anderson RJ, Elkordy AA. Preparation of novel optimum liquisolid compacts via incorporating water granulation process to enhance the powder characterizations and dissolution behavior of a poorly soluble drug: Norfloxacin. *Powder Technol.* 2019;354:259-70.
- Sun CC. A classification system for tableting behaviors of binary powder mixtures. *Asian J Pharm Sci.* 2016;11(4):486-91.
- Suñé-Negre JM, Pérez-Lozano P, Miñarro M, Roig M, Fuster R, Hernández C, Ruhí R, García-Montoya E, Ticó JR. Application of the SeDeM Diagram and a new mathematical equation in the design of direct compression tablet formulation. *Eur J Pharm Biopharm.* 2008;69(3):1029-39.
- Suñé-Negre JM, Roig M, Fuster R, Hernández C, Ruhí R, García-Montoya E, Pérez-Lozano P, Miñarro M, Ticó JR. New classification of directly compressible (DC) excipients in function of the SeDeM Diagram Expert System. *Int J Pharm.* 2014;470(1-2):15-27.
- Suryavanshi P, Chaudhari VS, Banerjee S. Customized 3D-printed hollow capsular device filled with norfloxacin-loaded micropellets for controlled-release delivery. *Drug Deliv Transl Res.* 2023;13(5):1183-94.
- Šantl M, Ilić I, Vrečer F, Baumgartner S. A compressibility and compactibility study of real tableting mixtures: The impact of wet and dry granulation versus a direct tableting mixture. *Int J Pharm.* 2011;414(1-2):131-9.
- Šibanc R, Kitak T, Govedarica B, Srčić S, Dreu R. Physical properties of pharmaceutical pellets. *Chem Eng Sci.* 2013;86:50-60.
- Šibanc R, Luštrik M, Dreu R. Analysis of pellet coating uniformity using a computer scanner. *Int J Pharm.* 2017;533(2):377-82.
- Tabboon P, Pongjanyakul T, Limpongsa E, Jaipakdee N. In Vitro Release, Mucosal Permeation and Deposition of Cannabidiol from Liquisolid Systems: The Influence of Liquid Vehicles. *Pharmaceutics.* 2022; 14(9):1787.
- Tang ES, Chan LW, Heng PW. Coating of multiparticulates for sustained release. *Amer J Drug Deliv.* 2005;3:17-28.
- Taghizadeh Z, Rakhshani S, Jahani V, Rajabi O, Haghighi HM, Abbaspour M. Preparation and in vitro characterization of carvacrol pellets by combination of liquisolid technique and extrusion-spheronization. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2021;61:102232.
- Thommes M, Kleinebudde P. The behavior of different carrageenans in pelletization by extrusion/spheronization. *Pharm Dev Technol.* 2008;13(1):27-35.

- Tiong N, Elkordy AA. Effects of liquisolid formulations on dissolution of naproxen. *Eur J Pharm Biopharm.* 2009;73(3):373-84.
- Trenfield SJ, Tan HX, Goyanes A, Wilsdon D, Rowland M, Gaisford S, Basit AW. Non-destructive dose verification of two drugs within 3D printed polyprintlets. *Int J Pharm.* 2020;577:119066.
- Trenfield SJ, Januskaite P, Goyanes A, Wilsdon D, Rowland M, Gaisford S, Basit AW. Prediction of solid-state form of SLS 3D printed medicines using NIR and Raman spectroscopy. *Pharmaceutics.* 2022;14(3):589.
- Tunón Å, Gråsjö J, Alderborn G. Effect of intragranular porosity on compression behaviour of and drug release from reservoir pellets. *Eur J Pharm Sci.* 2003;19(5):333-44.
- United States Pharmacopoeia 43, The National Formulary 38, Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, 2019.
- Vasiljević I, Turković E, Aleksić I, Parojčić J. Mathematical approaches for powders and multiparticulate units processability characterization in pharmaceutical development. *Archives of Pharmacy.* 2022;72(Notebook 6):637-60.
- Vithani K, Goyanes A, Jannin V, Basit AW, Gaisford S, Boyd BJ. An overview of 3D printing technologies for soft materials and potential opportunities for lipid-based drug delivery systems. *Pharm Res.* 2019;36:1-20.
- Vraníková B, Niederquell A, Ditzinger F, Šklubalová Z, Kuentz M. Mechanistic aspects of drug loading in liquisolid systems with hydrophilic lipid-based mixtures. *Int J Pharm.* 2020;578:119099.
- Vynckier AK, Dierickx L, Saerens L, Voorspoels J, Gonnissen Y, De Beer T, Vervaet C, Remon JP. Hot-melt co-extrusion for the production of fixed-dose combination products with a controlled release ethylcellulose matrix core. *Int J Pharm.* 2014;464(1-2):65-74.
- Wadell H. Sphericity and roundness of rock particles. *J Geol.* 1933;41(3):310-31.
- Wagner KG, Boeck G, Radtke G, inventors; Boehringer Ingelheim International GmbH, assignee. Immediate release multi unit pellet system. United States patent application US 13/716,328. 2013.
- Wallis M, Al-Dulimi Z, Tan DK, Maniruzzaman M, Nokhodchi A. 3D printing for enhanced drug delivery: current state-of-the-art and challenges. *Drug Dev Ind Pharm.* 2020;46(9):1385-401.
- Worku ZA, Kumar D, Gomes JV, He Y, Glennon B, Ramisetty KA, Rasmuson ÅC, O'Connell P, Gallagher KH, Woods T, Shastri NR. Modelling and understanding powder flow properties and compactability of selected active pharmaceutical ingredients, excipients and physical mixtures from critical material properties. *Int J Pharm.* 2017;531(1):191-204.
- Wray PE. The physics of tablet compaction revisited. *Drug Dev Ind Pharm.* 1992;18(6-7):627-58.
- Xu M, Heng PW, Liew CV. Formulation and process strategies to minimize coat damage for compaction of coated pellets in a rotary tablet press: A mechanistic view. *Int J Pharm.* 2016;499(1-2):29-37.
- Xu X, Goyanes A, Trenfield SJ, Diaz-Gomez L, Alvarez-Lorenzo C, Gaisford S, Basit AW. Stereolithography (SLA) 3D printing of a bladder device for intravesical drug delivery. *Mater Sci Eng: C.* 2021;120:111773.

- Yalkowsky SH, Bolton S. Particle size and content uniformity. *Pharmaceutical Res.* 1990;7:962-6.
- Yang L, Venkatesh G, Fassihi R. Characterization of compressibility and compactibility of poly (ethylene oxide) polymers for modified release application by compaction simulator. *J Pharm Sci.* 1996;85(10):1085-90.
- Yu Y, Zhao L, Lin X, Wang Y, Feng Y. A model to simultaneously evaluate the compressibility and compactibility of a powder based on the compression ratio. *Int J Pharm.* 2020;577:119023.
- Yu Y, Zhao L, Lin X, Wang Y, Du R, Feng Y. Research on the powder classification and the key parameters affecting tablet qualities for direct compaction based on powder functional properties. *Adv Powder Technol.* 2021;32(2):565-81.
- Zakowiecki D, Szczepanska M, Hess T, Cal K, Mikolaszek B, Paszkowska J, Wiater M, Hoc D, Garbacz G. Preparation of delayed-release multiparticulate formulations of diclofenac sodium and evaluation of their dissolution characteristics using biorelevant dissolution methods. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2020;60:101986.
- Zhang F, Meng F, Lubach J, Koleng J, Watson NA. Properties and mechanisms of drug release from matrix tablets containing poly (ethylene oxide) and poly (acrylic acid) as release retardants. *Eur J Pharm Biopharm.* 2016;105:97-105.
- Zhou D, Qiu Y. Understanding material properties in pharmaceutical product development and manufacturing: Powder flow and mechanical properties. *J Valid Technol.* 2010;16(2):65.
- Zieschang L, Klein M, Jung N, Krämer J, Windbergs M. Formulation development of medicated chewing gum tablets by direct compression using the SeDeM-Diagram-Expert-System. *Eur Pharm Biopharm.* 2019;144:68-78.

PRILOZI

Objavljeni i saopšteni radovi koji čine deo doktorske disertacije / *Published results which are part of doctoral dissertation*

Radovi objavljeni u vrhunskim međunarodnim časopisima / *Full-text articles published in international scientific journals (M21)*

1. **Vasiljević I.** Turković E, Piller M, Mirković M, Zimmer A, Aleksić I, Ibrić S, Parojčić J. 2022. Processability evaluation of multiparticulate units prepared by selective laser sintering using the SeDeM Expert System approach. *International Journal of Pharmaceutics*, 629, 122337. (IF (2022) = 5,8)
2. **Vasiljević I.** Turković E, Nenadović S, Mirković M, Zimmer A, Parojčić J, Aleksić I. 2022. Investigation into liquisolid system processability based on the SeDeM Expert System approach. *International Journal of Pharmaceutics*, 605, 120847. (IF (2022) = 5,8)
3. **Vasiljević I.** Turković E, Piller M, Zimmer A, Parojčić J. 2021. An investigation into applicability of different compression behaviour assessment approaches for multiparticulate units characterization. *Powder Technology*, 379, p. 526-536. (IF (2021) = 5,64)

Radovi objavljeni u časopisima nacionalnog značaja / *Full-text article published in the national scientific journal (M51)*

1. **Vasiljević I.** Turković E, Aleksić I, Parojčić J. Mathematical approaches for powders and multiparticulate units processability characterization in pharmaceutical development. *Archives of Pharmacy*. 2022;72(Notebook 6):637-60.

Saopštenja sa međunarodnih skupova štampana u celini / *Presentations on the international scientific meetings published in extenso (M33)*

1. **Vasiljević I.** Turković E, Parojčić J. Data mining implementation in multiparticulate unit systems characterization. Proceedings of the 14th CESPT, Ohrid, North Macedonia, 28th-30th September 2023. *Macedonian Pharmaceutical Bulletin*. 2023;69(Suppl 1):103-4.
2. **Vasiljević I.** Turković E, Parojčić J. How formulation parameters affect compression behaviour of multiparticulate units prepared by selective laser sintering? Proceedings of the 9th BBBB International Conference on Pharmaceutical Sciences, Ljubljana, Slovenia, 15th-17th September 2022.
3. **Vasiljević I.** Turković E, Aleksić I, Ibrić S, Parojčić J. An investigation into the effect of formulation factors on the critical quality attributes of granules prepared by selective laser sintering. Proceedings of the 13th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Rotterdam, the Netherlands, 28th-31st March 2022.

Saopštenja sa međunarodnih skupova štampana u izvodu / *Presentations on the international scientific meetings published as abstracts (M34)*

1. **Vasiljević I.** Parojčić J. An investigation into multiparticulate units printability by selective laser sintering. III. Symposium of Young Researchers on Pharmaceutical Technology, Biotechnology and Regulatory Science, Szeged, Hungary, 19th-21st January 2022.

2. **Vasiljević I**, Turković E, Ilić IG, Zimmer A, Parojčić J, Aleksić I. Applicability of software assisted porosity evaluation in liquisolid pellets characterization. Proceedings of the 13th CESPT, Gdańsk, Poland, 16th-18nd September 2021.
3. **Vasiljević I**, Turković E, Aleksić I, Parojčić J. Investigation into applicability of Expert System for Drug Development on the model liquisolid systems. Proceedings of the 2021 Controlled Release Society Virtual Annual Meeting, 25nd July-29th July 2021.
4. **Vasiljević I**, Parojčić J. Powder Compressibility Assessment: Manufacturability Classification System vs. SeDeM Expert System. II. Symposium of Young Researchers on Pharmaceutical Technology, Biotechnology and Regulatory Science, Szeged, Hungary, 23rd-24th January 2020.
5. **Vasiljević I**, Turković E, Aleksić I, Zimmer A, Parojčić J. An investigation into applicability of SeDeM system for multiparticulate systems characterization. Proceedings of the Controlled Release Society Annual Meeting & Exposition, Valencia, Spain, 21st-24th July 2019.
6. **Vasiljević I**, Turković E, Drašković M, Parojčić J. An investigation into drug release from high drug loading granules prepared with poly(ethylene) oxide and carbomer. Proceedings of the 12th CESPT, Szeged, Hungary, 20th-22nd September 2018; Acta Pharmaceutica Hungarica 2018; 88(3): 154-155.

Saopštenja sa skupova nacionalnog značaja štampana u izvodu / *Presentations on the national scientific meetings published as abstracts (M64)*

1. **Vasiljević I**, Turković E, Piller M, Zimmer A, Parojčić J. Investigation into mechanical properties of pellets prepared by extrusion/spheronization using different polymer blends. Proceedings of the 7th Serbian Congress of Pharmacy with international participation, Belgrade, Serbia, 10th-14th October 2018. Arh farm. 68, 600-601.

Biografija autora

Ivana Vasiljević rođena je 4.5.1992. godine u Beogradu, gde je završila osnovnu i srednju školu kao nosilac diplome Vuk Karadžić i stipendista Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja. Integrisane akademske studije Farmacija na Univerzitetu u Beogradu-Farmaceutskom fakultetu upisala je školske 2011/2012. godine, a diplomirala 2016. godine, sa prosečnom ocenom 9,24 i ocenom 10 na završnom radu. Doktorske akademske studije na Univerzitetu u Beogradu-Farmaceutskom fakultetu (modul Farmaceutska tehnologija) upisala je školske 2016/2017. godine.

Tokom 2017. godine obavila je pripravnički staž u Apoteci Beograd i Kliničko-bolničkom centru i položila stručni ispit. Od decembra 2016. godine zaposlena je kao istraživač na projektu Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja. Od februara 2022. godine zaposlena je na Univerzitetu u Beogradu-Farmaceutskom fakultetu kao asistent na Katedri za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju. Kao istraživač boravila je na Katedri za farmaceutsku tehnologiju Univerziteta u Ljubljani, Slovenija (oktobar 2019. godine), Institutu farmaceutskih nauka Univerziteta u Gracu, Austrija (jun 2019. godine; mart–jun 2018. godine; maj 2017. godine) i Katedri za farmaceutsku tehnologiju i biofarmaciju Jagelonskog univerziteta u Krakovu, Poljska (jul 2016. godine). Tokom avgusta 2021. godine bila je učesnik međunarodne letnje škole Komuniciranje nauke, koja je održana u Berlinu, u organizaciji Fondacije Aleksandar fon Humbolt i *Wissenschaft im Dialog*. Autor i koautor je 9 radova objavljenih u naučnim časopisima i 30 saopštenja sa skupova nacionalnog i međunarodnog značaja.

The author biography

Ivana Vasiljević was born in Belgrade on 4th May 1992, where she completed elementary and high school as the Vuk Karadžić prize and scholarship holder, provided by the Ministry of Education, Science and Technological Development. She enrolled the Master of Pharmacy study program at the University of Belgrade–Faculty of Pharmacy in 2011/2012 and graduated in 2016, with the average mark 9.24 out of 10 and 10 at the final thesis defence. In the academic year 2016/2017, she enrolled doctoral studies at the University of Belgrade–Faculty of Pharmacy.

During 2017 she completed the internship in Apoteka Beograd and Clinical Hospital Centre Zvezdara and passed the State Exam. Since December 2016, Ivana is employed as a research assistant at the project funded by the Ministry of Education, Science and Technological Development. Since February 2022, Ivana is employed as a teaching assistant at the Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, University of Belgrade–Faculty of Pharmacy. She conducted several study visits - at the Department of Pharmaceutical Technology, University of Ljubljana, Slovenia (October 2019), the Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmacy, Institute of Pharmaceutical Sciences, University of Graz, Austria (June 2019; March–June 2018; May 2017) and the Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Jagiellonian University, Krakow, Poland (July 2016). In August 2021 she participated in the International Summer School Communicating Science, organized by the Alexander von Humboldt foundation and Wissenschaft im Dialog. She is the author or co-author of 9 papers published in scientific journals and 30 presentations at national and international scientific meetings.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Ивана Васиљевић

Број индекса 1/2016

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

**Допринос савремених математичких приступа механистичком разумевању
фармацеутско-технолошких карактеристика вишечестичних система /
Contribution of novel mathematical approaches to mechanistic understanding of
pharmaceutical multiparticulate systems properties**

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

У Београду, 11.10.2023. г.

Потпис аутора

Ивана Васиљевић

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

Име и презиме аутора Ивана Васиљевић

Број индекса 1/2016

Студијски програм модул Фармацеутска технологија

Наслов рада Допринос савремених математичких приступа механистичком
разумевању фармацеутско-технолошких карактеристика вишечестичних система
/ Contribution of novel mathematical approaches to mechanistic understanding of
pharmaceutical multiparticulate systems properties

Ментор проф. др Јелена Паројчић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предала ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

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

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

Потпис аутора

У Београду, 11.10.2023. г.

Ивана Васиљевић

Изјава о коришћењу

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

**Допринос савремених математичких приступа механистичком разумевању
фармацеутско-технолошких карактеристика вишечестичних система /
Contribution of novel mathematical approaches to mechanistic understanding of
pharmaceutical multiparticulate systems properties**

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предала сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

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

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

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.

Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 11.10.2023. г.

Шана Василевић

1. **Ауторство.** Дозвољава те умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољава те умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољава те умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољава те умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољава те умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољава те умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.