



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟΥ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ ΣΤΗΝ
ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΜΙΑΣ ΛΙΤΗΣ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ
ΣΦΑΙΡΙΔΙΩΝ ΑΜΕΣΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ

ΚΑΤΣΙΒΕΛΗ ΣΟΥΛΤΑΝΑ-ΔΕΣΠΟΙΝΑ

ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2011

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Δημήτριος Μ. Ρέκκας
Παρασκευάς Δάλλας
Γεωργία Βαλσαμή

Αναπ. Καθηγητής ΕΚΠΑ (Επιβλέπων)
Επικ. Καθηγητής ΕΚΠΑ
Επικ. Καθηγήτρια ΕΚΠΑ

*Στους Γονείς μου,
Βαγγέλη και Μαρία*

Πρόλογος

Το παρόν μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Φαρμακευτικής Τεχνολογίας του Τμήματος Φαρμακευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, κατά τα έτη 2010-2011.

Αντικείμενο του αποτέλεσε η ανάπτυξη και ο χαρακτηρισμός μίας διεργασίας άμεσης σφαιροποίησης σε ρευστή κλίνη με ρότορα για τη παραγωγή σφαιριδίων άμεσης αποδέσμευσης φαρμακολογικά δραστικών ουσιών.

Θερμές ευχαριστίες στον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Δημήτριο Μ. Ρέκκα, ο οποίος με την καθοδήγησή του, την αμέριστη βοήθεια του, το συνεχές ενδιαφέρον και την επίβλεψη του σε όλη τη διάρκεια της παρούσας μελέτης, βοήθησε τα μέγιστα στην εξέλιξη και την πραγματοποίηση αυτής.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω:

Τον Επικ. Καθηγητή κ. Παρασκευά Δάλλα, για την άψογη συνεργασία και τη σημαντική συμβολή του στην πραγματοποίηση της παρούσας μελέτης.

Την Επικ. Καθηγήτρια κα Γεωργία Βαλσαμή για τις πολύτιμες υποδείξεις και συμβουλές της σε ζητήματα σχετικά με τη συγκεκριμένη εργασία.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω το Διδάκτορα κ. Σταύρο Πολίτη για τη σημαντική του βοήθεια, το ενδιαφέρον και την υποστήριξη που μου προσέφερε από τη πρώτη στιγμή και σε όλα τα στάδια της ερευνητικής δραστηριότητας.

Επίσης, ευχαριστώ όλους τους συναδέλφους, μεταπτυχιακούς και υποψήφιους διδάκτορες για την άψογη συνεργασία.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω επίσης τη βαθιά μου ευγνωμοσύνη στην οικογένεια μου που με στήριξε σε όλες τις επιλογές μου χωρίς να υπολογίσει θυσίες και για την αστείρευτη συμπαράσταση και υπομονή της.

Οποιοσδήποτε παρατηρήσεις ή υποδείξεις από τους αναγνώστες θα γίνουν ευχαρίστως δεκτές προς συζήτηση στην ηλεκτρονική διεύθυνση katsivelitan@pharm.uoa.gr

Κατσιβέλη Σουλτάνα - Δέσποινα

Αθήνα, Νοέμβριος 2011

Περιεχόμενα

Κεφάλαιο Α. Θεωρητικό Μέρος.....	1
Κεφάλαιο Α.1. Στερεές Φαρμακοτεχνικές Μορφές – Σφαιρίδια.....	2
Α.1.1. Στερεές Φαρμακοτεχνικές Μορφές	2
Α.1.2. Σφαιρίδια – Ιδιότητες – Διεργασίες Παραγωγής - Χαρακτηρισμός.....	3
Α.1.2.1. Σφαιρίδια – Ορισμοί	3
Α.1.2.2. Σφαιρίδια – Επιθυμητά Χαρακτηριστικά και Πλεονεκτήματα Χρήσης τους	4
Α.1.2.3. Σφαιρίδια – Μηχανισμοί Σχηματισμού Σφαιριδίων	5
Α.1.2.4. Σφαιρίδια – Κύριες Διεργασίες Παραγωγής Σφαιριδίων.....	7
Α.1.2.5. Σφαιρίδια – Μηχανήματα Ρευστής Κλίνης με Ρότορα και Άμεση Σφαιροποίηση	10
Α.1.2.6. Παράγοντες που επηρεάζουν την Άμεση Σφαιροποίηση σε Ρευστή Κλίνη με Ρότορα.....	13
Α.1.2.7. Σφαιρίδια – Χαρακτηρισμός.....	15
Κεφάλαιο Α.2. Η Χρήση της Μικροκρυσταλλικής Κυτταρίνης (MCC) σε Διεργασίες Παραγωγής Σφαιριδίων.....	23
Α.2.1. Πλεονεκτήματα και Μειονεκτήματα της Χρήσης Μικροκρυσταλλικής Κυτταρίνης στη Παραγωγή Σφαιριδίων	23
Α.2.2. Επίδραση της Μικροκρυσταλλικής Κυτταρίνης στα Χαρακτηριστικά των Σφαιριδίων	24
Α.2.3. Εναλλακτικές προτάσεις αντί της χρήσης Μικροκρυσταλλικής Κυτταρίνης (MCC) για τη παραγωγή σφαιριδίων	25
Κεφάλαιο Α.3. Αναβράζουσες Φαρμακοτεχνικές Μορφές	29
Α.3.1. Πλεονεκτήματα και Μειονεκτήματα Αναβράζουσων Φαρμακοτεχνικών Μορφών.....	29
Α.3.2. Μορφοποίηση Αναβράζουσων Φαρμακοτεχνικών Μορφών και Χρησιμοποιούμενες Πρώτες Ύλες.....	30

A.3.3. Κυριότεροι Μέθοδοι Παραγωγής Αναβράζουσων Φαρμακοτεχνικών Μορφών	33
Κεφάλαιο Α.4. Πειραματικός Σχεδιασμός.....	35
A.4.1. Πειραματικός Σχεδιασμός.....	35
A.4.2. Ιστορική Αναδρομή	36
A.4.3. Παραδοσιακές Μέθοδοι Πειραματισμού	38
A.4.4. Βασικοί Ορισμοί	39
A.4.5. Τα Επτά Βήματα και οι Βασικοί Στόχοι του Πειραματικού Σχεδιασμού.....	40
A.4.6. Βασικές Κατηγορίες Μεθόδων Πειραματικού Σχεδιασμού.....	41
A.4.7. Είδη του Πειραματικού Σχεδιασμού	43
A.4.8. Πλεονεκτήματα Παραγοντικού Σχεδιασμού	44
A.4.9. Εφαρμογές Πειραματικού Σχεδιασμού στη Φαρμακευτική.....	45
A.4.10. Πειραματικός Σχεδιασμός και Σύγχρονο Κανονιστικό Πλαίσιο.....	46
ΚΕΦΑΛΑΙΟ Β. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	47
Κεφάλαιο Β.1. Σκοπός της Μελέτης	48
Κεφάλαιο Β.2. Εξοπλισμός – Υλικά – Λογισμικά – Ακολουθία Πειραμάτων	50
B.2.1. Εξοπλισμός.....	50
B.2.2. Υλικά	51
B.2.3. Λογισμικά.....	52
B.2.4. Ακολουθία Πειραμάτων.....	52
Κεφάλαιο Β.3. Διεργασία Παραγωγής Σφαιριδίων	53
B.3.1. Προεργασία Διεργασίας Παραγωγής Σφαιριδίων	53
B.3.2. Διεργασία Παραγωγής Σφαιριδίων	56
B.3.2.1. Περιγραφή Διεργασίας Παραγωγής	56
B.3.3. Παράγοντες που επηρεάζουν τη διεργασία παραγωγής.....	57

Κεφάλαιο Β.4. Παράγοντες που επιλέχθηκαν για το σχεδιασμό της παρούσας μελέτης και τα επίπεδα τους.....	60
Β.5. Αποκρίσεις που επιλέχθηκαν για το σχεδιασμό της παρούσας μελέτης.....	63
Β.5.1. Γεωμετρική Μέση Διάμετρος (GMD) και Γεωμετρική Τυπική Απόκλιση (GSD).....	64
Β.5.2. Δείκτης σφαιρικότητας e_R	64
Β.5.3. Μελέτη % Αποδέσμευσης της Φαρμακολογικά Δραστηκής Ουσίας	65
Β.5.4. Μελέτη % Αποδέσμευσης και % Αποδέσμευσης / Ολική Επιφάνεια Σφαιριδίων ανά Καλαθίσιο	67
Β.6. Μεθοδολογία Ανάλυσης Αποτελεσμάτων Πειραματικού Σχεδιασμού	69
ΚΕΦΑΛΑΙΟ Γ. ΔΙΕΡΓΑΣΙΑ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΣΦΑΙΡΙΔΙΩΝ - ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	73
Γ.1. Εισαγωγή	74
Γ.2. Αποτελέσματα Πειραματικού Σχεδιασμού.....	75
Γ.2.1. Αποτελέσματα Πειραματικού Σχεδιασμού για τα χαρακτηριστικά ποιότητας των σφαιριδίων - Συμπεράσματα	78
Γ.2.1.1. Γεωμετρική Μέση Διάμετρος (GMD).....	78
Γ.2.1.2. Γεωμετρική Τυπική Απόκλιση (GSD)	86
Γ.2.1.3. Δείκτης σφαιρικότητας e_R	87
Γ.2.2. Αποτελέσματα Πειραματικού Σχεδιασμού για τη Μελέτη % Αποδέσμευσης – Συμπεράσματα.....	92
Γ.2.2.1. % Αποδέσμευση της φαρμακολογικά δραστηκής ουσίας σε 5min.....	95
Γ.2.2.2. % Αποδέσμευση της φαρμακολογικά δραστηκής ουσίας σε 5min / Ολική Επιφάνεια Σφαιριδίων ανά καλαθίσιο.....	99
Γ.2.2.3. % Αποδέσμευση της φαρμακολογικά δραστηκής ουσίας σε 10min / Ολική Επιφάνεια Σφαιριδίων ανά καλαθίσιο.....	105
Γ.3. Γενικά Συμπεράσματα.....	111
Βιβλιογραφία	114

Περίληψη	126
Abstract	132
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ	132

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Α

ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A.1. Στερεές Φαρμακοτεχνικές Μορφές – Σφαιρίδια

**A.2. Η Χρήση της Μικροκρυσταλλικής Κυτταρίνης (MCC) σε
Διεργασίες Παραγωγής Σφαιριδίων**

A.3. Αναβράζουσες Φαρμακοτεχνικές Μορφές

A.4. Πειραματικός Σχεδιασμός

Κεφάλαιο Α.1.

Στερεές Φαρμακοτεχνικές Μορφές – Σφαιρίδια

Α.1.1. Στερεές Φαρμακοτεχνικές Μορφές

Η ανάπτυξη και η παραγωγή φαρμακοτεχνικών μορφών υπήρξε το επίκεντρο της φαρμακευτικής επιστήμης από τη στιγμή της γέννησής της. Έως τον δέκατο έκτο αιώνα, σχεδόν το σύνολο των φαρμάκων είχαν φυτική προέλευση και ονομάζονταν Γαληνικά προς τιμήν του Γαληνού (*Claudius Galen of Pergamon*, 129-216 μ.Χ.), κεντρική φιγούρα της δυτικής θεραπευτικής. Καθώς τα Γαληνικά σκευάσματα χορηγούνταν συνήθως χωρίς καμία μετατροπή, η προσπάθεια ανάπτυξης νέων μεθόδων εκχύλισης και προετοιμασίας αυτών οδήγησε, σε μερικές περιπτώσεις, στην ανάπτυξη νέων φαρμακοτεχνικών μορφών. Η φράση «*secundem artem*» την οποία χρησιμοποιούσαν στις συνταγές τους οι Αμερικανοί ιατροί τον δέκατο ένατο αιώνα με το ακρωνύμιο S.A. παρότρυνε τους φαρμακοποιούς να χρησιμοποιήσουν τις ικανότητες τους «*σύμφωνα με την τέχνη τους*» για τη παρασκευή φαρμάκων. Τα δισκία, τα καψάκια, τα ενέσιμα και τα στοματικά διαλύματα, αποτελούν φαρμακοτεχνικές μορφές γνωστές από τον 20ο αιώνα. Ο στόχος των παρασκευαστών φαρμάκου υπήρξε από την εποχή του Γαληνού η δημιουργία φαρμακοτεχνικών μορφών οι οποίες θα είναι σταθερές, αποτελεσματικές και εύκολες στο χειρισμό και την χορήγηση. Από το 1950 και μετά, η μοντέρνα φαρμακευτική επιστήμη ασχολήθηκε πλέον εις βάθος με τα χαρακτηριστικά και τα προβλήματα των φαρμακοτεχνικών μορφών και ο όρος απέκτησε πλέον αξία στην φαρμακευτική βιβλιογραφία (Buerki et al., 2007)

Η φαρμακοτεχνική μορφή ορίζεται ως ένα σύστημα χορήγησης φαρμακολογικά δραστικών ουσιών το οποίο έχει σχεδιαστεί για τη διάθεση αυτών με ρυθμό και σε συγκέντρωση κατάλληλη ώστε να επιτυγχάνεται σταθερά το επιθυμητό φαρμακολογικό αποτέλεσμα. Ταυτόχρονα, η φαρμακοτεχνική μορφή θα πρέπει να διασφαλίζει τη σταθερότητα του φαρμακευτικού προϊόντος κατά τη μεταφορά, διάθεση και αποθήκευση του (Singh et al., 2007).

Οι φαρμακοτεχνικές μορφές παρασκευάζονται υπό ελεγχόμενες συνθήκες και σύμφωνα τις τρέχουσες διεθνείς κανονιστικές διατάξεις. Παράλληλα, οι διεργασίες

παραγωγής τους επικυρώνονται στο πλαίσιο ενός συστήματος διασφάλισης της ποιότητας. Ανάλογα με τη φυσική τους κατάσταση οι φαρμακοτεχνικές μορφές κατηγοριοποιούνται σε στερεές, υγρές (ομογενή και ετερογενή συστήματα), ημιστερεές και αερολύματα. Οι στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές περιλαμβάνουν διάφορα είδη δισκίων, κόκκους, κόνεις, τα καψάκια μαλακής και σκληρής ζελατίνης, κλπ. (Singh et al., 2007).

Η μορφοποίηση μίας φαρμακολογικά δραστικής ουσίας εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από τις ιδιότητες που αυτή παρουσιάζει και αποτελεί κατεξοχήν αντικείμενο της φαρμακευτικής τεχνολογίας. Η παραγωγή ασφαλών, αποτελεσματικών και με σταθερή ποιότητα φαρμακοτεχνικών μορφών προϋποθέτει βαθιά επιστημονική γνώση και κατανόηση των διεργασιών, των χρησιμοποιούμενων εκδόχων και των παραγόντων που τις επηρεάζουν. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί μόνο με χρήση αυστηρά επιστημονικής μεθοδολογίας και συγκεκριμένα των τεχνικών του πειραματικού σχεδιασμού (Design of Experiments).

A.1.2. Σφαιρίδια - Ιδιότητες - Διεργασίες Παραγωγής - Χαρακτηρισμός

A.1.2.1. Σφαιρίδια - Ορισμοί

Η σφαιροποίηση έχει οριστεί ως μια διεργασία η οποία μετατρέπει φαρμακευτικές ουσίες και έκδοχα βρισκόμενα υπό τη μορφή κόκκων ή κόνεων μικρού μεγέθους σωματιδίων σε μικρές, σφαιρικές ή ημισφαιρικές εμφανίζουσες ελεύθερη ροή μονάδες, τα σφαιρίδια (Ghebre-Sellasie, 1989a). Γενικά, υπάρχει σύγχυση μεταξύ των όρων κοκκοποίηση και σφαιροποίηση και συχνά χρησιμοποιούνται για να περιγράψουν την ίδια διεργασία. Η διάκριση μεταξύ τους βασίζεται στην ύπαρξη ενός σταδίου σφαιροποίησης κατά το οποίο τα κοκκία περιστρέφονται σε ένα δίσκο ώστε να αποκτήσουν το βέλτιστο μέσο μέγεθος, ένα σχεδόν σφαιρικό σχήμα και στενή κατανομή μεγέθους (Gu et al., 2004).

Ο όρος **σφαιρίδιο** έχει χρησιμοποιηθεί γενικά για να περιγράψει συστηματικά παραγόμενα και γεωμετρικά ορισμένα κοκκία τα οποία έχουν προκύψει από ποικιλία πρώτων υλών και με τη χρήση πολλών διαφορετικών συνθηκών επεξεργασίας. Ο όρος αυτός περιλαμβάνει μία ποικιλία προϊόντων όπως μεταλλεύματα σιδήρου, λιπάσματα και ζωοτροφές. Στη φαρμακευτική βιομηχανία όμως, χρησιμοποιείται για να περιγράψει σφαιρικά ή ημισφαιρικά κοκκία τα οποία εμφανίζουν ελεύθερη ροή και μέγεθος που κυμαίνεται συνήθως μεταξύ 500 – 1500μm. Τα σφαιρίδια συνήθως προορίζονται για χορήγηση από το στόμα (Ghebre-Sellasie, 1989a).

Τα σφαιρίδια μπορεί να περιέχουν τη φαρμακολογικά δραστική ουσία σε όλη τη μάζα τους ή να επικαλύπτονται με ένα στρώμα αυτής. Συχνά φέρουν υμένιο επικάλυψης για την τροποποίηση της αποδέσμευσης, τη προστασία τους στο γαστρεντερικό περιβάλλον ή/και τη κάλυψη δυσάρεστων οσμών και γεύσεων. Συνήθως εγκλείονται σε καψάκια σκληρής ζελατίνης ή συμπιέζονται σε δισκία (Manivannan et al., 2010).

A.1.2.2. Σφαιρίδια – Επιθυμητά Χαρακτηριστικά και Πλεονεκτήματα Χρήσης τους

Τα σφαιρίδια, ανεξάρτητα από τη διεργασία που θα χρησιμοποιηθεί για την παραγωγή τους θα πρέπει να εμφανίζουν μία σειρά χαρακτηριστικών. Αυτά είναι:

- Ομοιόμορφο σφαιρικό σχήμα και λεία επιφάνεια, χαρακτηριστικά απαραίτητα ώστε να είναι δυνατή η ομοιόμορφη επικάλυψη τους (Manivannan et al. 2010, Groning et al 1984)
- Το μέγεθος των σωματιδίων πρέπει να εμφανίζει στενή κατανομή με βέλτιστο εύρος 600 – 1000 μm (Manivannan et al., 2010)
- η ποσότητα του δραστικού συστατικού στα σφαιρίδια πρέπει να είναι η μέγιστη δυνατή που επιτρέπει το μέγεθος του σφαιριδίου (Manivannan et al., 2010)
- Θα πρέπει να εμφανίζουν καλά ρεολογικά χαρακτηριστικά, υψηλή αντοχή και χαμηλή ευθρυπτότητα ώστε να είναι δυνατή η συμπίεση τους σε δισκία ή η πλήρωση τους σε κάψουλες (Groning et al, 1984)
- Όταν πρόκειται για επικαλυμμένα σφαιρίδια, επιθυμητό χαρακτηριστικό αποτελεί η ρύθμιση της αποδέσμευσης της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας (Groning et al, 1984)

Η λογική της χρήσης πολυσωματιδιακών συστημάτων χορήγησης φαρμακολογικά δραστικών ουσιών πρωτοεμφανίστηκε τη δεκαετία του 1950. Πλέον, τα σφαιρίδια αποτελούν κοινή πρακτική καθώς εμφανίζουν σημαντικά πλεονεκτήματα συγκριτικά με τα μονοσωματιδιακά συστήματα χορήγησης με κυριότερο την επαναληψιμότητα στο ρυθμό αποδέσμευσης της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας (Manivannan et al., 2010).

Άλλα πλεονεκτήματα που παρουσιάζουν τα σφαιρίδια ως φαρμακοτεχνική μορφή είναι τα εξής:

- Παρέχουν ευελιξία στο σχεδιασμό και στην ανάπτυξη της φαρμακοτεχνικής μορφής. Μπορούν να χορηγηθούν σε διάφορα επιθυμητά δοσολογικά σχήματα χωρίς να απαιτούνται αλλαγές στη μορφοποίηση και στη διεργασία παραγωγής. Για

παράδειγμα, μπορούν να χορηγηθούν ως εναιώρημα, σε φακελίσκους, ως δισκίο και ως καψάκια (Conine et al.1970, Πολίτης,Ρέκκας 2010).

- Παρέχουν τη δυνατότητα συγχορήγησης δύο ή περισσότερων δραστικών ουσιών, συμβατών ή ασύμβατων μεταξύ τους, με δράση στο ίδιο ή σε διαφορετικά σημεία του γαστρεντερικού σωλήνα και με ίδιο ή διαφορετικό ρυθμό αποδέσμευσης (Manivannan et al. 2010, Ghebre-Sellasie 1989a, Gu et al. 2004)
- Το σφαιρικό σχήμα σε συνδυασμό με το χαμηλό λόγο επιφάνειας – όγκου που εμφανίζουν βοηθούν στην ομοιόμορφη επικάλυψη τους. Επιπρόσθετα, η λεία επιφάνεια μειώνει το κόστος της διεργασίας καθώς απαιτεί μικρότερη ποσότητα υλικού επικάλυψης (Manivannan et al. 2010).
- Εμφανίζουν βελτιωμένα ρεολογικά χαρακτηριστικά λόγω της σφαιρικότητας τους οπότε και βοηθούν στην επίτευξη ομοιομορφίας περιεχομένου (Manivannan et al. 2010).
- Ελαχιστοποιούν το κίνδυνο εμφάνισης τοπικού ερεθισμού λόγω αυξημένης τοπικά συγκέντρωσης του δραστικού συστατικού (Πολίτης, Ρέκκας 2010).
- Είναι προφανές ότι η μεταβλητότητα από το βέλτιστο σε κάποιες από τις μονάδες του πολυσωματιδιακού συστήματος δεν θα επηρεάσει το φαρμακολογικό αποτέλεσμα στον ίδιο βαθμό με την «αστοχία» ενός μονολιθικού συστήματος
- Μειώνουν την ενδοατομική και την διατομική μεταβλητότητα που εμφανίζεται κατά τη διάβαση της φαρμακοτεχνικής μορφής από το γαστρεντερικό σύστημα, καθώς το μικρό τους μέγεθος διευκολύνει τη διάβαση από τον σφιγκτήρα του πυλωρού (Kandukuri et al., 2009) και η γαστρική κένωση που εμφανίζουν εξαρτάται σε μικρότερο βαθμό από τη κατάσταση σίτισης ή μη του ασθενούς σε σχέση με τις μοναδιαίες φαρμακοτεχνικές μορφές (Coupe et al, 1993).
- Η πυκνότητα αυξάνεται κατά τη σφαιροποίηση γεγονός που μπορεί να βελτιώσει τις διεργασίες παραγωγής και συσκευασίας. Για παράδειγμα, η αύξηση της σκληρότητας και η μείωση της ευθρυπτότητας των κόκκων έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της ποσότητας των μικροσωματιδίων (**finest**) που παράγονται κατά το χειρισμό ή/και τη μεταφορά τους (Anand et al., 2005).

A.1.2.3. Σφαιρίδια – Μηχανισμοί Σχηματισμού Σφαιριδίων

Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί διάφορες θεωρίες για την ερμηνεία του σχηματισμού και της ανάπτυξης των σφαιριδίων. Πρωτοπόροι στην έρευνα του συγκεκριμένου πεδίου υπήρξαν οι Newitt και Conway-Jones οι οποίοι περιέγραψαν

το σχηματισμό των σφαιριδίων με τη χρήση τεσσάρων σταδίων (Vonk et al., 1997). Συγκεκριμένα, οι βασικοί μηχανισμοί που έχουν προταθεί είναι οι ακόλουθοι:

- **Σχηματισμός πυρήνων (nucleation):** αποτελεί κοινό στάδιο σε όλες τις διεργασίες κοκκοποίησης/σφαιροποίησης και εμφανίζεται όταν μία κόνις διαβραχεί με υγρό. Τα πρωτογενή σωματίδια προσεγγίζουν το ένα το άλλο, σχηματίζουν έναν πυρήνα τριών φάσεων (αέρα-υγρού-στερεού) και στη συνέχεια συνδέονται μεταξύ τους μέσω υγρών γεφυρών (Groning et al, 1984). Το μέγεθος των αρχικών σωματιδίων, η περιεκτικότητα σε υγρασία, το ιξώδες του συνδετικού υλικού, η δυνατότητα διαβροχής του υποστρώματος και οι συνθήκες που επικρατούν κατά τη διεργασία επηρεάζουν το σχηματισμό των πυρήνων (Ghebre-Sellassie, 1989).

Συγκεκριμένα, η συνεκτικότητα των πυρήνων βελτιώνεται με τη μείωση του μεγέθους των σωματιδίων (Capes, 1980). Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι τόσο ο αριθμός, όσο και το μέγεθος των πυρήνων μεταβάλλονται συναρτήσει του χρόνου (Sastry και Fuerstenau, 1973).

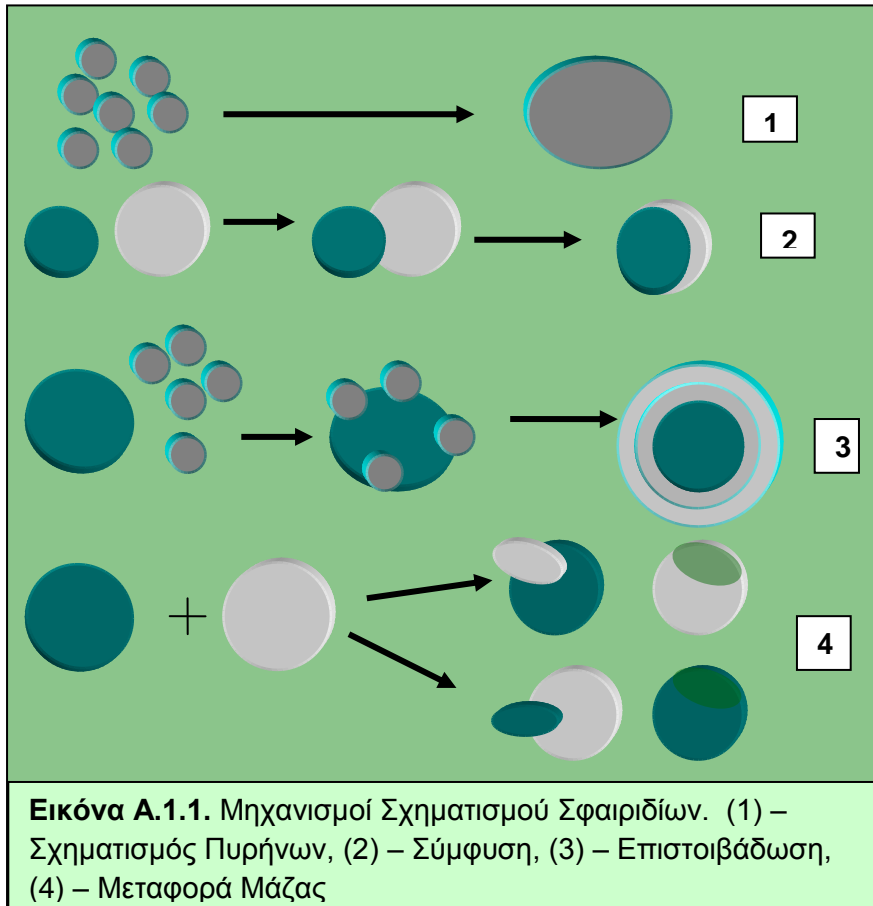
Το στάδιο του σχηματισμού πυρήνων ακολουθείται από μία μεταβατική φάση κατά την οποία το μέγεθος των πυρήνων αυξάνει και επικρατούν δύο μηχανισμοί: η σύμφυση και η επιστοιβάδωση.

- **Σύμφυση (coalescence):** η σύμφυση ορίζεται ως ο σχηματισμός σωματιδίων μεγάλου μεγέθους μέσω τυχαίων συγκρούσεων των ήδη σχηματισμένων πυρήνων. Ο μηχανισμός απαιτεί την ύπαρξη μικρής περίσσειας υγρασίας στην επιφάνεια των πυρήνων. Παρόλο που ο αριθμός των πυρήνων μειώνεται σταδιακά, η ολική μάζα του συστήματος παραμένει η ίδια κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου (Manivannan et al., 2010).

- **Επιστοιβάδωση (layering):** η επιστοιβάδωση αποτελεί αργό μηχανισμό αύξησης μεγέθους και περιλαμβάνει τη διαδοχική προσθήκη θραυσμάτων και μικροσωματιδίων (fines) στους ήδη σχηματισμένους πυρήνες. Το λεπτόκοκκο υλικό προκύπτει από την τριβή και την θραύση των σωματιδίων λόγω τυχαίων συγκρούσεων τους. Κατά το στάδιο αυτό, σε αντίθεση με την επιστοιβάδωση, ο αριθμός των σωματιδίων παραμένει σταθερός, όμως η ολική μάζα του συστήματος αυξάνει. Το φαινόμενο αυτό οφείλεται στην αύξηση του σωματιδιακού μεγέθους ως συνάρτηση του χρόνου (Manivannan et al., 2010).

Μετά την ολοκλήρωση αυτού του σταδίου ο ρυθμός αύξησης του μεγέθους επιβραδύνεται και ο μηχανισμός που πλέον επικρατεί είναι η μεταφορά μάζας.

• **Μεταφορά μάζας (abrasion transfer):** η φάση αυτή περιλαμβάνει τη μεταφορά υλικού από ένα σωματίδιο σε κάποιο άλλο χωρίς όμως να μεταβάλλεται σημαντικά η συνολική μάζα και ο αριθμός των σφαιριδίων. Το φαινόμενο διαρκεί για όσο χρονικό διάστημα οι συνθήκες ευνοούν τη συνέχιση του π.χ. ανάλογα με τα επίπεδα της υγρασίας στο θάλαμο της διάταξης (Manivannan et al., 2010).



Α.1.2.4. Σφαιρίδια – Κύριες Διεργασίες Παραγωγής Σφαιριδίων

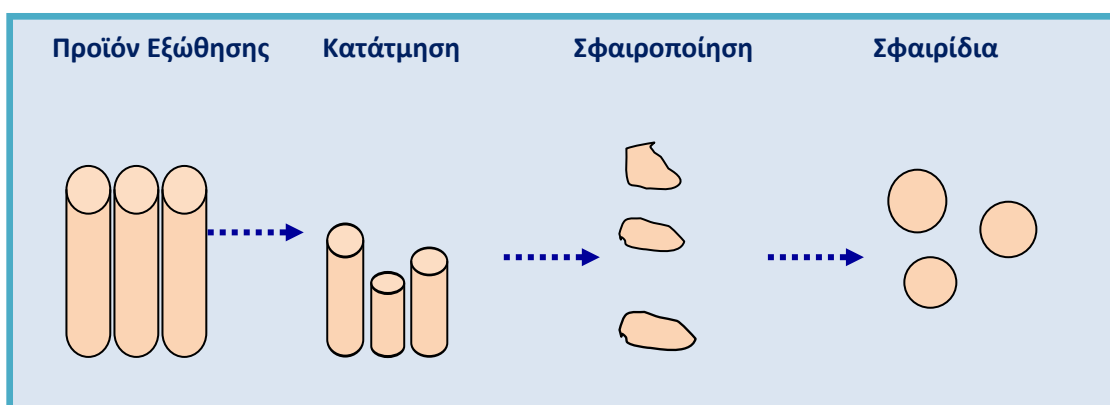
Υπάρχει ένας σημαντικός αριθμός διεργασιών παραγωγής σφαιριδίων οι οποίες μπορούν να κατηγοριοποιηθούν με διάφορους τρόπους, όπως για παράδειγμα, ανάλογα με τον εξοπλισμό που χρησιμοποιείται ή τις μηχανικές δυνάμεις που εμπλέκονται. Το τελικό προϊόν εξαρτάται από μία σειρά πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων μεταξύ του εξοπλισμού, των συστατικών της συνταγής και των μεταβλητών που επηρεάζουν τη διεργασία (Gu et al., 2004).

Υπάρχουν δύο βασικές διεργασίες παραγωγής σφαιριδίων, η εξώθηση-σφαιροποίηση (extrusion-spheronization) και η επιστοιβάδωση (layering). Άλλες χρησιμοποιούμενες τεχνικές είναι η σφαιροποίηση με τήξη (melt pelletization), η

άμεση σφαιροποίηση (direct pelletization) και η δημιουργία σταγονιδίων (globulation) (Manivannan et al., 2010).

♦ **Η Εξώθηση-Σφαιροποίηση** είναι μία μέθοδος πολλαπλών σταδίων τα οποία περιλαμβάνουν (Schimidt C. et al., 1999):

α) την ανάμειξη των εκδόχων με τα δραστικά συστατικά, β) την υγρή κοκκοποίηση της μάζας και στη συνέχεια την εξώθηση της μέσω κατάλληλης συσκευής (εξωθητής), γ) τη μεταφορά του υλικού σε διάταξη σφαιροποίησης (spheronizer) και τέλος, δ) τη ξήρανση των σφαιριδίων. Το στάδιο της κοκκοποίησης (Erkoboni DF., 2010) μπορεί να πραγματοποιηθεί τόσο σε συμβατικό αναμεικτήρα (conventional planetary mixer) όσο και σε οριζόντια ή κάθετη διάταξη υψηλής κατάτμησης (horizontal or vertical high-shear).



♦ **Οι διεργασίες επιστοιβάδωσης** (Kandukuri et al., 2009) θεωρούνται οι πιο καλά ελεγχόμενες τεχνικές παρασκευής σφαιριδίων. Η επιστοιβάδωση περιλαμβάνει τη σταδιακή εναπόθεση διαδοχικών στρωμάτων του φαρμάκου στην επιφάνεια αρχικού, αδρανούς πυρήνα. Η φαρμακολογικά δραστική ουσία μπορεί να βρίσκεται υπό τη μορφή διαλύματος, εναιωρήματος ή κόνεως. Η ξήρανση που ακολουθεί οδηγεί στη δημιουργία στέρεων γεφυρών μεταξύ των αρχικών πυρήνων και του αρχικού στρώματος της φαρμακευτικής ουσίας και των επιπλέον στρωμάτων φαρμάκου ή πολυμερούς. Στην επίστρωση με στερεά υλικά το υγρό συνδετικό υλικό βοηθά τη δημιουργία διαδοχικών στρωμάτων της ξηρής κόνεως του φαρμάκου και άλλων στερεών συστατικών στην επιφάνεια των αρχικών πυρήνων με τη δημιουργία αρχικά υγρών και στη συνέχεια στερεών γεφυρών μεταξύ των σωματιδίων. Η διεργασία ολοκληρώνεται όταν τα σφαιρίδια αποκτήσουν το επιθυμητό μέγεθος. Αρχικά στις διεργασίες επίστρωσης χρησιμοποιήθηκαν συμβατικά τύμπανα επικάλυψης. Ωστόσο, λόγω της μειωμένης δυνατότητας ελέγχου της διεργασίας που παρέχουν και της

χαμηλής απόδοσης που εμφανίζουν, αντικαταστάθηκαν πλέον με από διατάξεις ρευστής κλίνης με ψεκασμό.

♦ **Η Δημιουργία Σταγονιδίων (globulation)** αποτελεί διεργασία η οποία περιλαμβάνει την παραγωγή σφαιριδίων μέσω ψεκασμού και εξάτμισης ή ψύξης κατάλληλου φορέα. Οι δύο κύριοι μηχανισμοί είναι οι εξής:

α) Ξήρανση με ψεκασμό (spray drying): το διάλυμα ή εναιώρημα της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας ψεκάζεται εντός ρεύματος θερμού αέρα με αποτέλεσμα την εξάτμιση του διαλύτη και την παραγωγή ξηρών και σφαιρικών σωματιδίων. Η τεχνική αυτή χρησιμοποιείται όταν επιθυμείται βελτίωση του ρυθμού διάλυσης και επομένως η βιοδιαθεσιμότητα δυσδιάλυτων φαρμακευτικών ουσιών. (Ghebre-Sellasie 1989b, Kulkarni et al. 2010).

β) Ψεκασμός με ψύξη (spray congealing): κατά την τεχνική αυτή η φαρμακολογικά δραστική ουσία τήκεται, διασπείρεται ή διαλύεται σε τήγματα κόμμεων, κηρών ή λιπαρών οξέων. Στη συνέχεια, το παρασκεύασμα ψεκάζεται σε θάλαμο αέρος στον οποίο η θερμοκρασία έχει ρυθμιστεί σε επίπεδο κατώτερου του σημείου πήξεως των συστατικών με αποτέλεσμα την στερεοποίηση του φορέα και την παραγωγή σφαιριδίων (Ghebre-Sellasie 1989b, Kulkarni et al. 2010).

♦ **Η Σφαιροποίηση με Ανακίνηση ή Συμπίεση (agitation, compression)** αποτελούν λιγότερο διαδεδομένες τεχνικές. Κατά την ανακίνηση τα σφαιρίδια παρασκευάζονται με συνεχή περιστροφή μικρού μεγέθους σωματιδίων εντός τύμπανου, δίσκου ή αναμεικτήρα με αργή προσθήκη συνδετικού υλικού. Κατά τη συμπίεση τα σφαιρίδια παράγονται με άσκηση πίεσης σε μείγμα της φαρμακευτικής ουσίας και των εκδόχων. Πλεονέκτημα των τεχνικών αποτελεί η επίτευξη ομοιομορφίας στις διαστάσεις των παραγόμενων σφαιριδίων Ghebre-Sellasie 1989b, Kulkarni et al. 2010).

♦ **Κρυοσφαιροποίηση (cryopelletization):** κατά την κρυοσφαιροποίηση τα σταγονίδια του διαλύματος, εναιωρήματος ή γαλακτώματος της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας έρχονται σε επαφή με υγρό άζωτο στους $-160\text{ }^{\circ}\text{C}$ με αποτέλεσμα την ακαριαία ψύξη τους και το σχηματισμό σφαιριδίων. Τα παραγόμενα σφαιρίδια στη συνέχεια ξηραίνονται με λυοφιλοποίηση ώστε να απομακρυνθεί η περιεχόμενη υγρασία ή τυχόν οργανικοί διαλύτες (Kandukuri et al., 2009).

♦ **Ψυχρή σφαιροποίηση (freeze pelletization):** πρόκειται για μία νέα τεχνική για την παραγωγή σφαιριδίων κατά την οποία το δραστικό συστατικό διασπείρεται σε

τηγμένο φορέα και στη συνέχεια εισέρχεται υπό τη μορφή σταγονιδίων σε μία στήλη περιέχουσα αδρανές υγρό. Η κατεύθυνση κίνησης των σταγονιδίων εξαρτάται από τη διαφορά στην πυκνότητα τους και από τη πυκνότητα του υγρού εντός της στήλης. Ο φορέας μπορεί να είναι υδρόφιλος ή υδρόφοβος όμως απαιτείται να τήκεται σε θερμοκρασία κατά 5-10 °C υψηλότερη από το σημείο τήξεως των στερεών συστατικών. Η διεργασία παρουσιάζει μικρότερη μεταβλητότητα και χαμηλότερο κόστος σε σχέση με άλλες τεχνικές σφαιροποίησης (Kandukuri et al., 2009).

♦ **Άμεση σφαιροποίηση (Direct Pelletization):** η άμεση σφαιροποίηση αποτελεί μέθοδο παραγωγής σφαιριδίων η οποία έχει κερδίσει σημαντική προσοχή τα τελευταία χρόνια. Επηρεάζεται σημαντικά από τη σύνθεση του μείγματος και από τα χαρακτηριστικά του παράγοντα σφαιροποίησης και του αραιωτικού π.χ. τον τύπο, την κατανομή μεγέθους σωματιδίων και την περιεκτικότητα (Πολίτης, 2010). Καθώς αποτελεί τη μέθοδο που επιλέχθηκε στην παρούσα μελέτη παρουσιάζεται αναλυτικά στη συνέχεια.

A.1.2.5. Σφαιρίδια – Μηχανήματα Ρευστής Κλίνης με Ρότορα και Άμεση Σφαιροποίηση

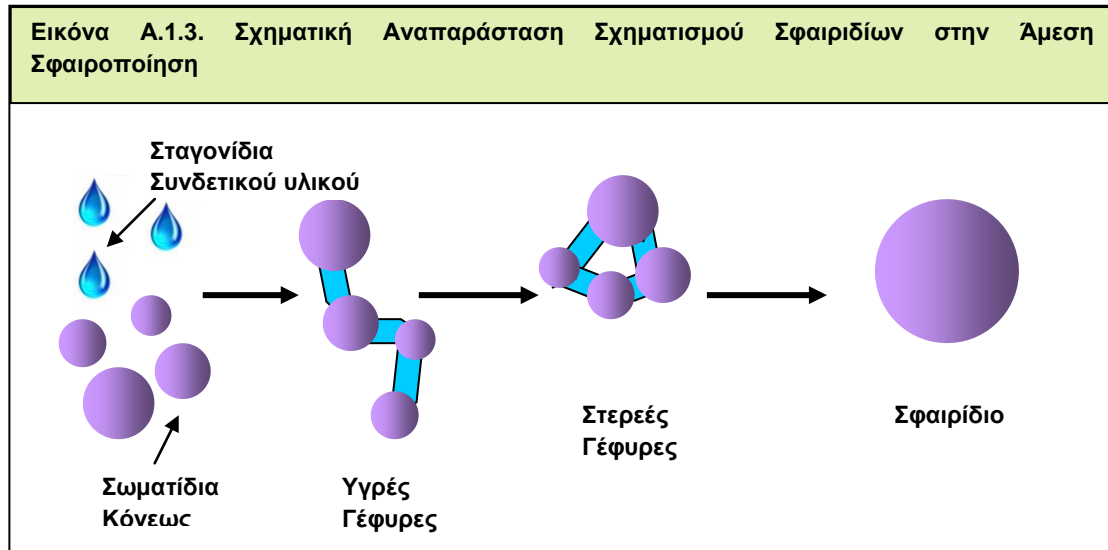
Η άμεση σφαιροποίηση σε ρευστή κλίνη με ρότορα αποτελεί μία εξέλιξη της συμβατικής διάταξης της ρευστής κλίνης και μάλιστα θεωρείται υβρίδιο αυτής και της διάταξης του σφαιροποιητή (Gu et al., 2004). Η διεργασία αυτή παρουσιάζει σημαντικά πλεονεκτήματα:

- Θεωρείται αποτελεσματική και ταχύτερη διεργασία καθώς τα σφαιρίδια παρασκευάζονται απευθείας από το μείγμα των κόνεων, χωρίς ενδιάμεση μεταφορά
- Ελαττώνεται ο απαιτούμενος χρόνος και χώρος παραγωγής, ο αριθμός των χειριστών, οι εργατοώρες ανά παραγωγή και ο απαιτούμενος εξοπλισμός με άμεσο αποτέλεσμα την εξοικονόμηση ενέργειας και τη μείωση του κόστους (Haring et al., 2008). Επίσης, παρέχει τη δυνατότητα επικάλυψης των σφαιριδίων αμέσως μετά την παραγωγή τους και στον ίδιο εξοπλισμό (Haring et al., 2008).
- Μπορεί να επιτευχθεί υψηλή συγκέντρωση σε φαρμακολογικά δραστική ουσία ανά σφαιρίδιο (έως και 65%) (Haring et al., 2008)
- Τα στάδια της διεργασίας λαμβάνουν χώρα στο ίδιο μηχάνημα ελαχιστοποιώντας τον κίνδυνο της διασταυρούμενης επιμόλυνσης (Liew et al., 2007)

Συγκεκριμένα, κατά την άμεση σφαιροποίηση σε ρευστή κλίνη με ρότορα οι κόνεις αναμειγνύονται και το μείγμα τους τίθεται σε φυγόκεντρο κίνηση και παράλληλα διαβρέχεται με συνδετικό υλικό. Υπό την επίδραση δυνάμεων κρούσης και επιτάχυνσης δημιουργούνται συσσωματώματα τα οποία στη συνέχεια

σφαιροποιούνται, γίνονται ομοιόμορφα και τελικά προκύπτουν σφαιρίδια (Gu et al. 2004, Manivannan et al., 2010). Κατά τη διεργασία παραγωγής στο προϊόν επιδρούν τρεις μηχανικές δυνάμεις από τρεις διαφορετικές κατευθύνσεις. Ειδικότερα, η φυγόκεντρος δύναμη που δημιουργεί η περιστροφή του δίσκου, η δύναμη με κατεύθυνση προς τα πάνω λόγω του εισερχόμενου αέρα και η βαρύτητα δημιουργούν μία σπειροειδή κίνηση παρόμοια με αυτή του σκοινιού (“tore-like motion”). Η επίδραση των τριών αυτών δυνάμεων δημιουργούν μία ροή που μοιάζει με σπειροειδή έλικα και διασφαλίζει την επίτευξη ομοιομορφίας περιεχομένου στο τελικό προϊόν. Ακολουθεί ξήρανση των διαβρεγμένων σφαιριδίων σε ρευστή κλίνη (Gu et al., 2004).

Η διαδικασία σχηματισμού των σφαιριδίων παρουσιάζεται στην Εικόνα Α.1.3.. Ειδικότερα, η επιφανειακή ενέργεια του τριφασικού συστήματος (στερεό – υγρό – αέριο) που δημιουργείται κατά τον ψεκασμό του συνδετικού υλικού τείνει να μειωθεί με τη δημιουργία υγρών γεφυρών μεταξύ των σωματιδίων (Gu et al., 2004). Τη στιγμή κατά την οποία θα επιτευχθεί το επιθυμητό μέγεθος των κόκκων, ο ψεκασμός σταματάει και το υπάρχον υγρό εξατμίζεται δημιουργώντας πόρους. Οι δομές οι οποίες δημιουργήθηκαν από την ανάπτυξη των υγρών γεφυρών διατηρούνται πλέον από στερεούς δεσμούς (Srivastava et al., 2010).

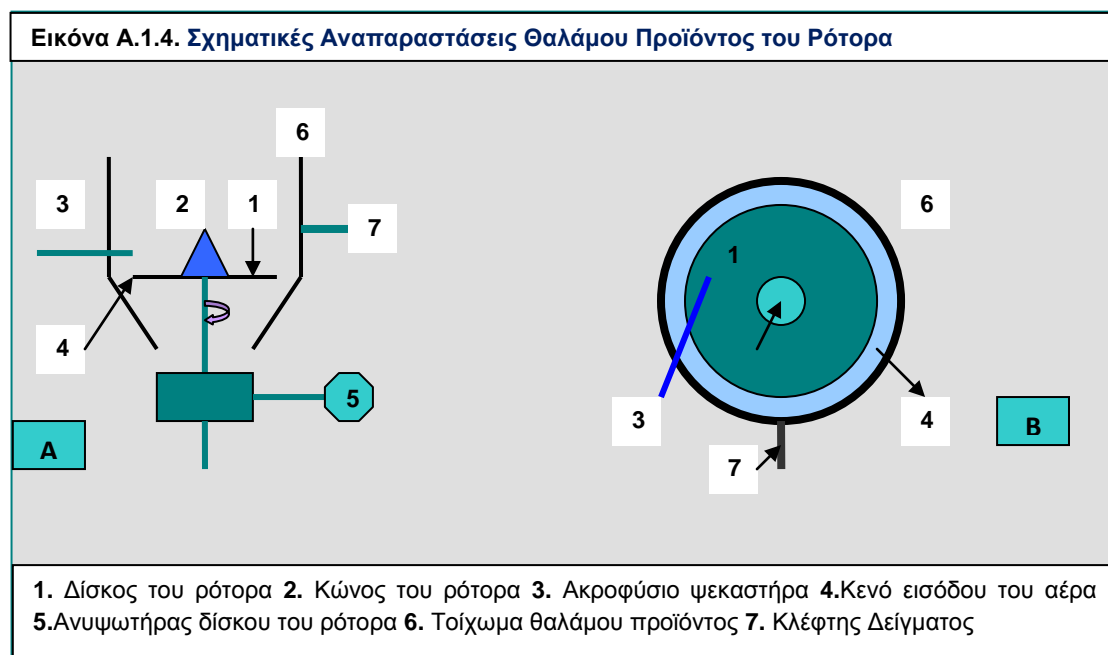


Μία τυπική διάταξη ρευστής κλίνης με ρότορα (Εικόνα Α.1.4.) περιλαμβάνει σύστημα επεξεργασίας του εισερχόμενου αέρα, θάλαμο του προϊόντος, θάλαμο επέκτασης – σύστημα φίλτρων, περιστρεφόμενο δίσκο και σύστημα ψεκασμού (Gu et al., 2004).

Το **σύστημα επεξεργασίας του αέρα** περιλαμβάνει τη λειτουργία φίλτρων υψηλής απόδοσης και διάταξη ρύθμισης της περιεχόμενης υγρασίας. Ο εισερχόμενος στη

ρευστή κλίνη αέρας έρχεται σε άμεση επαφή με το προϊόν οπότε, είναι εμφανής η σημαντική επίδραση που μπορεί να έχει στην διεργασία παραγωγής και στα χαρακτηριστικά ποιότητας του τελικού προϊόντος. Είναι λοιπόν αναγκαίο τα χαρακτηριστικά του να είναι σύμφωνα με τις προδιαγραφές των διεθνών κανονιστικών οδηγιών και των τρεχουσών αρχών ορθής βιομηχανικής πρακτικής (cGMPs) (Πολίτης, 2010).

Υπάρχουν δύο τύποι **θαλάμων του προϊόντος**, ο μονός και ο διπλός. Ο ενιαίος θάλαμος είναι απλούστερος σε σχεδιασμό όμως προσφέρει μικρότερη ευελιξία κατά την ξήρανση του προϊόντος και αυξημένο χρόνο διεργασίας σε σχέση με τον διπλό λόγω του περιορισμένου χώρου (Gu et al., 2004). Στο πάνω μέρος του θαλάμου του προϊόντος βρίσκεται ο θάλαμος επέκτασης ο οποίος αποτελεί τη συνέχεια του και το σύστημα των φίλτρων το οποίο αποτρέπει την έξοδο του προϊόντος από τη διάταξη κατά τη διάρκεια της παραγωγής και τη μόλυνση του αέρα (Kleinebudde et al. 2007).



Στη βάση του θαλάμου του προϊόντος βρίσκεται ένας **περιστρεφόμενος δίσκος** στην ύπαρξη του οποίου βασίζεται και η μοναδικότητα της συγκεκριμένης τεχνικής. Λόγω της απουσίας εξειδικευμένου εξοπλισμού για την ανάμειξη και τη θραύση των κόκκων, η κίνηση του υλικού εντός της διάταξης και επομένως η ομοιόμορφη κατανομή του συνδετικού υγρού και η ανάμειξη των υλικών βασίζεται, σε μεγάλο βαθμό, στις δυνάμεις που δημιουργούνται λόγω της περιστροφής του δίσκου. Η επιφάνεια του δίσκου του ρότορα μπορεί να είναι λεία ή με προεξοχές ανάλογα με τα χαρακτηριστικά των υλικών που θα χρησιμοποιηθούν. Για παράδειγμα, πρώτη

επιλογή αποτελεί ο λείος δίσκος του ρότορα όταν επιθυμείται η επιστοιβάδωση κόκκων ή η επικάλυψη πυρήνων καθώς τα υλικά αυτά έχουν καλύτερες ρεολογικές ιδιότητες από τις κόνεις. Η ταχύτητα περιστροφής του δίσκου του ρότορα έχει άμεση επίδραση στην πυκνότητα και το μέγεθος των σφαιριδίων. (Gu et al., 2004).

Η διάταξη χαρακτηρίζεται ως εφαπτόμενη (tangential) λόγω της θέσης στην οποία εντοπίζεται ο **ψεκαστήρας** του συνδετικού υλικού. Συγκεκριμένα, το ακροφύσιο του ψεκαστήρα τοποθετείται στο κατώτερο σημείο του θαλάμου του προϊόντος με τέτοιο τρόπο ώστε τα σταγονίδια του συνδετικού υλικού που ψεκάζονται να κινούνται παράλληλα με το υλικό που περιστρέφεται στον δίσκο του ρότορα (Gu et al., 2004).

A.1.2.6. Παράγοντες που επηρεάζουν την Άμεση Σφαιροποίηση σε Ρευστή Κλίνη με Ρότορα

Η παραγωγή σφαιριδίων με άμεση σφαιροποίηση σε ρευστή κλίνη με ρότορα αποτελεί μία πολυπαραμετρική διεργασία και οι παράμετροι οι οποίες την επηρεάζουν αλληλεπιδρούν σε μεγάλο βαθμό και καθορίζουν τα χαρακτηριστικά ποιότητας των παραγόμενων σφαιριδίων. Οι παράγοντες αυτοί οι οποίοι περιγράφονται αναλυτικότερα στη συνέχεια, περιλαμβάνουν τον τύπο και την ποσότητα της μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης, τον τύπο και την ποσότητα του συνδετικού υλικού, το είδος και την ταχύτητα περιστροφής του δίσκου του ρότορα, το ρυθμό και την πίεση ψεκασμού του συνδετικού υλικού, την ποσότητα του υλικού στο θάλαμο προϊόντος του ρότορα, τη θερμοκρασία κατά την παραγωγή και την ξήρανση (θερμοκρασία εισερχόμενου αέρα), τον όγκο του εισερχόμενου αέρα, το άνοιγμα του δίσκου του ρότορα και τη δόνηση των φίλτρων.

• Τύπος του συνδετικού υλικού

Στη βιβλιογραφία που αφορά στη διεργασία της άμεσης σφαιροποίησης αναφέρεται η χρήση του υδατικών μέσων χωρίς τη χρήση συνδετικού εκδόχου (Wan et al, 1994, 1995, Liew et al, 2000, Heng, et al 1996) καθώς η παρουσία της μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης επαρκεί για το σχηματισμό των σφαιριδίων. Το ύδωρ αποτελεί το συνδετικό υλικό το οποίο έχει χρησιμοποιηθεί πιο συχνά σε συνδυασμό με την μικροκρυσταλλική κυτταρίνη και αυξάνει σημαντικά την πλαστικότητα του μείγματος κατά τη σφαιροποίηση. (Gu et al. 2004, Sousa et al. 1996).

• Ρυθμός και πίεση ψεκασμού του συνδετικού υλικού

Η κατάλληλη πίεση ψεκασμού θεωρείται απαραίτητη για την ομοιόμορφη διασπορά του συνδετικού υλικού και την αποφυγή δημιουργίας συσσωματωμάτων και υπερμεγεθών σφαιριδίων λόγω ύπαρξης τοπικής περίσσειας υγρασίας. Από την

άλλη, εξαιρετικά υψηλή πίεση ψεκασμού μπορεί να διαταράξει τη σπειροειδή κίνηση των υλικών (Gu et al., 2004).

Σημαντική επίδραση στα χαρακτηριστικά των παραγόμενων σφαιριδίων έχει και ο ρυθμός ψεκασμού του συνδετικού υλικού. Με υψηλότερο ρυθμό ψεκασμού, αυξάνει την ποσότητα του συνδετικού υλικού που ψεκάζεται στη μονάδα του χρόνου με αποτέλεσμα τη δημιουργία περισσότερων υγρών γεφυρών μεταξύ των σωματιδίων των κόνων και την αύξηση της συνεκτικότητας του μείγματος. Ταυτόχρονα, μειώνεται ο χρόνος ψεκασμού και επομένως η απώλεια υγρασίας λόγω εξάτμισης. Η μεγαλύτερη ποσότητα υγρασίας που εισάγεται και παραμένει στη διάταξη αυξάνει την πλαστικότητα του μείγματος και το ρυθμό σχηματισμού και αύξησης μεγέθους των σφαιριδίων (Wan et al., 1995).

• Τύπος και ταχύτητα περιστροφής του δίσκου του ρότορα

Η μοναδικότητα της συγκεκριμένης τεχνικής βασίζεται κυρίως στην ύπαρξη και λειτουργία του περιστρεφόμενου δίσκου του ρότορα. Λόγω της απουσίας εξειδικευμένου εξοπλισμού για την ανάμειξη και τη θραύση των κόκκων, η κίνηση του υλικού εντός της διάταξης βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στις δυνάμεις που αναπτύσσονται κατά την περιστροφή του δίσκου.

Η επιλογή της **επιφάνειας του δίσκου** πραγματοποιείται με βάση τα χαρακτηριστικά των υλικών και φαίνεται να επηρεάζει την απόδοση της διεργασίας αλλά και τη σφαιρικότητα, την ευθυπτότητα και την γεωμετρική μέση διάμετρο των σφαιριδίων. Η λεία επιφάνεια φαίνεται να εμφανίζει συνέπεια στη ποιότητα του τελικού προϊόντος ιδιαίτερα σε σχέση με την απόδοση και την περιεκτικότητα σε φαρμακολογικά δραστική ουσία (Chukwumezie et al., 2004). Επίσης, εμφανίζουν το πλεονέκτημα μικρότερης τάσης προσκόλλησης των υλικών συγκριτικά με δίσκους με προεξοχές στην επιφάνεια τους (Gu et al., 2004). Συγκεκριμένα, οι δίσκοι με λεία επιφάνεια επιλέγονται στην περίπτωση κατά την οποία τα χρησιμοποιούμενα έκδοχα έχουν καλές ρεολογικές ιδιότητες και επομένως είναι δυνατή η επίτευξη ελικοειδούς κίνησης.

Η ταχύτητα περιστροφής του ρότορα επηρεάζει σημαντικά το μέγεθος και τη διασπορά του μεγέθους των σφαιριδίων και παράλληλα αλληλεπιδρά με τον τύπο του δίσκου (Pisek et al., 2000). Η αύξηση της ταχύτητας περιστροφής του δίσκου του ρότορα π.χ. στο εύρος 1000-1400rpm, προκαλεί μείωση του μεγέθους των παραγόμενων σφαιριδίων μέσω της τριβής και της θραύσης των σφαιριδίων λόγω των ισχυρών φυγόκεντρων δυνάμεων που αναπτύσσονται (Korakianiti et al., 2000).

- **Ποσότητα του υλικού στο θάλαμο προϊόντος**

Η ποσότητα του υλικού στο θάλαμο του προϊόντος επηρεάζει τη κατανομή μεγέθους και το σχήμα των σφαιριδίων καθώς επίσης και την απόδοση της διεργασίας. Καθορίζεται από το μέγεθος και τον τύπο του δίσκου του ρότορα και συνήθως στην άμεση σφαιροποίηση ποικίλει μεταξύ 0,5 και 1kg (Kristensen 2000b, Gu et al. 2004, Kleinebudde et al. 2007).

- **Θερμοκρασία εισερχόμενου αέρα κατά τη διεργασία παραγωγής και ξήρανσης των σφαιριδίων**

Η αύξηση της θερμοκρασίας του εισερχόμενου αέρα μειώνει το μέγεθος των παραγόμενων σφαιριδίων καθώς μειώνεται το επίπεδο της υγρασίας στο θάλαμο του προϊόντος λόγω της εξάτμισης του συνδετικού υλικού (Paterakis et al. 2002, Kleinebudde et al. 2007).

- **Άνοιγμα του δίσκου του ρότορα**

Το άνοιγμα του δίσκου του ρότορα (Kleinebudde et al. 2007) είναι σημαντικό καθώς η εισροή του αέρα εμποδίζει την απώλεια υλικού κάτω από το θάλαμο του προϊόντος και εμποδίζει την προσκόλληση του στα τοιχώματα. Σε αντίθετη περίπτωση το συνδετικό υλικό θα διανέμεται σε μικρότερη από τη θεωρητική ποσότητα του μείγματος των κόνεων με αποτέλεσμα τη αύξηση της περιεκτικότητας σε υγρασία και κατ' επέκταση σε μη επιθυμητό μέγεθος σωματιδίων.

- **Όγκος εισερχόμενου αέρα**

Ο όγκος του εισερχόμενου αέρα στη παρούσα μελέτη καθορίστηκε από τις τιμές του πτερυγίου εισαγωγής αέρα (flap) και με γνώμονα τη ρύθμιση της ροής των υλικών στο θάλαμο του προϊόντος του ρότορα. (Ghebre Sellassie 1989, Πολίτης 2010).

Η αύξηση του όγκου του εισερχόμενου αέρα έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του ρυθμού εξάτμισης της υγρασίας και της τριβής μεταξύ των σωματιδίων με αποτέλεσμα τη παραγωγή μικρότερου μεγέθους σφαιριδίων.

A.1.2.7. Σφαιρίδια - Χαρακτηρισμός

Ο χαρακτηρισμός των σφαιριδίων, ανεξάρτητα από τη διεργασία που χρησιμοποιήθηκε για την παραγωγή τους, είναι εξαιρετικά σημαντική διαδικασία καθώς παρέχει μία εικόνα για την in vivo και in vitro συμπεριφορά τους.

Η επαναληψιμότητα της εμφάνισης κατάλληλων χαρακτηριστικών ποιότητας όπως το μέγεθος και η κατανομή του μεγέθους, το εμβαδό επιφανείας, η πυκνότητα, η σκληρότητα και τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των σφαιριδίων αποτελούν τα

βασικά κριτήρια βάσει των οποίων γίνεται η επιλογή της μορφοποίησης, του εξοπλισμού και της διεργασίας παραγωγής τους.

• ΜΕΓΕΘΟΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΟΥ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΤΩΝ ΣΦΑΙΡΙΔΙΩΝ

Η εύρεση του μεγέθους των σωματιδίων και της κατανομής αυτού αποτελεί σημαντικό στάδιο κατά την αξιολόγηση των σφαιριδίων καθώς επηρεάζει τα χαρακτηριστικά αποδέσμευσης της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας, τις διεργασίες επικάλυψης και περαιτέρω επεξεργασίας τους (πλήρωση σε κάψουλες ή συμπίεση τους σε δισκία). Για παράδειγμα, τα σφαιρίδια μικρότερης διαμέτρου αποδεσμεύουν τη φαρμακολογικά δραστική ουσία με μεγαλύτερο ρυθμό από ότι τα μεγαλύτερης διαμέτρου (Husson et al., 1992). Επίσης, το μέγεθος επιδρά άμεσα στο εμβαδόν επιφανείας και επομένως στην ποσότητα του υλικού που θα χρειαστεί για την επίτευξη του επιθυμητού πάχους επικάλυψης (Atul, 1989).

Συγκεκριμένα, η κατανομή του μεγέθους σωματιδίων θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο στενή για τους εξής λόγους (Atul, 1989):

α) Διασφαλίζει την ελαχιστοποίηση της μεταβλητότητας στο πάχος της επικάλυψης εντός της ίδιας παρτίδας σφαιριδίων. Με τον τρόπο αυτό εξασφαλίζεται ομοιόμορφη συμπεριφορά στο ρυθμό αποδέσμευσης της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας μεταξύ των σφαιριδίων.

β) Κατά την πλήρωση καψακίων με σφαιρίδια ή την συμπίεση τους σε δισκία είναι μεγαλύτερος ο κίνδυνος διαχωρισμού (segregation) στη περίπτωση όπου η κατανομή του μεγέθους είναι ευρεία με αποτέλεσμα την εμφάνιση ανομοιογένειας στο περιεχόμενο στο τελικό προϊόν.

γ) Η στενή κατανομή μεγέθους διευκολύνει τη διεργασία ανάμειξης όταν αυτή απαιτείται. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν οι περιπτώσεις χρήσης σφαιριδίων διαφορετικού τύπου ή διαφορετικών παρτίδων του ίδιου τύπου.

Τρόποι εύρεσης της κατανομής του μεγέθους σωματιδίων

Για λόγους απλούστευσης, οι μέθοδοι υπολογισμού του μεγέθους των σωματιδίων έχουν ταξινομηθεί σε δύο ομάδες:

α) Μέθοδοι Διαχωρισμού

Οι μέθοδοι διαχωρισμού περιλαμβάνουν διαδικασίες κατά τις οποίες υπολογίζεται το ποσοστό μίας συγκεκριμένης τάξης μεγέθους σε σχέση με το σύνολο της παρτίδας από την οποία έχει προέλθει το δείγμα.

Η χρήση κοσκίνων αποτελεί τη πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδο εύρεσης της κατανομής του μεγέθους των σωματιδίων λόγω της απλότητας της, του μικρού

κόστους και της ταχύτητας της, καθώς επίσης, και της μικρής μεταβλητότητας που εμφανίζει μεταξύ διαφορετικών χειριστών. Η διαδικασία περιλαμβάνει τη μηχανική ανακίνηση ενός δείγματος διαμέσου μίας σειράς κοσκίνων διαδοχικά μειούμενου μεγέθους οπών και στη συνέχεια τη ζύγιση του μέρους του δείγματος που έχει παραμείνει σε κάθε ένα από αυτά (Snow et al., 2009).

Η ακρίβεια της τεχνικής (Davies, 2006) εξαρτάται από το χρόνο που διαρκεί, από τη κατανομή του μεγέθους των σωματιδίων, από τη μάζα και τον αριθμό των σωματιδίων που βρίσκεται στην επιφάνεια του κόσκινου, από το σχήμα των σωματιδίων, από τη χρησιμοποιούμενη μέθοδο ανακίνησης και από το ποσοστό των ανοιχτών οπών.

Η ανάλυση με τη χρήση κοσκίνων (Atul, 1989) εμφανίζει κάποια σημαντικά μειονεκτήματα όπως τη πιθανή φραγή των οπών και τη μειωμένη ικανότητα των κοσκίνων να αναγνωρίζουν τη μεταβλητότητα στο σχήμα των σφαιριδίων. Για παράδειγμα, ένα επίμηκες σωματίδιο μπορεί να περάσει από μία οπή η οποία είναι μικρότερη του μήκους του και επομένως, τα αποτελέσματα να είναι παραπλανητικά.

β) Οπτικές μέθοδοι

Μία πιο άμεση μέθοδος για τον καθορισμό του μεγέθους των σωματιδίων είναι η **μικροσκοπική**. Η ακρίβεια των οπτικών μεθόδων επηρεάζεται σημαντικά από τη δυνατότητα ανάλυσης του χρησιμοποιούμενου εξοπλισμού, δηλαδή από την ελάχιστη απόσταση στην οποία πρέπει να βρίσκονται δύο σφαιρίδια ώστε να μην αναγνωρίζονται σαν ένα. Η αποτελεσματικότητα των εν λόγω μεθόδων εξαρτάται επίσης από τον αριθμό και από τις ιδιότητες των σφαιριδίων που θα μετρηθούν (Davies, 2006).

Υπάρχουν δύο τεχνικές (Atul, 1989) που χρησιμοποιούνται πιο συχνά: η οπτική μικροσκοπία και η χρήση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου σάρωσης (scanning electron microscopy - SEM). Με την οπτική μικροσκοπία, η διάμετρος των σφαιριδίων μπορεί να μετρηθεί είτε με τη χρήση βαθμονομημένου νηματοειδούς (filar) μικρομέτρου είτε με τη βοήθεια προσοφθάλμιων με πλέγματα από κύκλους και τετράγωνα. Το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης παρέχει τη δυνατότητα δημιουργίας ενός μόνιμου αρχείου φωτογραφιών. Η διαδικασία επηρεάζεται από ένα σύνολο παραγόντων οι οποίοι θα πρέπει να ρυθμιστούν και να διατηρηθούν σταθεροί ώστε να διασφαλιστεί η μέγιστη αξιοπιστία στο αποτέλεσμα. Παρόλο που και οι δύο τεχνικές θεωρούνται εργώδεις και χρονοβόρες λόγω του μεγάλου αριθμού σφαιριδίων που πρέπει να μετρηθούν και της πιθανής μεταβλητότητας μεταξύ των διαφορετικών ερευνητών, θεωρούνται εξαιρετικά σημαντικές καθώς παρέχουν σημαντική γνώση για την

πραγματική εικόνα της κάθε παρτίδας και μπορούν να ανιχνεύσουν την ύπαρξη σωματιδίων τα οποία αποκλίνουν από το σφαιρικό σχήμα.

• ΕΠΙΦΑΝΕΙΑ ΤΩΝ ΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ

Η διαθέσιμη επιφάνεια των σωματιδίων επηρεάζεται σαφώς από το μέγεθος, το σχήμα, το πορώδες και την τραχύτητα της επιφάνειας τους (Atul, 1989). Για παράδειγμα, το πάχος της επικάλυψης των σφαιριδίων καθορίζει το ρυθμό αποδέσμευσης του φαρμάκου από τα επικαλυμμένα σφαιρίδια και επομένως είναι σημαντική η διασφάλιση της επαναληψιμότητας του εμβადού της επιφάνειας που θα επικαλυφθεί τόσο, μεταξύ διαφορετικών παρτίδων όσο και μεταξύ των σφαιριδίων της ίδιας παρτίδας. Βέβαια, η γνώση της επιφάνειας των σφαιριδίων είναι σημαντική ακόμη και αν αυτά δεν είναι επικαλυμμένα καθώς επηρεάζει την αποδέσμευση ης φαρμακολογικά δραστικής ουσίας. Υπάρχουν τρεις διαφορετικοί μέθοδοι υπολογισμού του εμβადού επιφάνειας των σφαιριδίων (Atul, 1989):

α) Μαθηματικοί υπολογισμοί (Atul, 1989): η επιφάνεια ενός σφαιριδίου μπορεί να υπολογιστεί με χρήση της διαμέτρου του θεωρώντας το ως μία σφαίρα. Είναι προφανές ότι η μέθοδος αυτή εμφανίζει χαμηλή ακρίβεια καθώς δεν υπολογίζει τις επιδράσεις που έχουν στην διαθέσιμη επιφάνεια των σφαιριδίων άλλα μορφολογικά χαρακτηριστικά όπως το πορώδες, η τραχύτητα επιφάνειας και το σχήμα των σφαιριδίων.

β) Απορρόφηση αερίου (*gas adsorption*) (Atul, 1989): σε αυτή τη τεχνική η οποία ονομάζεται και BET καθώς αναπτύχθηκε τη δεκαετία του 30 από τους Brunauer, Emmeti και Teller, ο όγκος του αζώτου που προσροφάται από το υπόστρωμα των σφαιριδίων το οποίο βρίσκεται σε φύσιγγες από γυαλί καθορίζεται μέσω της εφαρμογής διαφόρων πιέσεων.

γ) Διαπερατότητα του αέρα (*air permeability*) (Eriksson et al, 1993): οι μέθοδοι αυτές χρησιμοποιούνται ευρέως για τον καθορισμό της επιφάνειας λόγω της απλότητας και της ταχύτητας που παρουσιάζουν. Λόγω των χαρακτηριστικών τους αυτών εμφανίζουν εκτεταμένη εφαρμογή στον έλεγχο ρουτίνας παρτίδων σφαιριδίων. Ουσιαστικά βασίζονται στην διαπερατότητα που εμφανίζει ένα πακτωμένο υλικό σε ένα ρευστό, συνήθως τον αέρα. Καθώς το αποτέλεσμα επηρεάζεται σε πολύ μεγάλο βαθμό από το βαθμό συμπίεσης του υλικού, η δυνατότητα εφαρμογής των μεθόδων αυτών στα σφαιρίδια βρίσκεται υπό αμφισβήτηση.

• ΠΟΡΩΔΕΣ ΤΩΝ ΣΦΑΙΡΙΔΙΩΝ

Το πορώδες των σωματιδίων μπορεί να μεταβάλλει το μηχανισμό σχηματισμού τριχοειδών κατά τη διάλυση του φαρμάκου και επομένως το ρυθμό αποδέσμευσης του από τα σφαιρίδια. Επηρεάζει επίσης την εναπόθεση και το σχηματισμό του υμενίου της επικάλυψης κατά τη διεργασία επικάλυψης. Το πορώδες μπορεί να αναλυθεί ποιοτικά με χρήση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου σάρωσης (SEM) και ποσοτικά μέσω της μεθόδου του υδραργύρου (mercury porosimetry) (Atul, 1989).

Η μέθοδος αυτή (Atul, 1989) αποτελεί μία καθιερωμένη πρακτική και προϋποθέτει για την πρακτική εφαρμογή της την εκτίμηση μιας σειράς παραγόντων όπως το κενό που θα εφαρμοστεί στα δείγματα, το ρυθμό αύξησης της πίεσεως, τη καθαρότητα του υδραργύρου, τη πιθανότητα καταστροφής ευαίσθητων σωματιδίων λόγω της εφαρμογής υψηλής πίεσης, τη πιθανή επίδραση της ύπαρξης προσροφημένων σωματιδίων στην επιφάνεια των στερεών, την επαναληψιμότητα του συστήματος κ.α.

• ΣΧΗΜΑ ΚΑΙ ΤΡΑΧΥΤΗΤΑ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ

Η υψηλή σφαιρικότητα και η λεία επιφάνεια τους καθιστούν τα σφαιρίδια ιδανικά για επικάλυψη και παράλληλα, τα καλά ρεολογικά χαρακτηριστικά που παρουσιάζουν διευκολύνουν τη διεργασία της πλήρωσης τους σε κάψουλες. Οι μέθοδοι οι οποίες χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση του σχήματος και της τραχύτητας της επιφάνειας των σφαιριδίων περιλαμβάνουν τεχνικές ανάλυσης εικόνας (Löngren και Lundberg 1989, Newton 1994, Podczec et al, 1999).

Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι η οπτική μικροσκοπία με ανάλυση εικόνας (optical microscopy with image analysis). Η άμεση μέτρηση της τραχύτητας της επιφάνειας μέσω ανάλυσης εικόνας όμως δεν εμφανίζει ευαισθησία συγκριτικά με τη μέθοδο η οποία περιλαμβάνει τη χρήση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου σάρωσης (electron microscopy – SEM) η οποία παρέχει τόσο ποιοτικά όσο και ποσοτικά αποτελέσματα.

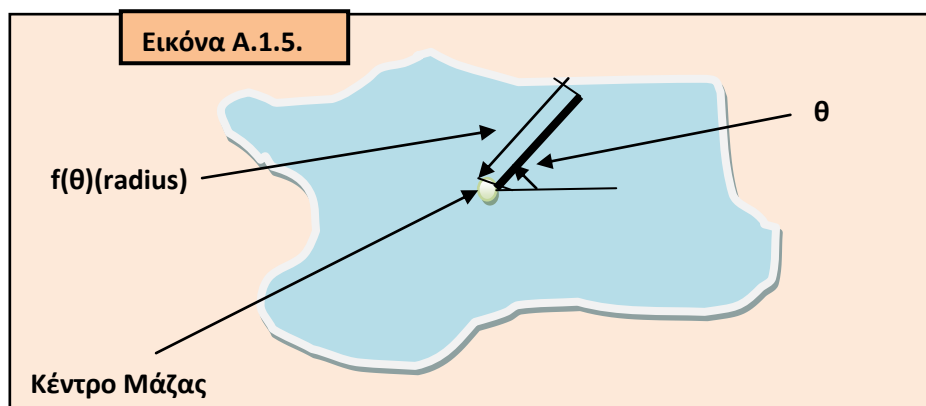
Στη βιομηχανία θεωρείται σημαντικό να υπάρχει μία μέθοδος περιγραφής του γεωμετρικού σχήματος και της τραχύτητας της επιφάνειας των σωματιδίων η οποία θα διαθέτει αρκετή ευαισθησία ώστε να διακρίνει τη μεταβλητότητα που προκαλείται στα δύο αυτά χαρακτηριστικά λόγω μεταβολών στη διεργασία παραγωγής. Ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος δείκτης είναι η αναλογία μεταξύ μήκους και πλάτους του σωματιδίου (aspect ratio). Είναι προφανές όμως ότι ο κύκλος, το τετράγωνο ή κάποιο άλλο πολυγωνικό συμμετρικό σχήμα θα εμφανίζουν όλα την τιμή 1 στον δείκτη αυτό καθώς το μήκος και το πλάτος τους είναι ίσα (Podczec et al., 1994).

Στη βιβλιογραφία έχουν προταθεί **διάφορες περιγραφικές τεχνικές** οι οποίες βασίζονται στη μέτρηση των διαστάσεων των σωματιδίων:

α) Προσδιορισμός του κέντρου βάρους των σωματιδίων από μία ψηφιακή εικόνα των συντεταγμένων του περιγράμματος του και υπολογισμός της γωνίας κλίσης του επιπέδου η οποία είναι αναγκαία ώστε το σφαιρίδιο να «κυλίσει» (Chapman et al., 1988). Η συγκεκριμένη μέθοδος εντοπίζει την ύπαρξη μικρών διαφορών στη σφαιρικότητα όμως απαιτεί τη μέτρηση κάθε σφαιριδίου ξεχωριστά και προϋποθέτει τη χρήση εξειδικευμένου εξοπλισμού και λογισμικού.

β) Μέθοδος η οποία βασίζεται στην ανάλυση κατά Fourier (Proffit 1982, Luerkens 1982, Suzuki 2007). Στη περίπτωση αυτή, το σχήμα του σωματιδίου δίνεται ως μία συνάρτηση της ακτίνας $f(\theta)$ (Εξίσωση Α.1.1.) από το κέντρο μάζας του σωματιδίου έως τη περίμετρο του, όπως φαίνεται και στην Εικόνα Α.1.5.

$f(\theta) = a_0 + \sum_{n=1}^{\infty} \left(a_n \cos \frac{2n\pi}{T} \theta + b_n \sin \frac{2n\pi}{T} \theta \right)$ <p>a_0 : η μέση τιμή της ακτίνας του σωματιδίου T: η περίοδος της συνάρτησης a_n, b_n: συντελεστές Fourier (σταθερές)</p>	Εξίσωση Α.1.1.
---	-----------------------



γ) Ο δείκτης σφαιρικότητας e_R (Podczec et al., 1994) λαμβάνει υπόψη το γεωμετρικό σχήμα και την τραχύτητα της επιφανείας ενώ παράλληλα παρουσιάζει μεγάλη ευαισθησία στην απόκλιση του σχήματος από την τέλεια σφαίρα και διαθέτει την ικανότητα να διακρίνει μεταξύ τους διαφορετικά πολυγωνικά, συμμετρικά σχήματα. Υπολογίζεται σύμφωνα με την εξίσωση Α.1.2. και η εκτίμησή του εξαρτάται

από το σύστημα ανάλυσης εικόνας που χρησιμοποιείται αλλά και από τον εκάστοτε αναλυτή (Podczeczek et al., 1999).

$eR = [2 \cdot \pi \cdot r / (Pm \cdot f)] - [1 - (b/l)^2]^{-2}$	Εξίσωση Α.1.2.
f = 1.008 – 0.231(1 – b/l) (correction factor)	
Pm: μετρούμενη περίμετρος, b: πλάτος, l: μήκος, r: ακτίνα	

• ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ ΣΦΑΙΡΙΔΙΩΝ

Η πυκνότητα των σφαιριδίων (Atul, 1989) επηρεάζεται από τη διεργασία της σφαιροποίησης και από τα χαρακτηριστικά των χρησιμοποιούμενων υλικών και μπορεί να επηρεάσει αρνητικά διεργασίες περαιτέρω επεξεργασίας των σφαιριδίων που τυχόν ακολουθούν όπως η πλήρωση σε καψάκια, η δισκιοποίηση και η επικάλυψη. Για παράδειγμα, η ανάμειξη σφαιριδίων διαφορετικών παρτίδων ή διαφορετικού τύπου προϋποθέτει το να έχουν παρόμοια πυκνότητα καθώς σε διαφορετική περίπτωση μπορεί να παρατηρηθεί απόμειξη μειγμάτων ή/και προβλήματα κατά την επικάλυψη. Η φαινόμενη πυκνότητα των σφαιριδίων (bulk density) μπορεί να υπολογιστεί με τη χρήση ενός απλού ογκομετρικού κυλίνδρου (παράγραφος 616 της Αμερικάνικης Φαρμακοποιίας – USP32, 2009, Ghebre-Sellassie 1985). Η πραγματική πυκνότητα των σφαιριδίων μπορεί να μετρηθεί με χρήση πυκνόμετρων αερίων (Ghebre-Sellassie 1985, Sonaglio et al. 1995, Thommes και Kleinebudde, 2006) ή με τη μέθοδο της ληκύθου (Kleinebudde et al, 1999).

• ΣΚΛΗΡΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΕΥΘΡΥΠΤΟΤΗΤΑ ΣΦΑΙΡΙΔΙΩΝ

Είναι αναγκαίο τα σφαιρίδια να διαθέτουν κατάλληλη σκληρότητα και ευθρυπτότητα ώστε να αντέχουν το χειρισμό, τη μεταφορά, την αποθήκευση και άλλες διεργασίες επεξεργασίας, ειδικά τη διεργασία επικάλυψης. Υψηλό ποσοστό τριβής (attrition) έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία κονιορτού και παράλληλα μπορεί να μεταβάλλει τη συμπεριφορά κατά την αποδέσμευση της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας λόγω πιθανής εισαγωγής μικρών σωματιδίων στην στοιβάδα της επικάλυψης (Ghebre-Sellassie, 1989). Γενικά, στη βιβλιογραφία έχει αναφερθεί (Ghebre-Sellassie, 1985) ότι η απώλεια βάρους κάτω από 0.8% θεωρείται γενικά αποδεκτή στη περίπτωση των δισκίων, όμως για τα σφαιρίδια η τιμή αυτή μπορεί να είναι πιο υψηλή λόγω της μεγαλύτερης αναλογίας επιφάνειας / ανά μονάδα βάρους που διαθέτουν και της επακόλουθης μεγαλύτερης εμπλοκής της δύναμης της τριβής. Η μέθοδος εκτίμησης της ευθρυπτότητας περιγράφεται στις Φαρμακοποιίες (π.χ. παράγραφος 1216 της Αμερικανικής Φαρμακοποιίας – USP 32, 2009).

• ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΕΠΙΚΑΛΥΨΗΣ

Η διεργασία της επικάλυψης δισκίου με υμένιο αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 1930 και το πρώτο εμπορικά διαθέσιμο προϊόν εμφανίστηκε το 1954 από την Abbott Laboratories. Τα σφαιρίδια συχνά φέρουν υμένιο επικάλυψης με σκοπό την αύξηση της μηχανικής τους αντοχής, τη προστασία από το περιβάλλον, τη γαστροανθεκτικότητα, την τροποποίηση της αποδέσμευσης της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας, τη κάλυψη δυσάρεστης οσμής και γεύσης και για αισθητικούς λόγους (Aulton, M. E.1995, Manivannan et al. 2010). Το πάχος και η ομοιομορφία της επικάλυψης επηρεάζουν τη ποιότητα και την απόδοση της και εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τη κατανομή του μεγέθους, τη μηχανική αντοχή και την ομαλότητα της επιφάνειας των σφαιριδίων. Για παράδειγμα, το πάχος της επικάλυψης επηρεάζει σημαντικά το ρυθμό αποδέσμευσης του δραστικού συστατικού και εξαρτάται από τη διαθέσιμη επιφάνεια και επομένως, από το μέγεθος και την τραχύτητα της επιφάνειας των σφαιριδίων. Το φαινόμενο αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό όταν στόχος της επικάλυψης είναι ο έλεγχος της αποδέσμευσης της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας (Hogan G. 1995).

ΟΜΟΙΟΜΟΡΦΙΑ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟΥ

Ο έλεγχος ομοιομορφίας περιεχομένου πραγματοποιείται συνήθως με τη λειοτρίβηση γνωστής μάζας σφαιριδίων και μεταφορά του υλικού σε καθορισμένη ποσότητα διαλύτη στην οποία η φαρμακευτική ουσία είναι ευδιάλυτη. Μετά από καθορισμένο χρονικό διάστημα το διάλυμα φιλτράρεται και πραγματοποιείται ποσοτικός προσδιορισμός με χρήση κατάλληλης αναλυτικής μεθόδου η οποία κατά κανόνα περιγράφεται στις Φαρμακοποιίες.

ΑΠΟΣΑΘΡΩΣΗ

Η μελέτη του χρόνου της αποσάθρωσης αφορά στα σφαιρίδια που αποδεσμεύουν άμεσα τη φαρμακολογικά δραστική ουσία και μπορεί να πραγματοποιηθεί με χρήση της διάταξης 3 της Αμερικάνικης Φαρμακοποιίας (Huyghebaert et al, 2005) ή με τροποποίηση της διάταξης που αναφέρεται στη παράγραφο 701 της Αμερικανικής Φαρμακοποιίας (USP 32, 2009) με τη χρήση διαφανών σωλήνων και μεταβάλλοντας τη διάμετρο των οπών του κόσκινου (Thommes και Kleinebudde, 2006)

ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΡΥΘΜΟΥ ΔΙΑΛΥΣΗΣ

Η μελέτη του ρυθμού διάλυσης πραγματοποιείται συνήθως με χρήση της διάταξης I της Αμερικανικής φαρμακοποιίας με καλαθίσκους. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται και άλλες μέθοδοι που έχουν χρησιμοποιηθεί για τον ίδιο σκοπό (Huyghebaert et al. 2005, Thommes και Kleinebudde 2006).

Κεφάλαιο Α.2.

Η Χρήση της Μικροκρυσταλλικής Κυτταρίνης (MCC) σε Διεργασίες Παραγωγής Σφαιριδίων

A.2. Η Χρήση της Μικροκρυσταλλικής Κυτταρίνης (MCC) σε Διεργασίες Παραγωγής Σφαιριδίων

Η μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (MCC) εξαιτίας των μοναδικών συνδετικών, λιπαντικών και πλαστικοποιητικών ιδιοτήτων που διαθέτει έχει χαρακτηριστεί ως έκδοχο-κλειδί για την παραγωγή σφαιριδίων με υγρή κοκκοποίηση είτε σε ρευστή κλίνη με ρότορα είτε με εξώθηση-σφαιροποίηση (Kristensen et al., 2000). Χρησιμοποιείται ως κύριο έκδοχο ή/και σε συνδυασμό με άλλα αραιωτικά όπως το ανθρακικό νάτριο (sodium carbonate), το φωσφορικό ασβέστιο (calcium phosphate), τη μαννιτόλη (mannitol) και συχνότερα, τη λακτόζη (lactose monohydrate) (Kristensen, 2005).

A.2.1. Πλεονεκτήματα και Μειονεκτήματα της Χρήσης Μικροκρυσταλλικής Κυτταρίνης στη Παραγωγή Σφαιριδίων

Η μικροκρυσταλλική κυτταρίνη χρησιμοποιείται πολύ συχνά ως έκδοχο στις διεργασίες παραγωγής σφαιριδίων σε ρευστή κλίνη με ρότορα καθώς η παρουσία της βελτιώνει σε σημαντικό βαθμό τη σφαιρικότητα τους λόγω των ρεολογικών ιδιοτήτων και της πλαστικότητας που προσδίδει στη μάζα των υλικών στην οποία περιέχεται (Dukic-Ott et al. 2009, Shah et al. 1995). Λόγω των ιδιοτήτων της αυτών, τα σφαιρίδια που περιέχουν μικροκρυσταλλική κυτταρίνη εμφανίζουν υψηλή σφαιρικότητα, χαμηλή ευθρυπτότητα, υψηλή πυκνότητα και λεία επιφάνεια (Dukic A. et al., 2007). Η MCC επίσης, παρέχει ευελιξία στη παραγωγή καθώς οι διάφορες παράμετροι που επηρεάζουν τη διεργασία παραγωγής π.χ. η ποσότητα του περιεχόμενου ύδατος και τα χαρακτηριστικά ποιότητας των παραγόμενων

σφαιριδίων μπορούν να ρυθμιστούν σε σχετικά μεγάλο εύρος τιμών λόγω της παρουσίας της (Dukic-Ott et al., 2009).

Παρά τα εξαιρετικά χαρακτηριστικά της ως παράγοντας σφαιροποίησης, σε αρκετές περιπτώσεις η **μικροκρυσταλλική κυτταρίνη δεν επιλέγεται για την παραγωγή σφαιριδίων**. Συγκεκριμένα,

α) τα σφαιρίδια τα οποία περιέχουν το εν λόγω έκδοχο δεν αποσαθρώνονται (Thommes και Kleinebudde 2006, Shroder και Kleinebudde 1995) με αποτέλεσμα η αποδέσμευση του φαρμάκου να πραγματοποιείται μέσω διάχυσης από μία αδιάλυτη μήτρα (Zimm et al., 1996). Το φαινόμενο αυτό δεν αποτελεί πρόβλημα όταν στόχος είναι η παρατεταμένη αποδέσμευση. Όταν όμως πρόκειται για δυσδιάλυτες δραστικές ουσίες, για σφαιρίδια με εντερική επικάλυψη ή επιθυμείται ταχεία αποδέσμευση, η έλλειψη αποσάθρωσης αποτελεί πρόκληση (Dukic-Ott et al., 2009).

β) όταν το έκδοχο χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με υψηλά επίπεδα φαρμάκου (της τάξεως του 80%) παρουσιάζονται **δυσκολίες στη διεργασία** και απαιτείται ειδική επεξεργασία ή χρήση βοηθητικών εκδόχων (Funck et al., 1991).

γ) στη βιβλιογραφία έχει αναφερθεί χημική ασυμβατότητα της με έναν αριθμό φαρμάκων όπως η ασπιρίνη (acetylsalicylic acid) (Patel et al., 1988), η κλενβουτερόλη (clenbuterol) (Brandl et al., 1995) και η κετορολάκη (ketorolac tromethamine) (Signoretti et al., 1986) και η προσρόφηση μορίων φαρμάκου στην επιφάνεια των ινών του εκδόχου

A.2.2. Επίδραση της Μικροκρυσταλλικής Κυτταρίνης στα Χαρακτηριστικά των Σφαιριδίων

Η επίδραση του αραιωτικού στα χαρακτηριστικά ποιότητας των σφαιριδίων όπως για παράδειγμα στη πυκνότητα, στη τραχύτητα επιφανείας και στο πορώδες, έχει μελετηθεί εκτενώς (Santos et al. 2002, Sienkiewicz et al. 1997, Kleinebudde et al. 1999).

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (MKK) αποτελεί το έκδοχο επιλογής σε διεργασίες παραγωγής σφαιριδίων όπως η εξώθηση-σφαιροποίηση και η άμεση σφαιροποίηση και η επίδραση των χαρακτηριστικών της στα χαρακτηριστικά ποιότητας των σφαιριδίων έχει μελετηθεί διεξοδικά (Kristensen 2005, Sienkiewicz et al. 1997, Alvarez et al. 2002, Gu et al. 2004, Chukwumezie et al. 2004, Heng και Koo 2001). Συγκεκριμένα, σε καμία από τις δύο αυτές διεργασίες το μέγεθος των σωματιδίων της μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης δε φαίνεται να έχει σημαντική επίδραση στο μέγεθος και στα μορφολογικά χαρακτηριστικά (για παράδειγμα

σφαιρικότητα, πορώδες) των παραγόμενων σφαιριδίων. Η αύξηση της ποσότητας της μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης έχει βρεθεί να αυξάνει σημαντικά τη σφαιρικότητα των παραγόμενων σφαιριδίων. Βέβαια, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι, η ποσότητα αυτής η οποία είναι απαραίτητη για την παραγωγή σφαιριδίων με κατάλληλες ιδιότητες εξαρτάται επίσης, από την παρουσία άλλων εκδόχων, από τον χρησιμοποιούμενο εξοπλισμό και από τη ποσότητα και τα χαρακτηριστικά της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας. Η παραγωγή σφαιριδίων με άμεση σφαιροποίηση αποτελεί διεργασία εξαιρετικά ευαίσθητη στις μεταβολές στη ποσότητα της μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης και ειδικά όταν αυτή χρησιμοποιείται σε χαμηλά επίπεδα (Kristensen 2005). Επιπρόσθετα, το εν λόγω έκδοχο απαιτείται να χρησιμοποιείται σε ποσοστό τουλάχιστον της τάξεως του 20% ώστε, το τελικό προϊόν να παρουσιάζει υψηλή σφαιρικότητα (Kristensen et al., 2000).

A.2.3. Εναλλακτικές προτάσεις αντί της χρήσης Μικροκρυσταλλικής Κυτταρίνης (MCC) για τη παραγωγή σφαιριδίων

Ένα από τα κυριότερα μειονεκτήματα της μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης αποτελεί η ιδιότητα της να σχηματίζει σφαιρίδια τα οποία δεν αποσαθρώνονται. Λόγω αυτού, έχει γίνει μία σειρά προσπαθειών ολικής ή μερικής αντικατάστασης της ή/και χρήση της μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης σε μείγματα με άλλα έκδοχα. Χαρακτηριστικά παραδείγματα τέτοιων ουσιών παρουσιάζονται αναλυτικά στη συνέχεια.

i) Κυτταρίνη υπό μορφή κόνεως (Powdered cellulose)

Η κυτταρίνη υπό μορφή κόνεως (Dukic-Ott et al., 2009) έχει την ίδια προέλευση με την μικροκρυσταλλική κυτταρίνη όμως δεν έχει υποστεί μερική υδρόλυση με κατεργασία με οξέα πριν τη ξήρανση της με αποτέλεσμα να εμφανίζει υψηλότερο βαθμό πολυμερισμού και χαμηλότερο δείκτη κρυσταλλικότητας σε σχέση με αυτήν. Τα σφαιρίδια τα οποία παρασκευάστηκαν με χρήση της εναλλακτικής αυτής (Lindner και Kleinebudde, 1994) παρόλο που δεν αποσαθρώνονταν, εμφάνισαν ελαφρώς μεγαλύτερο ρυθμό αποδέσμευσης της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας (παρακεταμόλη) και είχαν υψηλότερο πορώδες όμως, χαρακτηρίζονταν από μεγαλύτερη τραχύτητα επιφανείας, υψηλότερη ευθρυπτότητα, ήταν λιγότερο σφαιρικά και με μεγαλύτερο εύρος κατανομής μεγέθους συγκρινόμενα με σφαιρίδια για τη παραγωγή των οποίων χρησιμοποιήθηκε μικροκρυσταλλική κυτταρίνη. Συμπερασματικά, η κυτταρίνη υπό μορφή κόνεως παρόλο που διαθέτει παρόμοια δομή με την μικροκρυσταλλική κυτταρίνη δεν μπορεί να θεωρηθεί κατάλληλη εναλλακτική λύση αυτής.

ii) Αμυλο και παράγωγα αυτού (Starch and derivatives)

Τις τρεις τελευταίες δεκαετίες έχουν αναφερθεί αρκετές προσπάθειες χρήσης του αμύλου ως το κύριο έκδοχο σε διεργασίες παραγωγής σφαιριδίων (Dukic-Ott et al. 2009, Funck et al. 1991, Varshosaz et al. 1997). Το 2007, οι Dukic et al. δοκίμασαν μία μορφή τροποποιημένου αμύλου το οποίο δε διογκώνεται αλλά διασπείρεται ελεύθερα στο κρύο νερό. Τα παραγόμενα σφαιρίδια εμφάνιζαν κατάλληλα χαρακτηριστικά ποιότητας και αποσαθρώνονταν ταχύτατα. Σημαντικό μειονέκτημα αποτέλεσε το γεγονός ότι η διεργασία παραγωγής απαιτούσε τη προσθήκη ενός επιπλέον συνδετικού υλικού ώστε η μάζα των υλικών να αποκτήσει την κατάλληλη συνοχή και τα σφαιρίδια να διατηρούν την ακεραιότητα τους κατά τη σφαιροποίηση. Επιπρόσθετα, η ικανότητα συγκράτησης νερού του τροποποιημένου αμύλου ήταν δύο φορές χαμηλότερη συγκριτικά με της μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης με άμεσο αποτέλεσμα το περιορισμό του εύρους εντός του οποίου μπορεί να κυμανθεί η βέλτιστη ποσότητα αυτού και επομένως, τη μείωση της ανθεκτικότητας της διεργασίας (Dukic et al., 2007).

iii) Χιτοζάνη (Chitosan)

Η χιτοζάνη (Santos et al., 2002) έχει χρησιμοποιηθεί είτε ως κύριο έκδοχο σφαιροποίησης είτε σε μείγματα με μικροκρυσταλλική κυτταρίνη. Δε θεωρείται ιδανική επιλογή καθώς απαιτεί τη προσθήκη υγρού κοκκοποίησης με συγκεκριμένο pH και ενός δευτέρου πολυμερούς όπως το αλγινικό νάτριο (sodium alginate) και η υδροξυπροπυλική μεθυλική κυτταρίνη (HPMC) ή ενός επιπλέον συνδετικού υλικού (π.χ. ποβιδόνη-ρονιδόνη). Επιπρόσθετα, λόγω της ιονικής φύσης της χιτοζάνης υπάρχει μεγάλη πιθανότητα αλληλεπίδρασης της με τις φαρμακολογικά δραστικές ουσίες (Dukic-Ott et al., 2009).

iv) κ – Καραγεννάνη (k-Carrageenan)

Η χρήση της κ-καραγεννάνης (Bornhofft et al. 2005, Thommes και Kleinebudde 2006, Dukic-Ott et al., 2009) σε διεργασίες παραγωγής σφαιριδίων, μετρίασε αρκετά από τα προβλήματα της χρήσης μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης όπως, την έλλειψη αποσάθρωσης και την προσρόφηση φαρμακολογικά δραστικών ουσιών στην επιφάνεια των ινών της. Σημαντικό μειονέκτημα της κ-καραγεννάνης αποτελεί η μειωμένη μηχανική σταθερότητα που εμφανίζουν τα σφαιρίδια που παράγονται με χρήση του εν λόγω εκδόχου. Επίσης, οι καραγεννάνες εμφανίζουν δυσκολίες στο χειρισμό τους, υψηλό κόστος και έχουν συνδεθεί με φλεγμονώδεις αντιδράσεις .

v) Πηκτινικό οξύ (Pectinic acid)

Το πηκτινικό οξύ (Tho et al. 2003, Dukic-Ott et al. 2009) εμφανίζει υψηλή ικανότητα ενσωμάτωσης φαρμάκων και τα σφαιρίδια τα οποία παράχθηκαν με χρήση του ως έκδοχο παρουσίασαν μηχανική αντοχή και μερική αποσάθρωση. Παρόλα αυτά, το πηκτινικό οξύ είναι pH εξαρτώμενο και δεν εμφανίζει ευρεία εφαρμογή καθώς παρουσιάζει ευαισθησία στο τύπο και τη ποσότητα της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας. Συγκεκριμένα, η χρήση διαφορετικής φαρμακολογικά δραστικής ουσίας ή άλλης συγκέντρωσης αυτής, είχε ως αποτέλεσμα τη μεταβολή στο σχήμα και το μέγεθος των παραγόμενων σφαιριδίων.

vi) Υδροξυπροπυλική μεθυλική κυτταρίνη και Υδροξυαιθύλο κυτταρίνη (Hydroxypropyl methylcellulose and Hydroxyethyl cellulose)

Η υδροξυπροπυλική μεθυλική κυτταρίνη (HPMC) και η υδροξυαιθύλο κυτταρίνη (HEC) (Chatlapalli R. και Rohera B.D. 1998, Dukic-Ott et al. 2009) είναι ημισυνθετικά, ευδιάλυτα στο νερό, πολυμερή. Το κυριότερο πρόβλημα των συγκεκριμένων υλικών είναι η αδυναμία χρήσης παρουσία τους, του ύδατος ως υγρό κοκκοποίησης καθώς η κολλώδης μάζα η οποία προκύπτει δεν επιτρέπει την ολοκλήρωση της διεργασίας. Με τα εν λόγω πολυμερή η παραγωγή σφαιριδίων έγινε δυνατή μόνο με τη χρήση ισοπροπυλικής αλκοόλης ως υγρό κοκκοποίησης. Επίσης, μεταξύ των διαφορετικών παρτίδων στις οποίες χρησιμοποιήθηκε HPMC ή HEC, παρασκευάστηκαν σφαιρίδια με σημαντική διαφορά μεγέθους μεταξύ τους (65-112μm και 97-110μm αντίστοιχα) σε αντίθεση με τη περίπτωση κατά την οποία χρησιμοποιήθηκε μικροκρυσταλλική κυτταρίνη στην οποία το εύρος των τιμών του μέσου μεγέθους ήταν μικρό (60-65μm). Επιπρόσθετα, λόγω της χαμηλής μηχανικής σταθερότητας που εμφάνισαν τα σφαιρίδια απαιτήθηκε η χρήση υδρόξυ-πρόπυλο κυτταρίνης (Hydroxypropylcellulose) διαλυμένης στην ισοπροπυλική αλκοόλη, ως συνδετικό υλικό. Τέλος, τα σφαιρίδια τα οποία περιείχαν HPMC κατά την επαφή με το νερό απορρόφησαν μεγάλη ποσότητα αυτού, διογκώθηκαν και μετατράπηκαν σε μία ζελατινώδη μήτρα η οποία διαλύθηκε αργά ενώ τα περιέχοντα HEC σφαιρίδια παρέμειναν ουσιαστικά ανέπαφα κατά την επαφή τους με το υδατικό μέσο.

vii) β-Κυκλοδεξτρίνη (β-cyclodextrin)

Οι κυκλοδεξτρίνες αποτελούν υψηλού μοριακού βάρους ενώσεις οι οποίες έχουν μελετηθεί ως παράγοντες σφαιροποίησης τόσο σε διεργασίες εξώθησης-σφαιροποίησης (Gazzaniga et al., 1998) όσο και σε διεργασίες άμεσης σφαιροποίησης (Zema et al., 2008). Και στις δύο περιπτώσεις απαιτείται η παρουσία μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης σε ποσοστό τουλάχιστον της τάξεως του 10% και 20%

αντίστοιχα, καθώς σε αντίθετη περίπτωση το μείγμα των κόνεων υπολείπεται πλαστικότητας με αποτέλεσμα το τελικό προϊόν να χαρακτηρίζεται από υψηλή ευρυπτικότητα, χαμηλή σφαιρικότητα και ευρεία κατανομή μεγέθους. Η χρήση της β – Κυκλοδεξτρίνης ως αποσαθρωτικό έκδοχο (Gazzaniga et al. 1998, Zema et al. 2008) δεν θεωρείται ιδανική επιλογή καθώς αποτελεί υλικό υψηλού κόστους.

viii) Χρήση Ουσιών με Αποσαθρωτική Δράση

Μία άλλη προσέγγιση στην αντιμετώπιση της αδυναμίας αποσάθρωσης των σφαιριδίων μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης αποτελεί η παράλληλη χρήση εκδόχων με αποσαθρωτική δράση όπως η νατριούχος διασταυρούμενη καρμελόζη (croscarmellose sodium) και το νατριούχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο (sodium starch glycolate). Η ενσωμάτωση νατριούχου διασταυρούμενης καρμελλόζης και νατριούχου καρβοξυμεθυλιωμένου αμύλου (Souto et al., 2005) δεν προκάλεσε την αποσάθρωση των παραγόμενων σφαιριδίων και είχε ως αποτέλεσμα μία μέτρια αύξηση στο ρυθμό αποδέσμευσης. Αξίζει να σημειωθεί ότι η θετική επίδραση των δύο αυτών ουσιών στην %Αποδέσμευση της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας αποδίδεται κυρίως στην αύξηση του πορώδους των σφαιριδίων.

Προσπάθειες για την **άρση του προβλήματος της αργής αποσάθρωσης** των σφαιριδίων μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης έχουν προσανατολιστεί προς τη **χρήση οργανικών διαλυτών** όπως η αιθανόλη και, μειγμάτων αυτών με το νερό (Dreu et al., 2005). Οι συγκεκριμένες διεργασίες όμως δε προτιμούνται στη φαρμακευτική βιομηχανία καθώς, εμφανίζουν υψηλό κόστος και επικινδυνότητα, απαιτούν την εγκατάσταση εξειδικευμένου εξοπλισμού και δεν είναι φιλικές προς το περιβάλλον.

Είναι ξεκάθαρο λοιπόν, ότι οι προαναφερθείσες προσπάθειες επίλυσης του προβλήματος της μη αποσάθρωσης των σφαιριδίων τα οποία περιέχουν μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, επέφεραν μέτρια ή ανεπαρκή αποτελέσματα και εμφάνισαν σημαντικά μειονεκτήματα ως προς την πολυπλοκότητα και το κόστος τους.

Κεφάλαιο Α.3. Αναβράζουσες Φαρμακοτεχνικές Μορφές

Α.3. Αναβράζουσες Φαρμακοτεχνικές Μορφές

Τα πρώτα αναβράζοντα φαρμακοτεχνικά σκευάσματα περιγράφηκαν πρώτη φορά στην επίσημη βιβλιογραφία πάνω από δύο αιώνες πριν. Το 1815, σε δίπλωμα ευρεσιτεχνίας περιγράφεται ένα σκεύασμα το οποίο περιέχει διπλό τρυγικό άλας νατρίου και καλίου (sodium potassium tartrate), όξινο ανθρακικό νάτριο (sodium bicarbonate) και ταρταρικό οξύ (tartaric acid) σε αναλογία 3:1:1 αντίστοιχα (Bertuzzi, 2010).

Γενικά, είναι μη επικαλυμμένες μορφές περιέχοντες όξινες ουσίες σε συνδυασμό με ανθρακικά ή όξινα ανθρακικά άλατα οι οποίες κατά την επαφή τους με το νερό αντιδρούν απελευθερώνοντας διοξείδιο του άνθρακα (Bertuzzi, 2010).

Υπάρχει μεγάλη ποικιλία διεργασιών παραγωγής αναβράζουσων φαρμακοτεχνικών μορφών, ενός ή περισσότερων σταδίων, με ξηρή ή υγρή κοκκοποίηση και χρήση υδατικών ή οργανικών διαλυτών. Κατά τη περίπτωση χρήσης υδατικού διαλύματος ως συνδετικό υλικό η αναβράζουσα αντίδραση ξεκινά ακόμη και με ελάχιστη ποσότητα αυτού και έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή επιπλέον ύδατος. Συνήθης πρακτική αποτελεί ο έλεγχος της αλυσιδωτής αντίδρασης με την εξάτμιση της υγρασίας, κάτι το οποίο είναι δύσκολο να επιτευχθεί. Από την άλλη, η χρήση οργανικών διαλυτών δεν είναι φιλική προς το περιβάλλον, είναι κοστοβόρα και απαιτεί ειδικό χειρισμό (Stahl et al., 2010).

Α.3.1. Πλεονεκτήματα και Μειονεκτήματα Αναβράζουσων Φαρμακοτεχνικών Μορφών

Οι αναβράζουσες φαρμακοτεχνικές μορφές παρουσιάζουν σημαντικά πλεονεκτήματα σε σχέση τις συμβατικές φαρμακοτεχνικές μορφές. Μερικά από αυτά είναι τα εξής:

- Υποκαθιστούν τις υγρές φαρμακοτεχνικές μορφές στην περίπτωση κατά την οποία η φαρμακολογικά δραστική ουσία δεν είναι σταθερή σε υγρή μορφή (Bertuzzi, 2010).

- Το διοξείδιο του άνθρακα που παράγεται κατά τον αναβρασμό δημιουργεί ευχάριστη αίσθηση η οποία μπορεί να καλύψει πιθανή δυσάρεστη γεύση της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας και ταυτόχρονα βοηθά στην αποφυγή πιθανών παρενεργειών στο γαστρεντερικό σύστημα (Bertuzzi, 2010).
- Σε μερικές περιπτώσεις εμφανίζουν μικρότερο χρόνο απορρόφησης της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας με αποτέλεσμα τη γρηγορότερη εμφάνιση του θεραπευτικού αποτελέσματος (Moller et al. 2000, Yanze et al. 2001) γεγονός που βοηθά και στη συμμόρφωση των ασθενών .
- Η χορήγηση τους είναι πολύ πιο εύκολη ειδικά, όταν πρόκειται για παιδιά ή για άτομα τα οποία δυσκολεύονται στην κατάποση δισκίων και καψακίων (Bertuzzi, 2010).

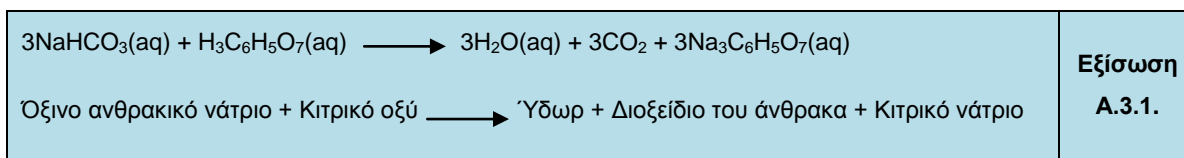
Πιθανά μειονεκτήματα (Bertuzzi, 2010) αυτών των αναβράζουσων φαρμακοτεχνικών μορφών συνδέονται περισσότερο με την τεχνολογία που χρησιμοποιείται για την παραγωγή τους ακόμη και αν ουσιαστικά οι διεργασίες, οι μέθοδοι, και ο εξοπλισμός που χρησιμοποιούνται είναι παρόμοιες με εκείνες των παραδοσιακών σκευασμάτων. Οι απαιτήσεις περιλαμβάνουν την κατανομή του μεγέθους και το σχήμα των σωματιδίων, την ομοιομορφία περιεχομένου, τη δυνατότητα παραγωγής κόκκων που εμφανίζουν ελεύθερη ροή και την ικανότητα δισκιοποίησης με χρήση υψηλής ταχύτητας περιστροφικής δισκιοποιητικής μηχανής. Ωστόσο, ιδιαίτερη προσοχή απαιτούν και ορισμένες πτυχές της διεργασίας παραγωγής, συμπεριλαμβανομένων αυτών της συμπίεσης και αποθήκευσης όπου οι αναβράζουσες μορφές αποτελούν πρόκληση.

Α.3.2. Μορφοποίηση Αναβράζουσων Φαρμακοτεχνικών Μορφών και Χρησιμοποιούμενες Πρώτες Ύλες

Τα κριτήρια της επιλογής των πρώτων υλών είναι παρόμοια με τις συμβατικές φαρμακοτεχνικές μορφές εμφανίζουν όμως κάποιους επιπλέον προβληματισμούς με χαρακτηριστικό παράδειγμα τη περιεκτικότητα των χρησιμοποιούμενων εκδόχων σε υγρασία.

Σημαντικό παράγοντα κατά το σχεδιασμό μίας αναβράζουσας φαρμακοτεχνικής μορφής αποτελεί η **στοιχειομετρία της αναβράζουσας αντίδρασης**. Η αναλογία βάσεως – οξέος ελέγχει την ένταση και το ρυθμό αναβρασμού του φαρμακοτεχνικού σκευάσματος καθώς η αύξηση της συγκεκριμένης αναλογίας περιορίζει την ολοκλήρωση της αναβράζουσας αντίδρασης. Η προτεινόμενη αναλογία μεταξύ οξέος και βάσεως είναι **συνήθως 3:5, μπορεί όμως να μεταβληθεί** (Bertuzzi, 2010).

Χαρακτηριστικό παράδειγμα αναβράζουσας αντίδρασης αποτελεί αυτή η οποία λαμβάνει χώρα μεταξύ όξινου ανθρακικού νατρίου και κιτρικού οξέος (Εξίσωση Α.3.1.)



• Χρησιμοποιούμενα Οξέα

Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα οξέα (Bertuzzi, 2010) είναι το κιτρικό, το ταρταρικό και το ασκορβικό καθώς διαθέτουν ευχάριστη γεύση, είναι άοσμα, χαμηλού κόστους και εύκολα στο χειρισμό.

Κιτρικό οξύ (Citric acid) $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$

Το κιτρικό οξύ (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2006) αποτελεί το έκδοχο επιλογής λόγω της καλής διαλυτότητας και της ευχάριστης γεύσης που διαθέτει. Χρησιμοποιείται συνήθως σε συνδυασμό με το τρυγικό οξύ καθώς μόνο του οδηγεί στη δημιουργία κολλώδους μείγματος. Είναι τριπρωτικό οξύ, διαθέσιμο σε άνυδρη μορφή λευκών κρυστάλλων ή κόνεως, ευδιάλυτο στο νερό και την αιθανόλη και εξαιρετικά υγροσκοπικό.

Τρυγικό οξύ (Tartaric acid) $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$

Το τρυγικό οξύ (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2006) είναι ευδιάλυτο στο νερό και πιο υγροσκοπικό από ότι το κιτρικό οξύ. Χρησιμοποιείται ως παράγοντας οξίνισης σε προϊόντα διατροφής, σε αναψυκτικά και σε φαρμακευτικά σκευάσματα. Στη φαρμακευτική βιομηχανία χρησιμοποιείται ευρέως σε συνδυασμό με όξινα ανθρακικά άλατα στη παραγωγή αναβράζουσων φαρμακοτεχνικών μορφών. Καθώς είναι διπρωτικό οξύ χρησιμοποιείται σε μεγαλύτερες ποσότητες από ότι το κιτρικό άλλα εμφανίζει παρόμοια συμπεριφορά με αυτό κατά την αντίδραση με το όξινο ανθρακικό οξύ.

Ασκορβικό οξύ (Ascorbic acid) $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$

Το ασκορβικό οξύ (Handbook of Pharmaceutical Excipients 2006, Bertuzzi 2010) είναι διαθέσιμο με τη μορφή λευκών κρυστάλλων και ελαφρώς κίτρινης κόνεως. Δεν είναι υγροσκοπικό, είναι ευδιάλυτο στο νερό και στην απόλυτη αιθανόλη και με την

επίδραση του φωτός αλλάζει χρώμα (γίνεται πιο σκούρο). Χρησιμοποιείται ως ρυθμιστικό του pH σε ενέσιμα διαλύματα και ως αντιοξειδωτικό.

• Χρησιμοποιούμενες Πηγές Βάσεως

Η κυριότερη πηγή βάσεως (Bertuzzi, 2010) για την παραγωγή αναβραζόντων φαρμακοτεχνικών μορφών είναι τα στερεά καρβονικά άλατα και συγκεκριμένα το όξινο ανθρακικό νάτριο, το ανθρακικό νάτριο και το ανθρακικό ασβέστιο.

Όξινο Ανθρακικό Νάτριο (Sodium Bicarbonate)



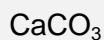
Το όξινο ανθρακικό νάτριο (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2006) αποτελεί το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο έκδοχο λόγω της δραστηρότητας του και είναι διαθέσιμο σε ποικιλία μορφών, διαφορετικού μεγέθους σωματιδίων. Χρησιμοποιείται στη παραγωγή αναβράζουσων φαρμακοτεχνικών μορφών συνήθως σε συνδυασμό με κιτρικό ή/και τρυγικό οξύ. Όταν το όξινο ανθρακικό νάτριο θερμανθεί σε θερμοκρασία άνω των 50°C μετατρέπεται σε διοξείδιο του άνθρακα, ανθρακικό νάτριο και νερό. Το φαινόμενο αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μεταβολή της διαθέσιμης ποσότητας του όξινου ανθρακικού νατρίου και επομένως τη στοιχειομετρία της αναβράζουσας αντίδρασης.

Ανθρακικό Νάτριο (Sodium Carbonate)



Το ανθρακικό νάτριο (Handbook of Pharmaceutical Excipients 2006, Bertuzzi 2010) είναι διαθέσιμο σε τρεις διαφορετικές μορφές όλες ευδιάλυτες στο ύδωρ. Δεν αντιδρά τόσο εύκολα με τα οξέα όσο το όξινο ανθρακικό νάτριο και συνήθως η άλυτη μορφή του χρησιμοποιείται σε ποσοστό μικρότερο του 10% επί του συνόλου της συνταγής ως παράγοντας σταθεροποίησης λόγω της ικανότητας του να απορροφά υγρασία.

Ανθρακικό Ασβέστιο (Calcium Carbonate)



Το ανθρακικό ασβέστιο (Bertuzzi, 2010) είναι διαθέσιμο σε μορφή λευκών, άοσμων και άγευστων κρυστάλλων ή κόνεως, είναι δυσδιάλυτο στο νερό και αδιάλυτο στην αιθανόλη και την ισοπροπανόλη. Χρησιμοποιείται συνήθως ως φαρμακολογικά δραστική ουσία για την αντιμετώπιση της έλλειψης ασβεστίου και σε μερικές περιπτώσεις σε αναβράζουσες φαρμακοτεχνικές μορφές ως παράγοντας σταθεροποίησης.

Α.3.3. Κυριότεροι Μέθοδοι Παραγωγής Αναβράζουσων Φαρμακοτεχνικών Μορφών

Υπάρχουν δύο βασικές κατηγορίες μεθόδων παραγωγής αναβράζουσων φαρμακοτεχνικών μορφών ενός ή περισσότερων σταδίων:

α) **Μέθοδος ενός σταδίου:** όλα τα συστατικά κοκκοποιούνται συγχρόνως, με προσοχή και σε ελεγχόμενο περιβάλλον ώστε να διατηρηθεί η σταθερότητα των συστατικών κατά τη διάρκεια της διεργασίας. Συνήθως χρησιμοποιούνται οι μέθοδοι της ξηρής κοκκοποίησης και της κοκκοποίησης με θερμή τήξη. Η ξηρή κοκκοποίηση θεωρείται η καταλληλότερη μέθοδος λόγω της απλότητας, του χαμηλού κόστους και της αποδοτικότητας της. Μειονέκτημα της αποτελεί ο περιορισμένος αριθμός των εκδόχων που είναι κατάλληλα για τη συγκεκριμένη τεχνολογία (Bertuzzi, 2010).

β) **Μέθοδος πολλών σταδίων:** το όξινο και το βασικό συστατικό κοκκοποιούνται ξεχωριστά και αναμειγνύονται ακριβώς πριν τη δισκιοποίηση ή τη συσκευασία. Συνήθως χρησιμοποιείται η μέθοδος της υγρής κοκκοποίησης παρόλο που εμφανίζει σημαντικά μειονεκτήματα. Συγκεκριμένα, απαιτεί τη χρήση υγρού κοκκοποίησης το οποίο όμως μπορεί να προκαλέσει αναβρασμό. Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι το νερό ακόμη και σε περιεκτικότητα 1% μπορεί να προκαλέσει την εκκίνηση της αναβράζουσας αντίδρασης η οποία είναι εξαιρετικά δύσκολο να σταματήσει. Ως συνδετικά υλικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν εκτός του ύδατος, αλκοόλες ή υδατοαλκοολικά διαλύματα (Bertuzzi, 2010).

Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί διάφορες μέθοδοι πολλών σταδίων. Μερικές από αυτές είναι οι εξής:

α) **Παρασκευή σφαιριδίων μόνο με ένα από τα δύο συστατικά του αναβράζοντος μείγματος και στη συνέχεια ανάμειξη με το άλλο και συμπίεση του μείγματος αυτών σε δισκία.** Δύο χαρακτηριστικά παραδείγματα της μεθόδου αυτής είναι τα εξής:

i) **Κατά το πρώτο στάδιο** (Yuan, 2010) **πραγματοποιείται παρασκευή στερεής διασποράς του οργανικού οξέος** με ανάμειξη του με τα υλικά της επικάλυψης και στη συνέχεια ξήρανση του μείγματος με λυοφιλοποίηση ή ψεκασμό. Ακολουθεί παραγωγή σφαιριδίων τα οποία περιέχουν μείγμα της βάσης και της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας. Τέλος, η στερεή διασπορά του οξέος αναμειγνύεται με τα περιέχοντα τη βάση σφαιρίδια και το μείγμα συμπιέζεται σε δισκία με προσθήκη λιπαντικού. Η μέθοδος περιλαμβάνει τη χρήση μεγάλου αριθμού εκδόχων,

εξειδικευμένου εξοπλισμού και αποτελεί χρονοβόρα διαδικασία με αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση του κόστους.

ii) Τα σφαιρίδια παρασκευάζονται μόνο με το οξύ (Chen et al., 2010), ξηραίνονται και στη συνέχεια αναμειγνύονται με τη βάση η οποία βρίσκεται σε μορφή κόνεως. Η μέθοδος είναι χρονοβόρα και περιλαμβάνει μηχανική καταπόνηση των περιεχόμενων συστατικών, καθώς απαιτεί τη ξήρανση και στη συνέχεια τη λειοτρίβηση του μείγματος του οξέος και της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας.

β) Το πρώτο στάδιο περιλαμβάνει την κοκκοποίηση της βάσεως και στη συνέχεια τη δημιουργία ενός εξωτερικού στρώματος του οξέος ή αντίστροφα (Gauthier et al. 2001, Bertuzzi 2010). Μεταξύ του πυρήνα και του όξινου στρώματος βρίσκεται ένα αδρανές στρώμα συνδετικού υλικού. Το συνδετικό υλικό είναι ένα υδατοαλκοολικό διάλυμα στο οποίο είναι διαλυμένο έκδοχο με συνδετικές ιδιότητες π.χ. πολυβινυλ-πυρρολιδόνη (polyvinylpyrrolidone). Η χρήση υδατοαλκοολικών διαλυμάτων παρέχει μεν τη δυνατότητα καλύτερου ελέγχου της αναβράζουσας αντίδρασης, ωστόσο απαιτεί την εγκατάσταση αντιεκρηκτικού εξοπλισμού και την ανάκτηση των διαλυτών για τον περιορισμό της εκπομπής ατμών στην ατμόσφαιρα. Η μέθοδος λοιπόν δεν είναι φιλική προς το περιβάλλον, εμφανίζει επικινδυνότητα και έχει υψηλό κόστος.

γ) Τα συστατικά του αναβράζοντος μείγματος κοκκοποιούνται ταυτόχρονα με ελάχιστη ποσότητα ύδατος (2-4ml/kg) ή με τη χρήση υδατοαλκοολικών διαλυμάτων και η αναβράζουσα αντίδραση σταματά με την εκκίνηση της ξήρανσης. Η διακοπή της αναβράζουσας αντίδρασης απαιτεί τη χρήση εξειδικευμένου εξοπλισμού και είναι σαφές ότι η μέθοδος είναι δύσκολο να ελεγχθεί με αποτέλεσμα να εμφανίζει χαμηλή επαναληψιμότητα. Επίσης, η χρήση οργανικών διαλυτών αυξάνει το κόστος, την επικινδυνότητα και τη καθιστά μη φιλική προς το περιβάλλον (Colletta, 1964).

Το κύριο μειονέκτημα και των προαναφερθέντων μεθόδων είναι η χρήση οργανικών διαλυτών η οποία παρέχει μεν τη δυνατότητα καλύτερου ελέγχου της αναβράζουσας αντίδρασης, απαιτεί ωστόσο την εγκατάσταση εξειδικευμένου εξοπλισμού, εμφανίζει επικινδυνότητα και υψηλό κόστος και καθιστά τη μέθοδο μη φιλική προς το περιβάλλον,

Επίσης, οι εδώ αναφερόμενες μέθοδοι περιλαμβάνουν μεγάλο αριθμό σταδίων και σε καμία από αυτές δεν πραγματοποιείται άμεση σφαιροποίηση από το μείγμα των κόνεων το οποίο περιλαμβάνει και το αναβράζον μείγμα.

Κεφάλαιο Α.4. Πειραματικός Σχεδιασμός

Α.4.1. Πειραματικός Σχεδιασμός

Η εκτέλεση πειραμάτων αποτελεί ένα κρίσιμο στάδιο σε όλα τα πεδία της έρευνας με συνήθη στόχο την διερεύνηση μίας διεργασίας ή ενός συστήματος. Ο πειραματισμός γενικά, μπορούμε να πούμε ότι χρησιμοποιείται για τη μελέτη ή την αξιολόγηση των διεργασιών οι οποίες και αντιμετωπίζονται ως συστήματα (Montgomery, 1999). Μία απεικόνιση της διεργασίας ως σύστημα παρουσιάζεται στην Εικόνα Α.4.1.

Ο σκοπός του πειράματος μπορεί να περιλαμβάνει (Montgomery, 1999):

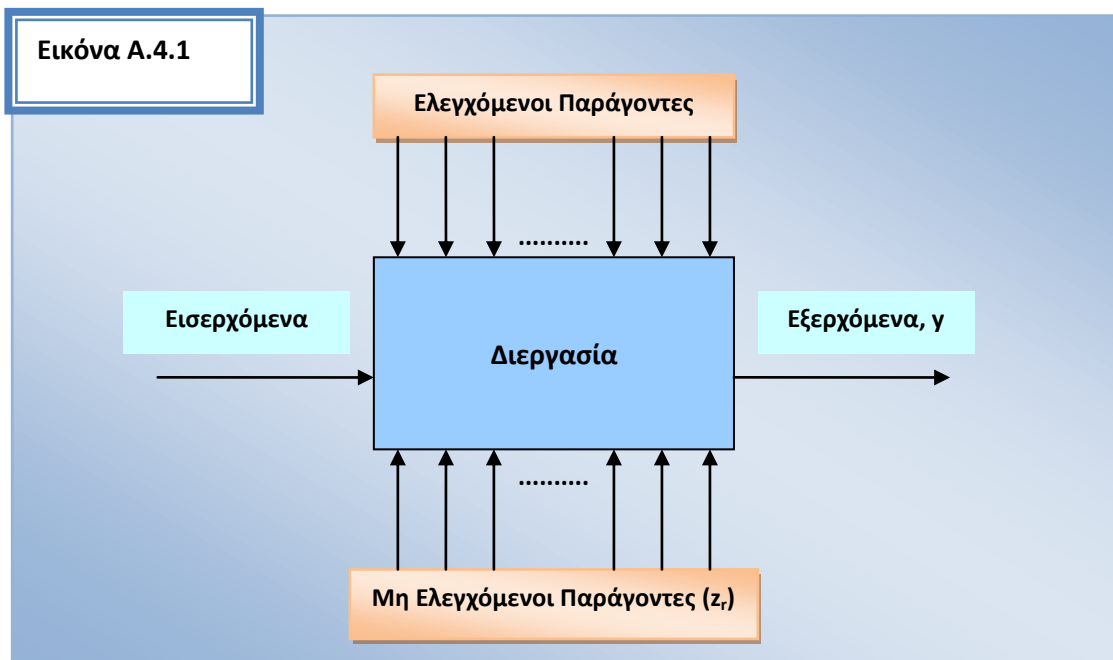
- α) τον καθορισμό των παραγόντων που έχουν σημαντική επίδραση στα υπό μελέτη χαρακτηριστικά (εξερχόμενα)
- β) τον καθορισμό των επιπέδων των παραγόντων για τα οποία τα χαρακτηριστικά που μελετώνται προσεγγίζει την επιθυμητή τιμή-στόχο
- γ) τον καθορισμό των επιπέδων των παραγόντων στα οποία η μεταβλητότητα των εξερχομένων εμφανίζει την ελάχιστη τιμή
- δ) τον καθορισμό των επιπέδων των παραγόντων x στα οποία η επίδραση των μη ελεγχόμενων παραγόντων στα εξερχόμενα είναι η ελάχιστη δυνατή

Ένα στατιστικά σχεδιασμένο πείραμα χαρακτηρίζεται ως μια ακολουθία δοκιμών οι που στοχεύουν στην εύρεση της αιτίας η οποία συνδέει τις εισερχόμενες-ανεξάρτητες και τις εξερχόμενες-εξαρτημένες μεταβλητές σε μια διεργασία. Συγκεκριμένα, αποτελεί μία συστηματική προσπάθεια κατά την οποία οι εισερχόμενες μεταβλητές ενός συστήματος – διεργασίας μεταβάλλονται σκόπιμα με σκοπό τη παρατήρηση και την ερμηνεία της μεταβολής που προκαλείται στην εξαρτημένη μεταβλητή – απόκριση (Montgomery 1997, Γεωργακή Δ. κ.α. 2010).

Ο έντονος ανταγωνισμός, η απαίτηση για υψηλή ποιότητα προϊόντων και η ανάγκη για εξοικονόμηση χρόνου και πόρων έχουν ως αποτέλεσμα κατά το σχεδιασμό ενός

πειράματος απαίτηση να αποτελεί η τήρηση δύο βασικών προϋποθέσεων, η αποτελεσματικότητα και το όσο το δυνατόν χαμηλό κόστος. Ο Πειραματικός Σχεδιασμός (Design of Experiments, DOE) ορίζεται ως η μεθοδολογία διεξαγωγής και οργάνωσης πειραμάτων με τέτοιο τρόπο ώστε να αποκτηθεί ο μέγιστος όγκος πληροφορίας με το μικρότερο δυνατό αριθμό πειραμάτων (Lewis et al 1999, Shobha Rani et al., 2007).

Ο πειραματικός σχεδιασμός περιλαμβάνει όλα τα στάδια για την επιλογή των επιπέδων των παραγόντων που θα συμπεριληφθούν στο πείραμα και των συνδυασμών αυτών ώστε να πραγματοποιηθεί ο έλεγχος της αρχικής υπόθεσης (Pyzdek, 2003). Εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την υπάρχουσα γνώση στο συγκεκριμένο πεδίο της επιστήμης και στην τεχνολογία η οποία είναι διαθέσιμη για τη διεξαγωγή των μετρήσεων (Shobha Rani et al., 2007).



A.4.2. Ιστορική Αναδρομή

Η ανάπτυξη του στατιστικού πειραματικού σχεδιασμού μπορεί να χωριστεί σε τέσσερις περιόδους:

A) Γεωργική Περίοδος

Τη δεκαετία του 1920 (Montgomery, 1999) ο R. A. Fisher αναγνώρισε ότι η ανάλυση των δεδομένων παρεμποδιζόταν από ελλείψεις στο τρόπο εκτέλεσης των πειραμάτων και ανέφερε τις τρεις βασικές αρχές του πειραματικού σχεδιασμού: τη τυχαιοποίηση (Randomization), την επανάληψη (Replication) και τον αποκλεισμό

(Blocking). Επίσης, ο Fisher εισήγαγε την στατιστική σκέψη στο σχεδιασμό των πειραμάτων (συμπεριλαμβανομένης της έννοιας του Παραγοντικού Σχεδιασμού).

Β) Βιομηχανική Περίοδος

Παρόλο που η εφαρμογή του στατιστικού πειραματικού σχεδιασμού στην βιομηχανία ξεκίνησε τη δεκαετία του 1930 ήταν αρκετά περιορισμένη και αφορούσε κυρίως στη βρετανική κλωστοϋφαντουργία. Η δεύτερη ή βιομηχανική περίοδος ξεκίνησε με την ανάπτυξη της μεθοδολογίας επιφανειών απόκρισης (Response Surface Methodology - RSM) από τους Box και Wilson το 1951. Αναγνώρισαν και εκμεταλλεύτηκαν το γεγονός ότι πολλά βιομηχανικά πειράματα είναι θεμελιωδώς διαφορετικά από τα αντίστοιχα γεωργικά. Συγκεκριμένα (Montgomery, 1999):

- 1) το υπό μελέτη χαρακτηριστικό ποιότητας μπορεί συνήθως να παρατηρηθεί άμεσα και,
- 2) ο πειραματιστής μπορεί να αποκτήσει σημαντικές πληροφορίες από ένα μικρό αριθμό πειραμάτων οι οποίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν στο σχεδιασμό του επόμενου πειράματος.

Τα επόμενα τριάντα έτη, διάφορες τεχνικές σχεδιασμού όπως για παράδειγμα η Μεθοδολογία Επιφανειών Απόκρισης (Response Surface Methodology, RSM) όσο και άλλες τεχνικές σχεδιασμού διαδόθηκαν στην έρευνα και την ανάπτυξη τόσο αναλυτικών όσο και παραγωγικών διεργασιών. Η εφαρμογή του στατιστικού σχεδιασμού στον χώρο της παραγωγής δεν ήταν όμως ακόμη ευρέως διαδεδομένη. Οι βασικοί λόγοι για αυτό το φαινόμενο περιλαμβάνουν την έλλειψη επαρκούς εκπαίδευσης σε θεμελιώδεις στατιστικές έννοιες και μεθόδους και η απουσία ηλεκτρονικών υπολογιστών και εξειδικευμένου λογισμικού που θα μπορούσαν να υποστηρίξουν την εκτέλεση και ερμηνεία στατιστικά σχεδιασμένων πειραμάτων.

Γ) Τρίτη Περίοδος

Το αυξημένο ενδιαφέρον της Δυτικής βιομηχανίας για τη βελτίωση της ποιότητας αποτέλεσε την απαρχή της τρίτης περιόδου του στατιστικού πειραματικού σχεδιασμού στα τέλη της δεκαετίας του 1970. Η δουλειά του Genichi Taguchi είχε σημαντική επίδραση στην διεύρυνση του ενδιαφέροντος προς την εκτέλεση στατιστικά σχεδιασμένα πειράματα. Ο Taguchi χρησιμοποίησε τον πειραματικό σχεδιασμό για αυτό που ονόμασε Σχεδιασμό Εύρωστων Διεργασιών (Robust Parameter Design) ή αλλιώς,

- α) την ανάπτυξη διεργασιών μη ευαίσθητων σε περιβαλλοντικούς ή άλλους παράγοντες οι οποίοι είναι δύσκολο να τεθούν υπό έλεγχο

β) την ανάπτυξη προϊόντων μη ευαίσθητων σε μεταβλητότητα η οποία προέρχεται από τα συστατικά τους

γ) την εύρεση των επιπέδων των μεταβλητών μίας διεργασίας τα οποία θα ωθήσουν τη μέση τιμή κοντά στο επιθυμητό επίπεδο και παράλληλα θα μειώσουν τη μεταβλητότητα γύρω από αυτή τη τιμή

Το αποτέλεσμα της δουλειάς του Taguchi προκάλεσε μία σειρά συζητήσεων και αμφισβητήθηκε κυρίως στη Δύση αρχικά από τον επιχειρηματικό κόσμο. Μέχρι τα τέλη της δεκαετίας του 1980, η αξιολόγηση της στατιστικής μεθόδου του Taguchi έδειξε ότι ενώ οι έννοιες και οι σκοποί ήταν βάσιμες, υπήρχαν σημαντικά προβλήματα με την πειραματική στρατηγική του και τις μεθόδους που χρησιμοποιούσε για την ανάλυση των δεδομένων. Η αμφισβήτηση αυτή της μεθοδολογίας του Taguchi έφερε δύο θετικά αποτελέσματα. Πρώτον, ο πειραματικός σχεδιασμός χρησιμοποιήθηκε ευρέως σε μεγάλο εύρος βιομηχανιών π.χ. αυτοκινητοβιομηχανία, οι οποίες πριν είχαν καθόλου ή ελάχιστη γνώση. Δεύτερον, υπήρξε η απαρχή τη τέταρτης περιόδου της ανάπτυξης των στατιστικά σχεδιασμένων πειραμάτων.

Δ) Τέταρτη Περίοδος

Το ενδιαφέρον προς τον πειραματικό σχεδιασμό τόσο από ερευνητές όσο από επαγγελματίες ανανεώθηκε και εναλλακτικές στην μεθοδολογία Taguchi μέθοδοι, αναπτύχθηκαν και εφαρμόστηκαν με αποτελεσματικό τρόπο.

A.4.3. Παραδοσιακές Μέθοδοι Πειραματισμού

Κατά τη διάρκεια των ετών έχει χρησιμοποιηθεί μία ποικιλία μεθόδων πειραματισμού οι οποίες χαρακτηρίζονται μεν από απλότητα και αμεσότητα όμως, παράλληλα συνοδεύονται συνήθως από υψηλό κόστος και την απουσία διασφάλισης της ορθότητας των αποτελεσμάτων. Μερικά παραδείγματα των μεθόδων αυτών είναι τα εξής:

α) Αλλαγή ενός παράγοντα τη φορά (One-Factor-At-a-Time approach) (Montgomery D.C. 1997, Lewis et al. 1999, Γεωργακή Δ. κ.α. 2010): με τη προσέγγιση αυτή ο ερευνητής μεταβάλλει ένα παράγοντα τη φορά διατηρώντας τα επίπεδα των άλλων παραγόντων σταθερά. Κύριο πρόβλημα της μεθόδου αυτής αποτελεί η περιορισμένη δυνατότητα γενίκευσης των αποτελεσμάτων της, όπως για παράδειγμα μετά από αλλαγή στις ρυθμίσεις της διεργασίας. Επίσης, στη περίπτωση κατά την οποία υπάρχει κάποιο λάθος στο αποτέλεσμα του πρώτου πειράματος το σφάλμα αυτό μεταφέρεται σε όλα τα συμπεράσματα. Τέλος, δεν παρέχει σαφή εικόνα

για το τι συμβαίνει όταν μεταβάλλονται συγχρόνως δύο παράγοντες και τι επίδραση μπορεί να έχει η πιθανή αλληλεπίδραση αυτών στην απόκριση.

β) Εμπειρική Εκτίμηση των Καλύτερων Συνθηκών (Best-Guess approach)

(Γεωργακή Δ. κ.α., 2010): κατά την προσέγγιση αυτή ο ερευνητής επιλέγει των συνδυασμό εκείνο των επιπέδων των παραγόντων τον οποίο θεωρεί ως πιο αποτελεσματικό και μεταβάλλει έναν ή δύο το πολύ παράγοντες κάθε φορά, επιδιώκοντας να βελτιώσει την απόκριση. Η μέθοδος βασίζεται στη γνώση και την εμπειρία που διαθέτουν οι ερευνητές όμως, δεν παρέχουν ούτε ολοκληρωμένη ούτε πραγματική πολλές φορές εικόνα του τι ακριβώς επίδραση έχουν οι μεταβολές των παραμέτρων στην απόκριση.

A.4.4. Βασικοί Ορισμοί

Για τη πληρέστερη κατανόηση του πειραματικού σχεδιασμού απαιτείται η εξοικείωση με ορισμένους απλούς όρους οι οποίοι και παρατίθενται στη συνέχεια.

- **Διεργασία (Process):** ορίζεται ως ένας συνδυασμός ανθρώπων, μεθόδων, εξοπλισμού, υλικών, μετρήσεων και περιβαλλοντικών συνθηκών οι οποίες αλληλεπιδρούν παράλληλα ώστε να παραχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα (NIST Glossary-National Institute of Standards and Technology). Αλλιώς ορίζεται ως κάθε διεργασία η οποία προσθέτει αξία (Pyzdek, 2003).
- **Πειραματικός Σχεδιασμός (experiment design)** (Pyzdek, 2003): είναι η διευθέτηση του τρόπου διεξαγωγής ενός πειράματος και η επιλογή των επιπέδων ενός ή περισσότερων παραγόντων ή των συνδυασμών αυτών που θα συμπεριληφθούν στο πείραμα.
- **Πειραματική δοκιμή (experimental run)** (Lewis et al., 1999): είναι μία σειρά δοκιμασιών οι οποίες εκτελούνται υπό καθορισμένες συνθήκες και καταλήγουν σε ένα μοναδικό δεδομένο των μετρούμενων αποκρίσεων.
- **Δοκιμή (test)** (Lewis et al., 1999): είναι η διαδικασία της εξέτασης της ισχύος μίας υπόθεσης. Προσανατολίζεται στον έλεγχο της συμμόρφωσης για παράδειγμα με τις προδιαγραφές.
- **Σχεδιαστικός χώρος (design space)** (Lewis et al., 1999): καθορίζεται από τα επίπεδα των παραγόντων και αποτελεί το χώρο εντός του οποίου πραγματοποιούνται οι πειραματικές δοκιμές.
- **Παράγοντας ή Ανεξάρτητη μεταβλητή (factor or independent variable)** (Lewis et al., 1999): είναι η ελεγχόμενη ή μη μεταβλητή η οποία μπορεί να είναι ποσοτική ή

ποιοτική και της οποίας η επίδραση μελετάται επί της απόκρισης. Ως ποιοτική χαρακτηρίζεται η μεταβλητή εκείνη που μπορεί να λάβει μόνο διακριτές τιμές ενώ ποσοτική, είναι η μεταβλητή εκείνη που μπορεί να λάβει αριθμητικές τιμές (συνεχείς ή διακριτές).

➤ **Επίπεδο Παράγοντα (factor level):** είναι οι διάφορες τιμές που μπορεί να λάβει ένας παράγοντας στα πειράματα.

➤ **Απόκριση (response)** (NIST Glossary-National Institute of Standards and Technology): είναι το υπό μελέτη χαρακτηριστικό ποιότητας ή αλλιώς η μετρούμενη εξερχόμενη μεταβλητή μίας διεργασίας ή ενός πειράματος (εξαρτημένη μεταβλητή). Η επιλογή της απόκρισης ή των αποκρίσεων κατά το σχεδιασμό ενός πειράματος είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με το γενικό σκοπό της μελέτης.

➤ **Επίδραση (effect) και Αλληλεπίδραση (interaction):** επίδραση (NIST Glossary-National Institute of Standards and Technology) ονομάζεται το μέγεθος της αλλαγής μίας απόκρισης λόγω της μεταβολής των επιπέδων των υπό μελέτη παραγόντων. Ως κύρια επίδραση ορίζεται αυτή που έχει ο κάθε παράγοντας ξεχωριστά στα διάφορα επίπεδα του. Ο όρος αλληλεπίδραση (Montgomery, 1997) χρησιμοποιείται στη περίπτωση εκείνη στην οποία η επίδραση ενός παράγοντα στην απόκριση δεν είναι γραμμική δηλαδή δεν εμφανίζει αναλογία με τη μεταβολή των επιπέδων του. Το φαινόμενο της αλληλεπίδρασης μπορεί να είναι συνεργικό ή ανταγωνιστικό ανάλογα με το εάν το αποτέλεσμα στη μεταβολή της απόκρισης είναι επιθυμητό ή μη.

➤ **Μαθηματικό μοντέλο (mathematical model)** (Lewis et al., 1999): είναι η έκφραση η οποία ορίζει την εξάρτηση της εξαρτημένης μεταβλητής (απόκριση) από τις ανεξάρτητες μεταβλητές (απόκριση).

➤ **Τυχαιοποίηση (randomization)** (Pyzdek, 2003): είναι η διαδικασία επιλογής της σειράς διεξαγωγής των πειραμάτων με τέτοιο τρόπο ώστε όλοι οι πιθανοί συνδυασμοί να παρουσιάζουν την ίδια πιθανότητα εκτέλεσης.

A.4.5. Τα Επτά Βήματα και οι Βασικοί Στόχοι του Πειραματικού Σχεδιασμού

Οι δύο βασικοί στόχοι του Πειραματικού σχεδιασμού είναι ο χαρακτηρισμός και η βελτιστοποίηση της διεργασίας (Γεωργακή Δ. κ.α. 2010, Montgomery 1999):

Χαρακτηρισμός της διεργασίας: είναι η διαδικασία εύρεσης των μεταβλητών εκείνων της διεργασίας οι οποίες είναι υπεύθυνες για την μεταβλητότητα στα εξερχόμενα της αυτής. Για το χαρακτηρισμό των διεργασιών συνήθως χρησιμοποιούνται παραγοντικοί και κλασματικοί παραγοντικοί σχεδιασμοί.

Βελτιστοποίηση της διεργασίας: αναφέρεται στο χειρισμό των σημαντικών μεταβλητών της διεργασίας σε επίπεδα τα οποία οδηγούν στις καλύτερες δυνατές συνθήκες λειτουργίας του συστήματος. Στις περισσότερες βιομηχανίες δεν είναι ασυνήθιστο να υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός συστημάτων ή εξερχόμενων διεργασιών που πρέπει να βελτιστοποιηθούν παράλληλα. Συνήθως χρησιμοποιείται η μεθοδολογία επιφανειών απόκρισης (RSM).

Σημαντικό στόχο του Πειραματικού Σχεδιασμού αποτελεί επίσης και ο έλεγχος της διεργασίας (Montgomery, 1999). Ο **έλεγχος της διεργασίας** αναφέρεται στη σταθερότητα, δηλαδή στην διασφάλιση της συνέπειας στην απόδοση της διεργασίας-συστήματος. Ο διαχωρισμός των μεταβλητών σε αυτές που επηρεάζουν το μέσο της απόκρισης και σε αυτές που επηρεάζουν τη μεταβλητότητα της, αποτέλεσε σημαντική συνεισφορά του Taguchi. Παρόλο που η προσέγγιση του παρουσιάζει μειονεκτήματα, αποτέλεσε την απαρχή για μία σειρά μελετών οι οποίες οδήγησαν στην ανάπτυξη εναλλακτικών προσεγγίσεων, συμπεριλαμβανομένης της εκτίμησης της επίδρασης της διασποράς διαμέσου της ανάλυσης των υπολοίπων με τη χρήση παραγοντικών και κλασματικών παραγοντικών σχεδιασμών και την εξαγωγή μοντέλων για το μέσο και τη διασπορά.

Σύμφωνα με τον Montgomery (1997) η αλληλουχία βημάτων του πειραματικού σχεδιασμού είναι η ακόλουθη:

- 1) Ορισμός του προβλήματος
- 2) Επιλογή παραγόντων και επιπέδων αυτών
- 3) Επιλογή των αποκρίσεων
- 4) Επιλογή του κατάλληλου τύπου του σχεδιασμού
- 5) Διεξαγωγή πειραμάτων για τη μελέτη των παραγόντων σε διάφορους συνδυασμούς
- 6) Ανάλυση δεδομένων που προέκυψαν από την εκτέλεση των πειραμάτων
- 7) Εξαγωγή συμπερασμάτων

A.4.6. Βασικές Κατηγορίες Μεθόδων Πειραματικού Σχεδιασμού

1) Πειράματα Διαχωρισμού Παραγόντων (Screening)

Τα πειράματα αυτά (Γεωργακή Δ. κ.α., 2010) πραγματοποιούνται **στα πρώτα στάδια του πειραματισμού** και έχουν ως κύριο σκοπό τον διαχωρισμό και την επιλογή των παραγόντων εκείνων που επηρεάζουν στατιστικά σημαντικά την

απόκριση. Επίσης, κατά το στάδιο αυτό διερευνάται και ο τρόπος (θετικά ή αρνητικά) με τον οποίο οι στατιστικά σημαντικοί παράγοντες επηρεάζουν την απόκριση. Ευρεία χρήση στο διαχωρισμό των παραγόντων εμφανίζουν τα **διαγράμματα αιτίου-αποτελέσματος και ο καταγιγισμός ιδεών**. Η διαδικασία αυτή θα μειώσει των αριθμό των παραγόντων οι οποίοι θα εξεταστούν στη συνέχεια του πειραματισμού με αποτέλεσμα **την μείωση του κόστους σε χρόνο και χρήμα**. Οι στόχοι του σταδίου αυτού μπορούν να πραγματοποιηθούν με αποτελεσματικότητα και χαμηλό κόστος με την εκτέλεση ενός κλασματικού παραγοντικού σχεδιασμού, ενός σχεδιασμού Plackett-Burman (NIST/SEMATECH e-handbook) ή μίας ορθογώνιας διάταξης του Taguchi (Lin, 1994).

2) Μελέτες Επιδράσεων των Παραγόντων (Factor effect studies)

Κατά τις μελέτες αυτές, διερευνάται η επίδραση των παραγόντων οι οποίοι έχουν κριθεί ως στατιστικά σημαντικοί. Η αποτελεσματικότητα των παραγοντικών σχεδιασμών στην εξαγωγή αξιόπιστων αποτελεσμάτων βασίζεται στη χρήση της στατιστικής (στο σχεδιασμό και την ανάλυση των πειραμάτων) αλλά και στη δυνατότητα της εκτίμησης της αλληλεπίδρασης των παραγόντων στην απόκριση την οποία παρέχουν. Συνήθως εκτελείται ένας πλήρης παραγοντικός σχεδιασμός για τον καθορισμό της επίδρασης στην απόκριση τόσο των κύριων επιδράσεων, όσο και των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των παραγόντων. (Γεωργακή Δ. κ.α., 2010).

3) Μελέτες Βελτιστοποίησης (Optimization)

Κατά τις μελέτες βελτιστοποίησης επιθυμείται η εύρεση του συνδυασμού και του εύρους των επιπέδων των παραγόντων που έχει ως αποτέλεσμα τη βέλτιστη τιμή της απόκρισης. Γίνεται κυρίως χρήση της μεθοδολογίας επιφανειών απόκρισης (RSM). Η μεθοδολογία επιφανειών απόκρισης (Γεωργακή Δ. κ.α., 2010) στοχεύει στη δημιουργία επιφανειών απόκρισης και στη περιγραφή αυτών με τη χρήση πρωτοβάθμιων, δευτεροβάθμιων ή πολύ σπάνια τριτοβάθμιων μοντέλων. Οι σχεδιασμοί που χρησιμοποιούνται πιο συχνά είναι οι Κεντρικοί Σύνθετοι Συνδυασμοί οι οποίοι προκύπτουν από τους παραγοντικούς σχεδιασμούς σε δύο επίπεδα με τη προσθήκη μερικών ακόμη πειραμάτων.

Άλλες τεχνικές που χρησιμοποιούνται είναι η πιο απότομη άνοδος και η πιο απότομη κάθοδος (Steepest Ascent και Steepest Descent αντίστοιχα) για τη προσέγγιση της βέλτιστης τιμής της απόκρισης η οποία βρίσκεται εκτός του πειραματικού χώρου. Επίσης, η μέθοδος της Συνάρτησης Επιθυμίας (Desirability Function) για ταυτόχρονη βελτιστοποίηση περισσότερων του ενός αποκρίσεων (Montgomery, 1997).

4) Μελέτες Ανθεκτικότητας της Διεργασίας (Robustness testing)

Οι μελέτες ανθεκτικότητας της διεργασίας (Ross, 1988) στοχεύουν στο προσδιορισμό της ευαισθησίας της διεργασίας/προϊόντος σε περιβαλλοντικούς παράγοντες και στη μεταβλητότητα η οποία προέρχεται από τα συστατικά. αντίστοιχα. Επίσης, στοχεύουν στην εύρεση των επιπέδων εκείνων των μεταβλητών της διεργασίας, τα οποία να μειώνουν η μεταβλητότητα γύρω από τη βέλτιστη τιμή του υπό μελέτη χαρακτηριστικού ποιότητας.

A.4.7. Είδη του Πειραματικού Σχεδιασμού

Η επιλογή του κατάλληλου πειραματικού σχεδιασμού (Γεωργακή Δ. κα., 2010) εξαρτάται από διάφορους παράγοντες όπως, το στόχο των πειραμάτων, τον αριθμό των υπό διερεύνηση παραγόντων, τους διαθέσιμους πόρους κλπ. Υπάρχουν διάφορα είδη σχεδιασμού μερικά από τα οποία παρουσιάζονται στη συνέχεια.

● Παραγοντικοί Σχεδιασμοί

Οι παραγοντικοί σχεδιασμοί (Γεωργακή Δ. κα. 2010, Lewis et al. 1999, Montgomery 1997) θεωρούνται σημαντικό κεφάλαιο της προσέγγισης του πειραματικού σχεδιασμού. Στους εν λόγω σχεδιασμούς η σχέση μεταξύ παραγόντων και απόκρισης μελετάται μεταβάλλοντας ταυτόχρονα και με ορισμένο τρόπο όλους τους παράγοντες του πειράματος. Η μεθοδολογία αυτή θεωρείται εξαιρετικά αποτελεσματική καθώς χρησιμοποιεί τη στατιστική στο σχεδιασμό και στην ανάλυση των πειραμάτων με αποτέλεσμα την εξαγωγή συμπερασμάτων μεγαλύτερης αξιοπιστίας.

Υπάρχουν δύο βασικά είδη παραγοντικών σχεδιασμών οι πλήρεις και οι κλασματικοί. Στους πλήρεις παραγοντικούς σχεδιασμούς περιλαμβάνονται όλοι οι πιθανοί συνδυασμοί επιπέδων των υπό μελέτη παραγόντων και εκτιμάται όχι μόνο η επίδραση κάθε παράγοντα στην απόκριση ξεχωριστά αλλά και των πιθανών αλληλεπιδράσεων (interactions) μεταξύ των παραγόντων. Αντίθετα, στους κλασματικούς παραγοντικούς σχεδιασμούς περιλαμβάνεται ένα μέρος (κλάσμα) των πειραμάτων του πλήρους σχεδιασμού και με την εφαρμογή τους είναι εφικτός ο υπολογισμός μόνο των κύριων επιδράσεων.

Οι πλήρεις παραγοντικοί σχεδιασμοί που χρησιμοποιούνται πιο συχνά λόγω της οικονομίας και της αποτελεσματικότητας που τους χαρακτηρίζει είναι οι 2^k σχεδιασμοί όπου το k συμβολίζει τον αριθμό των παραγόντων που θα μελετηθούν και ο αριθμός δύο τα επίπεδα αυτών. Τα **επίπεδα** στο πειραματικό σχεδιασμό χαρακτηρίζονται ως **υψηλό** και **χαμηλό** ή κωδικοποιημένα ως (+1) και (-1) αντίστοιχα. Συνήθως, όλοι οι παράγοντες που συμμετέχουν στο σχεδιασμό

μελετώνται σε ίδιο αριθμό επιπέδων. Σε διαφορετική περίπτωση, οι σχεδιασμοί που προκύπτουν ονομάζονται **ασύμμετροι** παραγοντικοί σχεδιασμοί (asymmetrical) ή σχεδιασμοί σε **μικτά επίπεδα παραγόντων** (mixed level designs).

● Σχεδιασμοί Μιγμάτων (Mixture designs)

Οι σχεδιασμοί μιγμάτων (Γεωργακή Δ. κα., 2010) χρησιμοποιούνται όταν ο σχεδιασμός αφορά ένα μίγμα συστατικών με αποτέλεσμα να υφίστανται περιορισμοί στις τιμές που μπορούν να λάβουν τα ποσοστά των συστατικών. Την εφαρμογή των σχεδιασμών μειγμάτων διέπουν δύο βασικοί περιορισμοί:

α) Το κλάσμα κάθε συστατικού του μείγματος μπορεί να λάβει μόνο θετικές τιμές οι οποίες δεν υπερβαίνουν τη μονάδα

β) Το άθροισμα των αναλογιών των συστατικών του μίγματος ισούται με τη μονάδα.

● Σχεδιασμοί Συστατικών Μεταβλητότητας και Ιεραρχημένη Μεταβλητότητα

Οι σχεδιασμοί συστατικών μεταβλητότητας (Γεωργακή Δ. κα., 2010) ανήκουν στη γενική κατηγορία των σχεδιασμών τυχαίων παραγόντων και χρησιμοποιούνται για τη διερεύνηση της συμμετοχής που εμφανίζει κάθε παράγοντας στη συνολικά παρατηρούμενη μεταβλητότητα. Στη περίπτωση αυτή, οι παράγοντες είναι τυχαίοι και ενδιαφέρον παρουσιάζουν οποιαδήποτε επίπεδα τους και όχι μόνο αυτά που θα μελετηθούν στο πείραμα. Σε κάποιες περιπτώσεις πραγματοποιείται ιεράρχηση των παραγόντων (ιεραρχημένη μεταβλητότητα – nested variation).

● Σχεδιασμοί Ανθεκτικότητας του Taguchi (robust parameter designs)

Σύμφωνα με τον Taguchi (Ross J.P. 1988) σε κάθε διεργασία δύο κύριες κατηγορίες παραγόντων, οι ελεγχόμενοι ή αλλιώς παράγοντες ελέγχου (control factors) και οι μη ελεγχόμενοι ή αλλιώς παράγοντες θορύβου (noise factors). Στόχο των σχεδιασμών ανθεκτικότητας είναι η εύρεση των επιπέδων των παραγόντων ελέγχου στα οποία η απόκριση είναι περισσότερο ανθεκτική στην επίδραση των παραγόντων θορύβου.

A.4.8. Πλεονεκτήματα Παραγοντικού Σχεδιασμού

Η ποιότητα είναι κάτι που δεν επιτυγχάνεται τυχαία αλλά μέσω μίας λογικής προσέγγισης του πειραματισμού ώστε να βρεθούν οι μεταβλητές εκείνες οι οποίες την επηρεάζουν. Οι φαρμακευτικές διεργασίες αποτελούν σύνθετα συστήματα τα οποία επηρεάζονται από πολλούς παράγοντες. Η εφαρμογή του Πειραματικού Σχεδιασμού στη φάση της ανάπτυξης των προϊόντων και κατά το σχεδιασμό των διεργασιών παραγωγής αποτελεί το κλειδί για την Ποιότητα καθώς μεγιστοποιεί την αποκτηθείσα πληροφορία που λαμβάνεται με ένα μικρό αριθμό πειραμάτων και

μέσω της εφαρμογής των τεχνικών του, αναγνωρίζει τη βέλτιστη συνταγή και τις βέλτιστες συνθήκες διεξαγωγής των συγκεκριμένων διεργασιών.

Ένας παραγοντικός σχεδιασμός είναι πιο αποτελεσματικός για το καθορισμό των επιδράσεων ενός αριθμού παραγόντων σε μία απόκριση σε σχέση με τη παραδοσιακή προσέγγιση του ενός παράγοντα τη φορά (one factor at a time approach) για μία σειρά από λόγους (Montgomery 1999, Citzrom 1999, Γεωργακή Δ. κα. 2010, Shobha Rani et al. 2007):

α) Απαιτεί λιγότερους πόρους σε πειράματα, χρόνο, υλικά κλπ. σε σχέση με τον όγκο και την ακρίβεια της πληροφορίας που αποκτάται καθώς ο υπολογισμός των επιδράσεων των παραγόντων πραγματοποιείται με χρήση όλων των πειραμάτων σε αντίθεση με τη μέθοδο αλλαγής ενός παράγοντα τη φορά στην οποία μία επίδραση υπολογίζεται από δύο πειράματα κάθε φορά. Επίσης, τα συμπεράσματα που εξάγονται δεν εξαρτώνται από τη σειρά εκτέλεσης των πειραμάτων.

β) βοηθά στον καθορισμό των σημαντικών μεταβλητών οι οποίες και θα πρέπει να τεθούν υπό έλεγχο.

γ) βοηθά στην εκτίμηση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των παραγόντων στην απόκριση και επομένως την αποφυγή εσφαλμένων συμπερασμάτων.

δ) βοηθά στην ελαχιστοποίηση της αλληλοεπικάλυψης (confounding) ή αλλιώς ψευδωνυμίας (aliasing) των επιδράσεων που έχουν οι παράγοντες στην απόκριση.

ε) ο πειραματικός χώρος είναι μεγαλύτερος σε σχέση με αυτόν της αλλαγής ενός παράγοντα τη φορά και τα συμπεράσματα τα οποία εξάγονται έχουν ισχύ σε ένα εύρος συνδυασμών επιπέδων των άλλων παραγόντων του σχεδιασμού.

στ) παρέχει με τη χρήση γραφημάτων τη δυνατότητα απεικόνισης του τρόπου με τον οποίο συνδέονται οι μεταβλητές και τα επίπεδα αυτών τα οποία δίνουν το βέλτιστο προϊόν.

A.4.9. Εφαρμογές Πειραματικού Σχεδιασμού στη Φαρμακευτική

Ο στόχος της ανάπτυξης φαρμάκων είναι ο σχεδιασμός ενός προϊόντος υψηλής ποιότητας και η ανάπτυξη μίας διεργασίας παραγωγής η οποία εμφανίζει **σταθερότητα και επαναληψιμότητα**. Η πληροφορία και η γνώση η οποία κερδίζεται από τις μελέτες ανάπτυξης φαρμακοτεχνικών μορφών και της εμπειρίας από την παραγωγή παρέχουν την απαραίτητη επιστημονική κατανόηση η οποία θα στηρίξει τον καθορισμό του σχεδιαστικού χώρου, των προδιαγραφών και των ελέγχων της παραγωγής. Η χρήση του Πειραματικού Σχεδιασμού παρέχει τη δυνατότητα

μεγαλύτερου βαθμού κατανόησης της συνεισφοράς των υλικών και των διεργασιών παραγωγής στα χαρακτηριστικά ποιότητας του τελικού προϊόντος.

Μερικές εφαρμογές του Πειραματικού Σχεδιασμού είναι (Montgomery, 1999):

- α) η ανάπτυξη διεργασιών παραγωγής π.χ. η εύρεση των παραγόντων που επηρεάζουν την επικάλυψη δισκίων, την αποδέσμευση φαρμάκων από μία φαρμακοτεχνική μορφή, την παραγωγή σφαιριδίων και τα χαρακτηριστικά τους κλπ.
- β) η αξιολόγηση εναλλακτικών υλικών και μεθόδων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη παραγωγή ενός προϊόντος
- γ) η ανάπτυξη αναλυτικών μεθόδων π.χ. μελέτη της επαναληψιμότητας ανάμεσα διαφορετικών αναλυτών και αναλυτικών εργαστηρίων
- δ) η αξιολόγηση της αξιοπιστίας ενός προϊόντος και της επίδοσης αυτού στη διάρκεια της ζωής του

A.4.10. Πειραματικός Σχεδιασμός και Σύγχρονο Κανονιστικό Πλαίσιο

Τα τελευταία χρόνια στη Φαρμακευτική βιομηχανία το ενδιαφέρον έχει μεταφερθεί από τη συμβατική προσέγγιση του τυπικού ελέγχου ποιότητας των φαρμακευτικών προϊόντων μέσω δειγματοληψίας, προς τη κατεύθυνση του σχεδιασμού και της ανάπτυξης ικανών, ανθεκτικών και επαναλήψιμων διεργασιών και συνταγών οι οποίες οδηγούν στη παραγωγή ασφαλών, αποτελεσματικών και υψηλής ποιότητας προϊόντων. Η μεταβολή αυτή στο τρόπο αντίληψης της ποιότητας αποτυπώνεται και στις σημαντικές αλλαγές που σημειώθηκαν στο κανονιστικό πλαίσιο της έρευνας και της ανάπτυξης φαρμακευτικών προϊόντων (FDA, Guidance for Industry-PAT, 2004, ICH Q8, 2006, με οριστική εφαρμογή από το 2009) και αναδεικνύεται η χρησιμότητα των τεχνικών και των εργαλείων του Πειραματικού Σχεδιασμού. Συγκεκριμένα, για πρώτη φορά αναφέρεται από επίσημους φορείς η ανάγκη ύπαρξης ενός σχεδιαστικού χώρου (Design space) και τονίζεται η ανάγκη ενσωμάτωσης της ποιότητας στα προϊόντα από τη φάση του σχεδιασμού (Quality by Design) κάτι το οποίο μπορεί να επιτευχθεί μόνο μέσω της απόκτησης βαθύτερης γνώσης των διεργασιών. Επιπρόσθετα, ενθαρρύνεται την χρήση του PAT (Process Analytical Technology) κατά τον σχεδιασμό, την ανάλυση και τον έλεγχο της παραγωγής. Η προσέγγιση αυτή περιλαμβάνει τη μέτρηση των χαρακτηριστικών ποιότητας των πρώτων υλών και των εντός της διεργασίας υλικών και διαδικασιών κατά τη διάρκεια του χρόνου, καθώς η ισχυρή σύνδεση μεταξύ του σχεδιασμού του προϊόντος και της ανάπτυξης της διεργασίας παραγωγής προϋποθέτει τον αποτελεσματικό έλεγχο όλων των κρίσιμων χαρακτηριστικών ποιότητας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Β

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

B.1. Σκοπός της Μελέτης

B.2. Εξοπλισμός – Υλικά – Λογισμικά – Ακολουθία Πειραμάτων

B.3. Διεργασία Παραγωγής Σφαιριδίων

B.4. Παράγοντες που επιλέχθηκαν για το σχεδιασμό της παρούσας μελέτης και τα επίπεδα τους

B.5. Αποκρίσεις που επιλέχθηκαν για το σχεδιασμό της παρούσας μελέτης

B.6. Μεθοδολογία Ανάλυσης Αποτελεσμάτων Πειραματικού Σχεδιασμού

Κεφάλαιο Β.1. Σκοπός της Μελέτης

Β.1. Σκοπός της Μελέτης

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η ανάπτυξη, η μελέτη και ο χαρακτηρισμός μίας διεργασίας παραγωγής σφαιριδίων άμεσης αποδέσμευσης φαρμακολογικά δραστικών ουσιών με χρήση αναβράζοντος μείγματος.

Ένας από τους βασικούς στόχους της παρούσας μελέτης ήταν η ανάπτυξη μίας διεργασίας παραγωγής σφαιριδίων η μεθοδολογία και τα αποτελέσματα της οποίας να είναι σύμφωνα με το σύγχρονο κανονιστικό πλαίσιο. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με την Οδηγία ICH Q8 (οριστική εφαρμογή από το 2009), απαιτείται βαθιά γνώση της διεργασίας και της εξέλιξης του σχεδιασμού από την αρχική φάση έως και το τέλος με εκτεταμένη χρήση στατιστικών εργαλείων. Συνεπώς, στόχο της παρούσας μελέτης αποτέλεσε η εφαρμογή των τεχνικών του Πειραματικού Σχεδιασμού σε όλα τα στάδια ανάπτυξης, μελέτης και χαρακτηρισμού της διεργασίας.

Τα **σφαιρίδια** ως φαρμακοτεχνική μορφή εμφανίζουν σημαντικά φαρμακολογικά και **τεχνολογικά πλεονεκτήματα** σε σχέση με τις παραδοσιακές, μονοδοσικές, στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές κυρίως λόγω της πολυσωματιδιακής τους φύσης και του μικρού τους μεγέθους. Για την παραγωγή σφαιριδίων έχει χρησιμοποιηθεί μία σειρά τεχνικών με κυριότερες από αυτές, την εξώθηση – σφαιροποίηση και την άμεση σφαιροποίηση. Στη παρούσα μελέτη επιλέχθηκε η χρήση της τεχνικής της άμεσης σφαιροποίησης σε **ρευστή κλίνη με ρότορα** με στόχο την εκμετάλλευση των πλεονεκτημάτων που αυτή παρουσιάζει.

Μερικά από τα πλεονεκτήματα αυτά είναι τα εξής:

α) και τα τρία στάδια σχηματισμού των σφαιριδίων (διύγνωση – συσσωμάτωση – σφαιροποίηση) συμβαίνουν ταυτόχρονα σε έναν ενιαίο εξοπλισμό με αποτέλεσμα η τεχνική να παρέχει τη δυνατότητα ανάπτυξης μίας λιτής και απλής διεργασίας ενός σταδίου.

β) Παρέχει τη δυνατότητα παραγωγής του τελικού προϊόντος σε μία μόνο διάταξη και χωρίς να μεσολαβήσει μεταφορά του προϊόντος.

γ) η παραγωγή των σφαιριδίων πραγματοποιείται σε κλειστή διάταξη ελαχιστοποιώντας έτσι τον κίνδυνο της διασταυρούμενης επιμόλυνσης.

δ) η διάταξη παρέχει τη δυνατότητα παρακολούθησης και ελέγχου των συνθηκών που επικρατούν στο θάλαμο του προϊόντος και ενώ το πείραμα βρίσκεται σε εξέλιξη. Η δυνατότητα αυτή είναι σημαντική για τον έλεγχο της θερμοκρασίας σε συστήματα περιέχοντα δικαρβονικό νάτριο ώστε να αποφευχθεί η διάσπαση που αυτό εμφανίζει σε θερμοκρασίες άνω των 50 °C.

Επίσης, στόχο της παρούσας μελέτης αποτέλεσε **η χρήση μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης (MCC)** σε υψηλά ποσοστά (άνω του 80%) καθώς θεωρείται **έκδοχο – κλειδί** για την παραγωγή σφαιριδίων τόσο λόγω των συνδετικών ιδιοτήτων που διαθέτει όσο και, της σημαντικά θετικής επίδρασης της στη σφαιρικότητα τους. Παρόλα τα πλεονεκτήματα της MCC, τα σφαιρίδια τα οποία παράγονται με χρήση έστω και μικρού ποσοστού του εν λόγω εκδόχου, **δεν αποσαθρώνονται** με αποτέλεσμα να εμφανίζουν πρόβλημα στην περίπτωση που επιθυμείται η παραγωγή σφαιριδίων άμεσης και όχι παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Έχουν γίνει πολλές προσπάθειες αντικατάστασης ή χρήσης της μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης σε συνδυασμό με αποσαθρωτικούς παράγοντες, όμως, σε καμία από αυτές δεν προέκυψαν σφαιρίδια με αντίστοιχα χαρακτηριστικά ποιότητας και σφαιρίδια τα οποία να αποσαθρώνονται. Για το λόγο αυτό, **στόχος** της παρούσας μελέτης ήταν η **χρήση αναβράζοντος μείγματος** ως παράγοντα αποσάθρωσης και επίτευξη της **άμεσης αποδέσμευσης** φαρμακολογικά δραστικών ουσιών.

Επίσης, για την άρση του προβλήματος της αργής αποσάθρωσης προσπάθειες έχουν προσανατολιστεί προς τη **χρήση οργανικών διαλυτών** όπως η αιθανόλη και μειγμάτων αυτών με το νερό. Οι διεργασίες αυτές όμως εμφανίζουν όμως υψηλό κόστος και επικινδυνότητα και δεν είναι φιλικές προς το περιβάλλον. Τα δεδομένα αυτά οδήγησαν στο να αποτελέσει στόχο της παρούσας μελέτης, η χρήση απιονισμένου ύδατος ως συνδετικό υλικό.

Στη παρούσα μελέτη μελετήθηκε η επίδραση της ποσότητας του ψεκαζόμενου συνδετικού υλικού, της περιεκτικότητας σε αναβράζον μείγμα, της αναλογίας μεταξύ των συστατικών του αναβράζοντος μείγματος και, των αλληλεπιδράσεων αυτών, στη μέση γεωμετρική διάμετρο (GMD), στη γεωμετρική μέση διασπορά (GSD), στο δείκτη σφαιρικότητας e_R των σφαιριδίων και στην % αποδέσμευση της Νατριούχου Δικλοφενάκης σε 5 και 10min σε pH 6.8.

Η μελέτη της επίδρασης των παραγόντων και των αλληλεπιδράσεων τους στις επιλεχθείσες αποκρίσεις πραγματοποιήθηκε με την εφαρμογή Πλήρους Παραγοντικού Σχεδιασμού με ένα κεντρικό σημείο.

Κεφάλαιο B.2. Εξοπλισμός – Υλικά – Λογισμικά – Ακολουθία Πειραμάτων

B.2.1. Εξοπλισμός

Τα όργανα και μηχανήματα τα οποία χρησιμοποιήθηκαν κατά την παρούσα μελέτη είναι τα εξής:

- **Διάταξη ρευστής κλίνης** με ρότορα Glatt GPCG 3 (Glatt Powder Coater Granulator, Glatt GmbH, Binzen, Germany), εξοπλισμένη με περισταλτική αντλία (Siemens Rex V/110, Model 501 R, Germany)
- **Ζυγοί:**
 - Mettler Toledo, Model 5001 (Mettler Toledo, Switzerland), μέγιστου βάρους 5.100,0g και αναγνωσιμότητας 0,1g.
 - AND, Model HF-2000 (AND, Japan), μέγιστου βάρους 2.100,00g και αναγνωσιμότητας 0,01g.
- **Διάταξη παραγωγής απιονισμένου ύδατος**, Zalion Ionel AEBE
- **Μικροσκόπιο Leica** (Leica Microsystems Wetzal GmbH, Germany) εξοπλισμένο με σύστημα ανάλυσης εικόνας (Leica Q500IW System, Leica Cambridge, England), αποτελούμενο από έγχρωμη συσκευή λήψης εικόνας (JVC Colour Digital Camera, TK-C1381, Japan) και συνδεδεμένο με Η/Υ με κατάλληλο λογισμικό (Leica Qwin V. 2.3, Leica Imaging Systems, Cambridge, England)
- **Διάταξη δόνησης κοσκίνων** (Octagon Digital, Endecotts S.A., London, England) και κόσκινα με ποικίλες διαστάσεις οπών.
- **Συσκευή καταγραφής θερμοκρασίας - υγρασίας** (USB Data logger, EL-USB-2, Lascar Electronics, USA)
- **Συσκευή λήψης εικόνας** από το εσωτερικό του θαλάμου προϊόντος της διάταξης GPCG 3 (Ιδιοκατασκευή, Pappas Heating & Airconditioning, Greece) αποτελούμενη από ασύρματη διάταξη λήψης εικόνας, συσκευή μετατροπής αναλογικού/ψηφιακού σήματος και Η/Υ (Pinnacle Studio 500-USB, με λογισμικό επεξεργασίας εικόνας (Pinnacle Studio V.10, Pinnacle Systems GmbH, Germany).

- **Συσκευή μελέτης ρυθμού διάλυσης** Pharmatest, model PT-DT7, Pharmatest GmbH, Germany, εξοπλισμένη με πτερύγια και καλαθίσκους.
- **Φασματοφωτόμετρο υπεριώδους ορατού** Double Beam Uv Visible Spectrophotometer (T90+), PG Instruments Ltd, UK
- **Συσκευή ανάμειξης** ERWEKA R400 (Erweka GmbH, Germany).
- **Διάταξη μέτρησης μεγέθους σωματιδίων** με σκεδασμό δέσμης laser, Malvern Mastersizer (Malvern Instruments Ltd, UK).
- **Συσκευή λειοτρίβησης** IKA® Werke, MF 10 Basic

B.2.2. Υλικά

Χρησιμοποιήθηκαν τα ακόλουθα υλικά:

1) Δικλοφαινάκη Νατριούχος (Diclofenac Sodium EP, LOT DS03/06/018)

Η νατριούχος δικλοφαινάκη χρησιμοποιήθηκε ως πρότυπη ουσία για τη μελέτη ρυθμού διάλυσης. Είναι ένα συνθετικό, μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες με αναλγητική δράση. Αποτελεί άοσμη, λευκή, κρυσταλλική και ελαφρώς υγροσκοπική σκόνη με διαλυτότητα 9mg/ml στο απιονισμένο ύδωρ (pH 5.2) και 6mg/ml σε pH 7.2 (Adeyeye et al., 1990). Είναι δυσδιάλυτη σε όξινο pH (1.00 μg/ml), ελαφρώς διαλυτή στο ύδωρ και ευδιάλυτη σε ουδέτερο pH (1.113 mg/ml) (Llinas et al., 2007).

2) Όξινο ανθρακικό νάτριο (Sodium hydrogen carbonate) της εταιρίας Merck (LOT K40317323)

3) Κιτρικό οξύ της εταιρίας M.Roumboulakis SA (Citric acid monohydrate) (LOT UJ828)

4) Ακετόνη της εταιρίας Paureac Quimica (LOT 0000009900)

5) Φωσφορικό νάτριο (Tri-sodium phosphate dodecahydrate) της εταιρίας Sigma Aldrich (LOT BCBD2269V)

6) Υδροξείδιο του νατρίου (Sodium Hydroxide) της εταιρίας Sigma Aldrich (LOT SZBA258AV)

7) Υδροχλωρικό οξύ (Hydrochloric acid) 37%w/w της εταιρίας (LOT SZ693240 UN1789)

B.2.3. Λογισμικά

Χρησιμοποιήθηκαν τα ακόλουθα λογισμικά:

- 1) Design Expert 8.0.0, Stat-Ease Inc., Minneapolis, US.
- 2) Graphpad Prism, version 3.02, Graphpad Software, US.
- 3) Microsoft excel 2003, Microsoft, US, με εφαρμογή
- 4) XLSTAT-PRO 2009, Addinsoft, US.
- 5) Statgraphics Centurion XVI, StatPoint Technologies, Inc., Warrenton, Virginia, US.
- 6) Sigma Plot 10.0.0.54, Systat Inc. US.
- 7) Origin 7.0, OriginLab Corporation, Massachusetts, US.

B.2.4. Ακολουθία Πειραμάτων

- 1) Παραγωγή σφαιριδίων σε ρευστή κλίνη με ρότορα
- 2) Μεταφορά σε ρευστή κλίνη και ξήρανση έως ότου η τελική υγρασία των σφαιριδίων να είναι μικρότερη του 3% w/w.
- 3) Ζύγιση παρτίδων και υπολογισμός % απόδοσης της διεργασίας
- 4) Πειράματα μελέτης ρυθμού αποδέσμευσης φαρμακολογικά δραστικής ουσίας από τα σφαιρίδια σε pH 6.8
- 5) Μέτρηση μεγέθους σφαιριδίων και λήψη φωτογραφιών σε μικροσκόπιο Leica
- 6) Επεξεργασία Δεδομένων σε λογισμικό statgraphics. Παρασκευή θηκογραμμάτων (box and whisker plot) για εξάλειψη εξωκείμενων παρατηρήσεων
- 7) Υπολογισμός της γεωμετρικής μέσης διαμέτρου (GMD), γεωμετρικής μέσης διασποράς (GSD), μέσου δείκτη σφαιρικότητας (eR) με χρήση του λογισμικού xlstat

Κεφάλαιο B.3. Διεργασία Παραγωγής Σφαιριδίων

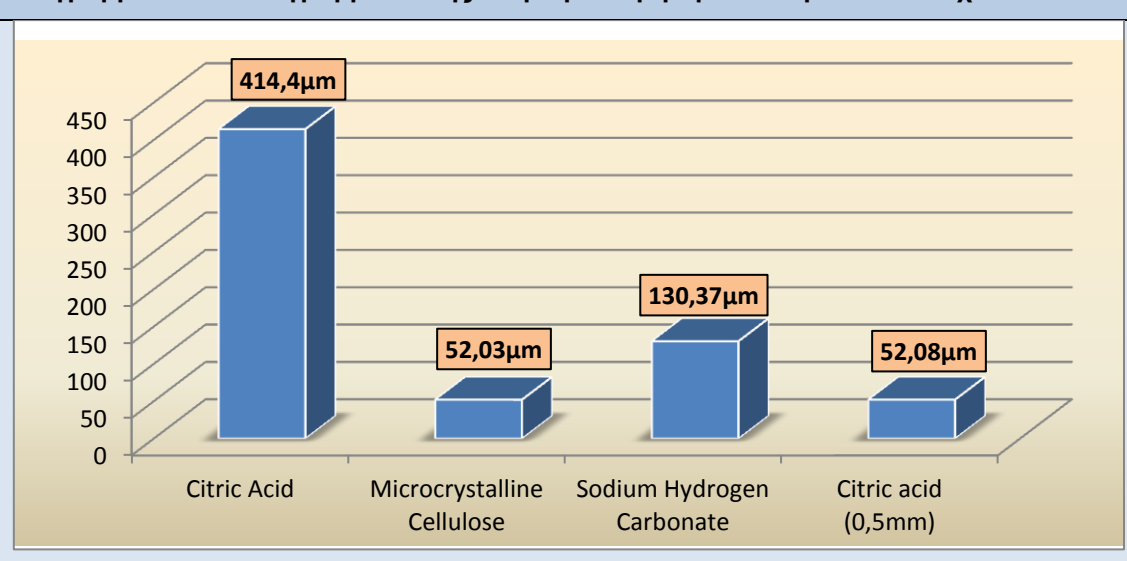
B.3.1. Προεργασία Διεργασίας Παραγωγής Σφαιριδίων

Η προεργασία της διεργασίας παραγωγής περιλαμβάνει τα εξής στάδια:

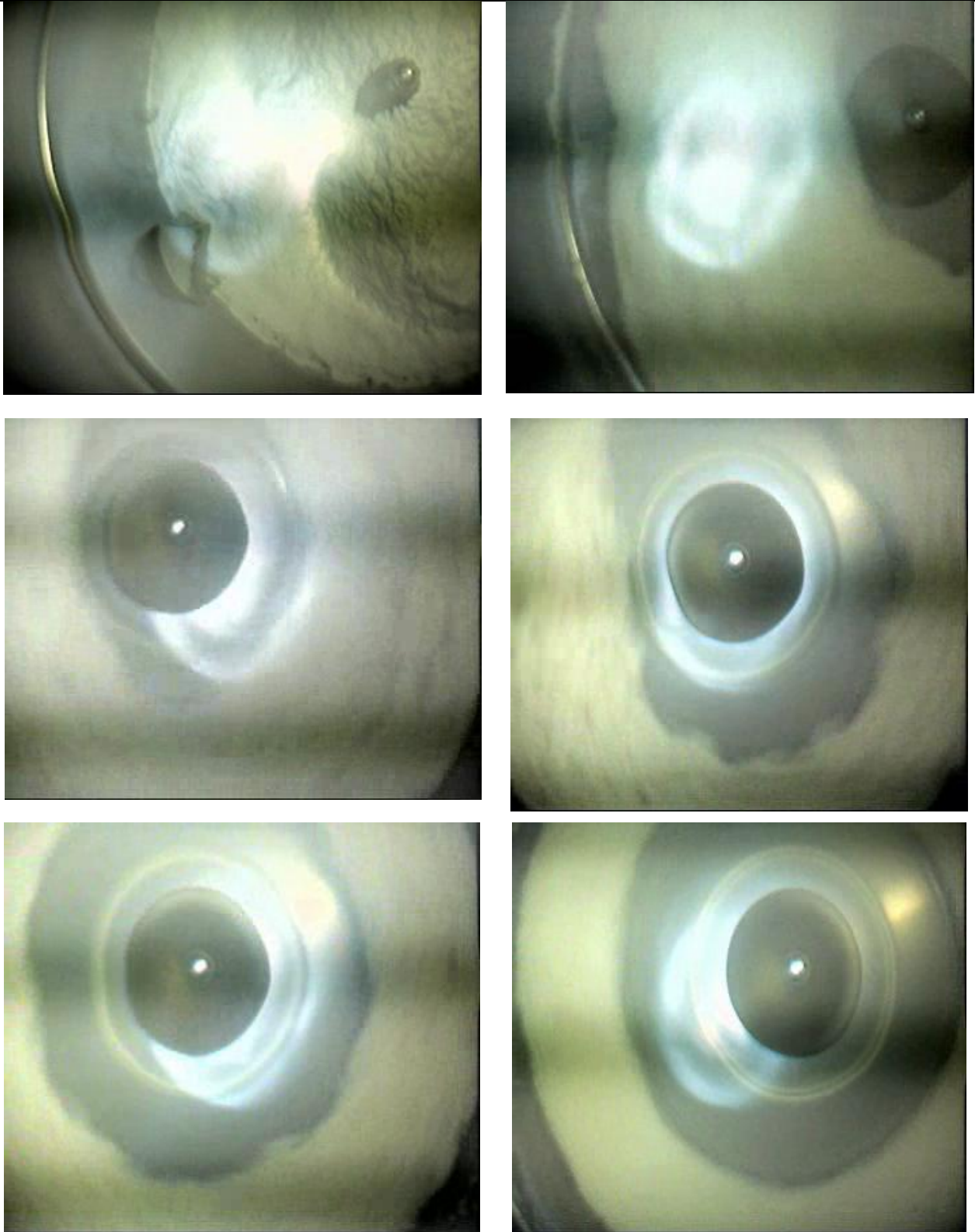
1. Ζύγιση κατάλληλης ποσότητας των στερεών υλικών και ανάμειξη τους σε κυβικό αναμεικτήρα τύπου ERWEKA R400 στις 100rpm για 10min
2. Ζύγιση του συνδετικού υλικού (απιονισμένο ύδωρ) σε περίσσεια.
3. Προετοιμασία της διάταξης ρευστής κλίνης:
 - α) τοποθέτηση των φίλτρων
 - β) προετοιμασία του ρότορα με συναρμολόγηση του κατάλληλου δίσκου
 - γ) τοποθέτηση προσωρινά του ρότορα και ρύθμιση ώστε το άνοιγμα του πιάτου να βρίσκεται στη θέση 2-3,
 - δ) ρύθμιση θερμοκρασίας στους 30 °C και προθέρμανση του συστήματος
 - στ) τοποθέτηση κατάλληλου ψεκαστήρα και ρύθμιση της θέσης αυτού στο εσωτερικό του ρότορα
 - ε) σύνδεση σωλήνα παροχής συνδετικού υλικού με την περισταλτική αντλία τροφοδοσίας και ρύθμιση ροής στον επιθυμητό ρυθμό (25g/min)
 - στ) σύνδεση σωλήνα παροχής συνδετικού υλικού με τον ψεκαστήρα
 - ζ) σύνδεση σωλήνα παροχής αέρα
 - η) ρύθμιση ανοίγματος πτερυγίου εισαγωγής αέρα (flap=38-40) και της πίεσης ψεκασμού (spray pressure = 2,5bar, ρύθμιση στο επίπεδο 3bar)
 - θ) προσθήκη μείγματος υλικών στο ρότορα με προσοχή ώστε το πιάτο του ρότορα να είναι κλειστό και να μην υπάρχει απώλεια υλικού κάτω από το θάλαμο του προϊόντος
 - ι) σύνδεση του ρότορα

Επίσης, πραγματοποιήθηκαν οι εξής ενέργειες:

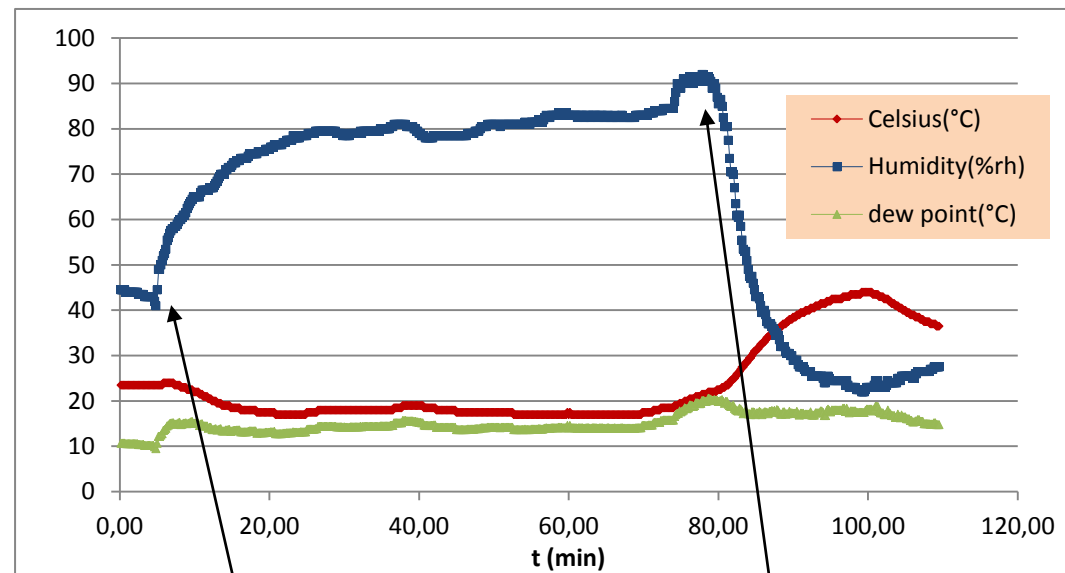
- Χρήση της διάταξης μέτρησης μεγέθους σωματιδίων με σκεδασμό δέσμης laser, Malvern Mastersizer για εύρεση της μέσης γεωμετρικής διαμέτρου των χρησιμοποιούμενων υλικών και επομένως διασφάλιση της ομοιομορφίας μεγέθους μεταξύ των στερεών
- Καθώς βρέθηκε ότι το κιτρικό οξύ διαθέτει μέση διάμετρο ($D(v, 0,5) = 414,4\mu\text{m}$) η οποία διαφέρει σημαντικά από τα υπόλοιπα υλικά όπως φαίνεται και στο διάγραμμα B.3.1. αποφασίστηκε να πραγματοποιηθεί λειοτρίβηση του κιτρικού οξέος με χρήση της συσκευής λειοτρίβησης IKA® Werke (χρησιμοποιήθηκε κόσκινο διαμέτρου σπών 0.5mm).
- Εντός του θαλάμου επέκτασης της συσκευής Glatt GPCG 3 εγκαταστάθηκε ασύρματη διάταξη λήψης εικόνας η οποία παρέχει τη δυνατότητα συνεχούς παρακολούθησης και ελέγχου της διεργασίας (χαρακτηριστικά στιγμιότυπα παρουσιάζονται στην Εικόνα B.3.1.)
- Εντός του θαλάμου επέκτασης της συσκευής Glatt GPCG 3 εγκαταστάθηκε ηλεκτρονική συσκευή συνεχούς καταγραφής των επιπέδων της θερμοκρασίας και της υγρασίας (USB Data Logger, EL-USB-2, Lascar Electronics, USA). Με τον τρόπο αυτό ελέγχεται εάν όλες οι παρτίδες παράχθηκαν υπό ελεγχόμενες και παρόμοιες συνθήκες υγρασίας και θερμοκρασίας. Χαρακτηριστικό γράφημα που αντιστοιχεί σε δεδομένα της εν λόγω συσκευής παρουσιάζεται στο Διάγραμμα B.3.2.

Διάγραμμα B.3.1. Διάγραμμα Μέσης Διαμέτρου Χρησιμοποιούμενων Εκδόχων

Εικόνα B.3.1. Χαρακτηριστικά στιγμιότυπα από τη λήψη εικόνας κατά τη διεργασία από το εσωτερικό της διάταξης ρευστής κλίνης με ρότορα



Διάγραμμα B.3.2. Γράφημα Απεικόνισης Επιπέδων Υγρασίας και Θερμοκρασίας εντός του Θαλάμου του Προϊόντος



Έναρξη Ψεκασμού Συνδετικού Υλικού

Έναρξη Ξήρανσης των Σφαιριδίων

B.3.2. Διεργασία Παραγωγής Σφαιριδίων

B.3.2.1. Περιγραφή Διεργασίας Παραγωγής

Η διεργασία παραγωγής περιλαμβάνει τα εξής στάδια:

- έναρξη της αντλίας παροχής του συνδετικού υλικού και εκκίνηση της περιστροφής του δίσκου του ρότορα (ρύθμιση 1200rpm). Η ρύθμιση του ρυθμού παροχής έχει πραγματοποιηθεί προτού αυτό φθάσει στον ψεκαστήρα και ελέγχεται συνεχώς η σταθερότητα του.
- Μετά την ολοκλήρωση του ψεκασμού αφαιρούνται οι σύνδεσμοι παροχής θερμού αέρα και υλικού του ψεκαστήρα και η ταχύτητα περιστροφής του δίσκου του ρότορα μειώνεται στις 900rpm. Η περιστροφή του υλικού συνεχίζεται για 10min ακόμη.
- Λήξη της διεργασίας με παύση της περιστροφής του ρότορα, κλείσιμο του ανοίγματος μεταξύ του δίσκου και των τοιχωμάτων του ρότορα και διακοπή της παροχής αέρα.
- Αφαίρεση του θαλάμου του προϊόντος και έλεγχος για πιθανή προσκόλληση υλικού στα φίλτρα, στο θάλαμο επέκτασης και στην επιφάνεια του ρότορα.

Στη συνέχεια τα σφαιρίδια απομακρύνθηκαν από το θάλαμο προϊόντος του ρότορα και μεταφέρθηκαν σε ρευστή κλίνη για ξήρανση. Η θερμοκρασία του εισερχόμενου αέρα ρυθμίστηκε στους 50 °C. Η ξήρανση συνεχίζεται έως ότου η υγρασία των σφαιριδίων ήταν μικρότερη του 3%w/w.

Τέλος, πραγματοποιήθηκε ζύγιση της κάθε παρτίδας μετά από κοσκίνηση με κόσκινο διαμέτρου 2mm για την απομάκρυνση των συσσωματωμάτων και εκτιμήθηκε η %απόδοση της διεργασίας ως προς τα χρησιμοποιούμενα υλικά.

B.3.3. Παράγοντες που επηρεάζουν τη διεργασία παραγωγής

Οι τεχνικές του Πειραματικού σχεδιασμού αποτελούν χρήσιμα εργαλεία στο χαρακτηρισμό των φαρμακευτικών διεργασιών καθώς καθιστούν δυνατή τη μελέτη των επιδράσεων τόσο των παραγόντων όσο και των πιθανών αλληλεπιδράσεων τους. Με τη χρήση των τεχνικών αυτών αποκτάται πραγματική γνώση της διεργασίας και γίνεται δυνατή η σταθεροποίηση και η βελτιστοποίηση αυτής. Η επίδραση των παραμέτρων αυτών οι οποίες επιλέχθηκαν να παραμείνουν σταθερές κατά τη διεργασία και η λογική επιλογής των επιπέδων τους αναφέρεται αναλυτικά στη συνέχεια.

• Τύπος του συνδετικού υλικού

Ως συνδετικό υλικό επιλέχθηκε το απιονισμένο ύδωρ καθώς η θετική επίδραση που εμφανίζει στα φυσικά χαρακτηριστικά του τελικού προϊόντος έχει κριθεί εξαιρετικά σημαντική. Επίσης, καθώς στόχο της παρούσας μελέτης αποτέλεσε η ανάπτυξη μία λιπής και φιλικής στο περιβάλλον διεργασίας παραγωγής σφαιριδίων, το ύδωρ ως συνδετικό υλικό αποτέλεσε ιδανική επιλογή.

• Ρυθμός και πίεση ψεκασμού του συνδετικού υλικού

Στη παρούσα μελέτη η πίεση ψεκασμού κρατήθηκε σταθερή στα 2,5bar (ρύθμιση στα 3bar) τιμή που θεωρείται κατάλληλη για υλικά με χαμηλό ιξώδες όπως το νερό. Ο ρυθμός ψεκασμού διατηρήθηκε σταθερός στα 25g/min.

• Τύπος και ταχύτητα περιστροφής του δίσκου του ρότορα

Καθώς, στη παρούσα μελέτη η μικροκρυσταλλική κυτταρίνη η οποία διαθέτει εξαιρετικές ρεολογικές ιδιότητες χρησιμοποιήθηκε σε ποσοστό άνω του 80%w/w η καταλληλότερη επιλογή θεωρήθηκε ο δίσκος του ρότορα με λεία επιφάνεια.

Επίσης, ως κατάλληλη ταχύτητα περιστροφής, κατά τη διάρκεια του ψεκασμού, θεωρήθηκαν οι 1200rpm (rounds per minute, στροφές ανά λεπτό). Τέλος, σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι μετά το τέλος του ψεκασμού η περιστροφή συνεχίστηκε για 10min ακόμη ώστε να αποφευχθεί η δημιουργία συσσωματωμάτων η οποία έχει

παρατηρηθεί όταν η διεργασία διακοπεί αμέσως μετά το τέλος του ψεκασμού (Wan et al., 1995). Ο επιπλέον χρόνος σφαιροποίησης μετά το τέλος του ψεκασμού έχει συνδεθεί με τη παραγωγή σφαιριδίων με στενότερη κατανομή μεγέθους και με μεγαλύτερη σφαιρικότητα (Kristensen et al., 2000b). Η ταχύτητα του δίσκου του ρότορα μειώθηκε κατά το στάδιο αυτό καθώς η υψηλή ταχύτητα περιστροφής μπορεί να προκαλέσει σημαντική αύξηση του μεγέθους των σωματιδίων και ευρεία κατανομή μεγέθους (Kleinebudde et al., 2007).

• Ποσότητα του υλικού στο θάλαμο προϊόντος

Στη παρούσα μελέτη επιλέχθηκε η ποσότητα του υλικού να είναι 0,6kg καθώς κατά τα προκαταρκτικά πειράματα παρατηρήθηκε ότι όταν χρησιμοποιούταν μεγαλύτερη ποσότητα, απαιτούνταν αφαίρεση του υλικού κατά τη διάρκεια της διεργασίας λόγω διόγκωσης της μικροκρυσταλλικής κутπαρίνης όταν αυτή διαβρεχόταν.

• Θερμοκρασία εισερχόμενου αέρα κατά τη διεργασία παραγωγής και ξήρανσης των σφαιριδίων

Καθώς στην παρούσα μελέτη έγινε χρήση όξινου ανθρακικού νατρίου (sodium hydrogen carbonate) ως συστατικό του αναβράζοντος μείγματος, η θερμοκρασία εντός του θαλάμου του προϊόντος τόσο κατά τη παραγωγή όσο και κατά την ξήρανση των σφαιριδίων δεν έπρεπε να υπερβεί τους 50°C ώστε να αποφευχθεί η διάσπαση του σε διοξείδιο του άνθρακα, ανθρακικό νάτριο και νερό (Pharmaceutical Excipients 2004, ©Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association 2004). Για το λόγο αυτό πραγματοποιήθηκε έλεγχος των επιπέδων υγρασίας και θερμοκρασίας με χρήση συσκευής καταγραφής θερμοκρασίας - υγρασίας (USB Data logger). Στον Πίνακα B.3.1. αναφέρονται χαρακτηριστικά στιγμιότυπα μερικών πειραμάτων του Πειραματικού Σχεδιασμού.

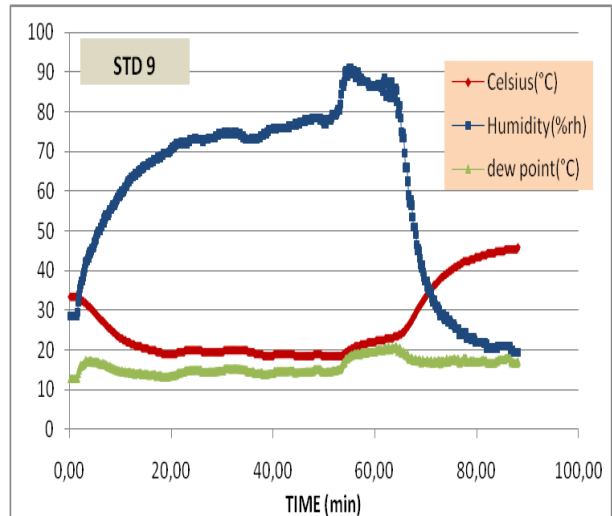
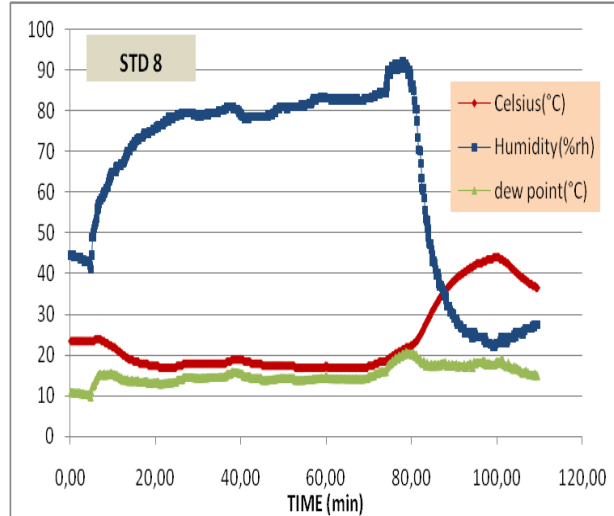
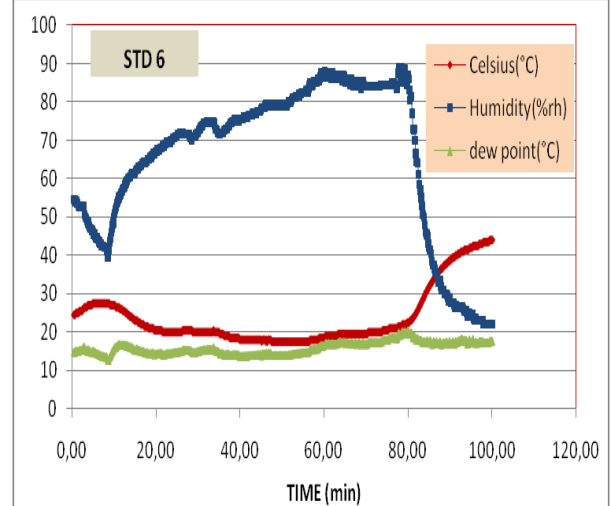
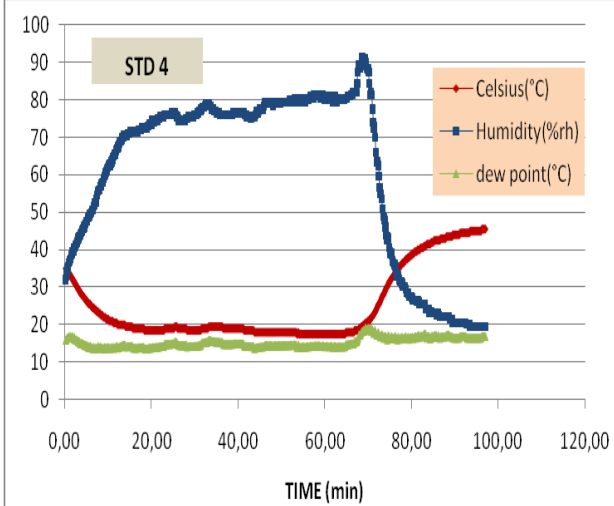
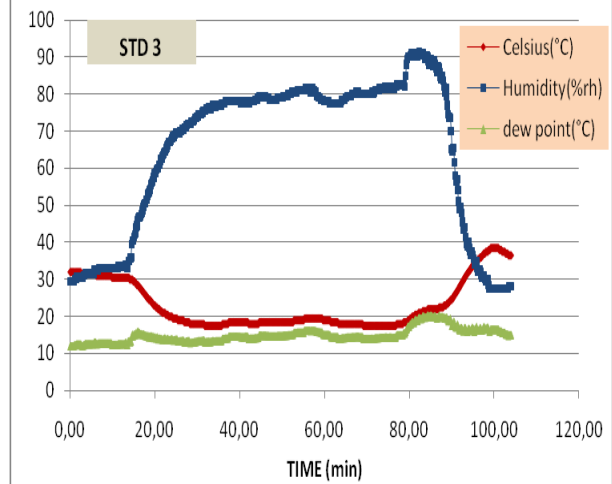
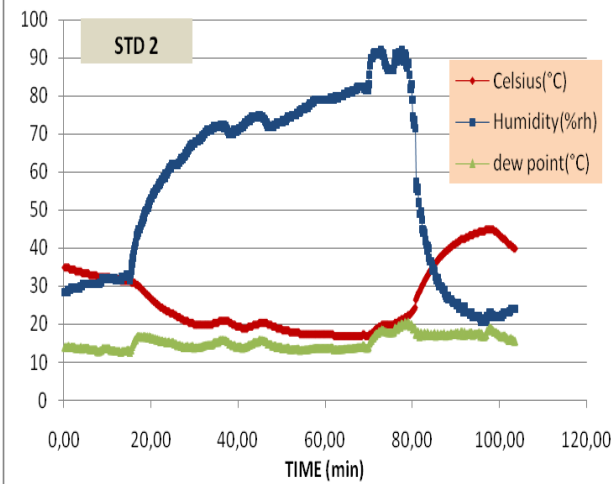
• Άνοιγμα του δίσκου του ρότορα

Το άνοιγμα του δίσκου του ρότορα κατά το πρώτο λεπτό της διεργασίας απαιτείται να είναι μικρό για την αποφυγή της απώλειας υλικού κάτω από το θάλαμο του προϊόντος και ταυτόχρονα για την ελαχιστοποίηση της συσσώρευσης κόνεως στα φίλτρα λόγω διαχωρισμού των υλικών (Bouffard et al., 2007). Κατά τη διάρκεια της διεργασίας ορίστηκε και διατηρήθηκε στη θέση 1,5.

• Δόνηση φίλτρων

Στη παρούσα μελέτη επιλέχθηκε η ασύγχρονη δόνηση των φίλτρων, και συγκεκριμένα εναλλαγή του δονούμενου φίλτρου ανά 1sec με τρεις δονήσεις ανά φίλτρο.

Πίνακας Β.3.1. Χαρακτηριστικά στιγμιότυπα επιπέδων υγρασίας και θερμοκρασίας μερικών πειραμάτων του Πειραματικού Σχεδιασμού (USB Data Logger)



Κεφάλαιο Β.4. Παράγοντες που επιλέχθηκαν για το σχεδιασμό της παρούσας μελέτης και τα επίπεδα τους

Β.4. Παράγοντες που επιλέχθηκαν για το σχεδιασμό της παρούσας μελέτης και τα επίπεδα τους

Οι παράγοντες οι οποίοι επιλέχθηκαν να συμπεριληφθούν στον 2^3 παραγοντικό σχεδιασμό με ένα κεντρικό σημείο για τον χαρακτηρισμό της διεργασίας παραγωγής είναι οι ακόλουθοι:

A: Ποσότητα Ψεκαζόμενου Συνδετικού Υλικού (g)

B: Αναλογία Ώξινου Ανθρακικού Νατρίου προς Κιτρικό Οξύ

Γ: Αναλογία Αναβράζοντος μείγματος προς Μικροκρυσταλλική Κυτταρίνη

Τα πειράματα του πλήρους παραγοντικού σχεδιασμού περιγράφονται στον Πίνακα Β.4.1.

• Ποσότητα Ψεκαζόμενου Συνδετικού Υλικού

Η περιεκτικότητα σε υγρασία αποτελεί κρίσιμο παράγοντα για το σχηματισμό των σφαιριδίων και επηρεάζεται από τον ρυθμό εισαγωγής του αέρα, τη θερμοκρασία του εισερχόμενου αέρα και το ρυθμό ψεκασμού του συνδετικού υλικού. Ο έλεγχος της περιεκτικότητας σε υγρασία μπορεί να γίνει άμεσα, με χρήση υπέρυθρου αισθητήρα υγρασίας και με ρύθμιση όλων των παραμέτρων οι οποίες την επηρεάζουν. Εναλλακτική προσέγγιση αποτελεί η μέτρηση της ροπής στον άξονα του περιστρεφόμενου δίσκου η οποία θεωρείται ότι αντανακλά τη συνεκτικότητα της διυγραμένης μάζας η οποία και εξαρτάται από την περιεχόμενη υγρασία (Kristensen et al., 2000b).

Στη βιβλιογραφία έχει συχνά αναφερθεί η μεγάλη σημασία που εμφανίζει η ποσότητα του προστιθέμενου ύδατος στον έλεγχο του μεγέθους των παραγομένων

Κεφάλαιο Β.4. Παράγοντες που επιλέχθηκαν για το σχεδιασμό της παρούσας μελέτης και τα επίπεδα τους

σφαιριδίων καθώς επηρεάζει τη διαθέσιμη επιφάνεια αλληλεπίδρασης μεταξύ των σωματιδίων (Korakianiti et al., 2000). Συγκεκριμένα, η αύξηση στη ποσότητα του ψεκαζόμενου ύδατος έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της διαμέτρου των σφαιριδίων (Kristensen, 2005) ενώ η χαμηλή περιεκτικότητα σε υγρασία οδηγεί στη παραγωγή σφαιριδίων μεγάλου πορώδους και μεγάλης ευθρυπτότητας (Bouffard et al., 2007).

Επίσης, η άμεση σφαιροποίηση σε ρευστή κλίνη με ρότορα αποτελεί διεργασία ευαίσθητη ακόμη και σε μικρές μεταβολές στην περιεκτικότητα σε υγρασία στο τελικό στάδιο του ψεκασμού του συνδετικού υλικού (Kristensen, 2005).

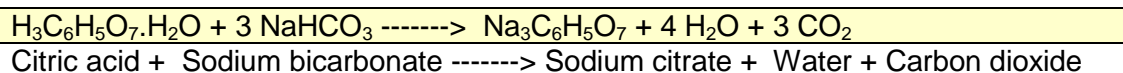
Επιπρόσθετα, η παρουσία του ύδατος είναι απαραίτητη για την έναρξη και ολοκλήρωση της αναβράζουσας αντίδρασης κατά τη διάρκεια της διεργασίας παραγωγής καθώς η περιεκτικότητα σε υγρασία επηρεάζει σημαντικά την αλληλεπίδραση μεταξύ των συστατικών του αναβράζοντος μείγματος (Wright et al., 1986).

ΠΙΝΑΚΑΣ Β.4.1. Οι παράγοντες και τα επίπεδα τους σύμφωνα με τον 2^ο Παραγοντικό σχεδιασμό

A/A	A. Ποσότητα Ψεκαζόμενου Συνδετικού Υλικού (g)	B. Αναλογία Ώξινου Ανθρακικού Νατρίου προς Κιτρικό Οξύ	Γ. Αναλογία Αναβράζοντος μείγματος προς Μικροκρυσταλλική Κυτταρίνη
1	850	3:1	2:8
2	1050	3:1	2:8
3	850	5:1	2:8
4	1050	5:1	2:8
5	850	3:1	1:9
6	1050	3:1	1:9
7	850	5:1	1:9
8	1050	5:1	1:9
9	950	4:1	1.5:8.5

• Αναλογία Ώξινου Ανθρακικού Νατρίου προς Κιτρικό Οξύ

Η αντίδραση μεταξύ του κιτρικού οξέος και του όξινου ανθρακικού νατρίου κατά την οποία απελευθερώνεται διοξείδιο του άνθρακα είναι η ακόλουθη:



Είναι εμφανές ότι απαιτούνται 252,0g όξινου ανθρακικού νατρίου για την πλήρη εξουδετέρωση 192,1g κιτρικού οξέος (αναλογία 1,3:1). Με βάση προκαταρκτικά πειράματα προέκυψε ότι όταν η συγκεκριμένη αναλογία είναι μικρότερη από 3:1 (g/g), τότε η αναβράζουσα αντίδραση ολοκληρώνεται κατά τη διεργασία παραγωγής και προκύπτει περίσσεια κιτρικού οξέος. Καθώς στόχο αποτέλεσε η ύπαρξη μικρής περισσειας και των δύο συστατικών του αναβράζοντος μείγματος και σύμφωνα με τη βιβλιογραφία ο ρυθμός και η ένταση της αναβράζουσας αντίδρασης μπορεί να ελεγχθεί μεταβάλλοντας την αναλογία των δύο συστατικών (Robinson, 1997) τα επίπεδα του συγκεκριμένου παράγοντα επιλέχθηκε να είναι 3:1 και 5:1.

• **Αναλογία Αναβράζοντος μείγματος προς Μικροκρυσταλλική Κυτταρίνη**

Η ποσότητα της μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης επηρεάζει σημαντικά το μέγεθος και τη σφαιρικότητα των σφαιριδίων που παράγονται με άμεση σφαιροποίηση σε ρευστή κλίνη με ρότορα (Kristensen 2005). Για το λόγο αυτό επιδιώχθηκε η χρήση της σε ποσοστό τουλάχιστον 80%. Στόχο της παρούσας εργασίας αποτέλεσε η μελέτη της πιθανότητας χρήσης περίσσειας αναβράζοντος μείγματος ως αποσαθρωτικό για την αντιμετώπιση του προβλήματος της μη αποσάθρωσης που παρουσιάζουν τα σφαιρίδια όταν η μικροκρυσταλλική κυτταρίνη χρησιμοποιείται σε ποσοστό μεγαλύτερο της τάξεως του 20%. Θεωρήθηκε λοιπόν σημαντικό να βρεθεί η ποσότητα εκείνη του αναβράζοντος μείγματος η οποία μετά την αντίδραση της κατά τη διεργασία να αποδίδει περίσσεια αρκετή ώστε να μεταβάλλει την αποδέσμευση της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας. Ο παράγοντας «Αναλογία Αναβράζοντος μείγματος προς Μικροκρυσταλλική Κυτταρίνη» ορίστηκε στα επίπεδα 2:8 και 1:9.

Κεφάλαιο Β.5. Αποκρίσεις που επιλέχθηκαν για το σχεδιασμό της παρούσας μελέτης

Β.5. Αποκρίσεις που επιλέχθηκαν για το σχεδιασμό της παρούσας μελέτης

Ως αποκρίσεις του σχεδιασμού επιλέχθηκαν τα κύρια χαρακτηριστικά ποιότητας των σφαιριδίων (Πίνακας Β.5.1.). Συγκεκριμένα,

- η Γεωμετρική Μέση Διάμετρος (GMD) και
- η Γεωμετρική Τυπική Απόκλιση (GSD),
- ο δείκτης σφαιρικότητας e_R ,

καθώς επίσης και η % αποδέσμευση της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας σε 5 και 10min η οποία για τις ανάγκες ερμηνείας του σχεδιασμού επιλέχθηκε να κανονικοποιηθεί με την επιφάνεια ανά καλαθίσκο της διάταξης Ι της Αμερικανικής φαρμακοποιίας (η αιτιολογία αναφέρεται στο κεφάλαιο Β.5.4.).

Συσκευή μελέτης ρυθμού διάλυσης Pharmatest, model PT-DT7, Pharmatest GmbH, Germany, εξοπλισμένη με πτερύγια και καλαθίσκους.

ΠΙΝΑΚΑΣ Β.5.1. Αποκρίσεις που επιλέχθηκαν για το σχεδιασμό της παρούσας διατριβής

Απόκριση	Μονάδες
Δείκτης σφαιρικότητας e_R	
Γεωμετρική μέση διάμετρος (GMD)	μm
Γεωμετρική τυπική απόκλιση (GSD)	μm
% Αποδέσμευση σε 5min	%
% Αποδέσμευση σε 5min / Επιφάνεια Σφαιριδίων ανά Καλαθίσκο	% / mm ²
% Αποδέσμευση σε 10min / Επιφάνεια ανά Καλαθίσκο	% / mm ²

B.5.1. Γεωμετρική Μέση Διάμετρος (GMD) και Γεωμετρική Τυπική Απόκλιση (GSD)

Η Γεωμετρική μέση Διάμετρος (GMD ή d_g) και η Γεωμετρική Τυπική Απόκλιση (GSD ή σ_g) έχουν χρησιμοποιηθεί εκτενέστατα στη βιβλιογραφία για την εκτίμηση του μεγέθους των σφαιριδίων. Ο γεωμετρικός μέσος n -παρατηρήσεων είναι η n -οστη ρίζα του γινόμενου τους και για τον υπολογισμό του χρησιμοποιείται συνήθως ένα διάγραμμα λογαρίθμου των μεγεθών και της αθροιστικής συχνότητας τους (log-probability plot of size distribution) όπως αυτό που φαίνεται στο διάγραμμα Β.5.1.

Η **Γεωμετρική Μέση Διάμετρος** είναι η διάμετρος που αντιστοιχεί στο 50% της αθροιστικής κατανομής. Η **Γεωμετρική Τυπική Απόκλιση** ισούται με την κλίση της ευθείας και μπορεί να υπολογιστεί με δύο τρόπους:

- α)** διαιρώντας τη Γεωμετρική Μέση Διάμετρο με τη διάμετρο από την οποία το 15,78% της αθροιστικής κατανομής έχει μικρότερη τιμή
- β)** διαιρώντας τη διάμετρο από την οποία το 84,13% της αθροιστικής κατανομής έχει μικρότερη τιμή με τη Γεωμετρική Μέση Διάμετρο

Στη παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση των αποτελεσμάτων ανάλυσης εικόνας των σφαιριδίων (Leica Qwin image analysis system)

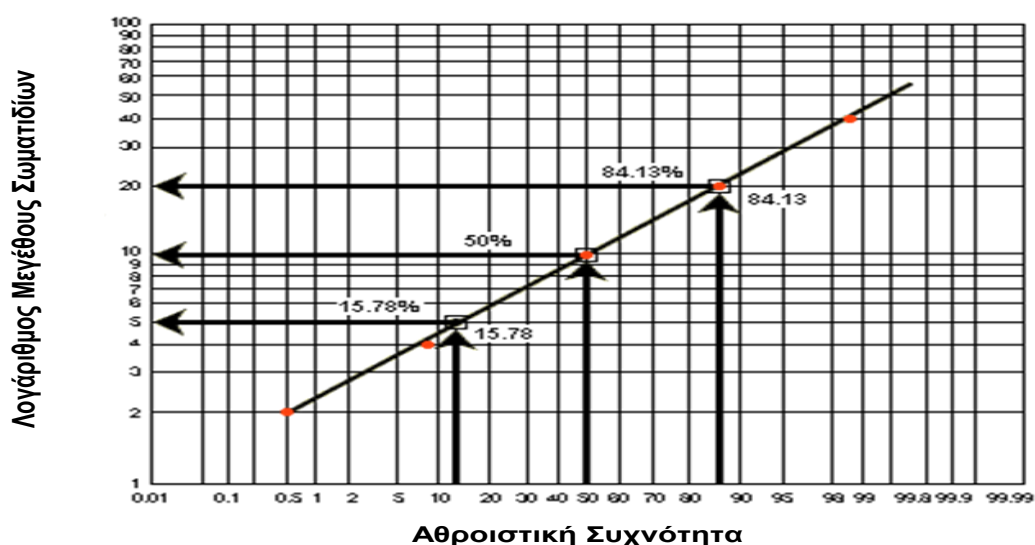
Από κάθε παρτίδα σφαιριδίων μετρήθηκε η ισοδύναμη διάμετρος (equivalent diameter) 100 σφαιριδίων. Η ισοδύναμη διάμετρος αντιστοιχεί στη διάμετρο κύκλου με επιφάνεια ίση με την προσδιοριζόμενη επιφάνεια του σφαιριδίου. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε εύρεση της Γεωμετρικής Μέσης Διαμέτρου και της Γεωμετρικής Τυπικής Απόκλισης με τη μεθοδολογία που ήδη περιγράφηκε (log-probability plot of size distribution) και με χρήση του λογισμικού XLSTAT 2011 (Addinsoft, US).

B.5.2. Δείκτης σφαιρικότητας e_R

Ο χαρακτηρισμός του σχήματος των σφαιριδίων έχει απασχολήσει εκτενώς τη φαρμακευτική βιομηχανία και οι διάφοροι μέθοδοι εκτίμησης του έχουν ήδη αναφερθεί στο κεφάλαιο Α.1.2.7. Στη παρούσα μελέτη επιλέχθηκε η χρήση του δείκτη σφαιρικότητας e_R λόγω της ευαισθησίας που παρουσιάζει στην απόκλιση του σχήματος από την τέλεια σφαίρα και της ικανότητας του να διακρίνει τη διαφοροποίηση μεταξύ διαφορετικών πολυγωνικών, συμμετρικών σχημάτων.

Ο δείκτης σφαιρικότητας e_R , λαμβάνει τιμές από 0 (επιμήκες σωματίδιο) έως 1 (τέλεια σφαίρα). Στη περίπτωση κατά την οποία το σωματίδιο είναι επιμήκες ή με τραχειά επιφάνεια ο δείκτης σφαιρικότητας e_R μπορεί να λάβει αρνητικές τιμές (Podczeczek et al., 1994).

Διάγραμμα Β.5.1. Διάγραμμα Λογαρίθμου Μεγεθών και της Αθροιστικής Συχνότητας Εμφάνισής τους



Β.5.3. Μελέτη % Αποδέσμευσης της Φαρμακολογικά Δραστικής Ουσίας

Στα σφαιρίδια ενσωματώθηκε η φαρμακολογικά δραστική ουσία Diclofenac Sodium (νατριούχος δικλοφενάκη) σε ποσοστό 10%w/w η οποία είναι ευδιάλυτη σε pH 6.8. και χορηγείται σε δόσεις που κυμαίνονται από 25 – 100mg. Σε κάθε παρτίδα η φαρμακολογικά δραστική ουσία προστέθηκε σε ποσοστό 10% και η δόση ανά καλαθίσκο επιλέχθηκε να είναι τα 50mg. Συγκεκριμένα, για τη μελέτη της % αποδέσμευσης της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας πραγματοποιήθηκαν οι εξής ενέργειες:

- **Ποσοτικός προσδιορισμός της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας** στα σφαιρίδια κάθε παρτίδας ώστε η δόση ανά καλαθίσκο να είναι η ίδια μεταξύ των παρτίδων του σχεδιασμού. Ο ποσοτικός προσδιορισμός πραγματοποιήθηκε με λειοτρίβηση 1g σφαιριδίων, προσθήκη τους σε 100ml του μέσου διαλυτοποίησης (phosphate buffer 6.8) και ανάμειξη για 30min. Ο υπολογισμός της περιεχόμενης δικλοφενάκης πραγματοποιήθηκε με χρήση μεθόδου υπεριώδους ορατού (USP 32, NF 27, 2009). Η διαδικασία επαναλήφθηκε τρεις φορές για κάθε παρτίδα σφαιριδίων και υπολογίστηκε ο μέσος όρος mg Diclofenac sodium ανά g σφαιριδίων. Τα αποτελέσματα του ποσοτικού προσδιορισμού αναφέρονται στο Πίνακα Β.5.2.

- **Μελέτη του ρυθμού αποδέσμευσης** σύμφωνα με την Αμερικάνικη Φαρμακοποιία (USP 32, NF 27, 2009). Συνοπτικά οι συνθήκες ήταν οι ακόλουθες:
 - **Διάταξη:** Συσκευή μελέτης του ρυθμού αποδέσμευσης I σύμφωνα με την Αμερικανική Φαρμακοποιία με καλαθίσκους (USP 32, NF 27, 2009, Παράγραφος <711>).
 - **Μέσο διάλυσης:** Διάλυμα Φωσφορικών (pH 6,8)
 - **Όγκος μέσου διάλυσης:** 900ml
 - **Θερμοκρασία:** 37,0±0,5°C
 - **Ταχύτητα περιστροφής:** 100rpm

Η δειγματοληψία πραγματοποιήθηκε στους εξής χρόνους: 5, 10, 15, 20, 30 και 45min

- **Προσδιορισμός της ποσότητας της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας** με μέθοδο υπεριώδους ορατού σύμφωνα με την Αμερικάνικη Φαρμακοποιία (USP 32, NF 27, 2009).
- **Κατασκευή των καμπυλών αποδέσμευσης** για κάθε συνταγή του πειραματικού σχεδιασμού. Οι καμπύλες της μελέτης αποδέσμευσης της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας παρουσιάζονται στο Παράρτημα 2.

Πίνακας Β.5.2. Αποτελέσματα Ποσοτικού Προσδιορισμού των Σφαιριδίων του Πειραματικού Σχεδιασμού		
Αριθμός Συνταγής (STD)	% Περιεκτικότητα Σφαιριδίων σε Νατριούχο Δικλοφενάκη (100% = 50mg)	g Σφαιριδίων / Καλαθίσκο
1	100,0	0,5
2	100,0	0,5
3	94,40	0,53
4	99,20	0,504
5	95,00	0,526
6	96,00	0,52
7	100,0	0,5
8	94,00	0,532
9	94,00	0,532

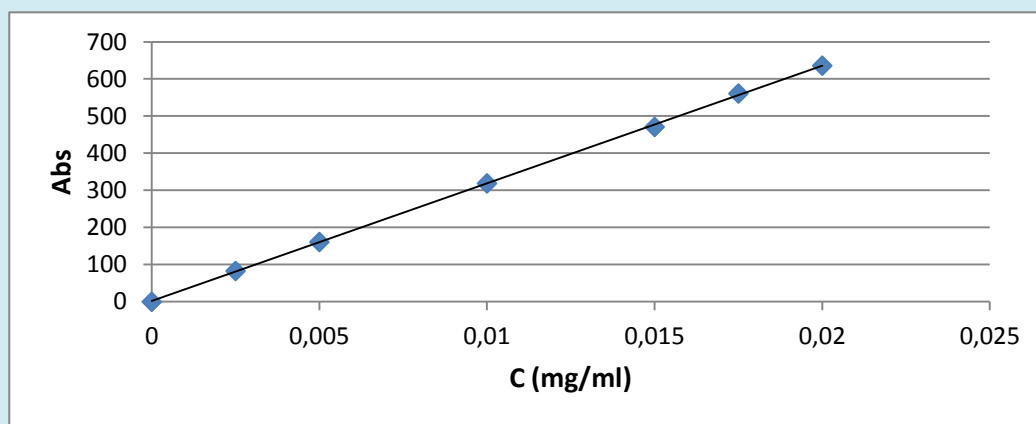
Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι πραγματοποιήθηκε μελέτη του ρυθμού αποδέσμευσης σφαιριδίων τα οποία περιείχαν μικροκρυσταλλική κυτταρίνη σε ποσοστό 90% και Diclofenac sodium σε ποσοστό 10% και στη συνέχεια κατασκευή των καμπυλών αποδέσμευσης με σκοπό τη σύγκριση του με τις συνταγές του πειραματικού σχεδιασμού.

► Για το ποσοτικό προσδιορισμό της **Diclofenac Sodium** προηγήθηκε κατασκευή καμπύλης αναφοράς, εύρους συγκεντρώσεων 0,0025 – 0,02mg/ml (Πίνακας Β.5.3.). Η εξίσωση της ευθείας της καμπύλης αναφοράς είναι:

$$\text{Abs} = 31710 * C_{\text{Diclofenac sodium}} + 1,610$$

όπου Abs είναι η απορρόφηση της Diclofenac Sodium σε μήκος κύματος 276nm και $C_{\text{Diclofenac sodium}}$ είναι η συγκέντρωση της. Ο συντελεστής συσχέτισης (correlation coefficient) R^2 ισούται με 0,99 υποδηλώνοντας εξαιρετική γραμμικότητα.

Πίνακας Β.5.3. Καμπύλη Αναφοράς Ποσοτικού Προσδιορισμού Diclofenac Sodium



Β.5.4. Μελέτη % Αποδέσμευσης και % Αποδέσμευσης / Ολική Επιφάνεια Σφαιριδίων ανά Καλαθίσκο

Στη παρούσα μελέτη επιλέχθηκε ως απόκριση η % αποδέσμευση της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας σε pH 6.8 (phosphate buffer) σε χρόνο 5min. Όμως, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία ο ρυθμός αποδέσμευσης της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας επηρεάζεται σημαντικά από το μέγεθος των σφαιριδίων.

Συγκεκριμένα, η αύξηση του μεγέθους των σφαιριδίων έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του ρυθμού αποδέσμευσης σχέση η οποία περιγράφηκε πρώτα από τους Noyes και Whitney το 1897 (Εξίσωση Β.5.1). Η σχέση αυτή υποδηλώνει ότι εάν όλοι οι άλλοι παράγοντες διατηρηθούν σταθεροί, ο ρυθμός αποδέσμευσης είναι ανάλογος του εμβαδού επιφάνειας των σφαιριδίων. Τα μικρότερα σφαιρίδια διαθέτουν μεγαλύτερη επιφάνεια ανά μονάδα μάζας από ότι τα μεγαλύτερα σφαιρίδια και αποδεσμεύουν πιο γρήγορα τη φαρμακολογικά δραστική ουσία (Wesdyk et al., 1990).

$dC/dt = K \cdot S(C_s - C)$ <p>S εμβαδόν επιφανείας των σφαιριδίων, C_s διαλυτότητα κορεσμού και C η συγκέντρωση του φαρμάκου σε μία χρονική στιγμή t.</p>	Εξίσωση Β.5.1.
--	-----------------------

Καθώς όμως, ήταν σημαντικό να διακριθεί εάν διαφορές στην αποδέσμευση μεταξύ των διαφορετικών συνταγών του πειραματικού σχεδιασμού οφείλονται μόνο στη διαφορά της επιφάνειας τους ή εάν σχετίζονται με κάποιον άλλο παράγοντα, αποφασίστηκε η κανονικοποίηση της % αποδέσμευσης με τη συνολική επιφάνεια των σφαιριδίων ανά καλαθίσκο και πραγματοποιήθηκε μελέτη του τρόπου που επηρεάζουν οι παράγοντες του πειραματικού σχεδιασμού το κανονικοποιημένο αυτό μέγεθος.

Η ολική επιφάνεια υπολογίστηκε μέσω της παραδοχής ότι κάθε σφαιρίδιο αποτελεί τέλεια σφαίρα. Η παραδοχή αυτή (Wesdyk et al., 1990) εμφανίζει κάποια μειονεκτήματα όπως το γεγονός ότι δε λαμβάνει υπόψη τη συνεισφορά των μορφολογικών χαρακτηριστικών (π.χ. πορώδες, σχήμα και τραχύτητα επιφανείας) των σφαιριδίων στη επιφάνεια τους. Συγκεκριμένα, με μέτρηση του αριθμού των σφαιριδίων σε 1g βρέθηκε ο αριθμός των σφαιριδίων ανά καλαθίσκο. Ο αριθμός αυτός πολλαπλασιάστηκε με την επιφάνεια του ενός σφαιριδίου και υπολογίστηκε η ολική επιφάνεια / καλαθίσκο. Η επιφάνεια του ενός σφαιριδίου υπολογίστηκε με χρήση της εξίσωσης Β.5.2. Τα αποτελέσματα των υπολογισμών αναφέρονται στον Πίνακα Β.5.4.

$S = 4\pi(GMD/2)^2$ (Επιφάνεια Ενός Σφαιριδίου)	Εξίσωση Β.5.2.
---	-----------------------

Πίνακας Β.5.4. Υπολογισμοί Εύρεσης της Ολικής Επιφάνειας ανά Καλαθίσκο					
STD	ΑΡΙΘΜΟΣ ΣΦΑΙΡΙΔΙΩΝ ΣΕ 1g	ΜΑΖΑ ΣΦΑΙΡΙΔΙΩΝ/ ΚΑΛΑΘΙΣΚΟ (g)	ΑΡΙΘΜΟΣ ΣΦΑΙΡΙΔΙΩΝ / ΚΑΛΑΘΙΣΚΟ	ΜΕΣΗ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑ / ΣΦΑΙΡΙΔΙΟ (mm ²)	ΜΕΣΗ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑ/ ΚΑΛΑΘΙΣΚΟ (mm ²)
1	1132	0,5	566	2,82	1595,73
2	861	0,5	431	2,86	1232,79
3	5488	0,53	2909	0,68	1964,76
4	1064	0,504	536	1,70	912,50
5	245955	0,526	129372	0,06	8334,02
6	176	0,52	91	9,02	823,43
7	91741	0,5	45870	0,13	6047,23
8	843	0,53	447	2,65	1182,28
9	578	0,532	308	3,49	1073,13

Κεφάλαιο Β.6. Μεθοδολογία Ανάλυσης Αποτελεσμάτων Πειραματικού Σχεδιασμού

Β.6. Μεθοδολογία Ανάλυσης Αποτελεσμάτων Πειραματικού Σχεδιασμού

Η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε για την ανάλυση των αποτελεσμάτων του πειραματικού σχεδιασμού είναι η εξής:

1ο Βήμα

Χρήση του λογισμικού Design Expert 8.0.0. για επιλογή του μοντέλου το οποίο θα ήταν κατάλληλο για προσαρμογή στα δεδομένα. **Η επιλογή αυτή πραγματοποιήθηκε ακολουθώντας τα εξής στάδια:**

α) Κάθε παράγοντας που επιλέχθηκε να συμπεριληφθεί στον σχεδιασμό εμφανιζόταν σε δύο επίπεδα οπότε κατάλληλη μέθοδος για την αρχική **επιλογή των όρων που θα συμπεριληφθούν στο μοντέλο** θεωρείται η χρήση του διαγράμματος ημικανονικής πιθανότητας (half normal probability plot) σε συνδυασμό με το διάγραμμα παρέτο (pareto chart). Η επιλογή αυτή μπορεί να γίνει προσθέτοντας διαδοχικά όρους υψηλότερου βαθμού και εκτίμηση της προσαρμογής στα δεδομένου κάθε νέου μοντέλου που προκύπτει.

Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι εκτός από τους παράγοντες και τις αλληλεπιδράσεις που εμφανίζονται σημαντικοί (υποψήφιοι είναι οι όροι με $p < 0.1$), επιλέγονται να συμπεριληφθούν και οι όροι οι οποίοι θεωρούνται απαραίτητοι για την διατήρηση της ιεραρχίας του μοντέλου.

β) Μετά την επιλογή των όρων που θα συμπεριληφθούν πραγματοποιήθηκε έλεγχος της τιμής p η οποία αντιστοιχεί στη πιθανότητα η τιμή F_0 να είναι μεγαλύτερη από τη κρίσιμη τιμή F_{crit} και προκύπτει από κατάλληλους πίνακες. Στη περίπτωση κατά την οποία η τιμή p για το μοντέλο είναι μεγαλύτερη του 0,05 (σε διάστημα εμπιστοσύνης 95%) δηλαδή, $F_0 < F_{crit}$ τότε το μοντέλο δεν είναι σημαντικό ή αλλιώς, η διαδεδειγμένη μεταβλητότητα είναι μικρότερη σε σχέση με την ενδοδεδειγμένη (τυχαίο σφάλμα). Επίσης, αξιολογήθηκε η τιμή F_0 για το μοντέλο και η πιθανότητα αυτή να οφείλεται σε θόρυβο.

γ) Ακολούθως, πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση **μίας σειράς στατιστικών μεγεθών** τα οποία χρησιμοποιούνται ως μέτρα της προσαρμογής του μοντέλου στα δεδομένα. Τα στατιστικά αυτά μεγέθη είναι τα εξής:

i) **R – squared**: αποτελεί μέτρο της διακύμανσης γύρω από τη μέση τιμή η οποία εξηγείται από το μοντέλο. Όσο η τιμή του μεγέθους αυτού προσεγγίζει τη μονάδα, τόσο καλύτερη είναι η προσαρμογή του μοντέλου στα δεδομένα.

ii) **Adj. R-squared**: αποτελεί μέτρο της διακύμανσης γύρω από τη μέση τιμή η οποία εξηγείται από το μοντέλο προσαρμοσμένο όμως ανάλογα με τον αριθμό των όρων του μοντέλου. Η τιμή του μεγέθους μειώνεται καθώς αυξάνεται ο αριθμός των όρων οι οποίοι υπάρχουν στο μοντέλο χωρίς να προσθέτουν αξία σε αυτό. Όσο η τιμή του μεγέθους αυτού προσεγγίζει τη μονάδα, τόσο καλύτερη είναι η προσαρμογή του μοντέλου στα δεδομένα.

iii) **Pred. R-squared**: αποτελεί μέτρο της μεταβλητότητας των νέων δεδομένων που μπορεί να εξηγηθεί από το μοντέλο. Λαμβάνει τιμές μεταξύ 0 και 1 και όσο η τιμή του μεγέθους αυτού προσεγγίζει τη μονάδα, τόσο καλύτερη είναι η δυνατότητα πρόβλεψης του μοντέλου.

iv) **Adequate Precision**: συγκρίνει το εύρος των προβλεπόμενων τιμών στα σημεία του σχεδιασμού με τη μέση τιμή του σφάλματος της πρόβλεψης. Αναλογία η οποία δίνει τιμή μεγαλύτερη του τέσσερα υποδηλώνει επάρκεια στην ακρίβεια του μοντέλου.

Σημαντικό ρόλο επίσης διαδραμάτισε και η αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ των στατιστικών μεγεθών Adj. R-squared και Pred. R-squared τα οποία δεν πρέπει να διαφέρουν περισσότερο από 0,20 (Bukhari et al., 2007). Σε αντίθετη περίπτωση υποδηλώνεται πρόβλημα είτε με τα δεδομένα είτε με το μοντέλο οπότε και απαιτείται έλεγχος για ύπαρξη εξωκείμενων παρατηρήσεων και εξέταση περίπτωσης εκτέλεσης κάποιου μετασχηματισμού της απόκρισης ή ανάγκης χρήσης πολυωνύμου διαφορετικού βαθμού.

vi) **PRESS** (Predicted Residual Error Sum of Squares): το μέγεθος αυτό αποτελεί μέτρο της προσαρμογής του μοντέλου στα δεδομένα και υπολογίζεται μέσω της διαφοράς της προβλεπόμενης από το μοντέλο τιμής και της πραγματικής. Επιλέγεται το μοντέλο που εμφανίζει μικρότερη τιμή PRESS σε σχέση με τα υπόλοιπα.

δ) Στη συνέχεια κατασκευάστηκε **μία σειρά διαγνωστικών γραφημάτων** ώστε να επιβεβαιωθεί ότι το μοντέλο το οποίο επιλέχθηκε είναι πράγματι κατάλληλο. Τα διαγνωστικά γραφήματα τα οποία χρησιμοποιήθηκαν είναι τα εξής:

i) Normal Probability Plot of Residuals: υποδεικνύει εάν τα υπόλοιπα ακολουθούν κανονική κατανομή. Στη περίπτωση την οποία τα υπόλοιπα αποκλίνουν από την ευθεία γραμμή και ακολουθούν κάποιο συγκεκριμένο μοτίβο είναι πιθανή η ανάγκη μετασχηματισμού της απόκρισης.

ii) Residuals vs. Predicted plot: το γράφημα αυτό ελέγχει την υπόθεση της ύπαρξης σταθερής διασποράς. Αποτελεί διάγραμμα των υπολοίπων σε συνάρτηση με τις προβλεπόμενες τιμές της απόκρισης σε αύξουσα σειρά. Τα δεδομένα θα πρέπει να εμφανίζουν τυχαία κατανομή με σταθερό όμως εύρος κατά μήκος του γραφήματος. Χαρακτηριστικό παράδειγμα ανάγκης εφαρμογής κάποιου μετασχηματισμού της απόκρισης αποτελεί το μοτίβο του μεγαφώνου.

iii) Residuals vs. Run plot: Αποτελεί διάγραμμα των υπολοίπων σε συνάρτηση με τη σειρά εκτέλεσης των πειραμάτων και ελέγχει για την ύπαρξη μεταβλητότητας λόγω εξωγενών παραγόντων οι οποίοι ανέκυσαν κατά την εκτέλεση των πειραμάτων, σχετίζονται με το χρόνο και πιθανά επηρέασαν την απόκριση. Οι παράγοντες αυτοί θα προκαλέσουν την εμφάνιση κάποιας τάσης.

iv) Predicted vs. Actual plot: είναι ένα γράφημα των προβλεπόμενων από το μοντέλο τιμών της απόκρισης σε συνάρτηση με τις πραγματικές τιμές αυτής και βοηθά στον εντοπισμό μίας ή περισσότερων τιμών οι οποίες εμφανίζουν δυσκολία στην πρόβλεψη τους από το μοντέλο.

v) Residuals vs. Factor plot: το γράφημα αυτό ελέγχει κατά πόσο η μεταβλητότητα η οποία δεν έχει εξηγηθεί από το μοντέλο διαφέρει για τα διαφορετικά επίπεδα του κάθε παράγοντα. Αποτελεί διάγραμμα των υπολοίπων συναρτήσει του παράγοντα επιλογής κάθε φορά και τα σημεία θα πρέπει να εμφανίζουν τυχαία κατανομή. Η ύπαρξη καμπύλης μπορεί να οφείλεται σε συστηματική συνεισφορά της ανεξάρτητης μεταβλητής η οποία δεν εξηγείται από το μοντέλο.

vi) Box-Cox plot for Power Transformations: το γράφημα αυτό χρησιμοποιείται στην περίπτωση κατά την οποία φαίνεται να απαιτείται κάποιος μετασχηματισμός της απόκρισης για καλύτερη εφαρμογή του μοντέλου. Εάν το 95% διάστημα εμπιστοσύνης γύρω από την καλύτερη τιμή λ (best lambda value) περιλαμβάνει την τιμή ένα, τότε το λογισμικό δεν προτείνει κάποιο μετασχηματισμό.

vii) Leverage: αποτελεί μέτρο της επίδρασης κάθε σημείου του σχεδιασμού στην καταλληλότητα του μοντέλου. Στη περίπτωση στην οποία ένα σημείο εμφανίζει την τιμή ένα, δηλαδή προβλεπόμενη τιμή είναι ίση με την πραγματική τιμή (μηδενική διασπορά), τότε κάθε σφάλμα το οποίο συνδέεται με την παρατήρηση μεταφέρεται στο μοντέλο και περιλαμβάνεται σε όλες τις προβλέψεις.

viii) **DFFITS**: αποτελεί μέτρο της επίδρασης κάθε σημείου του σχεδιασμού στην προβλεπόμενη τιμή. Εμφανίζει τυποποιημένη τιμή και μπορεί να ερμηνευτεί ως ο αριθμός των μονάδων της τυπικής απόκλισης. Για μικρού ή μεσαίου μεγέθους δείγματα δεν θα πρέπει να υπερβαίνει την τιμή 1.

2ο Βήμα

Με βάση τα δεδομένα που προέκυψαν από το πρώτο βήμα της μεθοδολογίας επιλέχθηκε το κατάλληλο μοντέλο και **εκτελέστηκε η ανάλυση διασποράς (ANOVA)** τα αποτελέσματα της οποίας αναφέρονται στο κεφάλαιο Γ.

3ο Βήμα

Πραγματοποιήθηκε μελέτη των σημαντικών επιδράσεων και αλληλεπιδράσεων και χαρτογράφηση των αποκρίσεων μέσω υπολογισμού μοντέλων και κατασκευής επιφανειών απόκρισης. Συγκεκριμένα κατασκευάστηκαν τα εξής γραφήματα:

α) Perturbation plots (διαγράμματα μεταβολής της απόκρισεως): τα γραφήματα αυτά είναι γραφικές αναπαραστάσεις (σε δύο διαστάσεις) της επίδρασης των υπό μελέτη παραγόντων στην απόκριση ως προς το μέγιστο και ελάχιστο επίπεδο τους. Η εμφάνιση κλίσης στο γράφημα δηλώνει την ύπαρξη ευαισθησίας της απόκρισης στη μεταβολή του συγκεκριμένου παράγοντα. Όσο μεγαλύτερη είναι η κλίση της ευθείας που προκύπτει τόσο σημαντικότερη είναι η επίδρασή του. Στη περίπτωση κατά την οποία εκτός από τα ακραία επίπεδα μελετώνται και ενδιάμεσα σημεία αντί για ευθεία γραμμή η γραφική παράσταση μπορεί να είναι καμπύλη.

β) Interaction plot (γραφήματα αλληλεπίδρασης): μία αλληλεπίδραση εμφανίζεται όταν η επίδραση ενός παράγοντα στην απόκριση δεν είναι η ίδια σε κάθε επίπεδο του άλλου παράγοντα. Όταν υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ δύο παραγόντων, τα γραφήματα αλληλεπίδρασης εμφανίζονται ως δύο μη παράλληλες γραμμές.

γ) Contour plots and 3D Surface: τα γραφήματα αυτά αποτελούν μία δισδιάστατη και τρισδιάστατη απεικόνιση της επιφάνειας απόκρισης.

δ) Cube plot: το γράφημα του κύβου είναι χρήσιμο για την απεικόνιση των επιδράσεων στην απόκριση τριών παραγόντων την ίδια στιγμή.

Τα γραφήματα που κατασκευάστηκαν και τα συμπεράσματα τα οποία εξάχθηκαν από τη μελέτη αυτών αναφέρονται στο κεφάλαιο Γ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Γ

Διεργασία Παραγωγής Σφαιριδίων - Αποτελέσματα - Συζήτηση

Γ.1. Εισαγωγή

Γ.2. Αποτελέσματα Πειραματικού Σχεδιασμού

Γ.3. Γενικά Συμπεράσματα

Κεφάλαιο Γ.1. Εισαγωγή

Γ.1. Εισαγωγή

Αντικειμενικό σκοπό της παρούσας μελέτης αποτέλεσε η παραγωγή σφαιριδίων τα οποία θα αποδεσμεύουν άμεσα τη φαρμακολογικά δραστική ουσία με μηχανισμό αποσάθρωσης που θα βασίζεται στην ύπαρξη περίσσειας αναβράζοντος μείγματος.

Πραγματοποιήθηκε μελέτη της επίδρασης των επιλεχθέντων παραγόντων στις αποκρίσεις με τη βοήθεια πλήρους παραγοντικού σχεδιασμού με ένα κεντρικό σημείο.

Ως παράγοντες του σχεδιασμού επιλέχθηκαν η ποσότητα του συνδετικού υλικού (ύδωρ, παράγοντας Α), η αναλογία μεταξύ των συστατικών του αναβράζοντος μείγματος (όξινο ανθρακικό νάτριο:κιτρικό οξύ, παράγοντας Β) και η αναλογία μεταξύ της ποσότητας του μείγματος των αναβράζοντων συστατικών και της μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης (παράγοντας Γ).

Ως αποκρίσεις επιλέχθηκαν χαρακτηριστικά ποιότητας των σφαιριδίων και συγκεκριμένα η Γεωμετρική Μέση Διάμετρος (GMD), η Γεωμετρική Τυπική Απόκλιση (GSD) και ο δείκτης σφαιρικότητας (e_R), καθώς επίσης και η % αποδέσμευση του δραστικού συστατικού (Νατριούχος Δικλοφενάκη) σε 5 και 10min σε pH 6.8.

Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε Ανάλυση Διασποράς (ANOVA) για τον προσδιορισμό της σχετικής επίδρασης του κάθε παράγοντα στις μεταβολές που εμφανίζουν οι αποκρίσεις. Με βάση τα αποτελέσματα της Ανάλυσης Διασποράς εξάχθηκαν οι εξισώσεις που συνδέουν τις αποκρίσεις με τις ανεξάρτητες μεταβλητές του Πειραματικού Σχεδιασμού.

Κεφάλαιο Γ.2. Αποτελέσματα Πειραματικού Σχεδιασμού

Γ.2. Αποτελέσματα Πειραματικού Σχεδιασμού

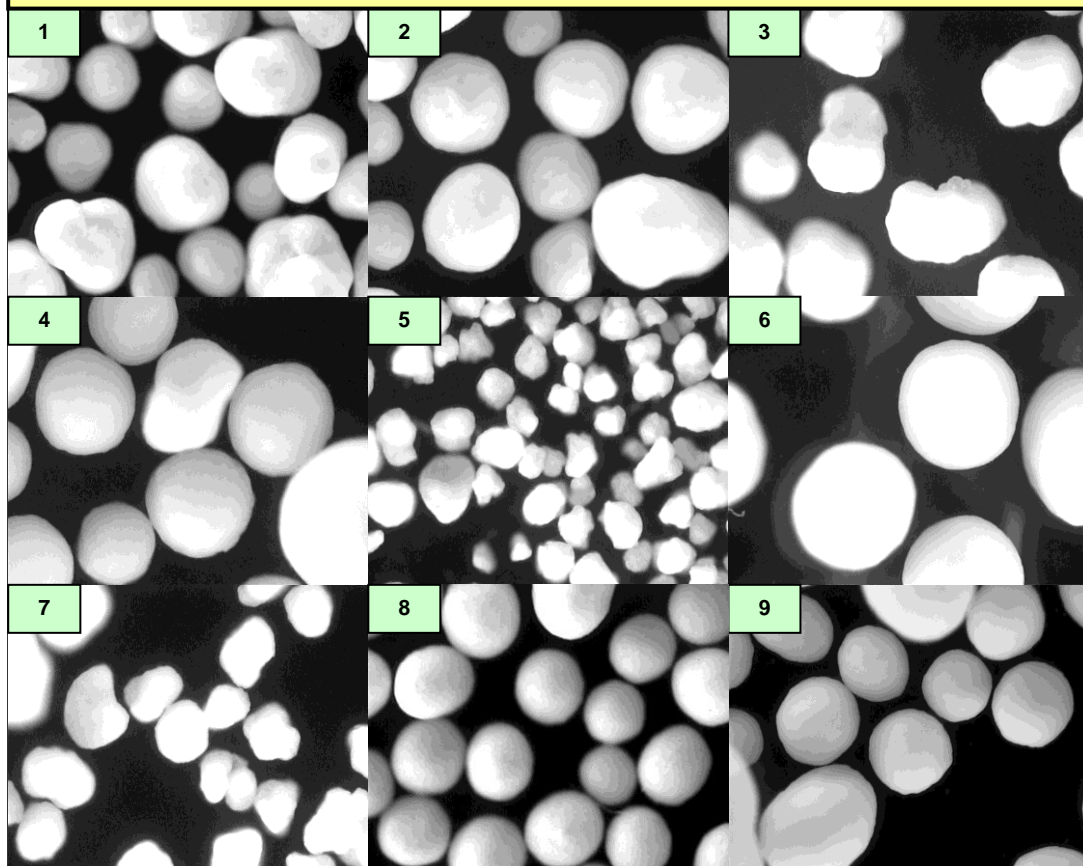
Τα αποτελέσματα της αξιολόγησης των σφαιριδίων των πειραμάτων του σχεδιασμού (Πίνακας Β.4.1.) παρουσιάζονται στον Πίνακα Γ.2.1. Επίσης, στην Εικόνα Γ.2.1. παρουσιάζονται στιγμιότυπα των παρτίδων του πειραματικού σχεδιασμού τα οποία λήφθηκαν με χρήση της συσκευής λήψης έγχρωμης εικόνας του μικροσκοπίου Leica. Τέλος, η % απόδοση της διεργασίας ως προς τα χρησιμοποιούμενα υλικά παρουσιάζεται στον Πίνακα Γ.2.2.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του Πίνακα Γ.2.2.οι αποδόσεις της διεργασίας είναι πολύ υψηλές καθώς υπερβαίνουν το 90% και σε μερικές περιπτώσεις φτάνουν το 97%. Εξαιρέση αποτελούν οι Συνταγές 3 και 4 του Πειραματικού Σχεδιασμού (84 και 86% απόδοση αντίστοιχα). Παρατηρείται ότι στις συγκεκριμένες συνταγές είναι αυξημένη η αναλογία του όξινου ανθρακικού νατρίου προς το κιτρικό οξύ με αποτέλεσμα εντονότερη αναβράζουσα αντίδραση. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την ύπαρξη μειωμένης ποσότητας νερού φαίνεται να ελαττώνει την % απόδοση της διεργασίας.

ΠΙΝΑΚΑΣ Γ.2.1. Αποκρίσεις GMD, GSD και e_R για τα πειράματα 1 έως 9 όπως προκύπτουν από τον Πίνακα Β.4.1.			
Αριθμός Πειράματος (STD)	GMD (μm)	GSD (μm)	e_R
1	947,5	1,21	0,45
2	954,5	1,18	0,52
3	463,7	1,42	0,38
4	735,9	1,18	0,56
5	143,2	1,21	0,28
6	1694,0	1,13	0,61
7	204,9	1,21	0,33
8	917,6	1,12	0,58
9	1053,9	1,15	0,58

ΠΙΝΑΚΑΣ Γ.2.2. %Απόδοση της διεργασίας					
A/A	A. Ποσότητα Ψεκαζόμενου Συνδετικού Υλικού (g)	B. Αναλογία Ώξινου Ανθρακικού Νατρίου προς Κιτρικό Οξύ	Γ. Αναλογία Αναβράζοντος μείγματος προς Μικροκρυσταλλική Κυτταρίνη	Μάζα/Παρτίδα (g)<1,4mm	% Απόδοση της Διεργασίας
1	850	3:1	2:8	540	90,00
2	1050	3:1	2:8	547	91,17
3	850	5:1	2:8	504	84,00
4	1050	5:1	2:8	558	93,00
5	850	3:1	1:9	548	91,33
6	1050	3:1	1:9	587	97,83
7	850	5:1	1:9	517	86,17
8	1050	5:1	1:9	584	97,33
9	950	4:1	1.5:8.5	586	97,67

Εικόνα Γ.2.1. Στιγμιότυπα Συνταγών Πειραματικού Σχεδιασμού



Με τη βοήθεια του λογισμικού Design Expert 8.0.0 κατασκευάστηκε μία σειρά γραφημάτων τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για την εξαγωγή συμπερασμάτων σε σχέση με την επίδραση των παραγόντων και των αλληλεπιδράσεων τους στις αποκρίσεις. Συγκεκριμένα κατασκευάστηκαν τα εξής διαγράμματα: i) One Factor graphs (γράφημα ενός παράγοντα τη φορά), ii) Interaction graphs (γράφημα αλληλεπίδρασης) iii) Perturbation plot iv) Cube graph.

Στις επόμενες παραγράφους του κεφαλαίου παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του σχεδιασμού και παρατίθεται συζήτηση για την επίδραση των παραγόντων και των αλληλεπιδράσεων αυτών στις αποκρίσεις:

- Γεωμετρική Μέση Διάμετρος (GMD)
- Γεωμετρική Τυπική Απόκλιση (GSD)
- Δείκτης Σφαιρικότητας e_R
- % Αποδέσμευση Δραστικού Συστατικού σε 5min
- % Αποδέσμευση Δραστικού Συστατικού σε 5min / Ολική Επιφάνεια Σφαιριδίων ανά Καλαθίσκο
- % Αποδέσμευση Δραστικού Συστατικού σε 10min / Ολική Επιφάνεια Σφαιριδίων ανά Καλαθίσκο

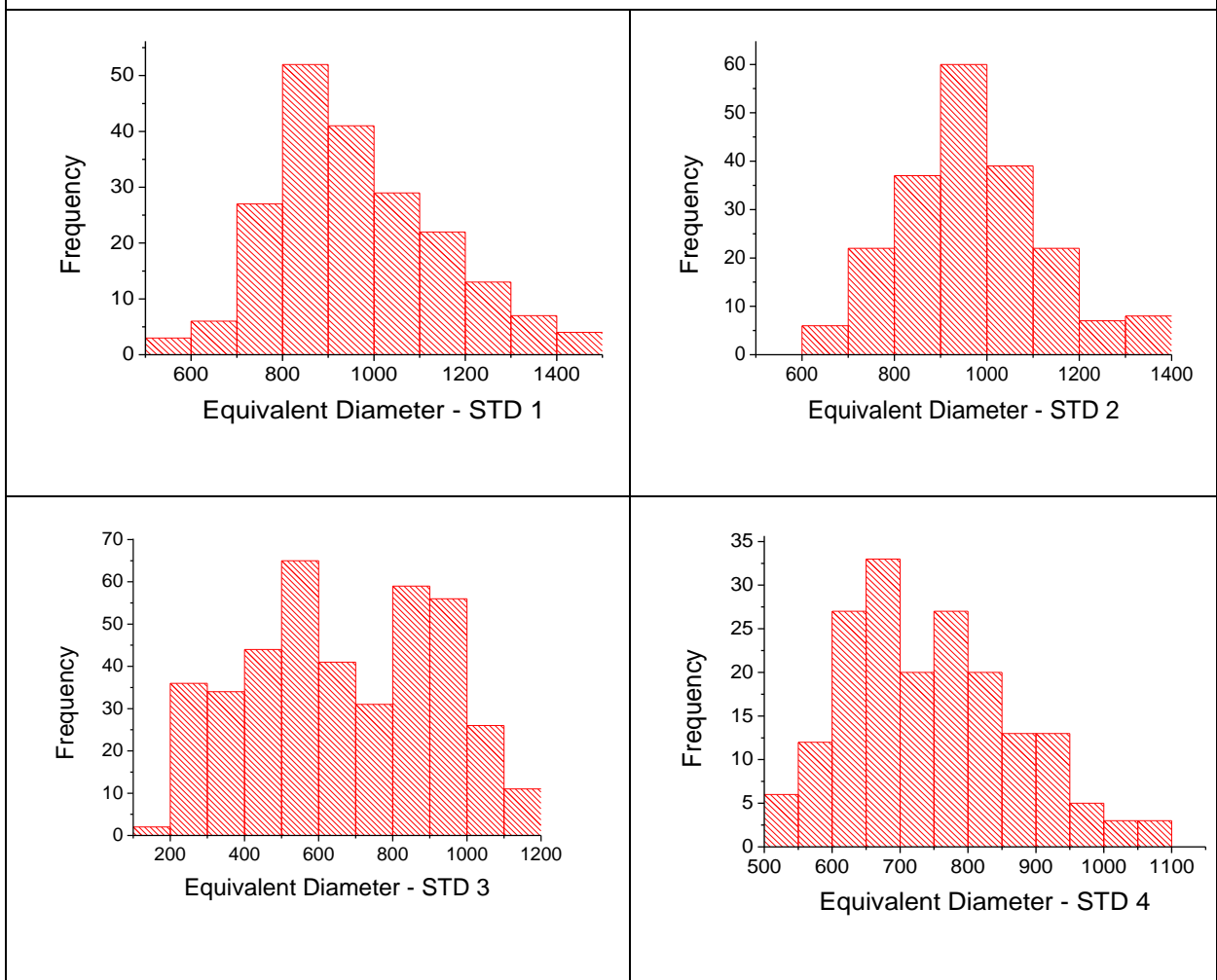
Γ.2.1. Αποτελέσματα Πειραματικού Σχεδιασμού για τα χαρακτηριστικά ποιότητας των σφαιριδίων - Συμπεράσματα

Γ.2.1.1. Γεωμετρική Μέση Διάμετρος (GMD)

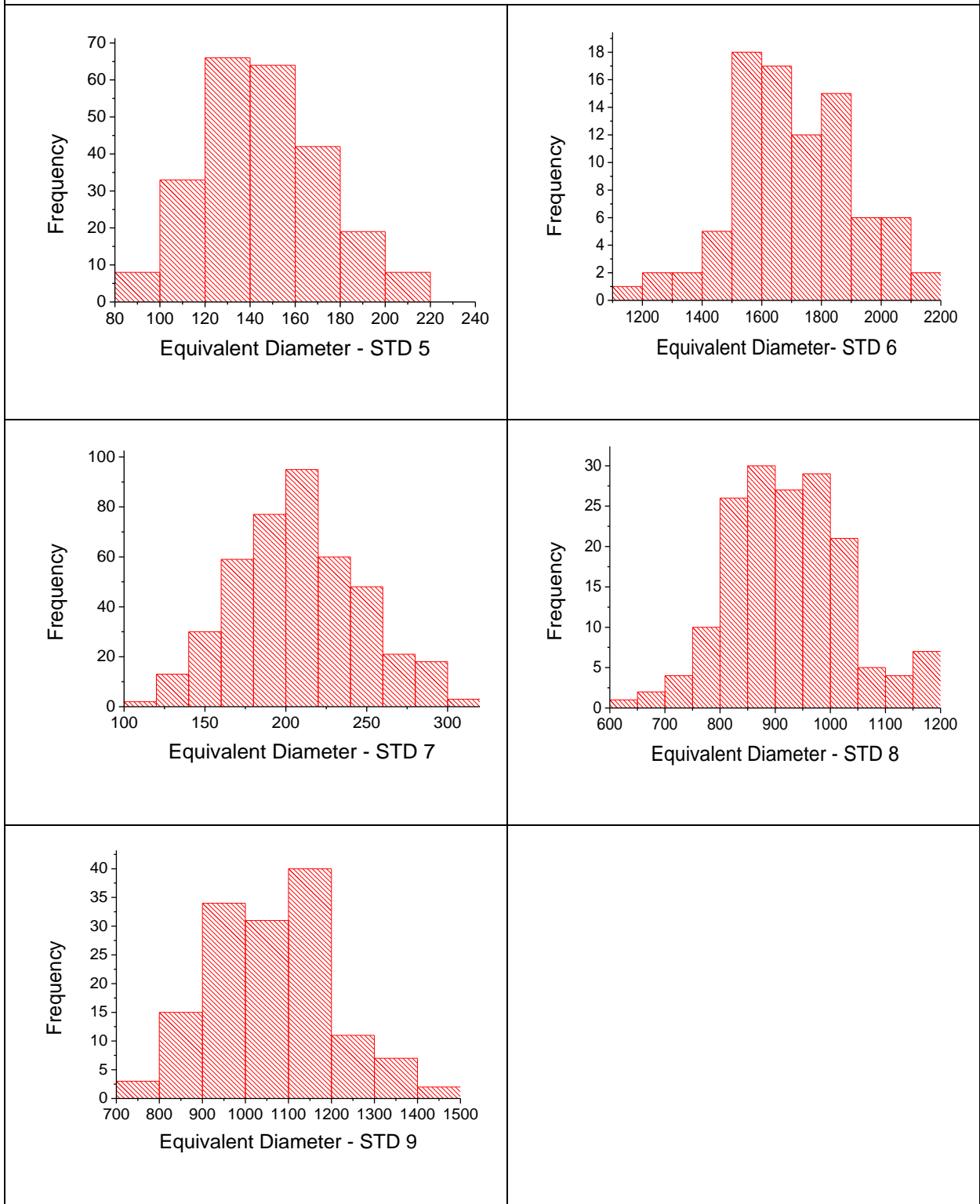
Ως μέτρο υπολογισμού του μέσου μεγέθους κάθε παρτίδας σφαιριδίων επιλέχθηκε η **γεωμετρική μέση διάμετρος**. Η τιμή της υπολογίστηκε με χρήση των τιμών της ισοδύναμης διαμέτρου οι οποίες βρέθηκαν με τη βοήθεια του συστήματος ανάλυσης εικόνας Leica QWin και η κατανομή των οποίων παρουσιάζεται στον Πίνακα Γ.2.3.

Στον Πίνακα Γ.2.3. παρουσιάζεται η κατανομή των τιμών της μέσης γεωμετρικής διαμέτρου για το σύνολο των συνταγών του πειραματικού σχεδιασμού. Άμεσα παρατηρείται ότι οι μεταβολές στα επίπεδα των παραγόντων του πειραματικού σχεδιασμού προκαλούν μεταβλητότητα στις τιμές της μέσης γεωμετρικής διαμέτρου με μικρότερη την τιμή 143,2 μm (STD 5) και μεγαλύτερη την τιμή 1694,0 μm (STD 6).

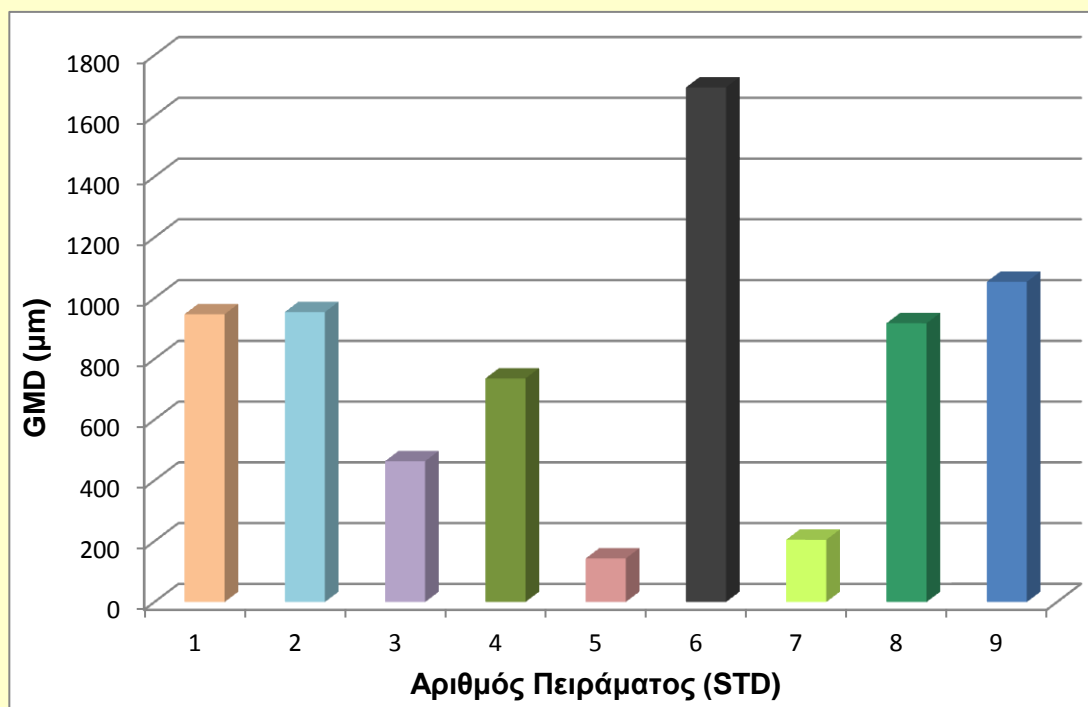
Πίνακας Γ.2.3 Ιστογράμματα Απεικόνισης της Ισοδύναμης Διαμέτρου των Πειραμάτων (STD) του Πειραματικού Σχεδιασμού (Origin 7.0)



Συνέχεια Πίνακα Γ.2.3. Ιστογράμματα Απεικόνιση της Ισοδύναμης Διαμέτρου των Συνταγών του Πειραματικού Σχεδιασμού (Origin 7.0 SRO)



Γράφημα Γ.2.1. Γράφημα Απεικόνισης Μέσης Γεωμετρικής Διαμέτρου με βάση τις τιμές του Πίνακα Γ.2.1.

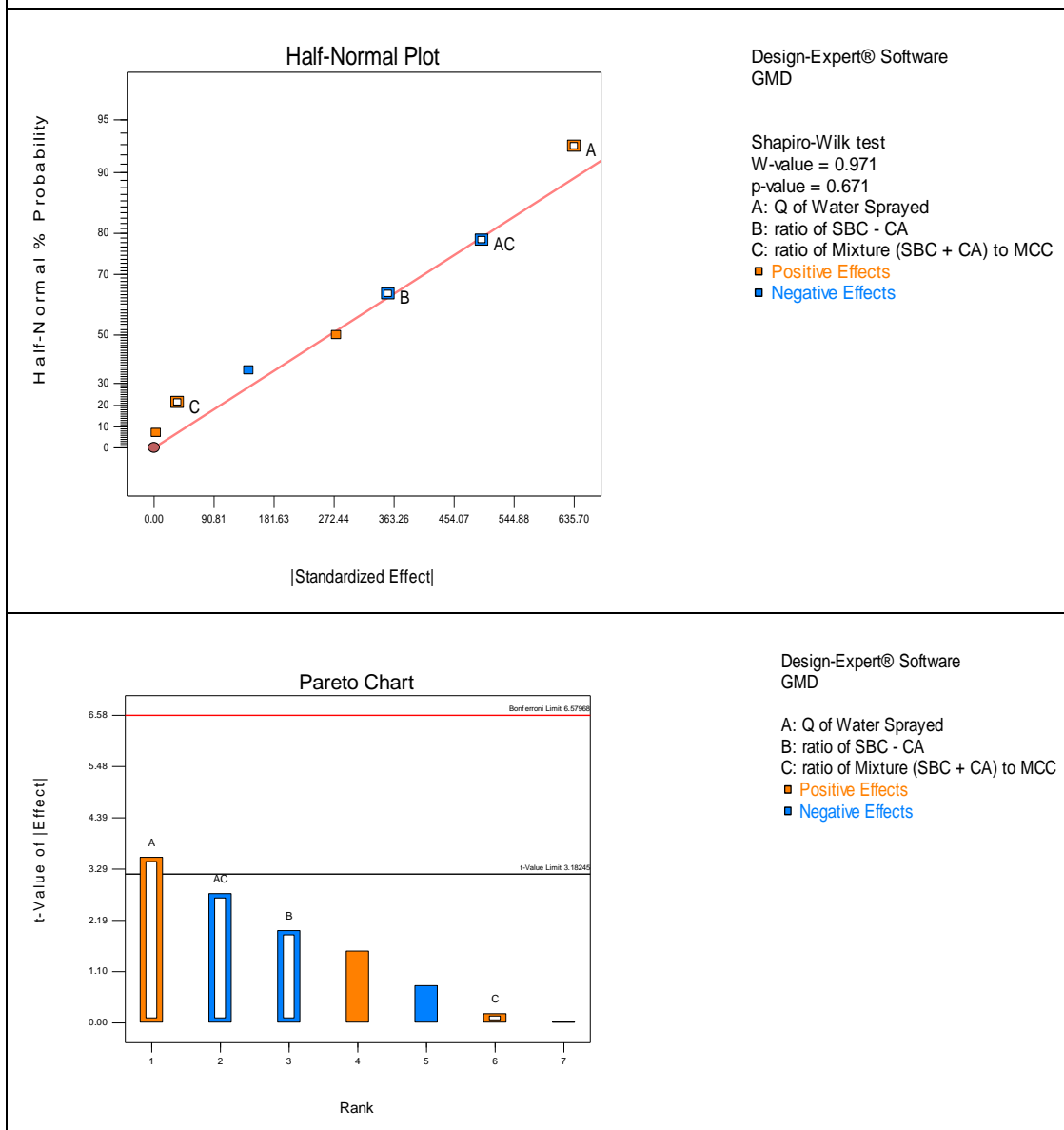


Η μεγάλη μεταβλητότητα στο μέγεθος των σφαιριδίων γίνεται ξεκάθαρη και με παρατήρηση του Γραφήματος Γ.2.1. Μεγαλύτερη Γεωμετρική Μέση Διάμετρο παρουσιάζουν τα σφαιρίδια στα οποία η ποσότητα του ύδατος (Α) βρισκόταν στο υψηλό της επίπεδο και η αναλογία των συστατικών του αναβράζοντος μείγματος (Β) και η αναλογία του αναβράζοντος μείγματος προς μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (Γ) στο χαμηλό τους. Αντίθετα, τη μικρότερη Γεωμετρική Μέση Διάμετρο είχαν τα σφαιρίδια του πειράματος του σχεδιασμού στα οποία όλοι οι παράγοντες χρησιμοποιήθηκαν στο υψηλό τους επίπεδο.

Ακολουθώντας, με χρήση των διαγραμμάτων **Half normal probability** και **Pareto** έγινε επιλογή του καταλληλότερου μοντέλου για τη συγκεκριμένη απόκριση. Τα γραφήματα αυτά παρουσιάζονται στο Γράφημα Γ.2.2.

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε Ανάλυση Διασποράς (ANOVA) για την εκτίμηση της επίδρασης των παραγόντων και των αλληλεπιδράσεων τους στην μέση γεωμετρική διάμετρο (GMD) με χρήση του λογισμικού Design Expert® 8.0.0. Ως επίπεδο εμπιστοσύνης ορίστηκε το 95% ($\alpha = 0.05$). Τα αποτελέσματα της ANOVA παρουσιάζονται στον Πίνακα Γ.2.4.

Γράφημα Γ.2.2. Half normal probability plot και Pareto chart για την απόκριση GMD



Προκύπτει ότι το επιλεγμένο μοντέλο δεν είναι σημαντικό σε επίπεδο εμπιστοσύνης 95% ($\alpha = 0.0597 > 0.05$) όμως θεωρήθηκε κατάλληλο για την περιγραφή του σχεδιαστικού χώρου καθώς η διαφορά αυτή κρίθηκε ως μη επαρκής για την απόρριψη αυτού. Στη απόφαση αυτή συνηγόρησε και η τιμή του Adequate Precision η οποία είναι μεγαλύτερη της κρίσιμης τιμής 4 υποδηλώνοντας ικανοποιητική προσαρμογή του γραμμικού μοντέλου στα δεδομένα.

Σε αυτό το σημείο είναι σημαντικό να αναφερθούμε στη διαφορά που υπάρχει ανάμεσα στο στατιστικά και στο πραγματικά σημαντικό. Η στατιστική αποτελεί ένα εργαλείο για την ανάλυση, την ερμηνεία και τη παρουσίαση δεδομένων τα οποία έχουν προκύψει μέσω πειραματισμού και όχι αυτοσκοπό. Η αξιολόγηση των

Γ.2.1. Αποτελέσματα Πειραματικού Σχεδιασμού για τα Χαρακτηριστικά Ποιότητας των Σφαιριδίων - Συμπεράσματα

αποτελεσμάτων πρέπει να πραγματοποιείται λαμβάνοντας υπόψη όχι μόνο τη στατιστική σημαντικότητα τους αλλά και τη πραγματική τους σημασία.

Πίνακας Γ.2.4. Πίνακας ANOVA για την απόκριση GMD σύμφωνα με τα αποτελέσματα που καταγράφονται στον Πίνακα Γ.2.1.						
Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	1553970	4	388492,4	5,730	0,0597	μη σημαντικό
A-Q of Water Sprayed	808221,3	1	808221,3	11,92	0,0260	σημαντικός παράγοντας
B-ratio of SBC - CA	251016,8	1	251016,8	3,702	0,1267	
C-ratio of Mixture (SBC + CA) to MCC	2514,85	1	2514,85	0,0370	0,8567	
AC	492216,7	1	492216,7	7,260	0,0544	
Residual	271194,2	4	67798,56			
Cor Total	1825164	8	Adequate Precision		7,66	

Επίσης, σύμφωνα με τον Πίνακα Γ.2.4., στατιστικά σημαντική επίδραση στην απόκριση εμφανίζει η ποσότητα του συνδετικού υλικού (A - $p_{value} = 0.0260 < 0.05$) ενώ, οριακά δεν κρίνεται στατιστικά σημαντική η αλληλεπίδραση μεταξύ της ποσότητας συνδετικού υλικού και της ποσότητας του αναβράζοντος μείγματος ($p_{value} = 0.0544 > 0.05$). Η εξίσωση που συνδέει την απόκριση με τους παράγοντες είναι η Γ.2.1.

Εξίσωση Γ.2.1.	$GMD = - 8676 + 10,62 * Q \text{ of Water Sprayed} - 177,1 * \text{Ratio of SBC - CA} + 4748 * \text{Ratio of Mixture (SBC + CA) to MCC} - 4,960 * Q \text{ of Water Sprayed} * \text{Ratio of Mixture (SBC + CA) to MCC}$
-----------------------	--

Η εξίσωση Γ.2.1. εμφανίζει συντελεστή συσχέτισης R^2 μεταξύ των πειραματικών και των προβλεπόμενων τιμών της γεωμετρικής μέσης διαμέτρου ίσο με 0.8514. Επίσης, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ανάλυσης διασποράς οι δείκτες Predicted R-Squared (0.2206) και Adjusted R-Squared (0.7028), εμφανίζουν απόσταση στις τιμές τους γεγονός που πιθανώς υποδηλώνει την ύπαρξη προβλήματος με το επιλεγθέν μοντέλο ή/και τα δεδομένα. Δοκιμάστηκε αντιμετώπιση με μετασχηματισμό της απόκρισης όμως κανένας δεν κρίθηκε κατάλληλος σύμφωνα με τα μεγέθη τα οποία παρουσιάζονται στον Πίνακα Π.1.1. (Παράρτημα 1). Επίσης, το επιλεγθέν μοντέλο

εμφάνιζε τη μικρότερη τιμή του μεγέθους PRESS, γεγονός που δηλώνει ότι διαθέτει τη καλύτερη προσαρμογή στα δεδομένα σε σχέση με τα υπόλοιπα.

Ακολούθως, με τη βοήθεια του λογισμικού Design Expert 8.0.0., κατασκευάστηκαν το διάγραμμα μεταβολής της αποκρίσεως (perturbation plot), τα γραφήματα αλληλεπίδρασης (interaction graphs) και το κυβικό γράφημα (cube graph).

Από την ανάλυση του Σχεδιασμού και με βάση τα γραφήματα αυτά προέκυψαν τα ακόλουθα συμπεράσματα:

► **Επίδραση της ποσότητας του συνδετικού υλικού στο μέγεθος των σωματιδίων**

Η ανάλυση διασποράς έδειξε ότι η ποσότητα του ψεκαζόμενου συνδετικού υλικού έχει στατιστικά σημαντική επίδραση στο μέγεθος των σωματιδίων. Στο διάγραμμα μεταβολής της αποκρίσεως (Γράφημα Γ.2.3.) φαίνεται ότι η αύξηση της ποσότητας του ψεκαζόμενου συνδετικού υλικού προκαλεί αύξηση του μεγέθους των σφαιριδίων. Το φαινόμενο αυτό είναι απολύτως λογικό καθώς το συνδετικό μείγμα οδηγεί στη συνένωση των σωματιδίων προς μεγαλύτερα σφαιρίδια όπως περιγράφεται και στο Κεφάλαιο Α.1.2.

► **Επίδραση της αναλογίας του όξινου ανθρακικού νατρίου προς το κιτρικό οξύ στο μέγεθος των σφαιριδίων**

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ανάλυσης διασποράς (ANOVA) η αναλογία μεταξύ των συστατικών του αναβράζοντος μείγματος δεν έχει στατιστικά σημαντική επίδραση στην απόκριση όμως, όπως φαίνεται στο διάγραμμα μεταβολής της αποκρίσεως (Γράφημα Γ.2.3.) η αύξηση της αναλογίας προκαλεί μείωση της μέσης γεωμετρικής διαμέτρου. Το αποτέλεσμα αυτό πιθανώς να οφείλεται στη μεταβολή της έντασης της αναβράζουσας αντίδρασης η οποία όπως έχει ήδη αναφερθεί (Κεφάλαιο Α.1.3.) επηρεάζεται από την αναλογία των δικαρβονικών προς τα κιτρικά ιόντα και στη παρεμπόδιση της συνένωσης των σωματιδίων που αυτή προκαλεί με αποτέλεσμα τη μείωση του μεγέθους των τελικών σφαιριδίων.

► **Αλληλεπίδραση της αναλογίας του αναβράζοντος μείγματος προς τη μικροκρυσταλλική κυτταρίνη με την ποσότητα του συνδετικού υλικού στο μέγεθος των σωματιδίων**

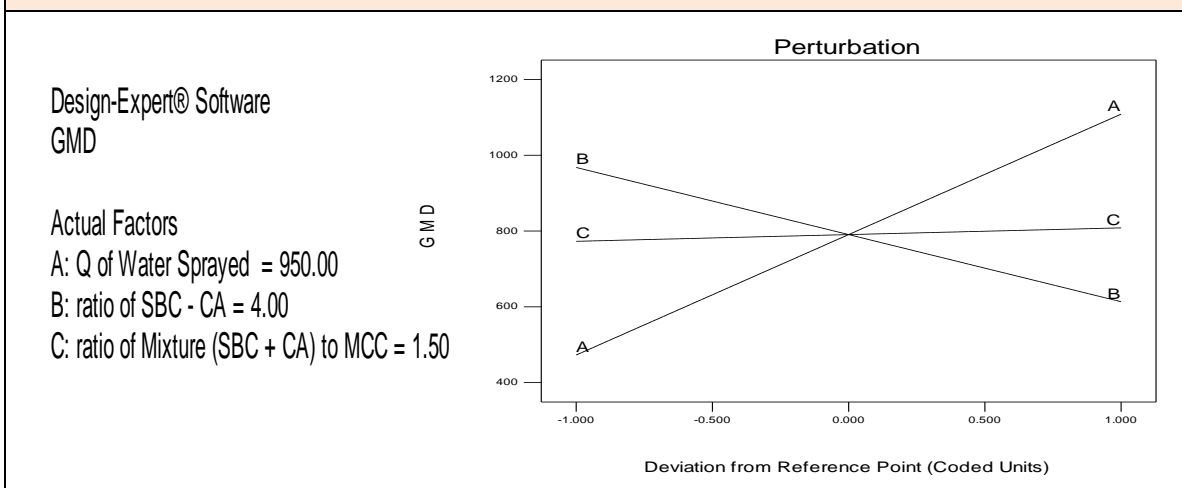
Η αλληλεπίδραση μεταξύ της ποσότητας του ψεκαζόμενου ύδατος και της ποσότητας του αναβράζοντος μείγματος δεν εμφανίζει στατιστικά σημαντική επίδραση ($p=0.0544 > 0.05$) στην μέση γεωμετρική διάμετρο (GMD). Καθώς όμως η

Γ.2.1. Αποτελέσματα Πειραματικού Σχεδιασμού για τα Χαρακτηριστικά Ποιότητας των Σφαιριδίων - Συμπεράσματα

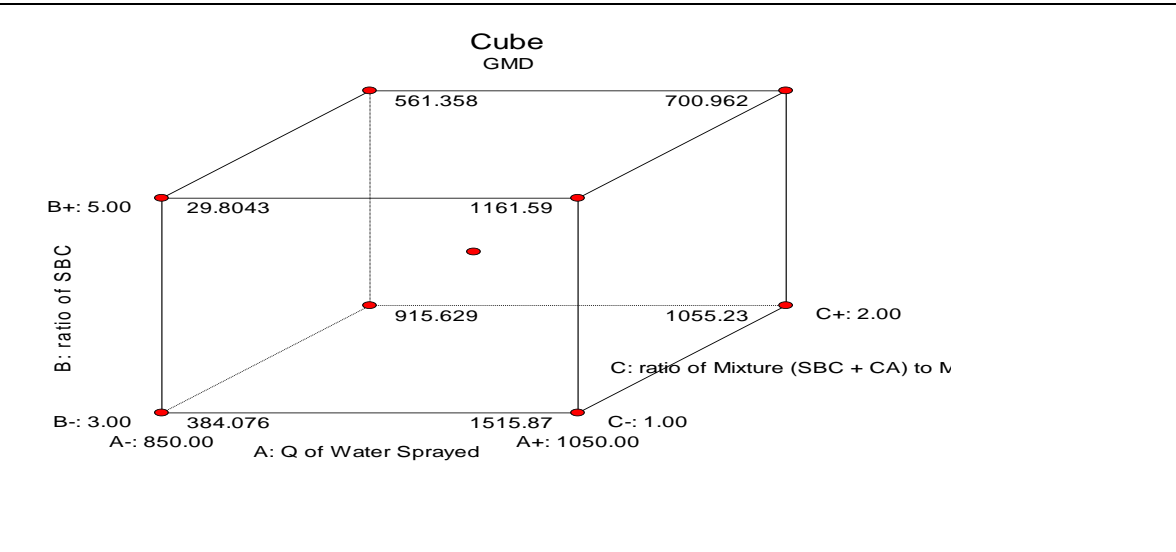
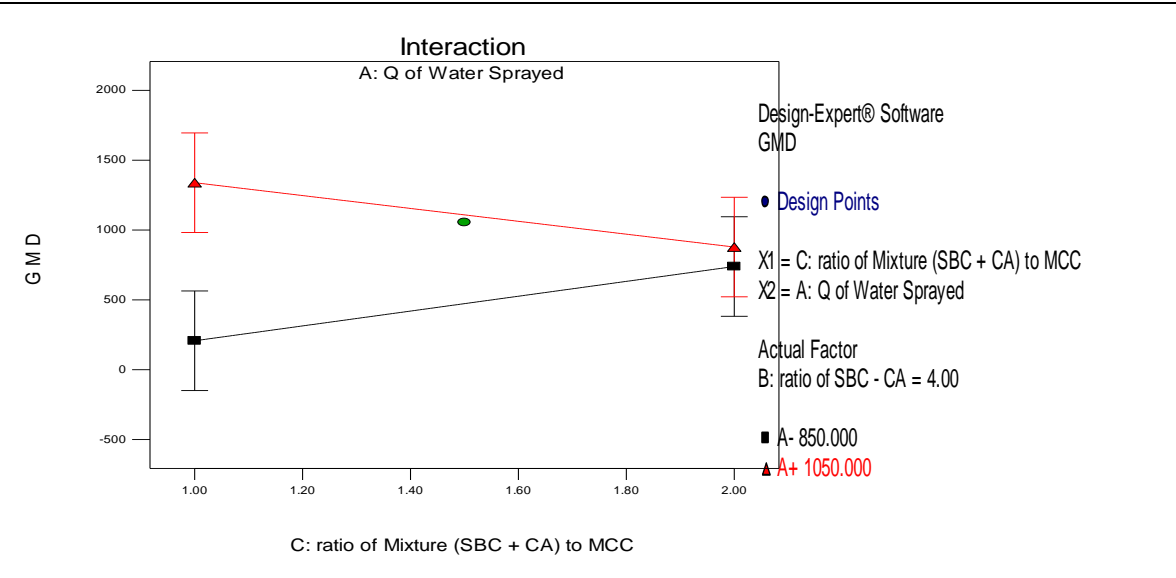
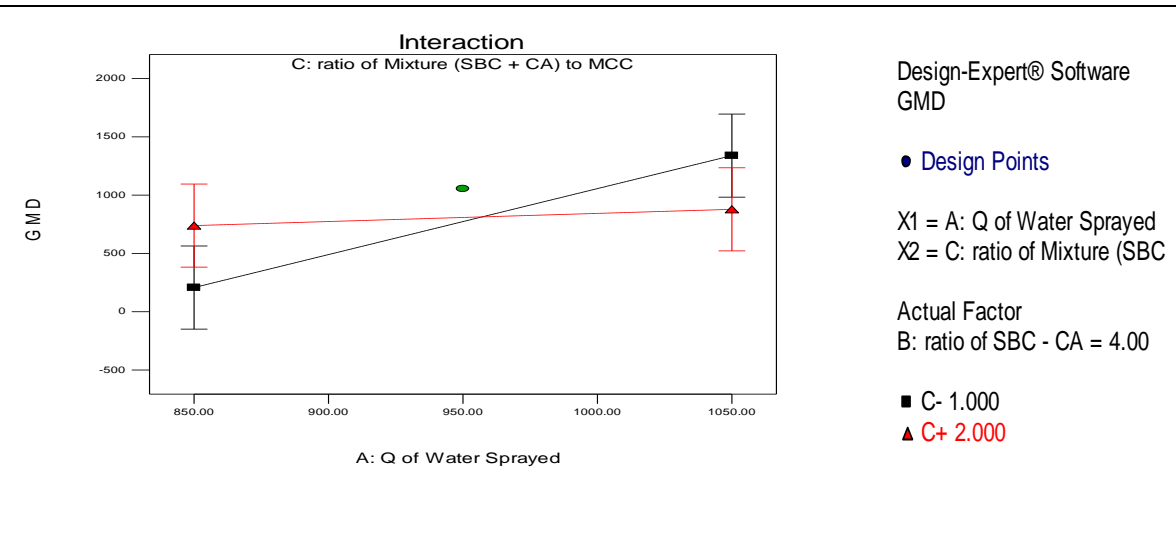
τιμή p για το συγκεκριμένο παράγοντα είναι μικρότερη του 0,1 κρίθηκε σημαντικό να ερμηνευτεί η αλληλεπίδραση αυτή στην απόκριση. **Συγκεκριμένα,**

- Στο **υψηλό επίπεδο της ποσότητας του αναβράζοντος μείγματος** (Γράφημα Γ.2.4.) στη συνταγή η επίδραση της ποσότητας του συνδετικού υλικού είναι πολύ μικρότερη από ότι όταν αυτό βρίσκεται στο χαμηλό επίπεδο. Αυτό πιθανότατα συμβαίνει λόγω της αύξησης της έντασης της αναβράζουσας αντίδρασης όταν στη συνταγή περιέχεται μεγαλύτερη ποσότητα αναβράζοντος μείγματος και επομένως εντονότερη παρεμπόδιση της συνένωσης των σωματιδίων.
- Το φαινόμενο του **περιορισμού της αύξησης του μεγέθους των σωματιδίων** όταν αυξάνεται η περιεκτικότητα σε αναβράζον μείγμα, γίνεται ξεκάθαρο και με τη βοήθεια του κυβικού γραφήματος (Γράφημα Γ.2.4.) στο οποίο φαίνεται ότι στο υψηλό επίπεδο του αναβράζοντος μείγματος η αύξηση της ποσότητας του ψεκαζόμενου συνδετικού υλικού προκαλεί μία αύξηση της μέσης γεωμετρικής διαμέτρου της τάξεως των 140 μm ενώ, η αντίστοιχη μεταβολή στα χαμηλό επίπεδο του αναβράζοντος μείγματος είναι 1132mm.
- Η αλληλεπίδραση αυτή θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για τη βελτίωση της σφαιρικότητας των σφαιριδίων με ταυτόχρονο έλεγχο της αύξησης του μεγέθους αυτών. Συγκεκριμένα, με τον ψεκασμό μεγαλύτερης ποσότητας ύδατος αυξάνεται η πλαστικότητα του μείγματος και επομένως η σφαιρικότητα των παραγόμενων σφαιριδίων. Χωρίς όμως τη παρουσία του αναβράζοντος μείγματος, αυτό θα έχει ως αποτέλεσμα τη δραματική αύξηση του μεγέθους αυτών.

Γράφημα Γ.2.3. Διάγραμμα Μεταβολής της Απόκρισης (perturbation plot) για την απόκριση GMD



Γράφημα Γ.2.4. Γραφήματα αλληλεπίδρασης (interaction plot) και Κύβου (Cube plot) για την απόκριση GMD



Γ.2.1.2. Γεωμετρική Τυπική Απόκλιση (GSD)

Με την εφαρμογή της Ανάλυσης Διασποράς (ANOVA) πραγματοποιήθηκε στατιστικός έλεγχος για την αξιολόγηση της επίδρασης των παραγόντων στη Γεωμετρική Τυπική Απόκλιση (GSD).

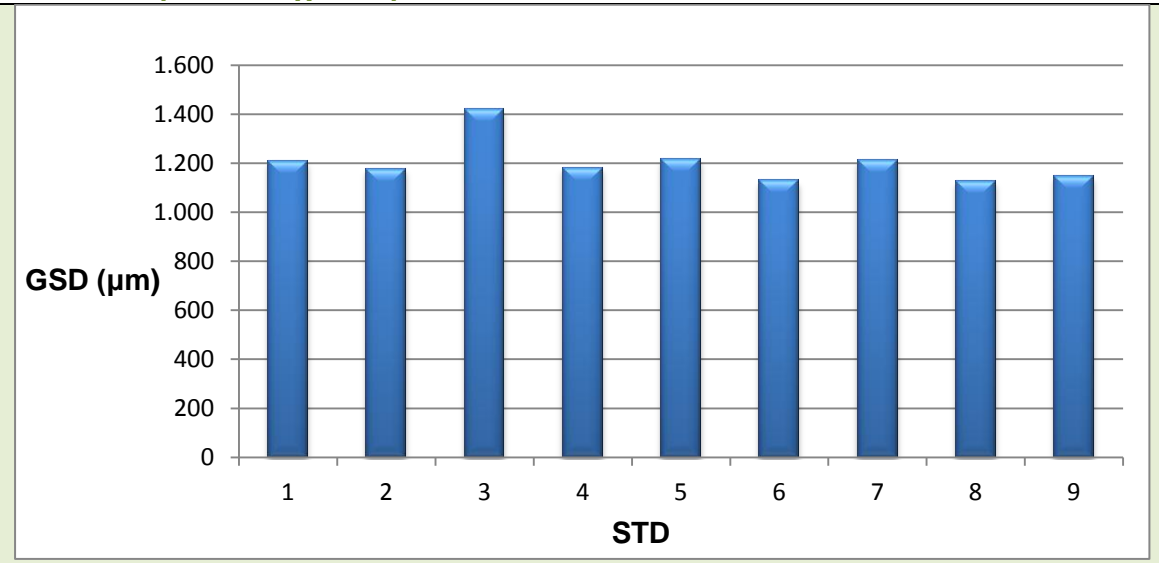
Όπως φαίνεται και στον Πίνακα Γ.2.5. η αύξηση της ποσότητας του ψεκαζόμενου ύδατος παρουσιάζει αρνητική επίδραση στη Γεωμετρική Τυπική Απόκλιση κάτι το οποίο έρχεται σε αντίθεση με την μέχρι τώρα βιβλιογραφία (Korakianiti et al. 2000, Paterakis et al. 2002) για τη διεργασία της άμεσης σφαιροποίησης σε ρευστή κλίνη με ρότορα. Η διαφορά αυτή πιθανότατα οφείλεται στην αναβράζουσα αντίδραση η οποία συμβαίνει κατά τη διεργασία παραγωγής και η οποία μεταβάλλει της συνθήκες εντός του θαλάμου του προϊόντος. Η αύξηση της αναλογίας του όξινου ανθρακικού νατρίου προς το κιτρικό οξύ και του αναβράζοντος μείγματος προς τη μικροκρυσταλλική κυτταρίνη επιδρά θετικά στη Γεωμετρική Τυπική Απόκλιση.

Δε διαπιστώθηκε ότι κάποιος από τους παράγοντες του σχεδιασμού εμφανίζει στατιστικά σημαντική επίδραση στην απόκριση. Το γεγονός αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι οι τιμές που εμφάνισε η GSD (Πίνακες Γ.2.2. και Γράφημα Γ.2.5.) στα πειράματα του πειραματικού σχεδιασμού κυμάνθηκαν σε παρόμοια επίπεδα. Συγκεκριμένα, η τυπική απόκλιση των τιμών αυτών ήταν της τάξεως του 0,066.

Επίσης, η εμφάνιση αρνητικής τιμής στο Predicted R-Squared (- 3,77) υποδηλώνει ότι η μέση τιμή μπορεί να προβλέψει με μεγαλύτερη ακρίβεια την απόκριση από ότι το μοντέλο. Δεν ήταν λοιπόν δυνατή η εξαγωγή κάποιου μοντέλου για τη γεωμετρική τυπική απόκλιση.

Πίνακας Γ.2.5. Κύριες Επιδράσεις και Αλληλεπιδράσεις των Παραγόντων στη Γεωμετρική Τυπική Απόκλιση		
Παράγοντας	Κύρια Επίδραση ή Αλληλεπίδραση (Correlation coefficient)	p-value Prob > F
A-Ποσότητα ψεκαζόμενου ύδατος	-0,055	0,1404
B-Αναλογία όξινου ανθρακικού νατρίου προς κιτρικό οξύ	0,026	0,3733
C-Αναλογία Αναβράζοντος μείγματος προς μικροκρυσταλλική κυτταρίνη	0,038	0,2432
AB	-0,026	0,3773
AC	-0,012	0,6614
BC	0,028	0,3534

Γράφημα Γ.2.5. Γράφημα Απεικόνισης Γεωμετρικής Τυπικής Απόκλισης (GSD) των Συνταγών του Σχεδιασμού

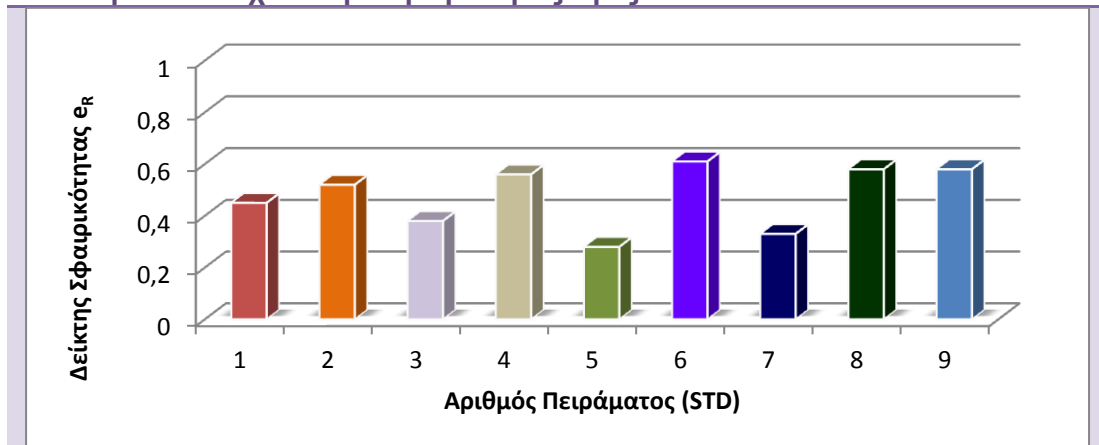


Γ.2.1.3. Δείκτης σφαιρικότητας e_R

Για την αξιολόγηση της σφαιρικότητας των σφαιριδίων επιλέχθηκε η χρήση του δείκτη σφαιρικότητας e_R (η λογική της επιλογής αναφέρεται στο Κεφάλαιο Β.3.5.). Η τιμή του υπολογίστηκε με χρήση των τιμών της ισοδύναμης διαμέτρου, του μήκους και του πλάτους των σφαιριδίων οι οποίες βρέθηκαν με τη βοήθεια του συστήματος ανάλυσης εικόνων Leica QWin.

Στο Γράφημα Γ.2.6. παρουσιάζεται η κατανομή των τιμών του δείκτη σφαιρικότητας για το σύνολο των συνταγών του πειραματικού σχεδιασμού. Άμεσα παρατηρείται ότι οι μεταβολές στα επίπεδα των παραγόντων του πειραματικού σχεδιασμού προκαλούν μεταβλητότητα στις τιμές του δείκτη σφαιρικότητας με μικρότερη την τιμή 0.28 (STD 5) και μεγαλύτερη την τιμή 0.61 (STD 6).

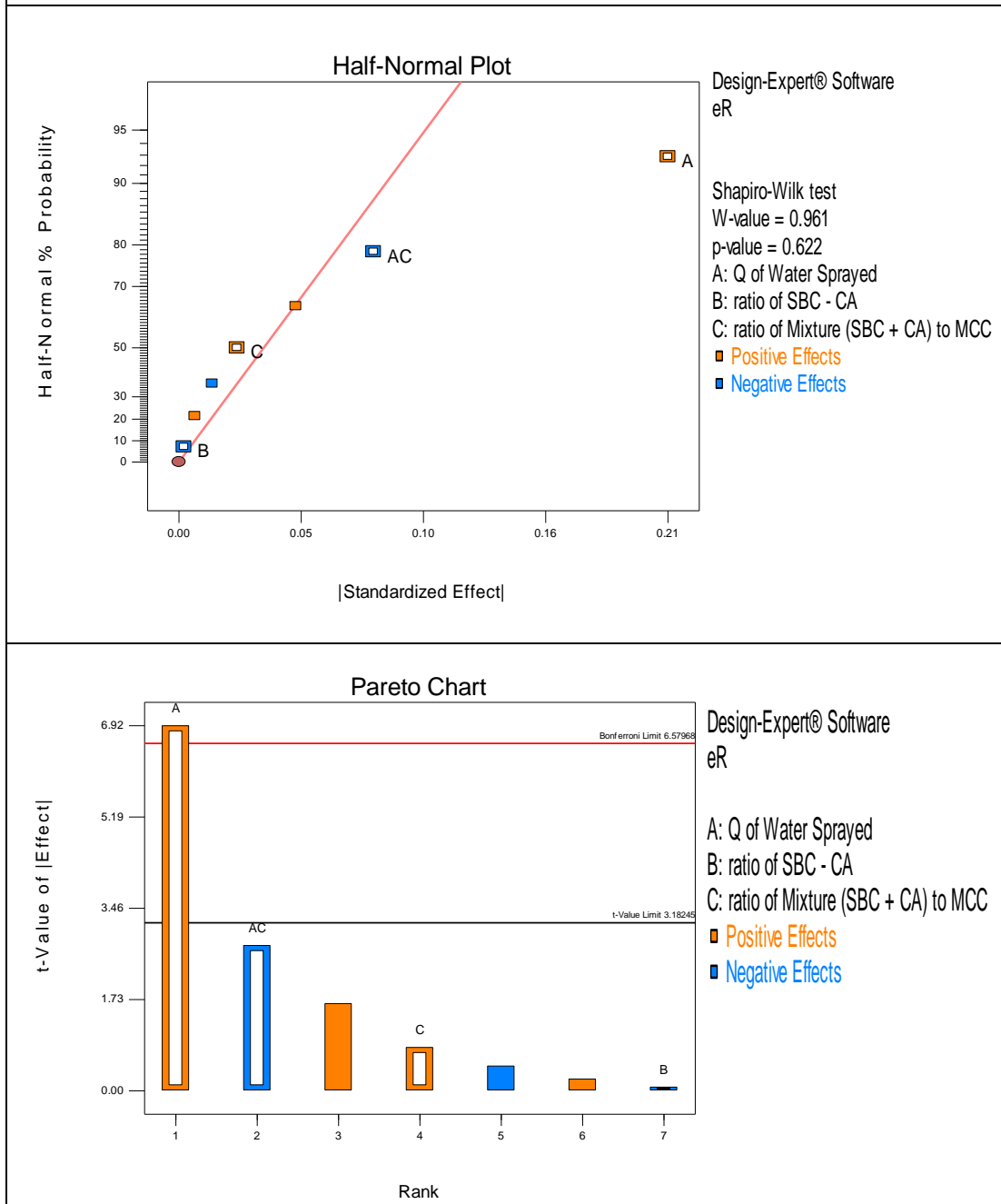
Γράφημα Γ.2.6. Γράφημα Απεικόνισης Δείκτη Σφαιρικότητας e_R των συνταγών του σχεδιασμού με βάση τις τιμές του Πίνακα Γ.1.



Γ.2.1. Αποτελέσματα Πειραματικού Σχεδιασμού για τα Χαρακτηριστικά Ποιότητας των Σφαιριδίων - Συμπεράσματα

Στη συνέχεια με χρήση των διαγραμμάτων Half normal probability και Pareto πραγματοποιήθηκε η επιλογή του καταλληλότερου μοντέλου για τη συγκεκριμένη απόκριση. Τα γραφήματα αυτά παρουσιάζονται στο Γράφημα Γ.2.7.

Γράφημα Γ.2.7. Half normal probability plot και Pareto chart για το Δείκτη Σφαιρικότητας e_R



Ακολούθως, πραγματοποιήθηκε Ανάλυση Διασποράς (ANOVA) για την εκτίμηση της επίδρασης των παραγόντων και των αλληλεπιδράσεων τους στο δείκτη σφαιρικότητας e_R με χρήση του λογισμικού Design Expert® 8.0.0. Ως επίπεδο

Γ.2.1. Αποτελέσματα Πειραματικού Σχεδιασμού για τα Χαρακτηριστικά Ποιότητας των Σφαιριδίων - Συμπεράσματα

εμπιστοσύνης ορίστηκε το 95% ($\alpha = 0.05$). Τα αποτελέσματα της ANOVA παρουσιάζονται στον Πίνακα Γ.2.9

Πίνακας Γ.2.9. Πίνακας ANOVA για την απόκριση Δείκτης Σφαιρικότητας e_R σύμφωνα με τα αποτελέσματα που καταγράφονται στον Πίνακα Γ.2.1.						
Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	0,1006	3	0,0335	9,424	0,0168	Σημαντικό
A-Q of Water Sprayed	0,0858	1	0,0858	24,11	0,0044	Σημαντικός Παράγοντας
C-ratio of Mixture (SBC + CA) to MCC	0,0012	1	0,0012	0,3408	0,5847	
AC	0,0136	1	0,0136	3,821	0,1080	
Residual	0,0178	5	0,0036			
Cor Total	0,1183	8	Adequate Precision		7,281	

Προκύπτει ότι το επιλεγμένο μοντέλο είναι σημαντικό σε επίπεδο εμπιστοσύνης 95% ($\alpha = 0,0168 < 0.05$) και κρίθηκε κατάλληλο για την περιγραφή του σχεδιαστικού χώρου. Επίσης, η τιμή του Adequate Precision είναι μεγαλύτερη της κρίσιμης τιμής 4 υποδηλώνοντας ικανοποιητική προσαρμογή του γραμμικού μοντέλου στα δεδομένα. Κατά την ανάλυση διασποράς εμφανίστηκε στατιστικά σημαντική καμπυλότητα (Curvature = 0,0387). Η εμφάνιση καμπυλότητας υποδεικνύει τη πιθανή ανάγκη εκτέλεσης περαιτέρω πειραμάτων.

Σύμφωνα με τον Πίνακα Γ.2.9., **στατιστικά σημαντική επίδραση** στο δείκτη σφαιρικότητας e_R εμφανίζει η **ποσότητα του συνδετικού υλικού** (A - $p_{value} = 0,0044 < 0.05$). Η εξίσωση που συνδέει την απόκριση με τους παράγοντες είναι η Γ.2.2.

Εξίσωση Γ.2.2.	$e_R = -1,732 + 0,0023 * Q \text{ of Water Sprayed} + 0,8078 * \text{Ratio of Mixture (SBC + CA) to MCC} - 0,0008 * Q \text{ of Water Sprayed} * \text{Ratio of Mixture (SBC + CA) to MCC}$
-----------------------	---

Η εξίσωση Γ.2.2. εμφανίζει **συντελεστή συσχέτισης R^2** μεταξύ των πειραματικών και των προβλεπόμενων τιμών του δείκτη σφαιρικότητας e_R ίσο με 0,8497 γεγονός που υποδηλώνει **καλή προσαρμογή του μοντέλου στα δεδομένα**. Επίσης, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ανάλυσης διασποράς οι δείκτες Predicted R-Squared (0,6657) και Adjusted R-Squared (0,7596) δεν εμφανίζουν απόσταση στις τιμές τους (διαφορά < 0.20). Το συγκεκριμένο μοντέλο λοιπόν κρίθηκε ως κατάλληλο για την περιγραφή του σχεδιαστικού χώρου.

Ακολουθώντας, με τη βοήθεια του λογισμικού Design Expert 8.0.0., κατασκευάστηκαν τα γραφήματα (Γράφημα Γ.2.8.) αλληλεπίδρασης (interaction graphs) και το κυβικό γράφημα (cube graph).

Από την ανάλυση του Σχεδιασμού και με βάση τα γραφήματα αυτά προέκυψαν τα ακόλουθα συμπεράσματα:

► **Επίδραση της ποσότητας του συνδετικού υλικού στο δείκτη σφαιρικότητας e_R**

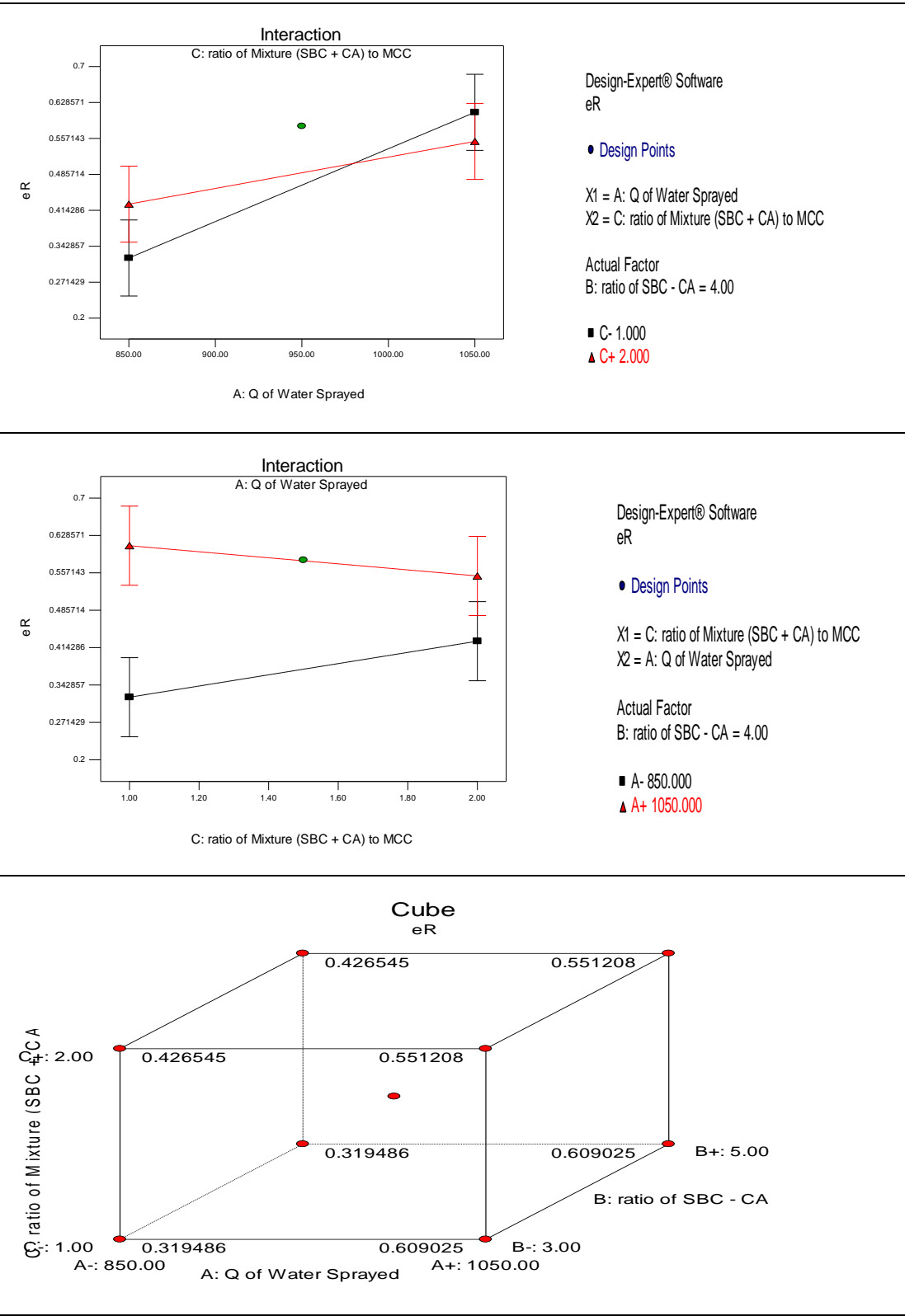
Η ανάλυση διασποράς έδειξε ότι η ποσότητα του ψεκαζόμενου συνδετικού υλικού έχει στατιστικά σημαντική επίδραση στο δείκτη σφαιρικότητας e_R . Συγκεκριμένα η αύξηση της ποσότητας του ψεκαζόμενου συνδετικού υλικού προκαλεί αύξηση της σφαιρικότητας των σφαιριδίων όπως φαίνεται και από το γράφημα του κύβου (Γράφημα Γ.2.8). Το φαινόμενο αυτό είναι απολύτως λογικό καθώς, με μεγαλύτερη ποσότητα συνδετικού υλικού, αυξάνεται η πλαστικότητα του μείγματος.

► **Αλληλεπίδραση της αναλογίας του αναβράζοντος μείγματος προς τη μικροκρυσταλλική κυτταρίνη με την ποσότητα του συνδετικού υλικού στο δείκτη σφαιρικότητας e_R**

Η αλληλεπίδραση μεταξύ της ποσότητας του ψεκαζόμενου νερού και της αναλογίας του αναβράζοντος μείγματος προς τη μικροκρυσταλλική κυτταρίνη δεν εμφανίζει στατιστικά σημαντική επίδραση στη σφαιρικότητα των σφαιριδίων. Σύμφωνα όμως με τα γραφήματα αλληλεπίδρασης (Γράφημα Γ.2.8), **όταν η περιεκτικότητα σε αναβράζον μείγμα είναι υψηλή, η επίδραση της αύξησης της ποσότητας του αναβράζοντος μείγματος είναι περιορισμένη συγκριτικά με την επίδραση την οποία εμφανίζει όταν η περιεκτικότητα σε αναβράζον μείγμα είναι χαμηλή.** Ο περιορισμός της αύξησης της σφαιρικότητας των σφαιριδίων λόγω της παρουσίας αναβράζοντος μείγματος είναι εμφανής και στο γράφημα του κύβου (Γράφημα Γ.2.8). Συγκεκριμένα, στο χαμηλό επίπεδο του αναβράζοντος μείγματος η αύξηση της ποσότητας του ψεκαζόμενου ύδατος προκαλεί αύξηση του δείκτη σφαιρικότητας της τάξεως του 0,29 ενώ, η αντίστοιχη μεταβολή στα υψηλό επίπεδο του αναβράζοντος μείγματος είναι 0,12.

Το φαινόμενο πιθανότατα συνδέεται με τη μείωση της ποσότητας της μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης στο μείγμα οπότε και τη μείωση της πλαστικότητας αυτού, αλλά και με την ένταση της αναβράζουσας αντίδρασης η οποία είναι σαφώς μεγαλύτερη όταν αυξάνει η ποσότητα του αναβράζοντος μείγματος και πιθανώς επηρεάζει αρνητικά τη σφαιρικότητα.

Γράφημα Γ.2.8 .Γραφήματα αλληλεπίδρασης (interaction plot) και Κύβου (Cube plot) για το δείκτη σφαιρικότητας e_R



**Γ.2.2. Αποτελέσματα Πειραματικού Σχεδιασμού για τη Μελέτη
% Αποδέσμευσης – Συμπεράσματα**

Στα σφαιρίδια τα οποία παράχθηκαν σύμφωνα με τις συνταγές του πειραματικού σχεδιασμού (Πίνακας Β.4.1.) πραγματοποιήθηκαν μελέτες αποδέσμευσης του δραστικού συστατικού. Οι τιμές που έλαβαν οι αποκρίσεις παρουσιάζονται στον Πίνακα Γ.2.9. Στον ίδιο Πίνακα αναφέρονται και οι τιμές των αποκρίσεων μετά την κανονικοποίηση με την ολική επιφάνεια των σφαιριδίων ανά καλάθισκο (%Release/Surface Area per Basket).

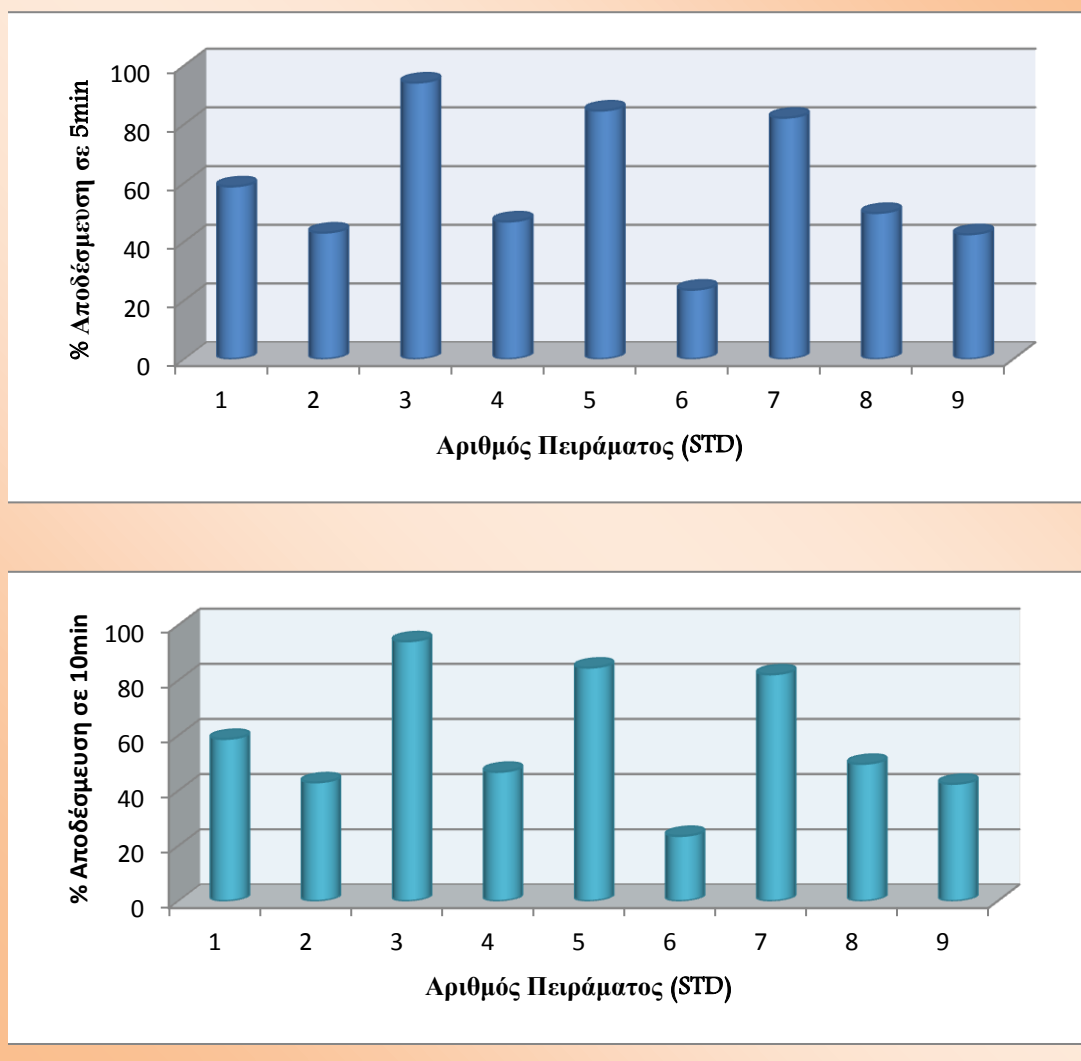
Πίνακας Γ.2.9. Αποτελέσματα Μελέτης % Αποδέσμευσης για τα πειράματα του σχεδιασμού που αναφέρονται στον Πίνακα Β.4.1.

STD	% Release in 5min	% Release in 10min	% Release in 5min / SA per Basket (%/mm ²)	% Release in 10min/ SA per Basket (%/mm ²)
1	53,66	58,75	0,0336	0,0368
2	27,54	43,01	0,0223	0,0349
3	81,37	94,14	0,0414	0,0479
4	29,24	46,81	0,0320	0,0513
5	70,13	84,59	0,0084	0,0101
6	13,57	23,57	0,0165	0,0286
7	70,41	82,16	0,0116	0,0136
8	33,79	49,71	0,0286	0,0420
9	28,62	42,46	0,0267	0,0396

Όπως φαίνεται στον Πίνακα Γ.2.9. υπάρχει μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ των τιμών της % αποδέσμευσης που παρουσίασαν τα σφαιρίδια των πειραμάτων του σχεδιασμού. Η διαφορά αυτή φαίνεται ξεκάθαρα και στον Πίνακα Γ.2.10. Στον ίδιο Πίνακα γίνεται επίσης εμφανές ότι τα σφαιρίδια τα οποία εμφάνισαν τη μεγαλύτερη %αποδέσμευση της νατριούχου Δικλοφενάκης ήταν εκείνα στα οποία ο παράγοντας Α (ποσότητα ψεκαζόμενου ύδατος) βρισκόταν στο χαμηλό του επίπεδο (STD1, STD3, STD5. STD7). Επιπρόσθετα, παρατηρείται ότι από τα τέσσερα αυτά πειράματα τα σφαιρίδια τα οποία είχαν τη μεγαλύτερη % αποδέσμευση ήταν αυτά στα οποία οι παράγοντες Β (αναλογία όξινου ανθρακικού νατρίου προς κιτρικό οξύ) και Γ (αναλογία αναβράζοντος μίγματος προς μικροκρυσταλλική κυτταρίνη) βρίσκονταν στο υψηλό τους επίπεδο. Τέλος, τα σφαιρίδια που παρουσίασαν τη

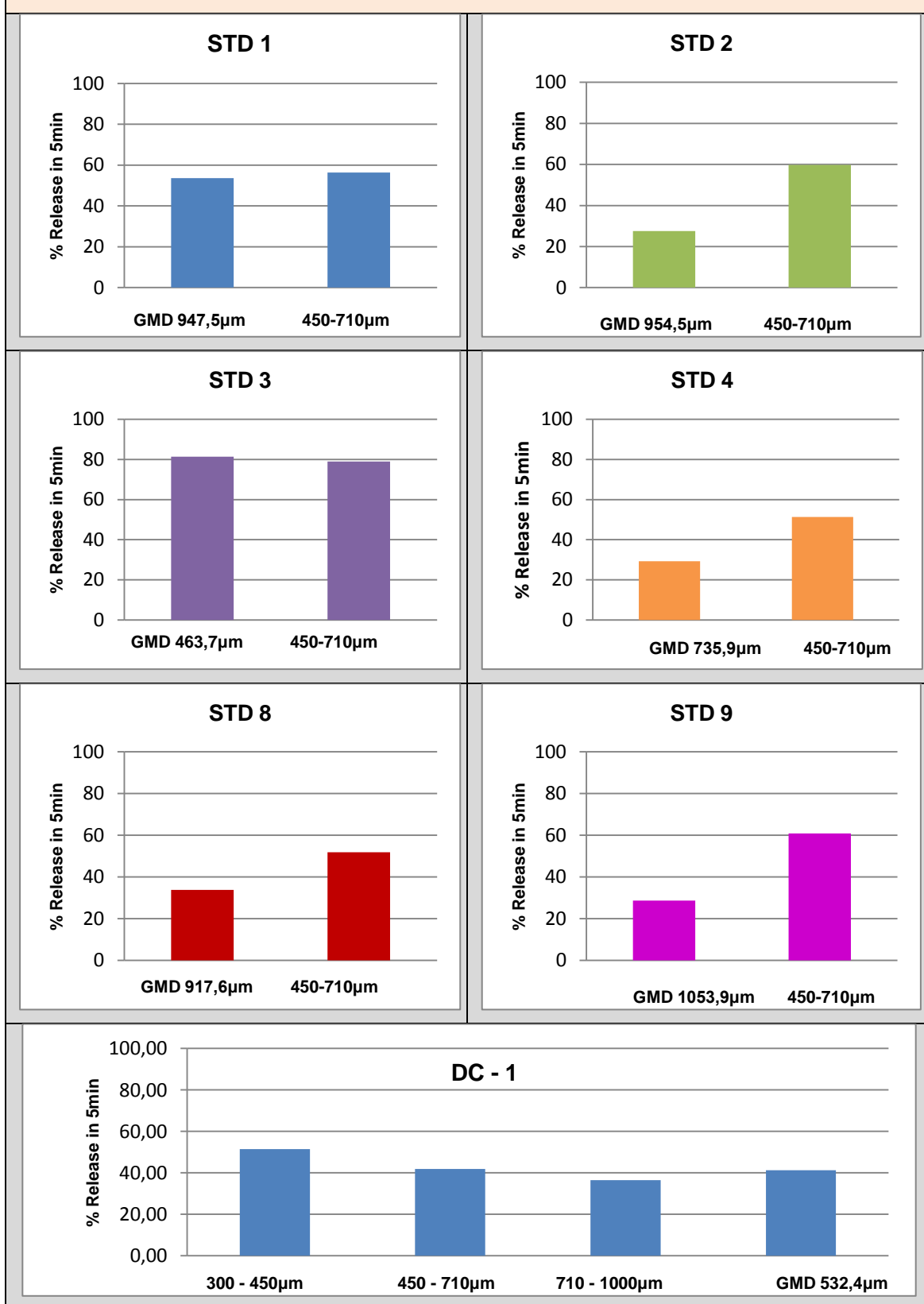
μικρότερη %αποδέσμευση ήταν αυτά στα οποία ο παράγοντας Α ήταν στο υψηλό του επίπεδο και οι παράγοντες Β και Γ στο χαμηλό τους (STD6).

Πίνακας Γ.2.10. Γράφημα % Αποδέσμευσης σε 5min και 10min για τα πειράματα του σχεδιασμού που αναφέρονται στον Πίνακα Β.4.1.



Όπως έχει ήδη αναφερθεί (Κεφάλαιο Α.1.2.7), η αποδέσμευση της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από το μέγεθος των σφαιριδίων. Για το λόγο αυτό πραγματοποιήθηκε μελέτη της %αποδέσμευσης σε δείγματα όσων παρτίδων ήταν δυνατή η εύρεση σφαιριδίων σε κοινό κλάσμα μεγέθους (450-710 μ m) (Πίνακας Γ.2.11). Άμεσα φαίνεται η επίδραση του μεγέθους των σφαιριδίων στην % αποδέσμευση καθώς παρατηρείται αύξηση αυτής στις συνταγές στις οποίες το κλάσμα μεγέθους που επιλέχθηκε βρίσκεται στο κατώτατο όριο της κατανομής μεγέθους τους (STD 1, STD 2, STD 4, STD 8, STD 9). Αντίθετα, στο πείραμα STD 3 η γεωμετρική διάμετρος των σφαιριδίων βρίσκεται εντός των ορίων του δείγματος και η μεταβλητότητα στην % αποδέσμευση που εμφανίζεται είναι ελάχιστη.

Πίνακας Γ.2.11. Συγκριτικό Γράφημα % Αποδέσμευσης στα 5min για τα πειράματα του σχεδιασμού που αναφέρονται στον Πίνακα Β.4.1. και της Συνταγής χωρίς το αναβράζον μείγμα (DC-1) και των δειγμάτων τους σε εύρος μεγέθους 450-710 μ m



Επίσης, πραγματοποιήθηκε μελέτη της % Αποδέσμευσης της παρτίδας στην οποία δεν περιεχόταν αναβράζον μείγμα σε διάφορα κλάσματα μεγέθους (Πίνακας Γ.2.11.). Άμεσα φαίνεται η επίδραση του μεγέθους των σφαιριδίων στην % αποδέσμευση αν και όπως παρατηρείται η μεταβλητότητα μεταξύ του δείγματος με εύρος μεγέθους 710-1000 μ m και του δείγματος από την παρτίδα, είναι ελάχιστη σε αντίθεση με τα σφαιρίδια των πειραμάτων του σχεδιασμού. Το φαινόμενο αυτό της επίδρασης του μεγέθους των σωματιδίων στην αποδέσμευση της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία (Wesdyk et al., 1990). Καθώς λοιπόν ήταν σημαντικό να είναι δυνατή η διάκριση εάν οι διαφορές στην % αποδέσμευση μεταξύ των διαφορετικών πειραμάτων του σχεδιασμού οφείλονται μόνο στη διαφορά της επιφάνειας τους, αποφασίστηκε η κανονικοποίηση της % αποδέσμευσης με τη συνολική επιφάνεια των σφαιριδίων ανά καλαθίσκο.

Γ.2.2.1. % Αποδέσμευση της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας σε 5min

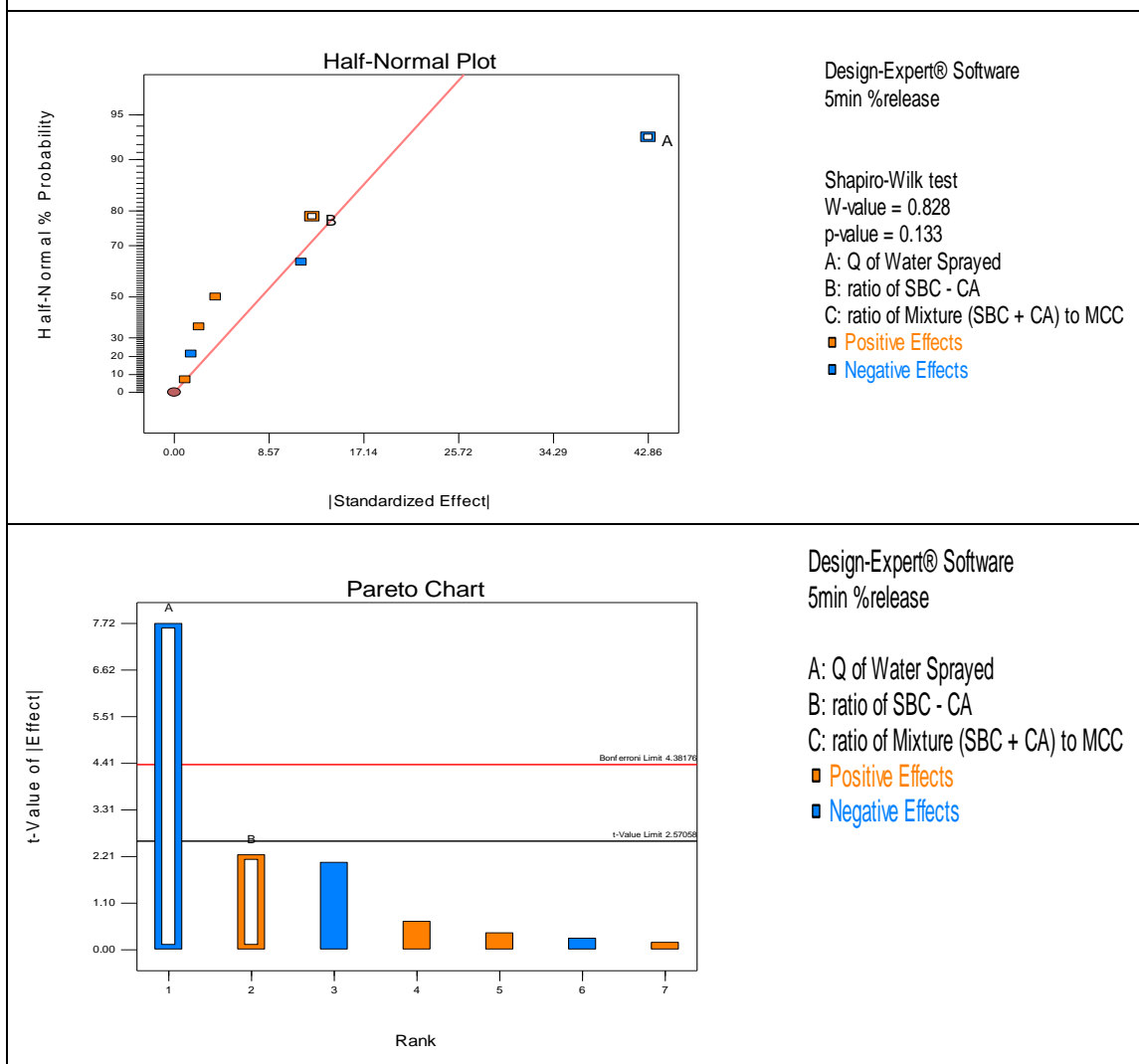
Για την απόκριση % Αποδέσμευση της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας σε 5min (οι τιμές της παρουσιάζονται στον Πίνακα Γ.2.9.) παρασκευάστηκαν τα διαγράμματα Half normal probability και Pareto για την επιλογή του καταλληλότερου μοντέλου. Τα γραφήματα αυτά παρουσιάζονται στην Γράφημα Γ.2.9.

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε Ανάλυση Διασποράς (ANOVA) (Πίνακας Γ.2.12) για την εκτίμηση της επίδρασης των παραγόντων και των αλληλεπιδράσεων τους στην %Αποδέσμευση σε 5min. Ως επίπεδο εμπιστοσύνης ορίστηκε το 95% ($\alpha = 0.05$).

Προκύπτει ότι το επιλεγμένο μοντέλο είναι σημαντικό σε επίπεδο σημαντικότητας 95% ($\alpha = 0.0025 < 0.05$) οπότε κρίθηκε κατάλληλο για την περιγραφή του σχεδιαστικού χώρου. Επίσης, η τιμή του Adequate Precision είναι μεγαλύτερη της κρίσιμης τιμής 4 υποδηλώνοντας ικανοποιητική προσαρμογή του γραμμικού μοντέλου στα δεδομένα.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της Ανάλυσης Διασποράς, στατιστικά σημαντική επίδραση στην απόκριση εμφανίζει η ποσότητα του συνδετικού υλικού ($A - p_{\text{value}} = 0.0010 < 0.05$). Το αποτέλεσμα είναι λογικό καθώς η μεταβολή της ποσότητας του ψεκαζόμενου ύδατος έχει άμεση επίδραση στο μέγεθος των παραγόμενων σφαιριδίων. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτά η ποσότητα του αναβράζοντος μείγματος στη συνταγή φαίνεται να μην επηρεάζει καθόλου την απόκριση.

Γράφημα Γ.2.9. Half normal probability plot και Pareto chart για την απόκριση % Αποδέσμευση της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας σε 5min



Πίνακας Γ.2.12. Πίνακας ANOVA για την απόκριση % Αποδέσμευση της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας σε 5min σύμφωνα με τα αποτελέσματα που καταγράφονται στον Πίνακα Γ.2.9.

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	3985	2	1993	19,16	0,0025	Σημαντικό
A-Q of Water Sprayed	3674	1	3674	35,33	0,0010	Σημαντικός Παράγοντας
B-ratio of SBC - CA	311,4	1	311,4	3,00	0,1342	
Residual	623,9	6	104,0			
Cor Total	4609	8	Adequate Precision		9,40	

Η εξίσωση που συνδέει την απόκριση με τους παράγοντες είναι η Γ.2.3. Η εξίσωση Γ.2.3. εμφανίζει συντελεστή συσχέτισης r^2 μεταξύ των πειραματικών και των προβλεπόμενων τιμών της απόκρισης ίσο με 0.8646. Επίσης, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ανάλυσης διασποράς οι δείκτες Predicted R-Squared (0.7405) και Adjusted R-Squared (0.8195) δεν εμφάνισαν τιμές τους διαφορά μεγαλύτερη από 0,20.

Εξίσωση Γ.2.3.	%Release in 5min = +224 - 0.214 * Q of Water Sprayed +6.24 * Ratio of SBC - CA
-----------------------	---

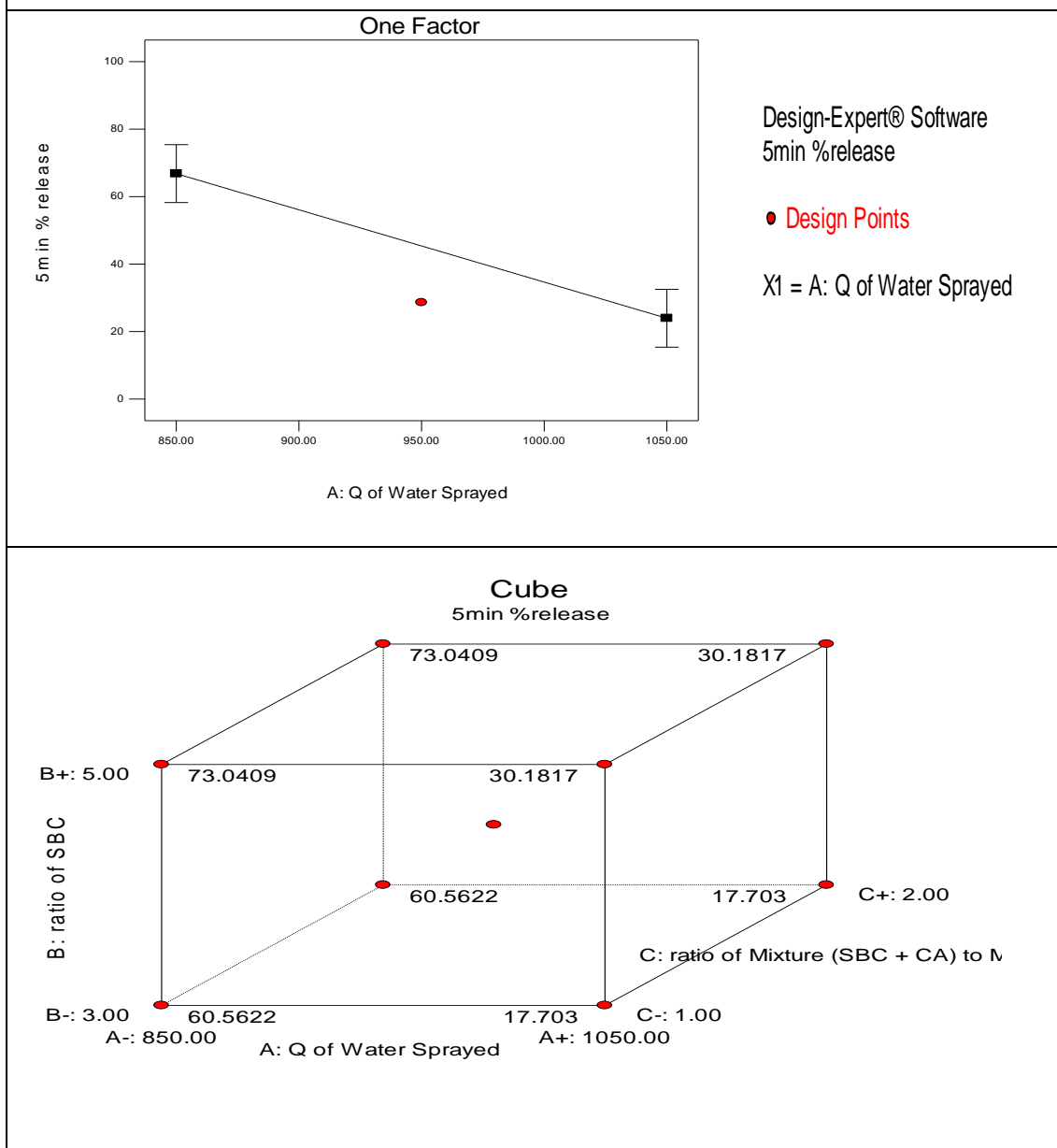
Στη συνέχεια, κατασκευάστηκαν το διάγραμμα ενός παράγοντα τη φορά (one factor graph) και το κυβικό γράφημα (cube graph).

Από την ανάλυση του Σχεδιασμού προέκυψε ότι μόνο η ποσότητα του ψεκαζόμενου ύδατος έχει στατιστικά σημαντική επίδραση στη συγκεκριμένη απόκριση.

► Επίδραση της ποσότητας του συνδετικού υλικού στην % Αποδέσμευση της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας στα 5min

Η αύξηση της ποσότητας του συνδετικού υλικού προκαλεί μείωση της % Αποδέσμευσης στα 5min όπως φαίνεται και στο διάγραμμα ενός παράγοντα της φορά (one factor graph) (Γράφημα Γ.2.10.). Στο ίδιο συμπέρασμα οδηγεί και το γράφημα του κύβου στο οποίο παρατηρείται ότι η μείωση της %αποδέσμευσης σε 5min της νατριούχου Δικλοφενάκης όταν ο παράγοντας A βρίσκεται στο υψηλό του επίπεδο σε σχέση με το χαμηλό, είναι της τάξεως του 43%. Το αποτέλεσμα είναι λογικό καθώς η αύξηση της ποσότητας του ύδατος προκαλεί την αύξηση του μεγέθους των σφαιριδίων όπως αναφέρεται και στο Κεφάλαιο Γ.2.1. Επίσης, πιθανότατα ολοκληρώνεται η αναβράζουσα αντίδραση κατά τη διάρκεια της διεργασίας και η περίσσεια του αναβράζοντος μείγματος δεν επαρκεί για να προκαλέσει μεταβολή στην % Αποδέσμευση της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας.

Γράφημα Γ.2.10. Γραφήματα Ενός Παράγοντα (one factor plot) και Κύβου (Cube plot) για την απόκριση % Αποδέσμευση σε 5min



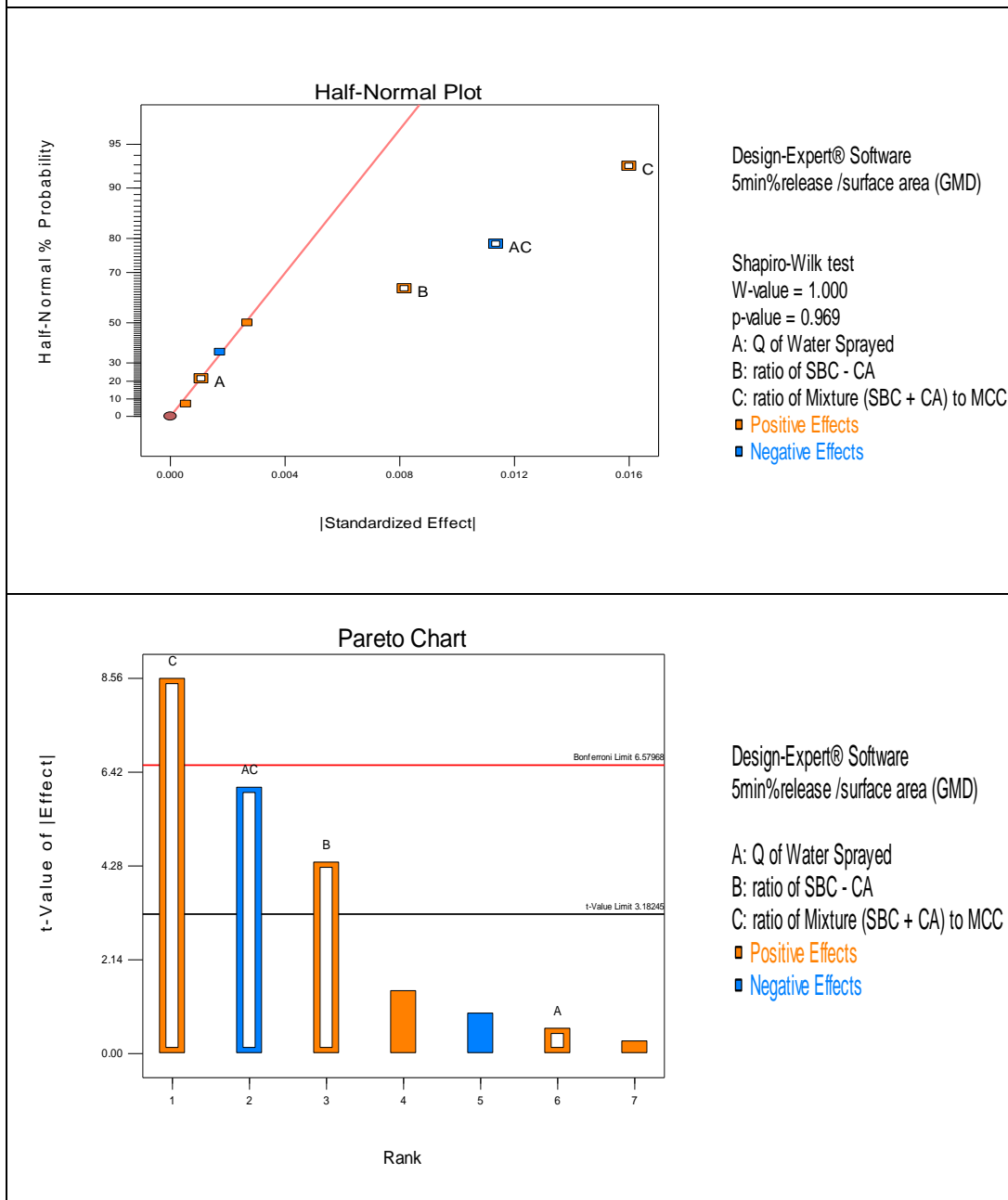
Παρόλο που το συγκεκριμένο μοντέλο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να περιγράψει τη σημαντική επίδραση της ποσότητας του ψεκαζόμενου νερού στην απόκριση, πιθανώς δεν αφήνει να φανούν οι επιδράσεις που έχουν στην απόκριση οι άλλοι παράγοντες του σχεδιασμού και οι αλληλεπιδράσεις καθώς αναμενόμενο θα ήταν η παρουσία περίσσειας αναβράζοντος μείγματος στα σφαιρίδια να επηρεάζει την %αποδέσμευση της νατριούχου Δικλοφενάκης.

Για το λόγο αυτό επιλέχθηκε να πραγματοποιηθεί κανονικοποίηση της απόκρισης (Πίνακας Γ.2.9.) με διαίρεση της % αποδέσμευσης με την ολική επιφάνεια των σφαιριδίων που βρίσκονταν σε κάθε καλαθίσκο όπως αυτή υπολογίστηκε με χρήση της μέσης επιφάνειας ανά σφαιρίδιο (Πίνακας Β.5.4.).

Γ.2.2.2. % Αποδέσμευση της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας σε 5min / Ολική Επιφάνεια Σφαιριδίων ανά καλαθίσκο

Με χρήση του λογισμικού Design Expert 8.0.0 παρασκευάστηκαν τα διαγράμματα Half normal probability και Pareto για την απόκριση % Αποδέσμευση της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας σε 5min / Ολική Επιφάνεια Σφαιριδίων ανά Καλαθίσκο ώστε να επιλεγθεί το καταλληλότερο μοντέλο. Τα γραφήματα αυτά παρουσιάζονται στο Γράφημα Γ.2.11.

Γράφημα Γ.2.11. Half normal probability plot και Pareto chart για την απόκριση % Αποδέσμευση της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας σε 5min / Ολική Επιφάνεια Σφαιριδίων ανά καλαθίσκο



Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε Ανάλυση Διασποράς (ANOVA) για την εκτίμηση της επίδρασης των παραγόντων και των αλληλεπιδράσεων τους στην %Αποδέσμευση σε 5min/Ολική Επιφάνεια Σφαιριδίων ανά καλάθισκο. Ως επίπεδο εμπιστοσύνης ορίστηκε το 95% ($\alpha = 0.05$). Τα αποτελέσματα της ANOVA παρουσιάζονται στον Πίνακα Γ.2.13.

Προκύπτει ότι το επιλεγμένο μοντέλο είναι σημαντικό σε επίπεδο σημαντικότητας 95% ($\alpha = 0.0023 < 0.05$) οπότε κρίθηκε κατάλληλο για την περιγραφή του σχεδιαστικού χώρου. Επίσης, η τιμή του Adequate Precision είναι αρκετά μεγαλύτερη της κρίσιμης τιμής 4 υποδηλώνοντας ικανοποιητική προσαρμογή του γραμμικού μοντέλου στα δεδομένα.

Πίνακας Γ.2.13. Πίνακας ANOVA για την απόκριση %Αποδέσμευση σε 5min/Ολική Επιφάνεια Σφαιριδίων ανά καλάθισκο σύμφωνα με τα αποτελέσματα που καταγράφονται στον Πίνακα Γ.2.9.

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	0,00091	4	0,00023	35,074	0.0023	Σημαντικό
A-Q of Water Sprayed	2,4E-06	1	2,4E-06	0,36197	0.5798	
B-ratio of SBC - CA	0,00013	1	0,00013	20,6547	0.0105	Σημαντικός Παράγοντας
C-ratio of Mixture (SBC + CA) to MCC	0,00052	1	0,00052	79,3106	0.0009	Σημαντικός Παράγοντας
AC	0,00026	1	0,00026	39,9687	0.0032	Σημαντική
Residual	2,6E-05	4	6,5E-06			
Cor Total	0,00094	8	Adequate Precision	18,7578		

Επίσης, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της Ανάλυσης Διασποράς (ANOVA) σημαντική επίδραση στην απόκριση ασκούν οι παράγοντες «αναλογία δικαρβονικών προ κιτρικά» (B) και η «αναλογία αναβράζοντος μείγματος προς MCC» (C) ενώ σημαντική βρέθηκε και η αλληλεπίδραση μεταξύ της ποσότητας του ψεκαζόμενου ύδατος με την ποσότητα του αναβράζοντος μείγματος (AC).

Σημαντική παρατήρηση αποτελεί το γεγονός ότι μετά την διαίρεση με την ολική επιφάνεια η επίδραση της ποσότητας του ψεκαζόμενου ύδατος στην απόκριση, δεν είναι πλέον στατιστικά σημαντική.

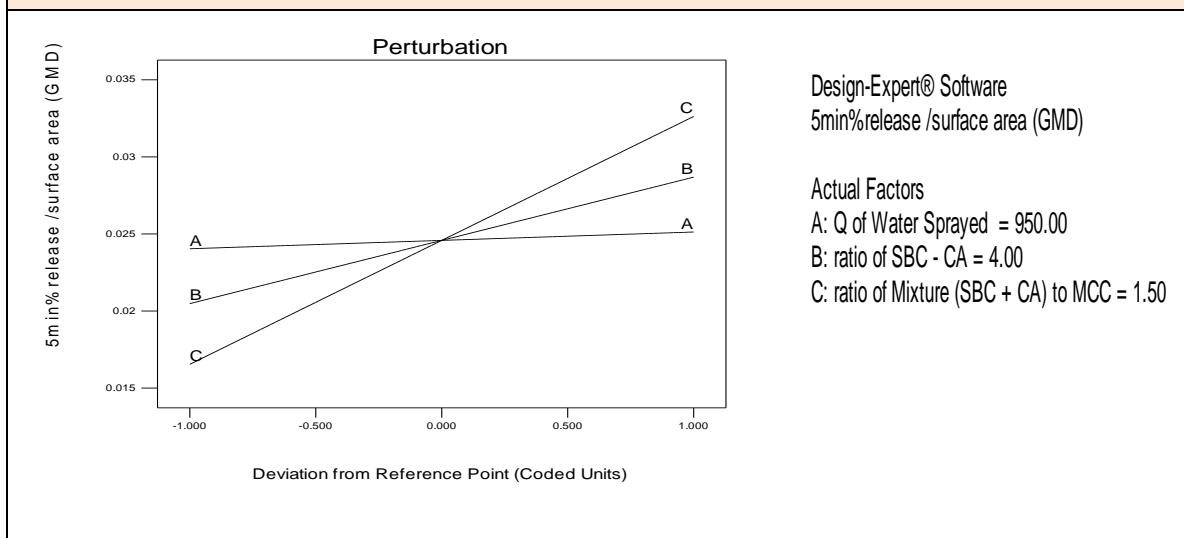
Η εξίσωση που συνδέει την απόκριση με τους παράγοντες είναι η Γ.2.4.

Εξίσωση Γ.2.4.	$5\text{min}\% \text{release} / \text{surface area per basket} = -0,184 + 1,77\text{E}-004 * Q \text{ of Water Sprayed} + 4.10\text{E}-003 * \text{ratio of SBC} - \text{CA} + 0.125 * \text{ratio of Mixture (SBC + CA) to MCC} - 1.14\text{E}-004 * Q \text{ of Water Sprayed} * \text{ratio of Mixture (SBC + CA) to MCC}$
-----------------------	---

Η εξίσωση Γ.2.4. εμφανίζει υψηλό συντελεστή συσχέτισης r^2 μεταξύ των πειραματικών και των προβλεπόμενων τιμών της απόκρισης και συγκεκριμένα της τάξεως του 0.9723. Επίσης, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ανάλυσης διασποράς οι δείκτες Predicted R-Squared και Adjusted R-Squared δεν εμφανίζουν απόσταση στις τιμές τους (διαφορά = 0.10 < 0.20), γεγονός που υποδηλώνει την απουσία ύπαρξης προβλήματος με το επιλεγθέν μοντέλο ή/και τα δεδομένα.

Στη συνέχεια, με τη βοήθεια του λογισμικού Design Expert 8.0.0., κατασκευάστηκαν το διάγραμμα μεταβολής της αποκρίσεως (perturbation plot), τα γραφήματα αλληλεπίδρασης (interaction graphs) και το κυβικό γράφημα (cube graph).

Γράφημα Γ.2.12. Διάγραμμα Μεταβολής της Απόκρισης (perturbation plot) για την %Αποδέσμευση σε 5min/Ολική Επιφάνεια Σφαιριδίων ανά καλάθισκο σύμφωνα με τα αποτελέσματα που καταγράφονται στον Πίνακα Γ.2.9.



Από την ανάλυση του Σχεδιασμού και με βάση τα γραφήματα αυτά προέκυψαν τα ακόλουθα συμπεράσματα:

► **Επίδραση της αναλογίας του όξινου ανθρακικού νατρίου προς το κιτρικό οξύ στην % Αποδέσμευση της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας σε 5min / Ολική Επιφάνεια Σφαιριδίων ανά καλαθίσκο**

Όπως φαίνεται στο διάγραμμα μεταβολής της αποκρίσεως (Γράφημα Γ.2.12.) η αύξηση της αναλογίας προκαλεί αύξηση της % Αποδέσμευσης της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας σε 5min / Ολική Επιφάνεια Σφαιριδίων ανά καλαθίσκο. Το αποτέλεσμα μπορεί να θεωρηθεί λογικό καθώς όπως έχει ήδη αναφερθεί (Κεφάλαιο Α.3.), λόγω της αύξησης της αναλογίας αυτής μεταβάλλεται η ένταση και η ολοκλήρωση της αναβράζουσας αντίδρασης κατά την διεργασία παραγωγής. Συγκεκριμένα, η μεταβολή (αύξηση) της αναλογίας αυτής των συστατικών του αναβράζοντος μείγματος οδηγεί στο να μη πραγματοποιείται πλήρης εξουδετέρωση των συστατικών αυτών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα στα σφαιρίδια να παραμένει μεγαλύτερη περίσσεια αναβράζοντος μείγματος η οποία και επιδρά θετικά στην εν λόγω απόκριση.

► **Επίδραση της αναλογίας του αναβράζοντος μείγματος προς τη μικροκρυσταλλική κυτταρίνη στην % Αποδέσμευση της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας σε 5min / Ολική Επιφάνεια Σφαιριδίων ανά καλαθίσκο**

Η αύξηση της ποσότητας του αναβράζοντος μείγματος στη συνταγή προκαλεί αύξηση της αποδέσμευσης του δραστικού συστατικού στα 5min/Ολική επιφάνεια Σφαιριδίων ανά Καλαθίσκο. Το φαινόμενο είναι λογικό καθώς η αυξημένη ποσότητα αναβράζοντος μείγματος στη συνταγή πιθανότατα έχει ως αποτέλεσμα να παραμένει μεγαλύτερη περίσσεια αυτού στα σφαιρίδια και η αναβράζουσα αντίδραση η οποία λαμβάνει χώρα κατά τη επαφή τους με το μέσο διάλυσης να αυξάνει την % Αποδέσμευση λόγω της αποσάθρωσης των σφαιριδίων που προκαλεί.

► **Αλληλεπίδρασης της αναλογίας του αναβράζοντος μείγματος προς τη μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (C) με την ποσότητα του συνδετικού υλικού (A) στην % Αποδέσμευση της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας σε 5min / Ολική Επιφάνεια Σφαιριδίων ανά καλαθίσκο**

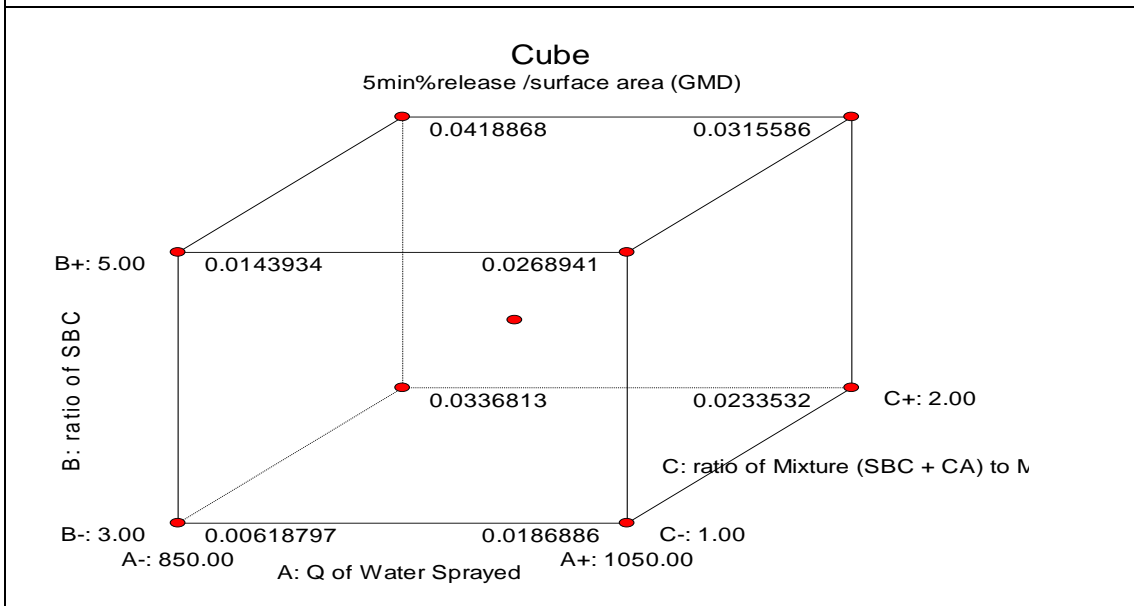
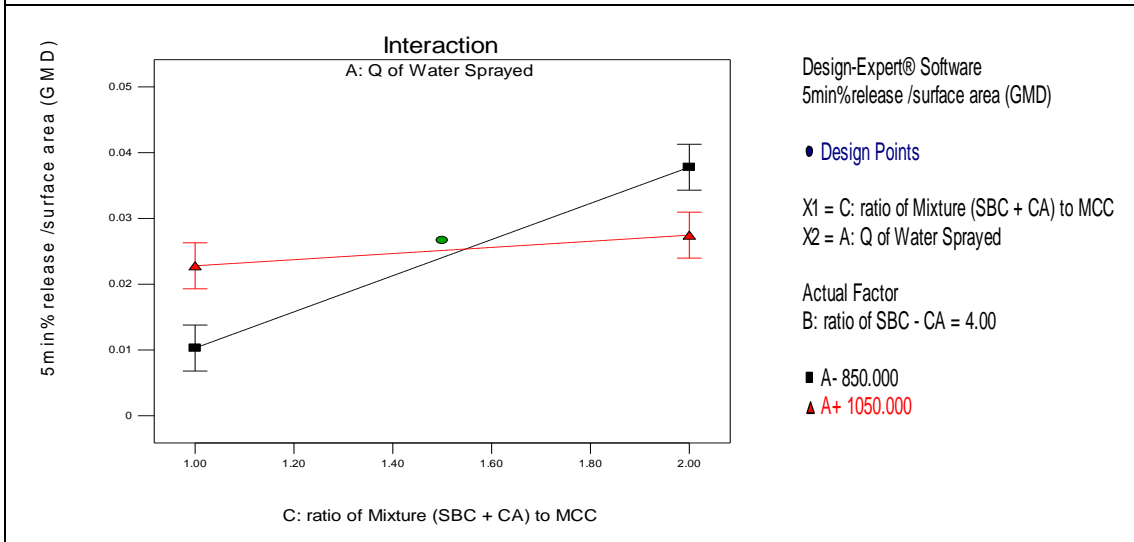
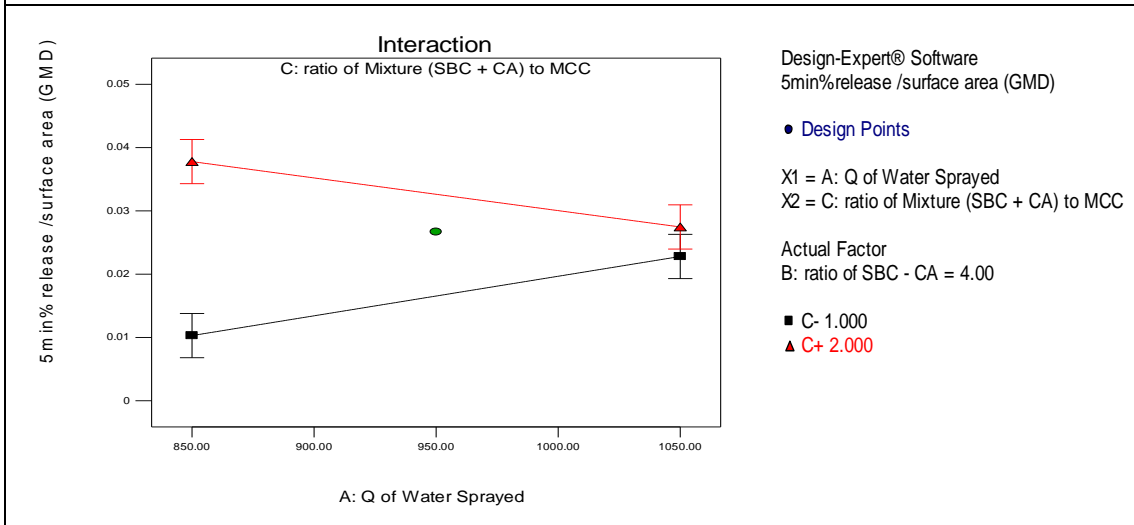
Σύμφωνα με την Ανάλυση Διασποράς, η αλληλεπίδραση μεταξύ των παραγόντων A και C είναι στατιστικά σημαντική επίδραση για την εν λόγω απόκριση. Συγκεκριμένα, στο υψηλό επίπεδο της ποσότητας του συνδετικού υλικού στη συνταγή, η επίδραση της ποσότητας του αναβράζοντος μείγματος είναι πολύ μικρότερη από ότι όταν το συνδετικό υλικό βρίσκεται στο χαμηλό επίπεδο. Το φαινόμενο είναι λογικό καθώς,

στη περίπτωση όπου υπάρχει **μικρότερη ποσότητα αναβράζοντος μείγματος**, η υψηλή ποσότητα του ύδατος είτε επαρκεί για τη πλήρη εξουδετέρωση των συστατικών του κατά τη διεργασία είτε η περίσσεια αναβράζοντος μείγματος η οποία παραμένει **πιθανώς δεν επαρκεί για να δράσει ως αποσαθρωτικός μηχανισμός**. Αντίθετα, στη περίπτωση που ο παράγων «ποσότητα αναβράζοντος μείγματος» **βρίσκεται στο υψηλό του επίπεδο** η περίσσεια η οποία παραμένει στα παραγόμενα σφαιρίδια είναι μεγαλύτερη, οπότε και ο αναβρασμός, όταν τα σφαιρίδια βρεθούν στο μέσο διάλυσης, εντονότερος.

Στο γράφημα αλληλεπίδρασης (Γράφημα Γ.2.13.) παρατηρείται ότι η **αύξηση της ποσότητας του συνδετικού υλικού** όταν το αναβράζον μείγμα βρίσκεται σε μικρή ποσότητα προκαλεί την αύξηση της % Αποδέσμευσης, παρουσιάζει δηλαδή την **αντίθετη εικόνα** από αυτή που παρατηρήθηκε πριν την κανονικοποίηση της απόκρισης με την επιφάνεια. Όπως όμως έχει ήδη αναφερθεί, ο υπολογισμός της επιφάνειας των σφαιριδίων πραγματοποιήθηκε με βάση την προϋπόθεση ότι τα σφαιρίδια αποτελούν μία τέλεια σφαίρα με λεία επιφάνεια χωρίς να ληφθεί υπόψη η **συνεισφορά των μορφολογικών χαρακτηριστικών των σφαιριδίων** όπως είναι το πορώδες, η τραχύτητα της επιφάνειας και το σχήμα τους. Το φαινόμενο θα μπορούσε να οφείλεται στο γεγονός ότι η αναβράζουσα αντίδραση η οποία ολοκληρώνεται κατά τη διεργασία παραγωγής να **αυξάνει το πορώδες των σφαιριδίων**. Στα σφαιρίδια αυτά, η αποδέσμευση της φαρμακολογικά δραστηκής ουσίας στο μέσο διάλυσης δεν καθορίζεται από την αποσάθρωση λόγω του αναβρασμού αλλά από το πορώδες τους.

Η **παρουσία δύο διαφορετικών μηχανισμών αποδέσμευσης** της φαρμακολογικά δραστηκής ουσίας γίνεται εμφανής και μέσω της μελέτης του γραφήματος του κύβου (Γράφημα Γ.2.13.). Συγκεκριμένα, στο χαμηλό επίπεδο του αναβράζοντος μείγματος η αύξηση της ποσότητας του συνδετικού υλικού προκαλεί αύξηση της %Αποδέσμευσης σε 5min της τάξεως του 0,0125 ενώ στο υψηλό επίπεδο του αναβράζοντος μείγματος παρατηρείται μείωση αυτής της τάξεως του 0,01.

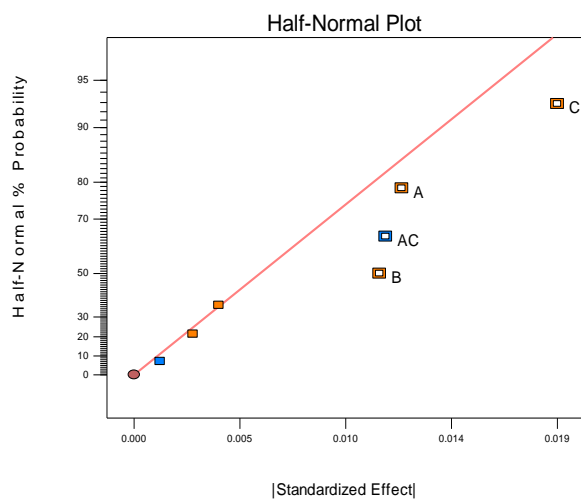
Γράφημα Γ.2.13. Γραφήματα αλληλεπίδρασης (interaction plot) και Κύβου (Cube plot) για την %Αποδέσμευση σε 5min/Ολική Επιφάνεια Σφαιριδίων ανά καλάθισκο σύμφωνα με τα αποτελέσματα που καταγράφονται στον Πίνακα Γ.2.9.



Γ.2.2.3. % Αποδέσμευση της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας σε 10min / Ολική Επιφάνεια Σφαιριδίων ανά καλαθίσκο

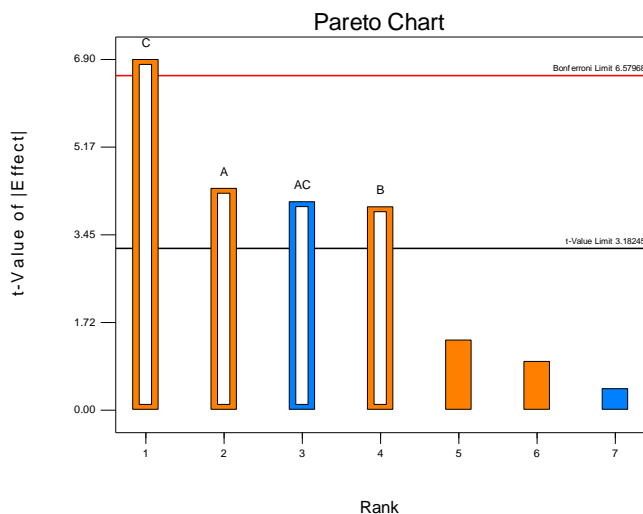
Με χρήση του λογισμικού Design Expert 8.0.0 παρασκευάστηκαν τα διαγράμματα Half normal probability και Pareto για την απόκριση % Αποδέσμευση της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας σε 10min / Ολική Επιφάνεια Σφαιριδίων ανά καλαθίσκο (οι τιμές της παρουσιάζονται στον Πίνακα Γ.2.6.) ώστε να επιλεγθεί το καταλληλότερο μοντέλο. Τα γραφήματα αυτά παρουσιάζονται στο Γράφημα Γ.2.14.

Γράφημα Γ.2.14. Half normal probability plot και Pareto chart για την απόκριση % Αποδέσμευση της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας σε 10min / Ολική Επιφάνεια Σφαιριδίων ανά καλαθίσκο



Design-Expert® Software
10min%release / surface area (GMD)

Shapiro-Wilk test
W-value = 0.913
p-value = 0.429
A: Q of Water Sprayed
B: ratio of SBC - CA
C: ratio of Mixture (SBC + CA) to MCC
■ Positive Effects
■ Negative Effects



Design-Expert® Software
10min%release / surface area (GMD)

A: Q of Water Sprayed
B: ratio of SBC - CA
C: ratio of Mixture (SBC + CA) to MCC
■ Positive Effects
■ Negative Effects

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε Ανάλυση Διασποράς (ANOVA) για την εκτίμηση της επίδρασης των παραγόντων και των αλληλεπιδράσεων τους στην %Αποδέσμευση σε 10min/Ολική Επιφάνεια Σφαιριδίων ανά καλάθισκο με χρήση του λογισμικού Design Expert® 8.0.0. Ως επίπεδο εμπιστοσύνης ορίστηκε το 95% ($\alpha = 0.05$). Τα αποτελέσματα της Ανοva παρουσιάζονται στον Πίνακα Γ.2.14.

Πίνακας Γ.2.14. Πίνακας ANOVA για την απόκριση %Αποδέσμευση σε 10min/Ολική Επιφάνεια Σφαιριδίων ανά καλάθισκο σύμφωνα με τα αποτελέσματα που καταγράφονται στον Πίνακα Γ.2.9.						
Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	0,00153	4	0,00038	18,5296	0,0076	Σημαντικό
A-Q of Water Sprayed	2,93E-04	1	2,93E-04	14,1909	0,0197	Σημαντικός Παράγοντας
B-ratio of SBC - CA	0,00025	1	0,00025	11,9275	0,0260	Σημαντικός Παράγοντας
C-ratio of Mixture (SBC + CA) to MCC	0,00073	1	0,00073	35,4706	0,0040	Σημαντικός Παράγοντας
AC	0,00026	1	0,00026	12,5293	0,0240	Σημαντική
Residual	8,25E-05	4	2,06E-05			
Cor Total	0,00161	8	Adequate Precision		12,50	

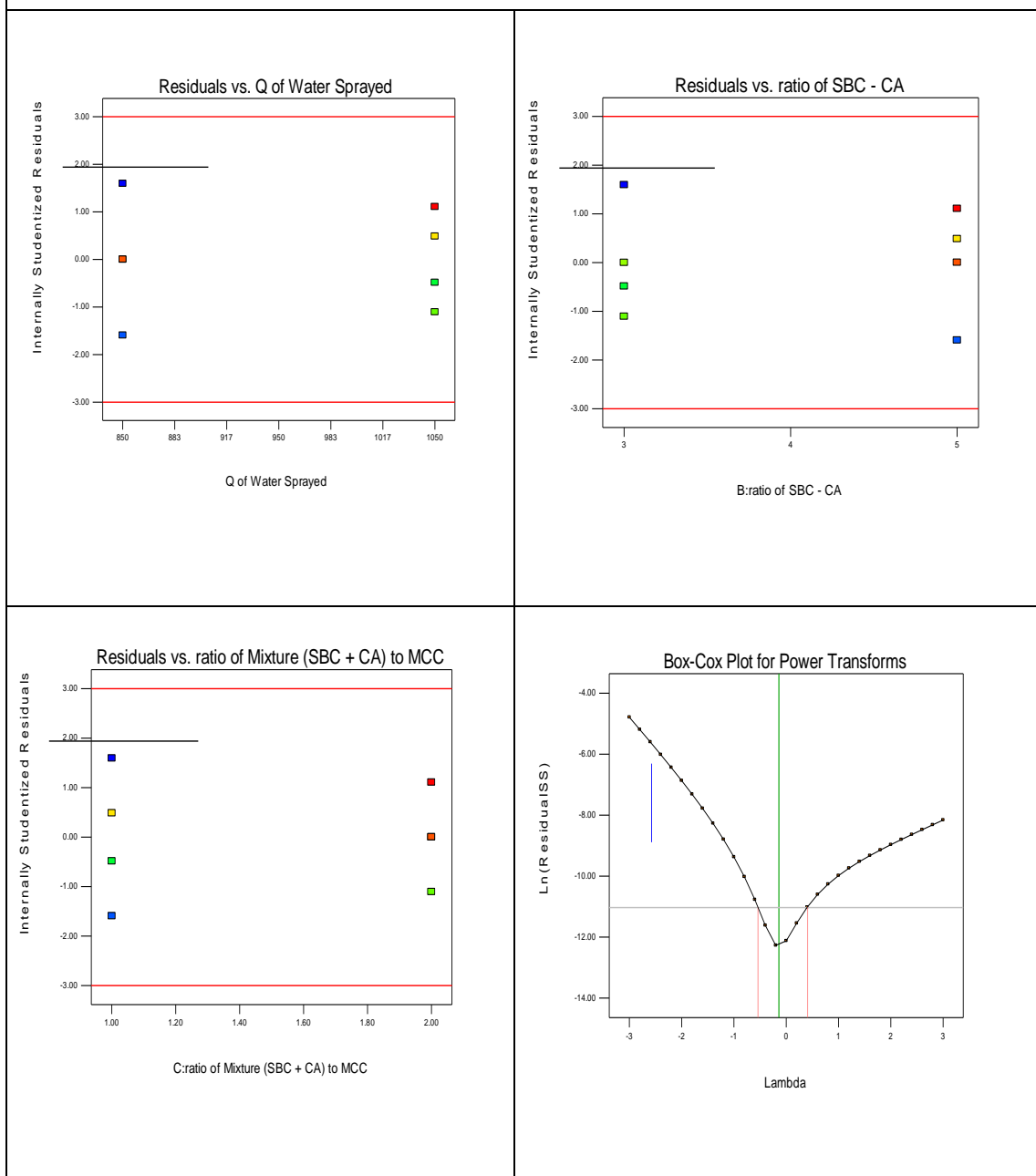
Προκύπτει ότι το επιλεγμένο μοντέλο είναι σημαντικό σε επίπεδο σημαντικότητας 95% ($\alpha = 0.0076 < 0.05$) οπότε κρίθηκε κατάλληλο για την περιγραφή του σχεδιαστικού χώρου. Σύμφωνα με τον πίνακα της Ανάλυσης Διασποράς (Ανοva) σημαντική επίδραση στην απόκριση ασκούν οι παράγοντες «ποσότητα συνδετικού υλικού» (A) «αναλογία δικαρβονικών προ κιτρικά» (B), η «αναλογία αναβράζοντος μείγματος προς MCC» (C) και η αλληλεπίδραση μεταξύ της ποσότητας του ψεκαζόμενου ύδατος με την ποσότητα του αναβράζοντος μείγματος στην συνταγή.

Σημαντική παρατήρηση αποτελεί το γεγονός ότι σε χρόνο 10min η επίδραση της ποσότητας του ψεκαζόμενου ύδατος στην απόκριση εμφανίζεται να είναι πάλι στατιστικά σημαντική. Επίσης, κατά την ερμηνεία των γραφημάτων των υπολοίπων συναρτήσεων των παραγόντων του πειραματικού σχεδιασμού (Residuals Vs Factor) τα οποία ελέγχουν κατά πόσο η μεταβλητότητα η οποία δεν έχει εξηγηθεί από το μοντέλο διαφέρει για τα διαφορετικά επίπεδα του κάθε παράγοντα (Γράφημα Γ.2.15.) παρατηρήθηκε η πιθανότητα ύπαρξης κάποιου παράγοντα που επιδρά στην

Γ.2.2. Αποτελέσματα Πειραματικού Σχεδιασμού για τη Μελέτη % Αποδέσμευσης – Συμπεράσματα

απόκριση και ο οποίος δεν έχει συμπεριληφθεί στο μοντέλο. Επιπρόσθετα, το γράφημα Box-Cox προτείνει μετασχηματισμό της απόκρισης για καλύτερη εφαρμογή του μοντέλου.

Γράφημα Γ.2.15. Διαγράμματα Residuals Vs Factor και Box – Cox Plot για την απόκριση % Αποδέσμευση της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας σε 10min / Ολική Επιφάνεια Σφαιριδίων ανά καλαθίσκο



Τα προβλήματα αυτά πιθανά συνδέονται με το γεγονός ότι σύμφωνα με την οπτική παρατήρηση ο αναβρασμός των σφαιριδίων ολοκληρώνεται στα πρώτα 5min. Στα 10min λοιπόν η συνολική επιφάνεια των σφαιριδίων ανά καλαθίσκο είχε αλλάξει και δεν ήταν πλέον η ίδια με αυτή που χρησιμοποιήθηκε για την κανονικοποίηση της απόκρισης.

Παρόλα αυτά, η τιμή του Adequate Precision (12,5>4) επιτρέπει τη χρήση του συγκεκριμένου μοντέλου για την περιγραφή του Σχεδιαστικού Χώρου και για την εξαγωγή συμπερασμάτων σε σχέση με την επίδραση των παραγόντων και των αλληλεπιδράσεων τους στην απόκριση.

Η εξίσωση που συνδέει την απόκριση με τους παράγοντες είναι η Γ.2.5.

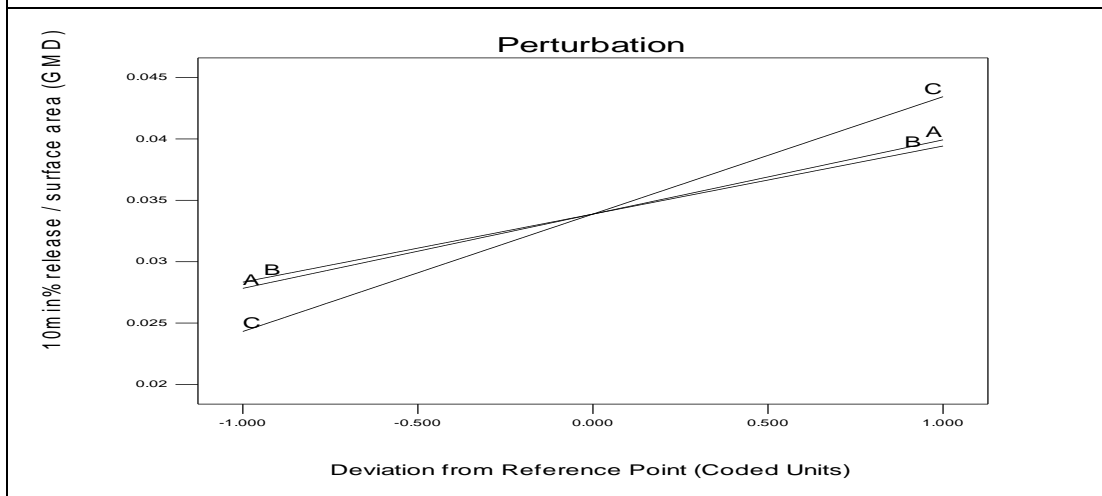
Εξίσωση Γ.2.5.	$10\text{min}\% \text{release} / \text{surface area (GMD)} = -0.23717 + 2.31010\text{E-}004 * \text{Q of Water Sprayed} + 5.54578\text{E-}003 * \text{ratio of SBC - CA} + 0.12712 * \text{ratio of Mixture (SBC + CA) to MCC} - 1.13679\text{E-}004 * \text{Q of Water Sprayed} * \text{ratio of Mixture (SBC + CA) to MCC}$
-----------------------	---

Η εξίσωση Γ.2.5. εμφανίζει υψηλό συντελεστή συσχέτισης r^2 μεταξύ των πειραματικών και των προβλεπόμενων τιμών της απόκρισης και συγκεκριμένα της τάξεως του 0.9488. Επίσης, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ανάλυσης διασποράς οι δείκτες Predicted R-Squared και Adjusted R-Squared δεν εμφανίζουν απόσταση στις τιμές τους (διαφορά = 0.13 < 0.20), γεγονός που υποδηλώνει την απουσία ύπαρξης προβλήματος με το επιλεγθέν μοντέλο ή/και τα δεδομένα.

Ακολούθως, κατασκευάστηκαν το διάγραμμα μεταβολής της αποκρίσεως (perturbation plot), τα γραφήματα αλληλεπίδρασης (interaction graphs) και το κυβικό γράφημα (cube graph).

Όπως φαίνεται στο διάγραμμα μεταβολής της αποκρίσεως (Γράφημα Γ.2.16.), η αύξηση της ποσότητας του συνδετικού υλικού, της αναλογίας του όξινου ανθρακικού νατρίου προς το κιτρικό οξύ ή της αναλογίας του αναβράζοντος μείγματος προς τη μικροκρυσταλλική κυτταρίνη προκαλεί αύξηση της % Αποδέσμευσης της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας σε 10min / Ολική Επιφάνεια Σφαιριδίων ανά καλαθίσκο.

Γράφημα Γ.2.16. Διάγραμμα Μεταβολής της Απόκρισης (perturbation plot) για την % Αποδέσμευση της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας σε 10min / Ολική Επιφάνεια Σφαιριδίων ανά καλαθίσκο



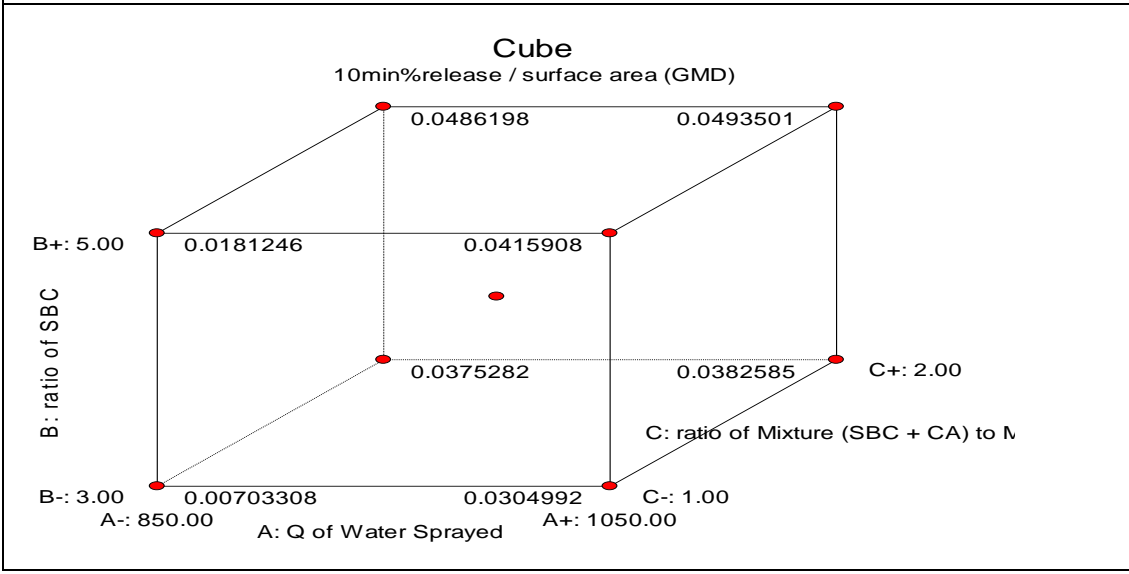
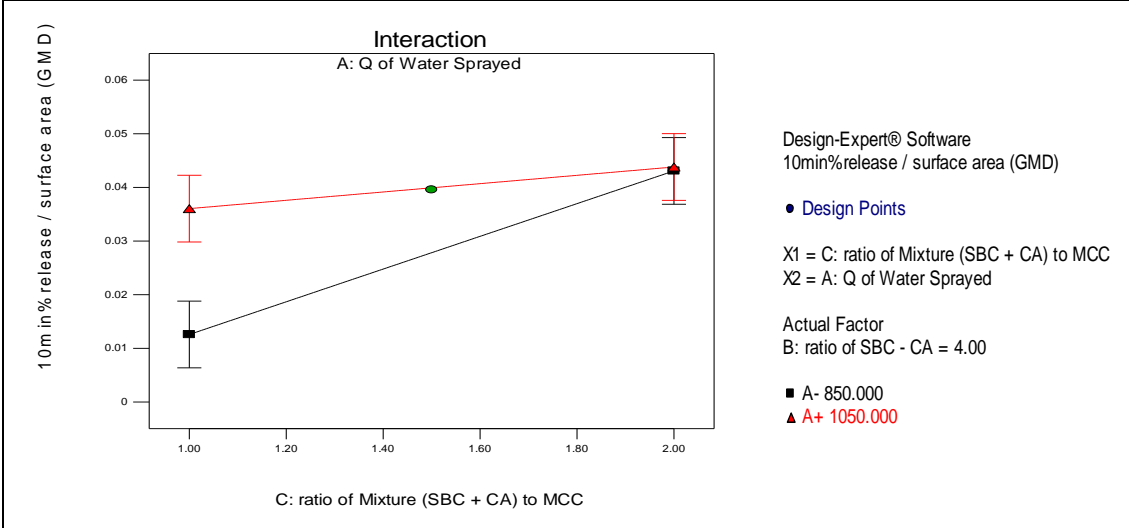
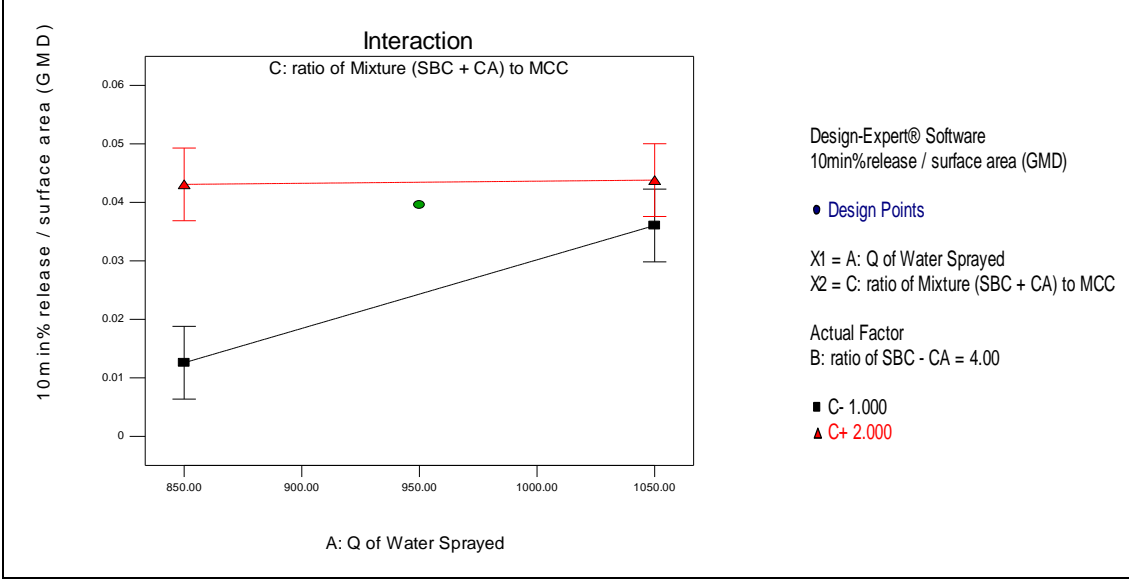
► Αλληλεπίδραση της αναλογίας του αναβράζοντος μείγματος προς τη μικροκρυσταλλική κυτταρίνη με την ποσότητα του συνδετικού υλικού στην % Αποδέσμευση της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας σε 10min / Ολική Επιφάνεια Σφαιριδίων ανά καλαθίσκο

Σύμφωνα με την Ανάλυση Διασποράς (Πίνακας Γ.2.14), η αλληλεπίδραση μεταξύ των παραγόντων A και C εμφανίζει στατιστικά σημαντική επίδραση στην απόκριση.

Συγκεκριμένα, όπως φαίνεται και στα γραφήματα αλληλεπίδρασης (Γράφημα Γ.2.17.), όταν η ποσότητα του αναβράζοντος μείγματος στη συνταγή είναι μεγάλη, η επίδραση της ποσότητας του συνδετικού υλικού στην % Αποδέσμευση είναι πλέον σχεδόν μηδενική. Αυτό είναι λογικό καθώς στα σφαιρίδια στα οποία υπήρχε μεγαλύτερη περίσσεια αναβράζοντος μείγματος έχει ολοκληρωθεί η αποδέσμευση της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας οπότε οι μεταβολές της οι οποίες παρατηρούνται είναι χαμηλές.

Στο χαμηλό επίπεδο του αναβράζοντος μείγματος η εικόνα της επίδρασης της αλληλεπίδρασης του με τη ποσότητα του συνδετικού υλικού, είναι η ίδια με αυτή που παρουσιάζει και στα 5min. Μάλιστα η αύξηση της %Αποδέσμευσης στα 10min είναι μεγαλύτερη συγκριτικά με αυτή που εμφάνιζε στα 5min (0,023 και 0,0125 αντίστοιχα). Το φαινόμενο πιθανόν να οφείλεται σε έναν ελάχιστο αναβρασμό στο μέσο διάλυσης ο οποίος προκάλεσε όχι την αποσάθρωση του σφαιριδίου αλλά μία μικρή αύξηση της επιφάνειας και του πορώδους του. Επίσης, σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και η ευδιαλυτότητα της ουσίας στο χρησιμοποιούμενο μέσο διάλυσης.

Γράφημα Γ.2.17. Γραφήματα αλληλεπίδρασης (interaction plot) και Κύβου (Cube plot) για την απόκριση GMD



Κεφάλαιο Γ.3. Γενικά Συμπεράσματα

Γ.3. Γενικά Συμπεράσματα Παρούσας Μελέτης

Τα αποτελέσματα των πειραμάτων για το χαρακτηρισμό της διεργασίας παραγωγής σφαιριδίων άμεσης αποδέσμευσης τα οποία εκτελέστηκαν στα πλαίσια εκπόνησης της παρούσας μελέτης ερμηνεύτηκαν με εφαρμογή των τεχνικών του Πειραματικού Σχεδιασμού. Τα αποτελέσματα αυτά μπορούν να συνοψιστούν στα εξής:

- Η αύξηση της ποσότητας του ψεκαζόμενου συνδετικού υλικού προκαλεί την αύξηση του μεγέθους των σφαιριδίων. Το φαινόμενο αυτό περιορίζεται όταν αυξάνεται η ποσότητα σε αναβράζον μείγμα.
- Η αύξηση της ποσότητας του συνδετικού υλικού αυξάνει τη σφαιρικότητα των παραγόμενων σφαιριδίων
- Η αύξηση της ποσότητας του συνδετικού υλικού προκαλεί μείωση της % αποδέσμευσης της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας κυρίως μέσω της αύξησης του μεγέθους των σφαιριδίων την οποία προκαλεί. Μετά την κανονικοποίηση με την συνολική επιφάνεια των σφαιριδίων ανά καλάθισκο, τα αποτελέσματα επεξηγήθηκαν περαιτέρω. Συγκεκριμένα:
 - ♦ η αύξηση της ποσότητας του συνδετικού υλικού όταν υπάρχει μικρή περιεκτικότητα σε αναβράζον μείγμα στη συνταγή, αυξάνει την % Αποδέσμευση και στα 5 και στα 10min. Το φαινόμενο μπορεί να ερμηνευτεί μέσω πιθανής επίδρασης του αυξημένου πορώδους που πιθανώς εμφανίζουν τα σφαιρίδια λόγω της αναβράζουσας αντίδρασης που λαμβάνει χώρα κατά τη παρασκευή τους.
 - ♦ η αύξηση της ποσότητας του συνδετικού υλικού όταν υπάρχει μεγάλη περιεκτικότητα σε αναβράζον μείγμα στη συνταγή, μειώνει την % Αποδέσμευση στα 5min καθώς στα σφαιρίδια παραμένει μικρότερη ποσότητα αναβράζοντος μείγματος. Αντίθετα, στα 10min η αύξηση της ποσότητας του συνδετικού υλικού δεν επηρεάζει την % αποδέσμευση. Αυτό πιθανώς συμβαίνει είτε διότι έχει αποδεσμευτεί το σύνολο της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας είτε, διότι λόγω του αναβρασμού στο μέσο διάλυσης η επιφάνεια των σφαιριδίων διαφέρει από αυτή που χρησιμοποιήθηκε για την κανονικοποίηση της απόκρισης .

- Η αύξηση της ποσότητας του αναβράζοντος μείγματος έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της % Αποδέσμευσης της νατριούχου Δικλοφενάκης / Ολική Επιφάνεια Σφαιριδίων ανά Καλαθίσκο στα 5min. Αυτό είναι λογικό καθώς πιθανώς παραμένει μεγαλύτερη περίσσεια αυτού στα σφαιρίδια η οποία επαρκεί για την αποσάθρωση τους.
- Η αύξηση της αναλογίας Όξινο ανθρακικό νάτριο: Κιτρικό οξύ επιδρά θετικά στην % Αποδέσμευση της νατριούχου Δικλοφενάκης / Ολική Επιφάνεια Σφαιριδίων ανά Καλαθίσκο στα 5min. Αυτό εξηγείται καθώς η αύξηση της αναλογίας αυτής μεταβάλλει την ένταση της αναβράζουσας αντίδρασης κατά τη διεργασία παραγωγής και έχει ως αποτέλεσμα τη μη πλήρη εξουδετέρωση των συστατικών του αναβράζοντος μείγματος.

Τα γενικά συμπεράσματα τα οποία προκύπτουν μετά την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της πειραματικής διαδικασίας για τη διεργασία της παρούσας μελέτης είναι τα ακόλουθα:

- Πρόκειται για απλή διεργασία παραγωγής η οποία ολοκληρώνεται σε ένα στάδιο και πραγματοποιείται σε κλειστό σύστημα με αποτέλεσμα την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης διασταυρούμενης επιμόλυνσης.
- Είναι μία διεργασία ασφαλής προς τους χειριστές και το παραγόμενο προϊόν, φιλική προς το περιβάλλον και με ικανοποιητική σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας καθώς,
 - Κατά τη παραγωγή και ξήρανση των σφαιριδίων αναπτύσσονται χαμηλές θερμοκρασίες (<50°C) οι οποίες είναι αποδεκτές από τις περισσότερες φαρμακολογικά δραστικές ουσίες και για τα συστατικά του αναβράζοντος μείγματος.
 - Ολοκληρώνεται σε λιγότερο από μία ώρα.
 - Δε χρησιμοποιεί οργανικούς διαλύτες.
 - Τα χρησιμοποιούμενα έκδοχα θεωρούνται χαμηλού κόστους.
 - Οι αποδόσεις της είναι υψηλές (90% και σε μερικές περιπτώσεις προσεγγίζουν το 97%, Πίνακας Γ.2.2.).
 - Παρουσιάζει υψηλή απόδοση στην ενσωμάτωση της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας (>94%, Πίνακας Β.5.2.)

- Είναι δυνατή η παραγωγή σφαιριδίων υψηλής σφαιρικότητας με τη χρήση μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης σε ποσοστά άνω του 80%, τα οποία όμως αποσαθρώνονται και απελευθερώνουν άμεσα τη φαρμακολογικά δραστική ουσία ($Q > 75\%$ σε χρόνο μικρότερο από 30min) με χρήση αναβράζουσας αντίδρασης ως μηχανισμό αποσάθρωσης.
- Είναι δυνατή η χρήση του ύδατος ως συνδετικό υλικό σε διεργασία παραγωγής στην οποία γίνεται χρήση της τεχνικής της άμεσης σφαιροποίησης και στην οποία στο μείγμα των κόνεων περιέχεται αναβράζον μείγμα. Η περίσσεια του αναβράζοντος μείγματος που παραμένει στα σφαιρίδια μετά τη παραγωγή τους είναι ικανή να προκαλέσει την αποσάθρωσή τους.
- Η επίδραση της παρουσίας του αναβράζοντος μείγματος στην αύξηση του μεγέθους των σωματιδίων μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αύξηση της διάρκειας της διεργασίας και το ψεκάσμο μεγαλύτερης ποσότητας συνδετικού υλικού με τελικό στόχο την αύξηση της σφαιρικότητας των παραγομένων σφαιριδίων χωρίς όμως τη σημαντική αύξηση του μεγέθους τους.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης θα μπορούσαν να αποτελέσουν τη βάση για περαιτέρω έρευνα στα πλαίσια της συνεχούς βελτίωσης. **Συγκεκριμένα,**

- Στη μελέτη της δυνατότητας ενσωμάτωσης μικρότερης του 10% ποσότητας φαρμακολογικά δραστικών ουσιών οι οποίες εμφανίζουν διαφορετική διαλυτότητα.
- Στη μελέτη της επίδρασης της παρουσίας του αναβράζοντος μείγματος στο μέγεθος των σωματιδίων και εύρεση των αναλογιών εκείνων οι οποίες θα οδηγούσαν στη παραγωγή σφαιριδίων υψηλής σφαιρικότητας.
- Στη μελέτη της επίδρασης της παρουσίας του αναβράζοντος μείγματος στο πορώδες των παραγομένων σφαιριδίων.
- Στη διερεύνηση της πιθανότητας επικάλυψης των σφαιριδίων με στόχο την άμεση αποδέσμευση σε επιθυμητό σημείο του γαστρεντερικού σωλήνα π.χ. στομάχο.
- Στη μελέτη της δυνατότητας πλήρωσης των σφαιριδίων σε καψάκια ή τη συμπίεση τους σε δισκία.

Βιβλιογραφία

Adeyeye C.M., LI P.K., (1990). Diclofenac sodium, Analytical Profiles of drug substances, 19,123-144

Alvarez L., Concheiro A., Gomez-Amoza J.L., Souto C., Martinez-Pacheco R., 2002, Effect of Microcrystalline Cellulose Grade and Process Variables on Pellets Prepared by Extrusion–Spheronization, Drug Development and Industrial Pharmacy, 28(4), 451–456

Anand O., Rajan M.G., Trivedi N., Peng Y., Sun Y., Johnson R.J., Atul J. Shukla A.T., (2005) Effect of different process factors on physical properties of acetaminophen pellets with high drug loading using extrusion-spheronization without a binder, AAPS Annual Meeting and Exposition

Atul M.M., Evaluation and Characterization of Pellets, (1989). Pharmaceutical Pelletization Technology, 37, 241-265, Marcel Dekker, INC., New York

Aulton, M. E. (1995). Mechanical properties of film coats. In *Pharmaceutical Coating Technology* (pp. 288-362). Graham Cole

Bertuzzi G., (2010) Effervescent Granulation, Handbook of pharmaceutical granulation technology, Informa Healthcare, Third Edition, Chapter 14, 323-337

Bornhoft M., Thommes M., Kleinebudde P., 2005, Preliminary assessment of carrageenan as excipient for extrusion/spheronisation, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 59,127–131

Bouffard J., Dumont H., Bertrand F., Legros R., (2007). Optimization and scale-up of a fluid bed tangential spray roto granulation process, International Journal of Pharmaceutics, 335, 54-62

Brandl M., Magill A, Rudraraju V, Gordon MS., (1995) Approaches for improving the stability of ketorolac in powder blends, J Pharm Sci., 84(10), 1151-3

Bukhari N.I. , Kaur S., Bai S.H., Hay Y.K., Bakar A., Majeed A., Kang Y.B., Anderson M.J., 2007, Statistical Design of Experiments on Fabrication of Starch Nanoparticles – A Case Study for Application of Response Surface Methods (RSM), State-Ease http://www.statease.com/pubs/dae_for_starch_milling.pdf

Buerki R.A., Higby G.J., (2007). Dosage Forms and Basic Preparations: History. In J. Swarbrick (Ed.), Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (3rd ed., Vol. 2, pp. 948-974). Pinehurst, North Carolina, USA: PharmaceuTech, Inc.

Capes, C. (1980). Particle size enlargement. In J. a. Williams (Ed.), Handbook of Powder Technology (Vol. 1, pp. 23-31). Amsterdam: Elsevier.

Celik M., Wendell C.S., (2010) Spray Drying and Pharmaceutical Applications, Handbook of pharmaceutical granulation technology, Informa Healthcare, Third Edition, Chapter 5, 98-125 (<http://www.gmpua.com/Validation/Pharmaceutical%20Process%20Validation.pdf>)

Chapman S.B., Rowe R.C., Newton J.M., Characterization of the sphericity of particles by the one plane critical stability, (1988) J. Pharm. Sci., 40 (7), 503-505.

Chatlapalli R., Rohera B.D., 1998, Physical characterization of HPMC and HEC and investigation of their use as pelletization aids, International Journal of Pharmaceutics 161, 179–193

Chen K., (2010), Process for preparing quick-dissolving 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin preparation, Patent No: CN 101785459

Chukwumezie B.N., Wojcik M., Malak P., D' Amico F., Adeyeye M.C. (2004), Factorial design in the spheronization of ibuprofen microparticles using the rotor disk fluid-bed technology, Pharmaceutical Development and Technology, 9(1), 49-62.

Conine, J.W., Hadley, H.R., 1970, Small solid pharmaceutical spheres, Drug and Cosmetic Industry, 90, 38-41.

Citrom V., (1999), One-Factor-at-a-Time versus Designed Experiments, The American Statistician, (May), Τόμος 53, Τεύχος 2.

Colletta, Cennon V., The preparation technology for effervescent product, (1964).
Journal of Pharmaceutical Sciences, 53, 1524–1525

Coupe A.J., Davis S.S., Evan D.F., Wilding I.R., 1993, Do pellet formulations empty from the stomach with food?, International Journal of Pharmaceutics, 9, 161-175.

Davies, R. (2006). Particle Characterization and Measurement. In Powder Technology Handbook (3 ed., pp. 1-99). Taylor & Francis Group, LLC.

Dreu R., Sircab J., Pintye-Hodic K., Burjanb T., Planinseka O., Srcic S., 2005, Physicochemical properties of granulation liquids and their influence on MCC pellets obtained by extrusion-spheronization technology, International Journal of Pharmaceutics, 291, 99-111.

Dukic A., Mens R., Adriaensens P., Foreman P., Gelan J., Remon J.P., Vervaet C., (2007). Development of starch-based pellets via extrusion/spheronization, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 66, 83-94

Dukic-Ott A., Thommes M., Remon J.P., Kleinebudde P., Vervaet C, (2009). Production of Pellets via extrusion spheronization without the incorporation of microcrystalline cellulose: A critical review, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 71, 38-46

Eriksson, M., Nyström, C., Alderborn, G., 1993, The use of air permeametry for the assessment of external surface area and sphericity of pelletized granules, International Journal of Pharmaceutics 99, 197-207.

Erkoboni DF., (2010) Extrusion-Spheronization as a Granulation Technique, Handbook of pharmaceutical granulation technology, Informa Healthcare, Third Edition, Chapter 12, 281-307.

FDA Guidance for Industry PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance , September 2004
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070305.pdf>

Funck J. A. B., Schwartz J. B., Reilly W. J., Ghali E. S., (1991). Binder effectiveness for beads with high drug levels, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Vol.17, No.9, 1143-1156

Gazzaniga A.,* Sangalli M. E., Bruni G., Zema L., 1998, The Use of P-Cyclodextrin as a Pelletization Agent in the Extrusion/Spheronization Process, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 24(9), 869-873

Gauthier P, Aiache J-M. (2001)Biopharmaceutics department, faculty of pharmacy, clermont-ferrand. Fr., *Pharm Technol Eur.*, 13(10):32, 34, 36–37

Ghebre-Sellasie. (1989a). Pellets: A General Overview. In Ghebre-Sellasie, *Pharmaceutical Pelletization Technology* (Vol. 37, pp. 1-13). New York: Marcel Dekker, INC.

Ghebre-Sellasie. (1989b). Pellet formation and growth. In Ghebre-Sellasie, *Pharmaceutical Pelletization Technology* (Vol. 37, pp. 123-143). New York: Marcel Dekker, INC.

Ghebre-Sellassie I., Gordon R.H., Fawzi M.B., Nesbitt R.U., 1985, Evaluation of a high-speed pelletization process and equipment, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 11, 1523-1541

Groning R., Henn G., (1984). Oral dosage forms with controlled gastrointestinal transit. *Drug Dev. Ind. Pharm.* , 10, 527-539.

Gu L., Liew C.V. Liew, Heng P.W.S., (2004). Wet spheronization by rotary processing – A multistage single-pot process for producing spheroids. *Drug Development and Industrial Pharmacy*® , 30 (2), 111-123.

Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2006, The American Pharmaceutical Association and The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Washington and London, 5th edition

Haring A., Vetchy D., Janovska L., Krejcova K., (2008). Differences in Characteristics of Pellets Prepared by Different Pelletization methods, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 34, 289-296

Heng P.W.S., Koo O., 2001, A Study of the Effects of the Physical Characteristics of Microcrystalline Cellulose on Performance in Extrusion Spheronization Pharmaceutical Research, Vol. 18, No. 4, 480-487

Heng P.W.S., Wan L.S.C., Tan Y.T. F., 1996, Optimization of spheroid production by centrifugal rotary processing, International Journal of Pharmaceutics, 143, 107-112.

Huyghebaert N., Snoeck V., Vermeire A., Cox E., Goddeeris M.B., Remon P.J., 2005, Development of an enteric-coated pellet formulation of F4 fimbriae for oral vaccination of suckling piglets against enterotoxigenic Escherichia coli infections, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 59, 273-81.

Hogan G.. E. (1995). Modified release coatings. In *Pharmaceutical Coating Technology* (pp. 426-438). Graham Cole

Husson I., Leclerc B., Spenlehauer G., Veillard M., Puisieux F., Couarraze G., (1992), Influence of size polydispersity on drug release from coated pellets, International Journal of Pharmaceutics, 86, 113-121

ICH Q8, 2006, Guidance for Industry, Pharmaceutical Development, U.S. FDA, CDER, CBER.

Kai C., Xuchao X., Hua X., Shenqing F.Z., (2010). Process for preparing quick-dissolving 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin preparation. Patent Application: CN 2010-10111979 20100223

Kandukuri M. J., Allenki V., Eaga M.C., Keshetty V., Jannu K.K., (2009q). Pelletization techniques for oral drug delivery. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research , 1 (2), 63-70.

Kleinebudde P., Knop. K. (2007). Direct Pelletization of Pharmaceutical Pellets in Fluid-Bed Processes. In Handbook of Powder Technology, Granulation (Vol. 11, pp. 779-811). Elsevier

Kleinebudde P., Schroeder M., Schultz P., Muller W.B., Waaler T., Nymo, L., 1999, Importance of the fraction of microcrystalline cellulose and spheronization speed on

the properties of extruded pellets made from binary mixtures, *Pharmaceutical Development and Technology*, 4, 3, 397-404.

Korakianiti E.S., Rekkas D.M., Dallas P.P., Choulis N.H., (2000). Optimization of the pelletization process in a fluid-bed rotor granulator using experimental design, *AAPS PharmSciTech*, 1(4) article 35

Kristensen J., Schaefer T., Direct Pelletization in a Rotary Processor Controlled by Torque Measurements. II: Effects of changes in the Content of Microcrystalline Cellulose, (2000a). *AAPS Pharmsci*, 2(3) article 24

Kristensen J., Schaefer T., Kleinebudde P., (2000b) Direct pelletization in a rotary processor controlled by torque measurements. I. Influence of process variables, *Pharmaceutical Development and Technology*, 5(2), 247-256

Kristensen J., Direct Pelletization in a Rotary Processor Controlled by Torque Measurements. III: Investigation of Microcrystalline Cellulose and Lactose Grade, (2005). *AAPS PharmSciTech*; 6(3) article 62

Kulkarni A.P., Kulkarni D.A., Gandhi A.J., Shirolkar V.S., Kasture V.P.,(2010). Pelletization Techniques as a Pharmaceutical Tool in the Multiparticulate Drug Delivery System: A Review, *International Journal of Drug Formulation and Research*, 1(1) 89-118.

Lindner H., Kleinebudde P., 1994, Use of powdered cellulose for the production of pellets by extrusion/spheronisation, *J. Pharm. Pharmacol.* 46, 2–7.

Liew C.V., Chua S.M., Heng P.W.S., (2007). Elucidation of spheroid formation with and without the extrusion step, *AAPS PharmSciTech*, 8 (1), Article 10

Liew C.V., Wan L.S.C., Heng P.W.S., 2000, Role of base plate rotational speed in controlling spheroid size and size distribution and minimizing oversize particle formation during spheroid production by rotary processing, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 26, 9, 953-963.

Lewis, G.A., Mathieu, D. και Phan-Tan-Luu, R. (1999) *Pharmaceutical Experimental Design*, Marcel Dekker, Inc., N.Y., H.Π.A.

Lin D.K.J., 1994, Making full use of Taguchi's orthogonal arrays, *Quality and Reliability Engineering International*, Vol. 10, 117-121

Llinas A., Burley C.J., Box J.K., Glen C.R., Goodman M.J., (2007). Diclofenac solubility: Independent determination of the intrinsic solubility of three crystal forms, *J. Med. Chem.*, 50, 979-983

Lövgren K., Lundberg P. J., 1989, Determination of sphericity of pellets prepared by extrusion/spheronization and impact of some process parameters, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 15, 2375-2392.

Lu, Hongshu., Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu, Preparation of tablets, hard capsules and granules of d-oxiracetam, (2010), Patent Application: CN 2009-10076436 20090104

Luerkens D.W., Beddow J. K., Vetter A.F. (1982). Morphological fourier descriptors. *Powder Technology* (31), 209-215.

Manivannan et al.. (2010). Multiparticulate drug delivery systems: Pellets and pelletization technique. *Drug Invention Today* , 2 (5), 233-237.

McGinity R., James W., (1997). Effervescent granules and methods for their preparation, United states patent 6071539, Appl. No. 08/934,109.

Moller PL, Norholt SE, Ganry HE, et al., 2000, Time to onset of analgesia and analgesic efficacy of effervescent acetaminophen 1000 mg compared to tablet acetaminophen 1000 mg in postoperative dental pain: a single-dose, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Pharmacology*, 40(4), 370–378.

Montgomery. (1997). *Design and Analysis of Experiments* (4th ed.). John Wiley&Sons, Inc., N.Y., H.Π.A.

Montgomery D.C., 2001, *Introduction to Statistical Quality Control* (4th Ed.), John Wiley Sons Inc, NY, US.

Montgomery D.C., (1999). Experimental design for product and process design and development, *The Statistician*, 48, Part 2, pp.159-177

NIST Glossary-National Institute of Standards and Technology:
<http://www.itl.nist.gov/div898/handbook/glossary.htm>

NIST/SEMATECH e-handbook πρόσβαση από την ιστοσελίδα
<http://www.itl.nist.gov/div898/handbook/pri/pri.htm> Section 5.5.9.An EDA approach to experimental design.

Patel N.K., Patel I.J., Cutie A.J., Wadke D.A., Monkhouse D.C., Reier G.E., (1988). The effect of selected direct compression excipients on the stability of Aspirin A as a model hydrolysable drug, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 14, 77-98

Paterakis P.G., Korakianiti E.S., Dallas P.P., Rekkas D.M., (2002) Evaluation and simultaneous optimization of some pellets characteristics using a 3³ factorial design and the desirability function, *International Journal of Pharmaceutics*, 248, 51-60

Pather S.I., Khankari R.K., Eichman J.D., Robinson J.R., Hontz J., (2005), Sublingual Buccal Effervescent, Patent No 6,974,590

Pisek R., Planinsek O., Tus M., Srcic S., (2000). Influence of rotational speed and surface of rotating disc on pellets produced by direct rotor pelletization, *Pharm. Ind.*, 62, 312-319

Podczeck F., Newton, J.M., (1994). A shape factor to characterize the quality of spheroids.*Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 46, 82-85.

Podczeck F., Rahman S.R., Newton J.M., (1999). Evaluation of a standardized procedure to assess the shape of pellets using image analysis, *International Journal of Pharmaceutics*, 192, 123-138

Proffit D., 1982, The measurement of circularity and ellipticity on a digital grid, *Pattern Recognition*, 15 (5), 383-387

Pyzdek T., 2003, *The Six Sigma Handbook*, McGraw Hill, NY, US.

Ross J.P., 1988, Taguchi techniques for quality engineering, McGraw-hill book company, 1988, 167-205

Sanchez M.S., Wan H., Better than a petaflop: The power of efficient experimental design, Proceedings of the 2009 Winter Simulation Conference, 60-74

Santos H., Veiga F., Pina M., Podczeczek F., Sousa J., 2002, Physical properties of chitosan pellets produced by extrusion–spheronisation: influence of formulation variables, International Journal of Pharmaceutics, Volume 246, Issues 1-2, 153-169

Sastry K.V.S., Fuerstenau, D.W., 1973, Mechanism of agglomerates growth in green pelletization. Powder Technology, 7, 97-105.

Schimidt C., Kleinebudde P. (1999), Influence of the granulation step on pellets prepared by extrusion/spheronization, Chem. Pharm. Bull 47 (3), 405-412

Shailesh K. S., Venkatesh N., (2007). Dosage Forms: Non-Parenterals, J. Swarbrick (Ed.), Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (2 ed., Volume 2, pp. 988-1000). North Carolina, USA,: PharmaceuTech, Inc.Pinehurst,.

Shobha R.H., Vanaja K., (2007). Design of Experiments: Concept and Applications of Plackett Burman Design, Clinical Research and Regulatory Affairs, 24 (1), 1-23.

Snow, RH, Allen, T, Ennis, B.J. and Litster, JD, (2009). Section 20 *Size Reduction and Size Enlargement* In Perry's Chemical Engineers Handbook, D. Green (ed.), MacGraw-Hill, (98pp)

Shah R.D., Kabadi M., Pope D.G., Augsburger L.L., 1995, Physicomechanical characterization of the extrusion-spheronization process. 2. Rheological determinants for successful extrusion and spheronisation, Pharm. Res. 12, 496–507.

Shroder M., Kleinebudde P., (1995)Development of fast disintegrating pellets obtained from extrusion/spheronization, Pharm. Sci., 415-418

Sienkiewicz G, Pereira R, Rudnic EM, Lausier JM, Rhodes CT., 1997, Spheronization of theophylline-avicel combinations using a fluidized-bed rotogranulation technique. *Drug Dev Ind Pharm.* 23, 173-182.

Signoretti C.E., Dell'utri A., De Salvo A., Donini L., (1986). Compatibility Study Between Clenbuterol and Tablet Excipients Using Differential Scanning Calorimetry, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 12,603-620

Sonaglio D., Bataille B., Terol A., Jacob M., Pauvert B., Cassanas G., 1995, Physical Characterization of two types of microcrystalline cellulose and feasibility of microspheres by extrusion/spheronization, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 21, 5, 537-547

Sousa J.J., Sousa A., Podczeczek F., Newton J.M., (1996). Influence of process conditions on drug release from pellets, *International Journal of Pharmaceutics*, 144 159-169

Souto C., Rodriguez A., Parajes S., Pacheco R.M., (2005). A comparative study of the utility of two superdisintegrants in microcrystalline cellulose pellets prepared by extrusion-spheronization, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 61, 94-99

Srivastava S., Mishra G., (2010). Fluid Bed Technology: Overview and Parameters for Process Selection, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 2(4), 236-246.

Stahl H., Vaerenbergh G.V., (2010). Single-Pot Processing, *Handbook of pharmaceutical granulation technology*, Informa Healthcare, Third Edition, Chapter 11, 261-280

Suzuki, M. (2007). Basic properties and measuring methods of nanoparticles. In *Nanoparticle Technology Handbook*, 12-14

Thommes M., Kleinebudde P., 2006, Use of κ-carrageenan as alternative pelletization aid to microcrystalline cellulose in extrusion/ spheronisation, I. influence of type and fraction of filler. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 63, 59-67.

Tho I., Sande S.A., Kleinebudde P., 2003, Disintegrating pellets from a water-insoluble pectin derivative produced by extrusion/spheronisation, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 56, 371–380)

Varshosaz J., Kennedy R. A., Gipps E. M., Effect of Binder Level and Granulating Liquid on Phenylbutazone Pellets Prepared by Extrusion-Spheronization, (1997). *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 23 (6), 611-618

Vonk, P., Guillaume, C.P.F., Ramaker, J.S., Vromans, H., Kossen, N.W.F., (1997). Growth mechanisms of high-shear pelletisation. *Int. J. Pharm.*, 157, 93-102.

Wan L.S.C., Heng P.W.S., Liew C.V., 1994, The role of moisture and gap air pressure in the formation of spherical granules by rotary processing, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 20, 16, 2551-2561.

Wan L.S.C., Heng P.W.S., Liew C.V., (1995). The influence of liquid spray and atomizing pressure on the size of spray droplets and spheroids, *International Journal of Pharmaceutics*, 118, 213-219.

Wesdyk R., Joshi Y.M., Jain N.B., Morris K., Newman A., (1990). The effect of size and mass on the film thickness of beads coated in fluidized bed equipment, *International Journal of Pharmaceutics*, 65, 69-76

Wright J.L., Carstensen J.T., (1986). Interactions in the solid state II: Interaction of sodium bicarbonate with substituted benzoic acids in the presence of moisture, *Journal of Pharmaceutics Sciences*, 75(6), 546-551

Yanze MF, Duru C, Jacob M, et al. Rapid therapeutic response onset of a new pharmaceutical form of chloroquine phosphate 300mg: effervescent tablets. *Trop Med Int Health* 2001; 6(3):196.

Yuan Z., Shenqing F.Z., (2010). Medicinal effervescent tablets containing levodropropizine for treating cough and preparation thereof. Patent Application: CN 2008-10246557 20081229

Zema L., Palugan L., Maroni A., Foppoli A., Sangalli M.E., Gazzaniga A., (2008). The use of β -Cyclodextrin in the manufacturing of disintegrating pellets with improved dissolution performances, AAPS PharmSciTech, 9 (2)

Zimm K.R., Schwartz J.B., O'Connor E.R., 1996, Drug release from a multiparticulate pellet system, Pharmaceutical Development and Technology, 1(1), 37-42

Γεωργακή Θ., Κουρούπη Κ, Πολίτης Σ., Ρέκκας Δ., (2010). Διαχείριση ολικής ποιότητας, Εκδόσεις Σιδέρη, Αθήνα, 654-666.

Πολίτης Σ.Ν., Ρέκκας Δ.Μ.Ρ., 2010, Εφαρμογή Τεχνικών Πειραματικού Σχεδιασμού στην Ανάπτυξη μιας Ταχείας, Ευέλικτης και Λιτής Διεργασίας Παραγωγής Σφαιριδίων Ελεγχόμενης Αποδέσμευσης, Αθήνα, Διδακτορική Διατριβή

«ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟΥ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΜΙΑΣ ΛΙΤΗΣ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΣΦΑΙΡΙΔΙΩΝ ΑΜΕΣΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στη φαρμακευτική βιομηχανία ο όρος σφαιρίδιο έχει χρησιμοποιηθεί για να περιγράψει σφαιρικά ή ημισφαιρικά κοκκία τα οποία εμφανίζουν ελεύθερη ροή και μέγεθος που κυμαίνεται συνήθως μεταξύ 500 – 1500 μm (Ghebre-Sellasie, 1989). Τα σφαιρίδια αποτελούν φαρμακοτεχνική μορφή η οποία παρουσιάζει ευελιξία στο σχεδιασμό και θεραπευτικά και τεχνικά πλεονεκτήματα λόγω του σφαιρικού τους σχήματος, των ρεολογικών ιδιοτήτων τους και της ομοιομορφίας του μεγέθους τους (Manivannan et al. 2010). Η άμεση σφαιροποίηση ως μέθοδος παραγωγής σφαιριδίων έχει κερδίσει σημαντική προσοχή τα τελευταία χρόνια καθώς θεωρείται αποτελεσματική και ταχύτατη διεργασία η οποία λαμβάνει χώρα σε κλειστή διάταξη και ολοκληρώνεται σε ένα στάδιο (Gu et al. 2004, Manivannan et al., 2010, Liew et al., 2007, Haring et al., 2008). Ωστόσο, η άμεση σφαιροποίηση αποτελεί σύνθετο σύστημα το οποίο επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες. Ο Πειραματικός Σχεδιασμός (Design of Experiments-DoE) διαθέτει μία σειρά τεχνικών που παρέχουν τη δυνατότητα μεγάλου βαθμού κατανόησης και αποτελεσματικού ελέγχου των σχέσεων που συνδέουν τους σημαντικούς παράγοντες με τα χαρακτηριστικά ποιότητας του τελικού προϊόντος (Shobha Rani et al. 2007, Montgomery 1999).

Η μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (Kristensen et al. 2000, Dukic-Ott et al. 2009, Shah et al. 1995) έχει χρησιμοποιηθεί πολύ συχνά ως παράγοντας σφαιροποίησης λόγω της θετικής επίδρασης που εμφανίζει στα χαρακτηριστικά ποιότητας των σφαιριδίων. Εντούτοις, τα σφαιρίδια τα οποία περιέχουν το εν λόγω έκδοχο δεν αποσαθρώνονται και για το λόγο αυτό έχουν υπάρξει σημαντικές προσπάθειες αντικατάστασης της (Dukic-Ott et al. 2007, Dukic-Ott et al. 2009, Funck et al. 1991, Varshosaz et al. 1997, Santos et al. 2002, Bornhoft et al. 2005, Thommes και Kleinebudde 2006, Tho et al. 2003,) ή παράλληλης χρήση ουσιών με αποσαθρωτική δράση (Zema et al. 2008, Souto et al. 2005, Gazzaniga et al. 1998) με μέτρια ή ανεπαρκή

αποτελέσματα και σημαντικά μειονεκτήματα ως προς την πολυπλοκότητα και το κόστος τους.

Επίσης, προσπάθειες για την **άρση του προβλήματος της αργής αποσάθρωσης** των σφαιριδίων μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης έχουν προσανατολιστεί προς τη **χρήση οργανικών διαλυτών** (Dreu et al., 2005). Οι συγκεκριμένες διεργασίες όμως, απαιτούν την εγκατάσταση εξειδικευμένου εξοπλισμού, εμφανίζουν υψηλό κόστος και επικινδυνότητα, και δεν είναι φιλικές προς το περιβάλλον.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η ανάπτυξη, η μελέτη και ο χαρακτηρισμός μίας λιπής διεργασίας παραγωγής σφαιριδίων άμεσης αποδέσμευσης φαρμακολογικά δραστικών ουσιών με χρήση αναβράζοντος μείγματος.

ΜΕΘΟΔΟΙ-ΥΛΙΚΑ

Υλικά

Δικλοφαινάκη Νατριούχος (Diclofenac Sodium EP), Όξινο ανθρακικό οξύ (Sodium hydrogen carbonate) (Merck), Κιτρικό οξύ (Citric acid monohydrate), Ακετόνη (Acetone, Paureac Quimica) Tri-sodium phosphate dodecahydrate (Sigma Aldrich), Υδροξείδιο του νατρίου (Sodium hydroxide) (Sigma Aldrich), Υδροχλωρικό οξύ 37%w/w (Hydrochloride acid) (Sigma Aldrich).

Διεργασία άμεσης σφαιροποίησης ρευστή κλίνη με ρότορα

Η παραγωγή των σφαιριδίων πραγματοποιήθηκε σε διάταξη ρευστής κλίνης με ρότορα (Glatt GPCG3, Glatt GmbH, Dresden, Germany) με εφαπτομενικό ψεκασμό. Παρασκευάστηκαν σφαιρίδια με 10%w/w νατριούχο δικλοφενάκη και 90% μείγμα μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης, όξινου ανθρακικού νατρίου και κιτρικού οξέος σε διάφορες αναλογίες. Η θερμοκρασία του εισερχόμενου αέρα ήταν 30°C, ώστε η θερμοκρασία προϊόντος να κυμαίνεται μεταξύ 22-26°C. Χρησιμοποιήθηκε ψεκαστήρας διαμέτρου 1,2mm, η πίεση ψεκασμού ρυθμίστηκε στα 3bar και ο ρυθμός ψεκασμού στα 25g/min. Ως συνδετικό υλικό επιλέχθηκε το ύδωρ. Μετά την ολοκλήρωση του ψεκασμού η σφαιροποίηση συνεχίστηκε για 10min ακόμη.

Εκτίμηση της απόδοσης της διεργασίας

Πραγματοποιήθηκε ζύγιση της κάθε παρτίδας μετά από κοσκίνηση με κόσκινο διαμέτρου 2mm για την απομάκρυνση των συσσωματωμάτων και στη συνέχεια εκτιμήθηκε η % απόδοση της διεργασίας ως προς τα χρησιμοποιούμενα υλικά.

Χαρακτηρισμός των σφαιριδίων

Ο χαρακτηρισμός των σφαιριδίων πραγματοποιήθηκε με χρήση συστήματος ανάλυσης εικόνας και κατάλληλου λογισμικού (Image Analysis System, Leica Qwin V. 2.3, Leica Imaging Systems, Cambridge, England). Υπολογίστηκε η Γεωμετρική Μέση Διάμετρος (GMD), η Γεωμετρική Τυπική Απόκλιση (GSD) και ο δείκτης σφαιρικότητας eR τουλάχιστον 100 σφαιριδίων ανά παρτίδα.

Μελέτη ρυθμού αποδέσμευσης

Η μελέτη της % αποδέσμευσης της νατριούχου Δικλοφενάκης στα σφαιρίδια του σχεδιασμού έγινε με χρήση της διάταξης I της USP σε pH 6.8. και σε δόση 50mg νατριούχου Δικλοφενάκης / καλαθίσκο.

Πειραματικός σχεδιασμός

Εκτελέστηκε πλήρης παραγοντικός σχεδιασμός (Πίνακας 1) με ένα κεντρικό σημείο με 9 πειράματα για χαρακτηρισμό της διεργασίας. Η εκτίμηση των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε μέσω των τεχνικών του πειραματικού σχεδιασμού (λογισμικό Design Expert® V. 8.0.1). Ως παράγοντες του Πειραματικού Σχεδιασμού επιλέχθηκαν η αναλογία της μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης προς το αναβράζον μείγμα (8:2 και 9:1), η αναλογία του όξινου ανθρακικού νατρίου προς το κιτρικό οξύ (3:1 και 5:1) και η ποσότητα του ψεκαζόμενου συνδετικού υλικού (850 και 1050g).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 Οι παράγοντες και τα επίπεδα τους σύμφωνα με τον 2³ Παραγοντικό σχεδιασμό

A/A	A. Ποσότητα Ψεκαζόμενου Συνδετικού Υλικού (g)	B. Αναλογία Όξινου Ανθρακικού Νατρίου προς Κιτρικό Οξύ	Γ. Αναλογία Αναβράζοντος μείγματος προς Μικροκρυσταλλική Κυτταρίνη
1	850	3:1	2:8
2	1050	3:1	2:8
3	850	5:1	2:8
4	1050	5:1	2:8
5	850	3:1	1:9
6	1050	3:1	1:9
7	850	5:1	1:9
8	1050	5:1	1:9
9	950	4:1	1.5:8.5

Ως αποκρίσεις του πειραματικού σχεδιασμού επιλέχθηκαν τα χαρακτηριστικά ποιότητας των σφαιριδίων (Γεωμετρική Μέση Διάμετρος - GMD, Γεωμετρική Τυπική Απόκλιση (GSD), Δείκτης σφαιρικότητας e_R), η % Αποδέσμευση της νατριούχου Δικλοφενάκης σε 5min και η % Αποδέσμευση της νατριούχου Δικλοφενάκης / Ολική μέση επιφάνεια των σφαιριδίων ανά καλαθίσκο σε 5 και 10min. Τα αποτελέσματα της εκτέλεσης των πειραμάτων του σχεδιασμού για τα χαρακτηριστικά ποιότητας των σφαιριδίων παρουσιάζονται στο Πίνακα Β.2. και για τις μελέτες % Αποδέσμευσης στον Πίνακα Β.3.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Αποκρίσεις GMD, GSD και e_R για τα πειράματα 1 έως 9 όπως προκύπτουν από τον Πίνακα 1.			
Αριθμός Πειράματος (STD)	GMD (μm)	GSD (μm)	e_R
1	947,5	1,21	0,45
2	954,5	1,18	0,52
3	463,7	1,42	0,38
4	735,9	1,18	0,56
5	143,2	1,21	0,28
6	1694,0	1,13	0,61
7	204,9	1,21	0,33
8	917,6	1,12	0,58
9	1053,9	1,15	0,58

Πίνακας Β.3. Αποτελέσματα Μελέτης % Αποδέσμευσης για τα πειράματα του σχεδιασμού που αναφέρονται στον Πίνακα 1.

STD	% Αποδέσμευση σε 5min	% Release in 10min	% Αποδέσμευση σε 5min / Ολική μέση επιφάνεια σφαιριδίων ανά καλαθίσκο ($\%/\text{mm}^2$)	% Αποδέσμευση σε 10min/ Ολική μέση επιφάνεια σφαιριδίων ανά καλαθίσκο ($\%/\text{mm}^2$)
1	53,66	58,75	0,0336	0,0368
2	27,54	43,01	0,0223	0,0349
3	81,37	94,14	0,0414	0,0479
4	29,24	46,81	0,0320	0,0513
5	70,13	84,59	0,0084	0,0101
6	13,57	23,57	0,0165	0,0286
7	70,41	82,16	0,0116	0,0136
8	33,79	49,71	0,0286	0,0420
9	28,62	42,46	0,0267	0,0396

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η απόδοση της διεργασίας κυμάνθηκε σε μεταξύ 84 και 97% και παρουσίασε υψηλή απόδοση στην ενσωμάτωση της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας (άνω του 94%).

Χαρακτηριστικά Ποιότητας Σφαιριδίων

Στη Γεωμετρική Μέση Διάμετρο (GMD) στατιστικά σημαντική επίδραση είχε ο παράγοντας «ποσότητα ψεκαζόμενου συνδετικού υλικού» (Παράγοντας Α). Η GSD δεν εμφάνισε σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των πειραμάτων. Όσον αφορά στο δείκτη σφαιρικότητας e_R στατιστικά σημαντική επίδραση είχε η ποσότητα του ψεκαζόμενου ύδατος. Συγκεκριμένα, η αύξηση της ποσότητας του ψεκαζόμενου ύδατος είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του μεγέθους των σφαιριδίων και της σφαιρικότητας αυτών. Η θετική επίδραση του παράγοντα «ποσότητα ψεκαζόμενου συνδετικού υλικού» στο μέγεθος των σφαιριδίων περιορίζεται όταν αυξάνεται η περιεκτικότητα σε αναβράζον μείγμα.

% Αποδέσμευση της νατριούχου Δικλοφενάκης σε 5min

Στην % Αποδέσμευση της νατριούχου Δικλοφενάκης σε 5min στατιστικά σημαντική επίδραση είχε ο παράγοντας Α. Συγκεκριμένα, η αύξηση της ποσότητας του συνδετικού υλικού επιδρά αρνητικά στην εν λόγω απόκριση γεγονός που πιθανώς να οφείλεται στην αύξηση του μεγέθους των σφαιριδίων.

% Αποδέσμευση της νατριούχου Δικλοφενάκης / Ολική μέση επιφάνεια σφαιριδίων ανά καλαθίσκο σε 5min

Στην % Αποδέσμευση της νατριούχου Δικλοφενάκης / Ολική μέση επιφάνεια σφαιριδίων ανά καλαθίσκο σε 5min στατιστικά σημαντική επίδραση είχαν οι παράγοντες «αναλογία όξινου ανθρακικού νατρίου προς κιτρικό οξύ» (Παράγοντας Β) και «αναλογία αναβράζοντος μείγματος προς μικροκρυσταλλική κυτταρίνη» (Παράγοντας Γ) και η αλληλεπίδραση μεταξύ των παραγόντων Α και Γ. Οι δύο παράγοντες είχαν θετική επίδραση στην απόκριση ενώ η αλληλεπίδραση αρνητική. Συγκεκριμένα στο υψηλό επίπεδο του παράγοντα «ποσότητα συνδετικού υλικού» (Παράγοντας Α) η επίδραση του παράγοντα Γ στην απόκριση είναι πολύ μικρότερη από ότι στο χαμηλό επίπεδο αυτού. Επίσης, η αύξηση της ποσότητας του συνδετικού υλικού όταν η αναλογία αναβράζον μείγμα προς μικροκρυσταλλική κυτταρίνη έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της %αποδέσμευσης σε 5min.

% Αποδέσμευση της νατριούχου Δικλοφενάκης / Ολική μέση επιφάνεια σφαιριδίων ανά καλαθίσκο σε 10min

Στην % Αποδέσμευση της νατριούχου Δικλοφενάκης / Ολική μέση επιφάνεια σφαιριδίων ανά καλαθίσκο σε 10min στατιστικά σημαντική επίδραση είχαν και οι τρεις παράγοντες του σχεδιασμού καθώς επίσης και η αλληλεπίδραση μεταξύ των παραγόντων Α και Γ.

Και οι τρεις παράγοντες του σχεδιασμού επιδρούν θετικά στην απόκριση ενώ η αλληλεπίδραση μεταξύ της ποσότητας του ψεκαζόμενου ύδατος (Παράγοντας Α) και της αναλογίας του αναβράζοντος μείγματος προς τη μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (Παράγοντας Γ), αρνητικά. Συγκεκριμένα, στο χαμηλό επίπεδο του παράγοντα Γ η αύξηση του παράγοντα Α έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της % Αποδέσμευσης της νατριούχου Δικλοφενάκης / Ολική μέση επιφάνεια σφαιριδίων ανά καλαθίσκο σε 10min (ίδια εικόνα με 5min). Αντίθετα, στο υψηλό επίπεδο του παράγοντα Γ η αύξηση της ποσότητας του συνδετικού υλικού δεν επιδρά στην απόκριση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με τη παρούσα μελέτη προσεγγίστηκε αποτελεσματικά με χρήση των τεχνικών του πειραματικού σχεδιασμού μία διεργασία άμεσης σφαιροποίησης σε ρευστή κλίση με ρότορα και μελετήθηκαν οι παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν τα χαρακτηριστικά ποιότητας των σφαιριδίων και την % Αποδέσμευση της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας. Με τη διεργασία αυτή είναι δυνατή η παραγωγή σφαιριδίων υψηλής σφαιρικότητας που περιέχουν μικροκρυσταλλική κυτταρίνη σε ποσοστό άνω του 70% και τα οποία αποσαθρώνονται αποδεσμεύοντας άμεσα τη νατριούχο δικλοφενάκη. Η διεργασία παραγωγής ολοκληρώνεται σε ένα στάδιο, είναι φιλική προς το περιβάλλον, ασφαλής προς τους χειριστές και το τελικό προϊόν και εμφανίζει ικανοποιητική σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας.

“DEVELOPMENT OF A LEAN DIRECT PELLETTIZATION PROCESS FOR THE PRODUCTION OF IMMEDIATE RELEASE PELLETS, USING EXPERIMENTAL DESIGN TECHNIQUES”

INTRODUCTION

In pharmaceutical industry pellets are defined as spherical or semi-spherical, free-flowing solid units with a narrow size distribution that varies between 500 and 1500 μm (Ghebre-Sellasie, 1989). Pellets offer therapeutic and manufacturing advantages which are attributed to the uniformity of their shape and size as well as their increased surface and flowability (Manivannan et al. 2010). In the last few years, direct pelletization (Gu et al. 2004, Manivannan et al., 2010, Liew et al., 2007, Haring et al., 2008) has gained ground, compared to other pelletization techniques, as it is a single-pot, quick and efficient method. However, direct pelletization is a multivariate process and, consequently, it is crucial to identify, understand and control all critical process variables. This can be accomplished with the use of Design of Experiments (DoE); a set of techniques through which one can determine the most important factors and interactions that influence the quality characteristics of the finished product and can also attain a deeper understanding of the relations between them.

Microcrystalline cellulose (MCC) is considered a key-excipient in the manufacturing of pellets via wet granulation by rotary processor (Kristensen et al. 2000, Dukic-Ott et al. 2009, Shah et al. 1995) due to the positive effect it appears to have on the quality characteristics of the final pellets. Nevertheless, the main disadvantage of MCC containing pellets is their lack of disintegration that may result in a prolonged drug release via diffusion through an insoluble inert matrix. Therefore, there have been attempts to replace MCC (Dukic-Ott et al. 2007, Dukic-Ott et al. 2009, Funck et al. 1991, Varshosaz et al. 1997, Santos et al. 2002, Bornhoft et al. 2005, Thommes and Kleinebudde 2006, Tho et al. 2003) or to use it in mixtures with disintegrants (Zema et al. 2008, Souto et al. 2005, Gazzaniga et al. 1998) but the results have been moderate or inadequate and the processes presented disadvantages concerning their complexity and cost. There have also been efforts towards the use of organic

solvents (Dreu et al., 2005) but the many disadvantages they present (ex. high cost and endangerment, not environmental friendly and demand the use of specialized equipment) does not qualify them as ideal.

The objective of this study was the development and characterization of a lean, environmentally friendly direct pelletization process for the production of immediate release pellets with the use of effervescence as a disintegration mechanism.

EXPERIMENTAL METHODS

Materials

Diclofenac Sodium EP, Sodium hydrogen carbonate (Merck), Acetone (Paureac Quimica), Tri-sodium phosphate dodecahydrate (Sigma Aldrich), Sodium Hydroxide (Sigma Aldrich), Hydrochloride acid (Sigma Aldrich).

Direct pelletization in a fluid-bed rotary processor

Pellets were prepared with the tangential spray technique in rotor granulator (Glatt GPCG3, Glatt GmbH, Dresden, Germany).

Powder mixtures of Diclofenac sodium (10%) and a mixture (90%) of effervescent mixture containing Sodium Bicarbonate (SB) and Citric acid and Microcrystalline cellulose (MCC) were prepared at ratios varying between 2:8 and 1:9. The ratios between Sodium bicarbonate and Citric acid varied between 3:2 and 5:1. 600g of the powder mixture were inserted in the product chamber and the inlet temperature was set at 30°C, resulting to a product temperature between 22-26°C. A 1.2mm binary nozzle was used, atomizing air pressure was set at 3bar and spraying rate at 25g/min. Deionized water was selected as the binding material. At the end of spraying additional spheronization was carried out before the end of the process.

Estimation of the process yield

After the completion of the process the product was sieved using a 2.0mm sieve and all agglomerates were removed. The remaining product was weighted and the % yield of the process was calculated, with reference to the amount of the raw materials used for each experiment.

Evaluation of the pellets characteristics

Pellets were evaluated using using an Image Analysis System (Leica Qwin V. 2.3, Leica Imaging Systems, Cambridge, England). The Geometric Mean Diameter

(GMD), the Geometric Standard Deviation (GSD) and the sphericity factor e_R were estimated by the analysis of samples comprising at least 100 pellets. The results are presented in Table 1.

Experiment No. (STD)	GMD (μm)	GSD (μm)	e_R
1	947,5	1,21	0,45
2	954,5	1,18	0,52
3	463,7	1,42	0,38
4	735,9	1,18	0,56
5	143,2	1,21	0,28
6	1694,0	1,13	0,61
7	204,9	1,21	0,33
8	917,6	1,12	0,58
9	1053,9	1,15	0,58

Dissolution testing

The pellets were tested for their dissolution profile using USP Apparatus I in pH 6.8. Dose of Diclofenac sodium (DS) per basket was 50mg. The %Release of DS in 5min, the % Release of DS in 5min/ Surface area of the pellets per basket and the %Release of DS in 10min/ Surface area of the pellets per basket were calculated (Table 2).

STD	% Release in 5min	% Release in 10min	% Release in 5min / SA per Basket ($\%/mm^2$)	% Release in 10min/ SA per Basket ($\%/mm^2$)
1	53,66	58,75	0,0336	0,0368
2	27,54	43,01	0,0223	0,0349
3	81,37	94,14	0,0414	0,0479
4	29,24	46,81	0,0320	0,0513
5	70,13	84,59	0,0084	0,0101
6	13,57	23,57	0,0165	0,0286
7	70,41	82,16	0,0116	0,0136
8	33,79	49,71	0,0286	0,0420
9	28,62	42,46	0,0267	0,0396

Experimental Design

The process was studied using a full factorial design with 9 runs. The factors and their levels are presented in Table 3. The results were evaluated with DoE techniques, in an attempt to clarify the main effects and the contribution of each factor and their interactions to the responses. The DoE analysis was performed using Design Expert® V. 8.0.1, Stat-ease Inc, Minneapolis.

A/A	A. Quantity of Binder (g)	B. Ration of Sodium Bicarbonate to Citric acid.	C. Ratio of Effervescent mixture to Microcrystalline cellulose
1	850	3:1	2:8
2	1050	3:1	2:8
3	850	5:1	2:8
4	1050	5:1	2:8
5	850	3:1	1:9
6	1050	3:1	1:9
7	850	5:1	1:9
8	1050	5:1	1:9
9	950	4:1	1.5:8.5

RESULTS AND DISCUSSION

The yield of the process was considered acceptable since it ranged between 84-97% and the incorporation of the Active Pharmaceutical Ingredient exceeded 94% in all cases.

Pellets characteristics

Concerning GMD and the sphericity factor e_R , the quantity of the binder was found to have a significant positive effect ($p=0.0260$ and $p=0.044$ respectively). GSD was not significantly affected. When the factor "Ratio of effervescent mixture to MCC" was used at its high level the effect of the quantity of the binder to pellet size was reduced.

Dryg release

The quantity of the binder was found to have a significant negative effect ($p=0.010$) on % Release of Diclofenac sodium (SD) in 5min while on % Release of Diclofenac sodium (SD) in 5min / Surface area of Pellets per Basket significant positive effect were found to have the ratio of Sodium bicarbonate to Citric acid and the ratio of

effervescent mixture to Microcrystalline cellulose. The interaction between the quantity of water sprayed and the ratio of effervescent mixture to MCC was found to have a significant negative effect on the response. Concerning % Release of Diclofenac sodium (SD) in 10min / Surface area of Pellets per Basket all factors were found to have a significant effect. One important interaction was identified (AC, $p=0.0240$).

Conclusions

The use of experimental design techniques can be effectively used in the characterization of a direct pelletization in a rotary granulator, process and in the clarification of the main effects and interactions that affect the pellet's quality characteristics and the % Release of the API. It is possible to produce pellets containing high quantity of MCC (>70%) and which disintegrate and immediately release sodium Diclofenac with a one stage, environmental friendly, safe and cost - effective process.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

**Παράρτημα Ι. Πίνακες μεγεθών για την επιλογή κατάλληλου
μοντέλου**

**Παράρτημα ΙΙ. Πίνακες Αποτελεσμάτων Μελετών %
Αποδέσμευσης**

Παράρτημα ΙΙΙ. Πίνακες Διαγνωστικών Εργαλείων

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

Πίνακες Μεγεθών για την Επιλογή Κατάλληλου Μοντέλου

ΠΙΝΑΚΑΣ Π.1.1. ΜΕΓΕΘΗ ΓΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΤΕΡΟΥ ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΚΡΙΣΗ GMD								
Transformation	Model F value	Model p-value	R-squared	Adjusted R-squared	Predicted R-squared	Adjusted vs Predicted R-squared	Adequate Precision	Decision
None	6.03	0.0858	0.8514	0.7028	0.2206	Not as close to the as one might normally expect.	7.657	Suggested
		Non significant model						
Square root	8.33	0.0564	0.8679	0.7358	0.3829	Not as close to the as one might normally expect.	7.879	
		Non significant model						
Natural Log	9.89	0.0448	0.8760	0.7521	0.4536	Not as close to the as one might normally expect.	7.590	Residual vs predicted plot : Megaphone shape
		Significant model						
Inverse square root	15.73	0.0111	0.8719	0.7950	0.6364	In reasonable agreement	7.914	Normal plot => s Shape
		Significant model						
Inverse	15.15	0.0119	0.8750	0.8000	0.6342	In reasonable agreement	7.757	Residual vs predicted plot : Megaphone shape
		Significant model						

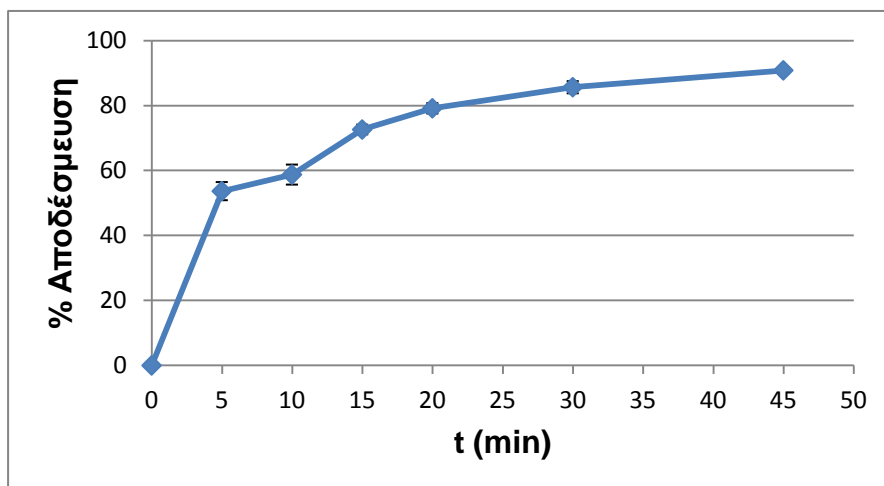
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

Πίνακες Αποτελεσμάτων Μελετών % Αποδέσμευσης

ΠΙΝΑΚΑΣ ΙΙ.1. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΩΝ % ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΑ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΣΥΝΤΑΓΩΝ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟΥ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ

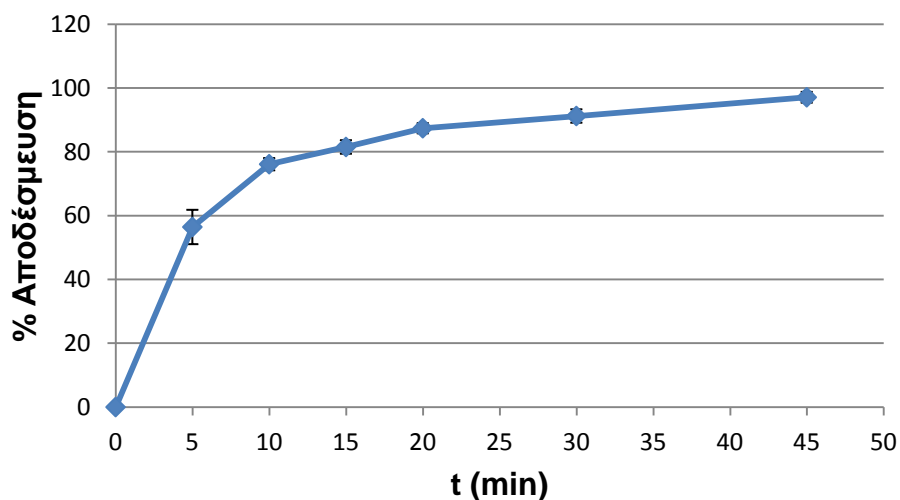
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΩΝ % ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΑ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΝΤΑΓΗ STD 1

t(min)	Aver	SD
0,00	0,00	0,00
5,00	53,66	2,79
10,00	58,75	3,08
15,00	72,62	1,49
20	79,15	1,60
30	85,64	1,87
45	90,83	0,97



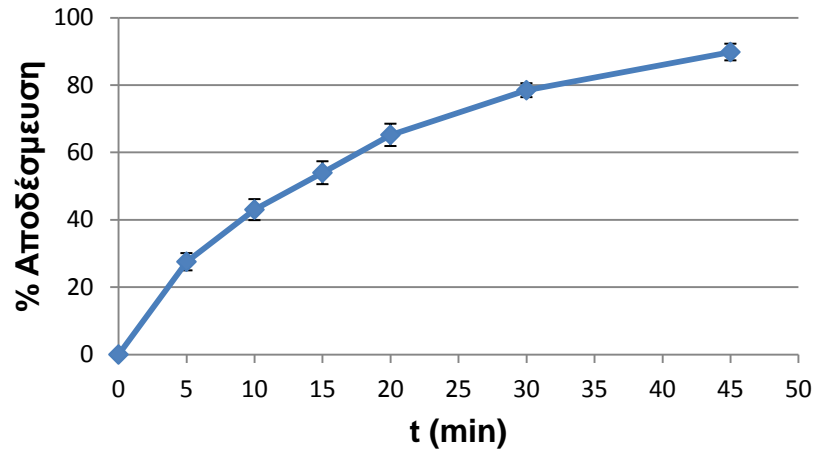
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΩΝ % ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΑ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΝΤΑΓΗ STD 1 (Κλάσμα 450-710μm)

t(min)	Aver	SD
0,00	0,00	0,00
5,00	56,43	5,38
10,00	76,11	1,92
15,00	81,51	2,12
20	87,38	1,60
30	91,21	2,10
45	97,08	1,69



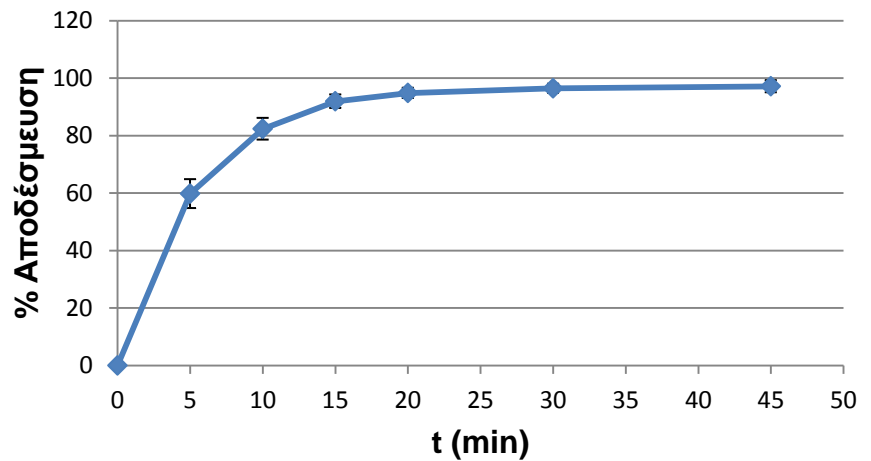
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΩΝ % ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΑ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΝΤΑΓΗ STD 2

t(min)	Aver	SD
0,00	0,00	0,00
5,00	27,54	2,56
10,00	43,01	3,12
15,00	53,96	3,40
20	65,19	3,31
30	78,46	2,07
45	89,78	2,47



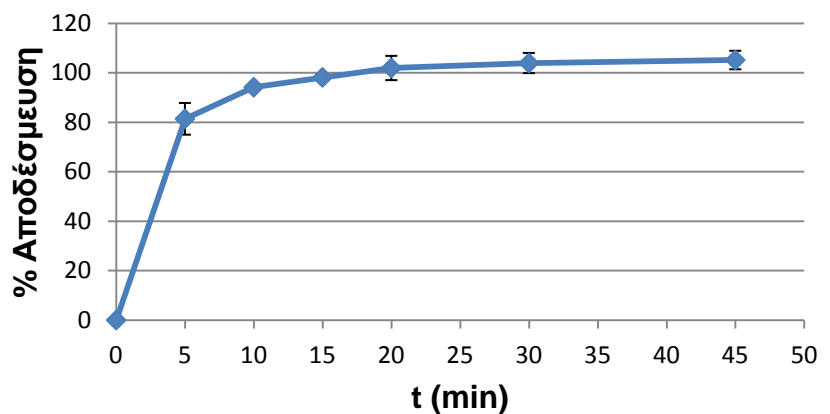
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΩΝ % ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΑ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΝΤΑΓΗ STD 2 (Κλάσμα 450-710μm)

t(min)	Aver	SD
0,00	0,00	0,00
5,00	59,78	5,03
10,00	82,35	3,78
15,00	91,93	2,35
20	94,82	1,78
30	96,43	1,58
45	97,15	2,11



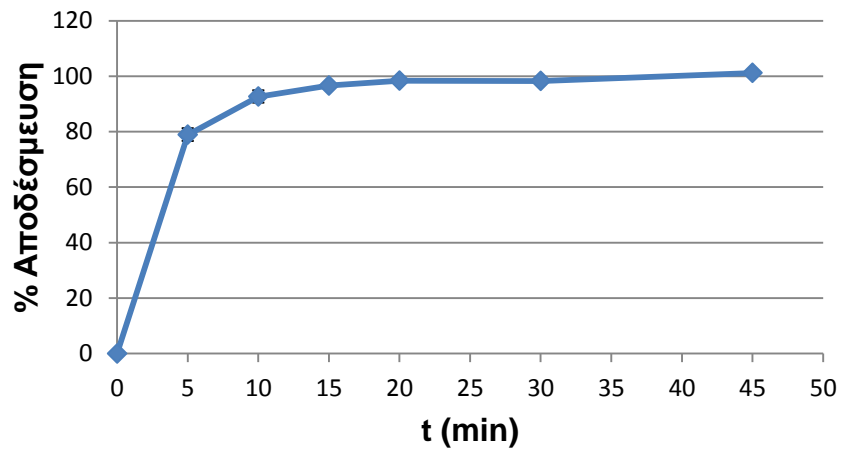
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΩΝ % ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΑ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΝΤΑΓΗ STD 3

t(min)	Aver	SD
0,00	0,00	0,00
5,00	81,37	6,41
10,00	94,14	0,91
15,00	98,12	1,23
20	101,92	4,90
30	103,92	4,07
45	105,13	3,74



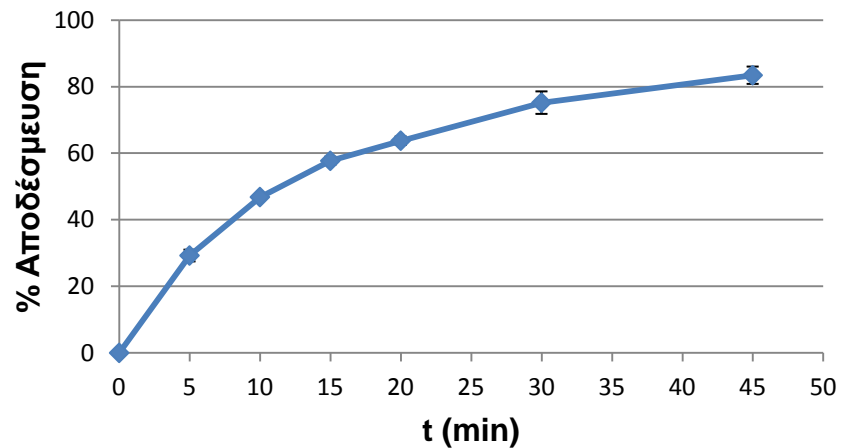
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΩΝ % ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΑ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΝΤΑΓΗ STD 3 (Κλάσμα 450-710 μ m)

t(min)	Aver	SD
0,00	0,00	0,00
5,00	78,91	2,30
10,00	92,65	2,22
15,00	96,59	0,98
20	98,39	0,92
30	98,28	0,61
45	101,19	0,24



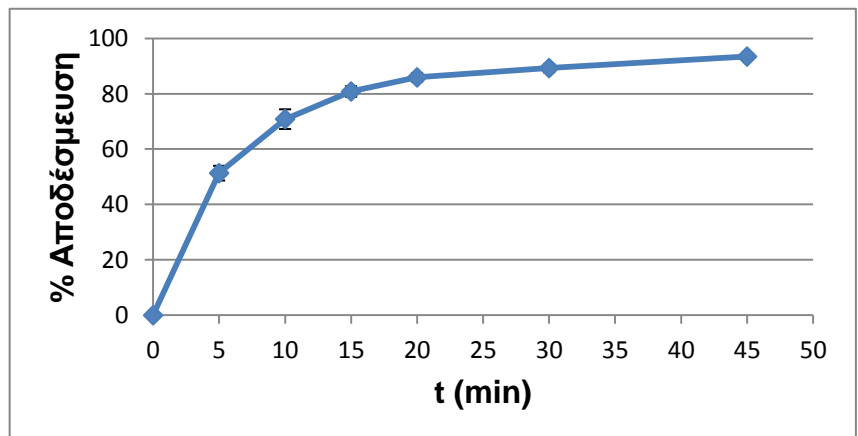
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΩΝ % ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΑ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΝΤΑΓΗ STD 4

t(min)	Aver	SD
0,00	0,00	0,00
5,00	29,24	1,77
10,00	46,81	0,35
15,00	57,70	1,22
20	63,73	1,25
30	75,17	3,38
45	83,40	2,60



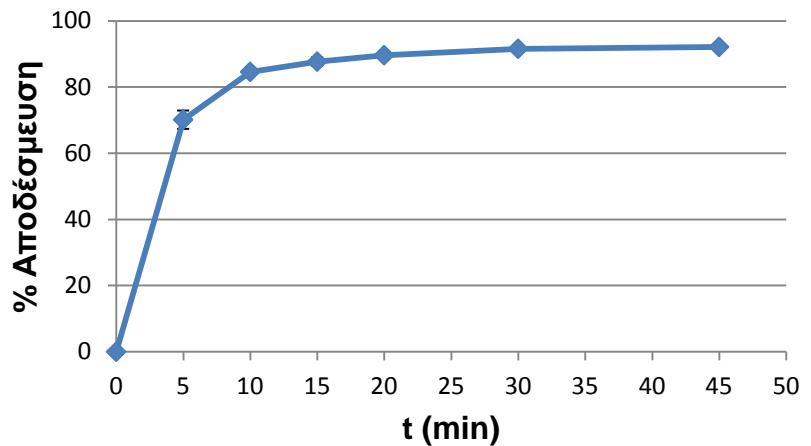
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΩΝ % ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΑ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΝΤΑΓΗ STD 4 (Κλάσμα 450-710 μ m)

t(min)	Aver	SD
0,00	0,00	0,00
5,00	51,33	2,66
10,00	70,84	3,56
15,00	80,82	1,91
20	85,91	1,58
30	89,27	1,51
45	93,44	1,21



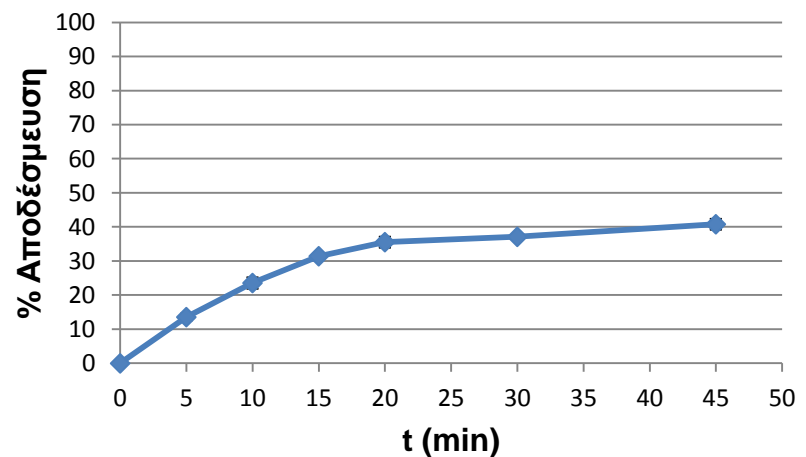
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΩΝ % ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΑ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΝΤΑΓΗ STD 5

t(min)	Aver	SD
0,00	0,00	0,00
5,00	70,13	2,77
10,00	84,59	0,46
15,00	87,68	1,29
20	89,63	1,19
30	91,57	0,36
45	92,13	0,43



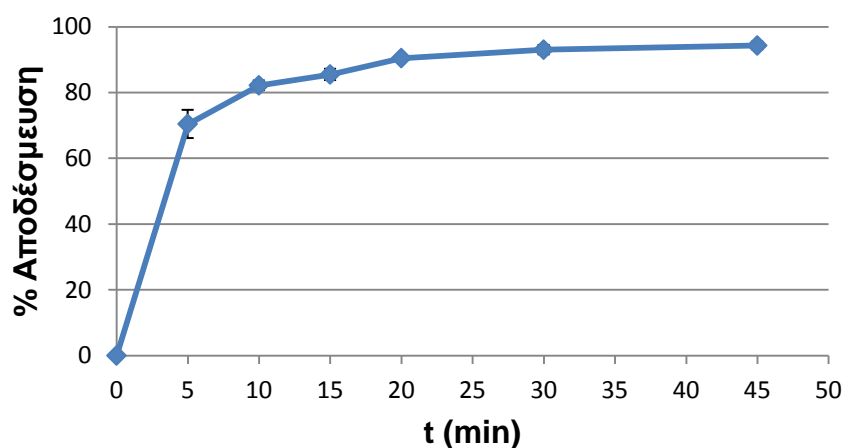
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΩΝ % ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΑ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΝΤΑΓΗ STD 6

t(min)	Aver	SD
0,00	0,00	0,00
5,00	13,57	1,03
10,00	23,57	1,66
15,00	31,43	0,82
20	35,56	1,60
30	37,12	0,59
45	40,81	1,58



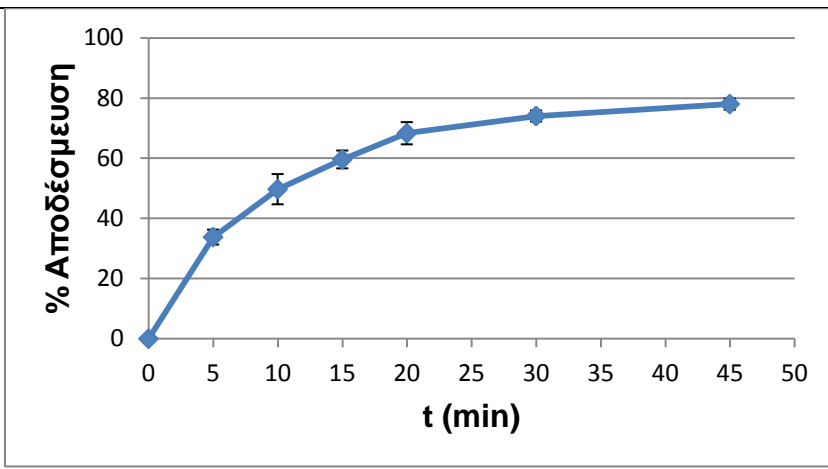
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΩΝ % ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΑ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΝΤΑΓΗ STD 7

t(min)	Aver	SD
0,00	0,00	0,00
5,00	70,41	4,29
10,00	82,16	1,46
15,00	85,47	1,71
20	90,44	0,86
30	93,00	1,42
45	94,27	1,18



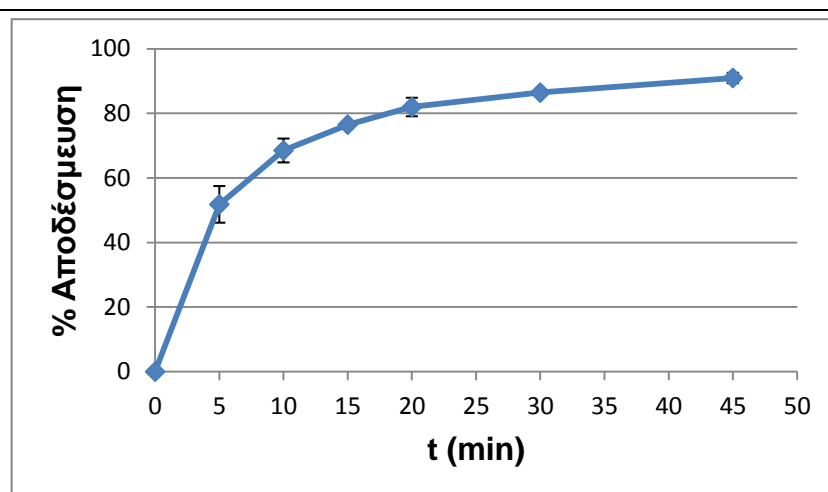
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΩΝ % ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΑ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΝΤΑΓΗ STD 8

t(min)	Aver	SD
0,00	0,00	0,00
5,00	33,79	2,48
10,00	49,71	5,02
15,00	59,60	2,96
20	68,31	3,69
30	74,03	1,84
45	78,00	1,87



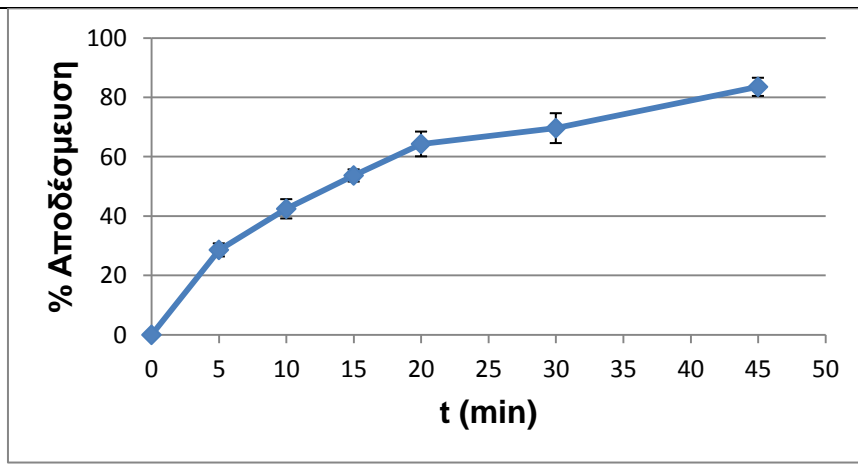
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΩΝ % ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΑ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΝΤΑΓΗ STD 8 (Κλάσμα 450-710μm)

t(min)	Aver	SD
0,00	0,00	0,00
5,00	51,82	5,68
10,00	68,51	3,70
15,00	76,50	0,79
20	81,97	2,87
30	86,42	0,86
45	90,96	1,61



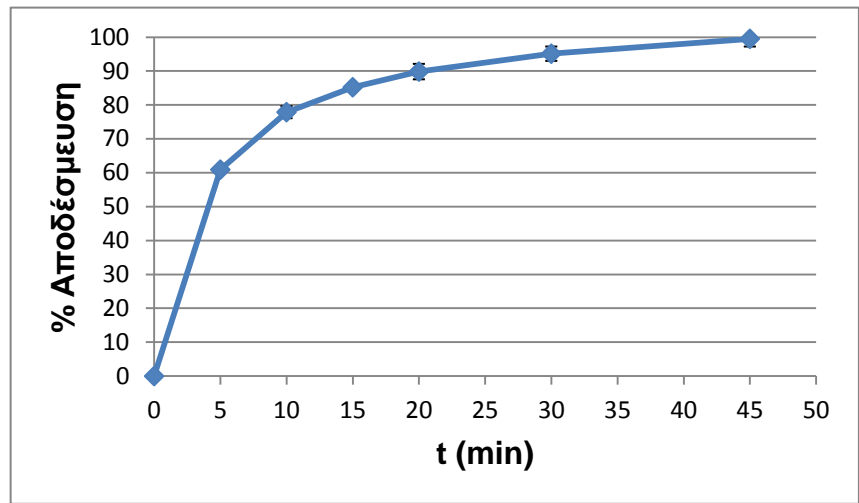
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΩΝ % ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΑ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΝΤΑΓΗ STD 9

t(min)	Aver	SD
0,00	0,00	0,00
5,00	28,62	2,21
10,00	42,46	3,25
15,00	53,69	2,06
20	64,30	4,17
30	69,63	5,03
45	83,54	3,06



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΩΝ % ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΑ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΝΤΑΓΗ STD 9 (Κλάσμα 450-710 μ m)

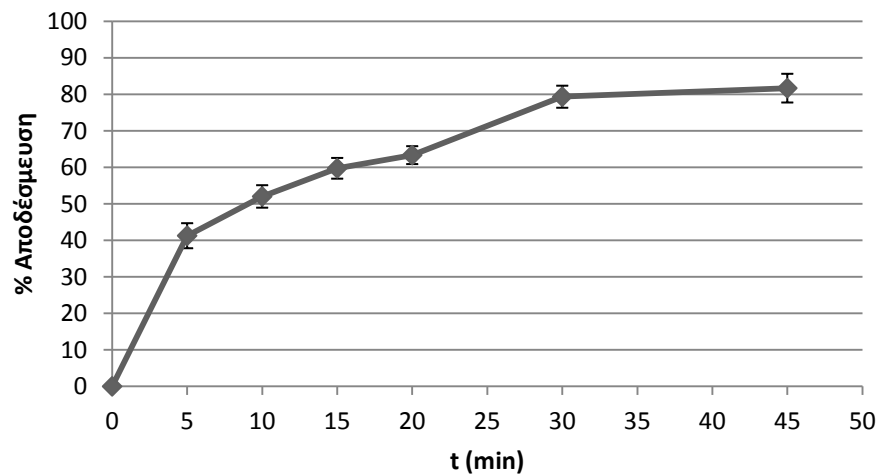
t(min)	Aver	SD
0,00	0,00	0,00
5,00	60,92	1,02
10,00	77,89	1,79
15,00	85,23	0,93
20	89,86	2,28
30	95,14	2,11
45	99,51	2,26



ΠΙΝΑΚΑΣ II.2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΩΝ % ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΑ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΝΤΑΓΗ DC - 1 (Χωρίς αναβράζον μείγμα)

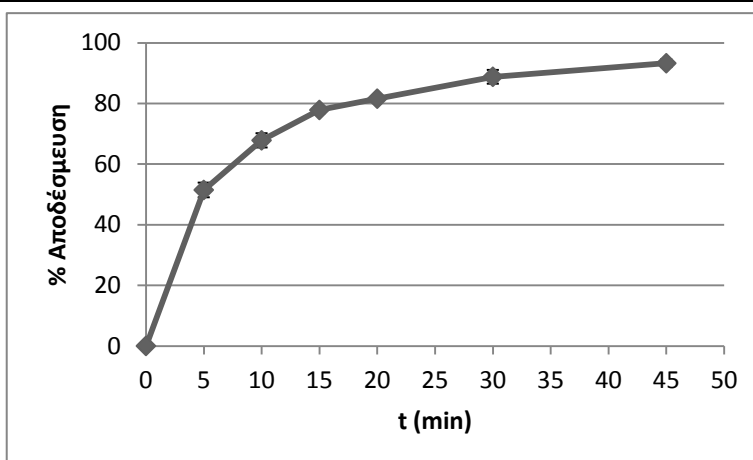
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΩΝ % ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΑ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΝΤΑΓΗ DC- 1

t(min)	Aver	SD
0,00	0,00	0,00
5,00	41,26	3,43
10,00	52,01	3,08
15,00	59,72	2,84
20	63,33	2,45
30	79,32	3,02
45	81,67	3,93



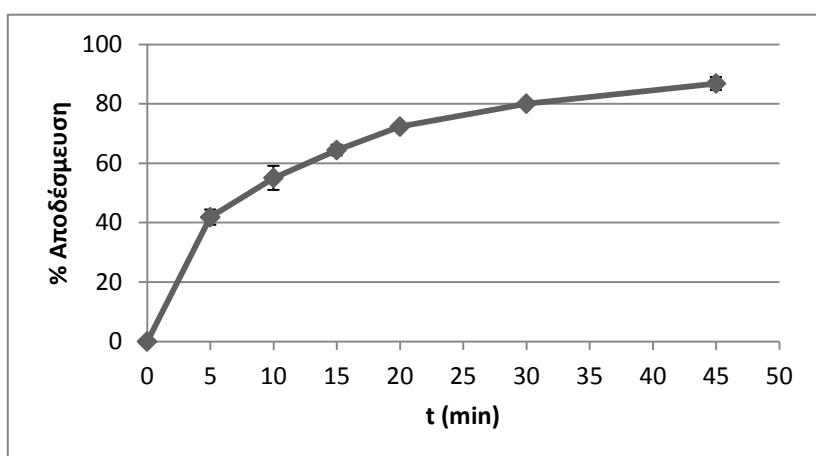
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΩΝ % ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΑ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΝΤΑΓΗ DC-1 (Κλάσμα 300-450)

t(min)	Aver	SD
0,00	0,00	0,00
5,00	51,45	2,42
10,00	67,82	2,35
15,00	77,83	1,08
20	81,56	0,44
30	88,78	2,27
45	93,25	1,27



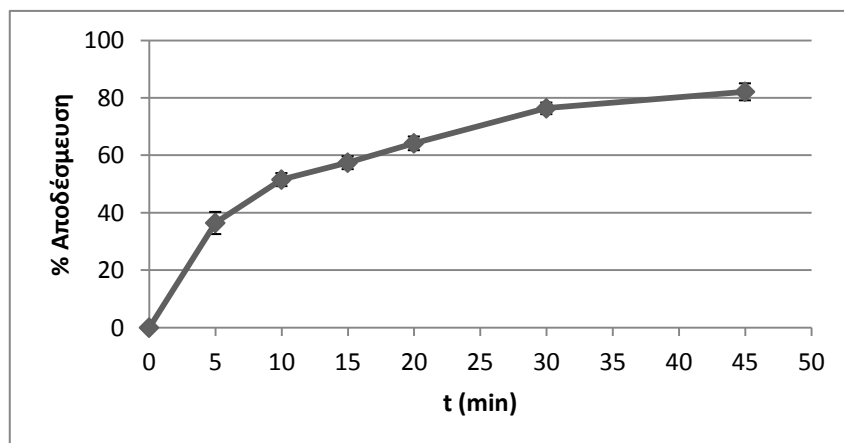
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΩΝ % ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΑ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΝΤΑΓΗ DC-1 (Κλάσμα 450-710μm)

t(min)	Aver	SD
0,00	0,00	0,00
5,00	41,85	2,56
10,00	55,07	4,05
15,00	64,44	1,79
20	72,32	0,94
30	80,04	1,12
45	86,83	2,18



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΩΝ % ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΑ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΝΤΑΓΗ STD 2 (Κλάσμα 710-1000μm)

t(min)	Aver	SD
0,00	0,00	0,00
5,00	36,46	3,86
10,00	51,57	2,28
15,00	57,46	2,25
20	64,20	2,39
30	76,39	2,02
45	82,14	2,96



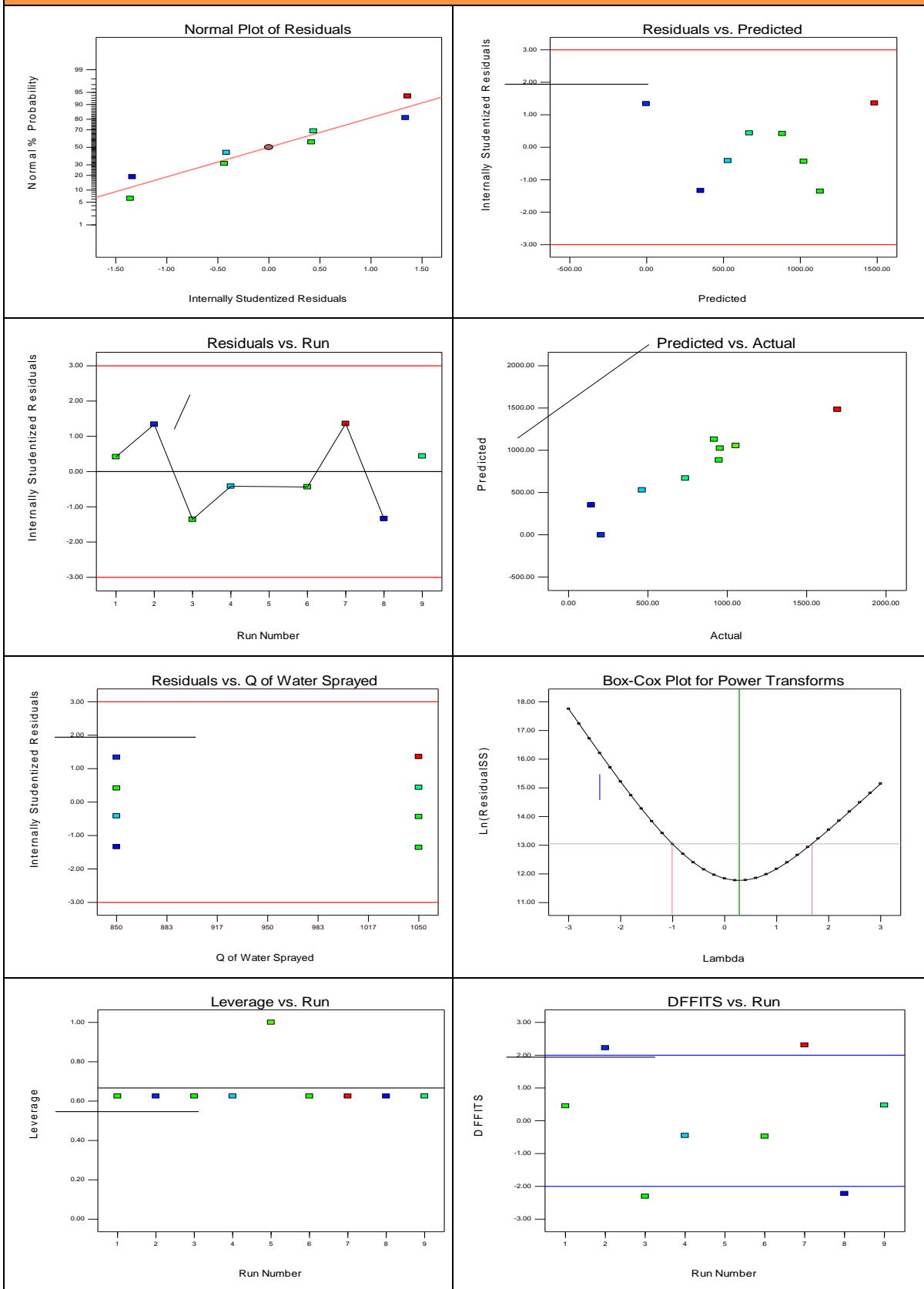
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

Πίνακες Διαγνωστικών Εργαλείων

Πίνακας Π.3.1. Στατιστικά Δεδομένα για τη παρασκευή των Διαγνωστικών Γραφημάτων για τη Γεωμετρική Μέση Διάμετρο (GMD) για τις συνταγές του Πειραματικού Σχεδιασμού

Standard Order	Actual Value	Predicted Value	Residual	Leverage	Internally Studentized Residual	Externally Studentized Residual	Influence on Fitted Value DFFITS	Cook's Distance
1	947,47	882,71	64,76	0,6250	0,4168	0,3506	0,4526	0,0482
2	954,46	1022,32	-67,85	0,6250	-0,4367	-0,3684	-0,4756	0,0530
3	463,68	528,44	-64,76	0,6250	-0,4168	-0,3506	-0,4526	0,0482
4	735,90	668,04	67,85	0,6250	0,4367	0,3684	0,4756	0,0530
5	143,20	351,16	-207,96	0,6250	-1,3383	-1,7213	-2,2222	0,4975
6	1694,00	1482,95	211,05	0,6250	1,3582	1,7870	2,3069	0,5124
7	204,85	-3,11	207,96	0,6250	1,3383	1,7213	2,2222	0,4975
8	917,62	1128,68	-211,05	0,6250	-1,3582	-1,7870	-2,3069	0,5124
9	1053,90	1053,90	0,00	1.00 *				
Current Transformation: None								
Constant k: 0	95% CI Low: -1,01	95% CI High: 1,68	Best Lambda:0,28		Recommended Transformation: None			

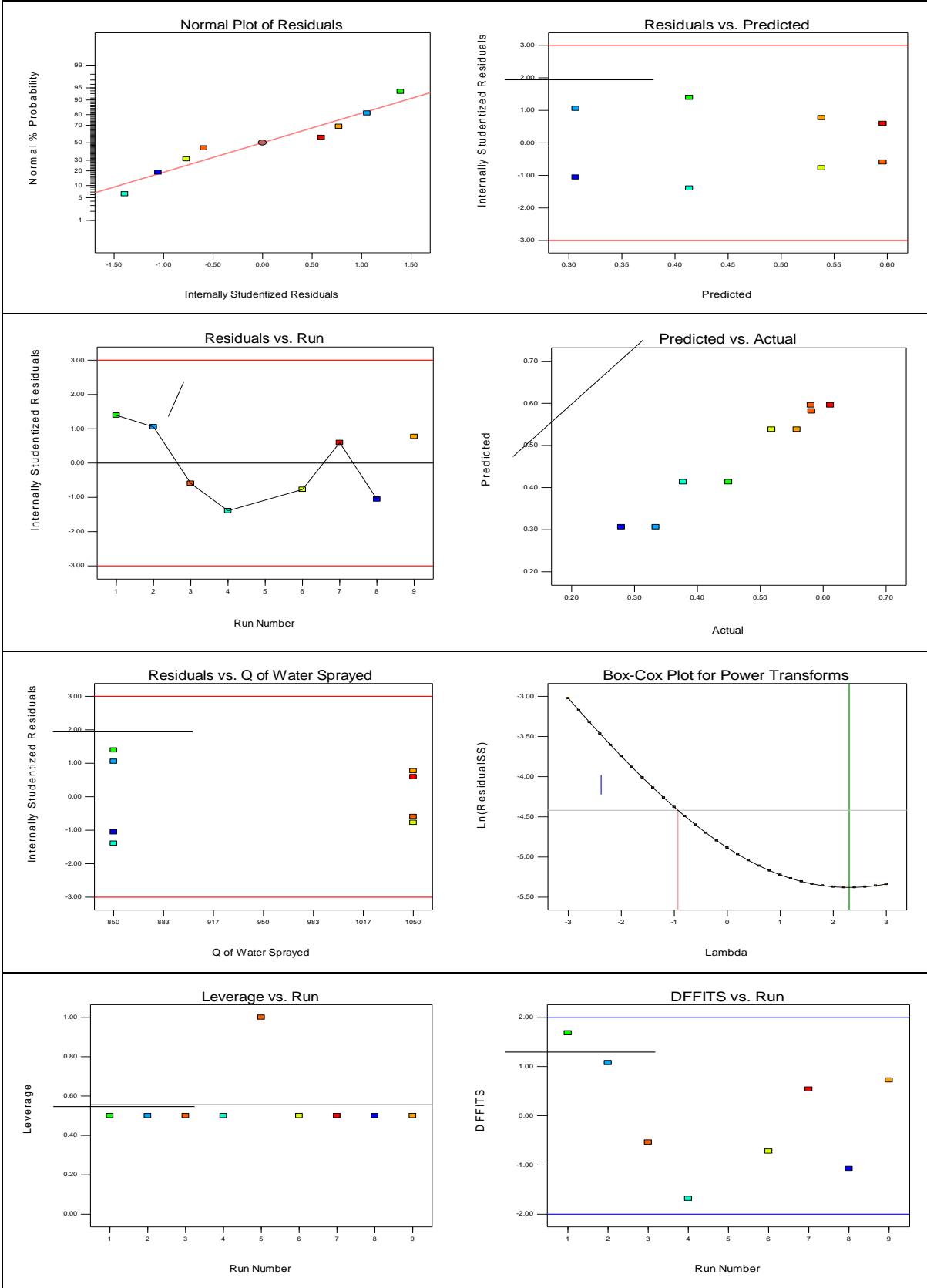
Πίνακας Π.3.2. Διαγνωστικά γραφήματα σχετικά με τη Γεωμετρική Μέση Διάμετρο (GMD), για τις συνταγές του Πειραματικού Σχεδιασμού



Πίνακας Π.3.3. Στατιστικά Δεδομένα για τη παρασκευή των Διαγνωστικών Γραφημάτων για το Δείκτη Σφαιρικότητας (eR) για τις συνταγές του Πειραματικού Σχεδιασμού

Standard Order	Actual Value	Predicted Value	Residual	Leverage	Internally Studentized Residual	Externally Studentized Residual	Influence on Fitted Value DFFITS	Cook's Distance
1	0,4496	0,4134	0,0362	0,5000	1,3930	1,6812	1,6812	0,3881
2	0,5181	0,5381	-0,0200	0,5000	-0,7703	-0,7229	-0,7229	0,1187
3	0,3773	0,4134	-0,0362	0,5000	-1,3930	-1,6812	-1,6812	0,3881
4	0,5581	0,5381	0,0200	0,5000	0,7703	0,7229	0,7229	0,1187
5	0,2790	0,3064	-0,0274	0,5000	-1,0552	-1,0758	-1,0758	0,2227
6	0,6113	0,5959	0,0154	0,5000	0,5939	0,5386	0,5386	0,0705
7	0,3338	0,3064	0,0274	0,5000	1,0552	1,0758	1,0758	0,2227
8	0,5805	0,5959	-0,0154	0,5000	-0,5939	-0,5386	-0,5386	0,0705
9	0,5815	0,5815	0,0000	1.00 *				
Current Transformation: None								
Constant k: 0	95% CI Low: - 0,93	95% CI High: 1,68	Best Lambda:5,78			Recommended Transformation: None		

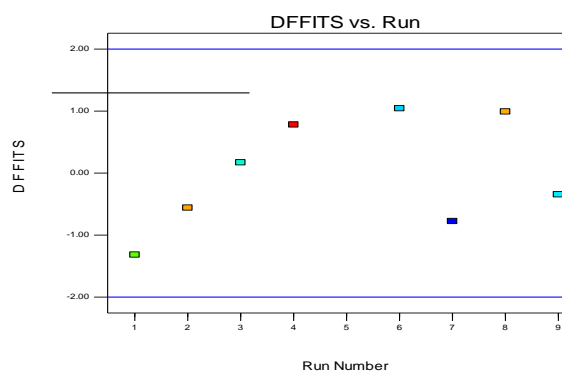
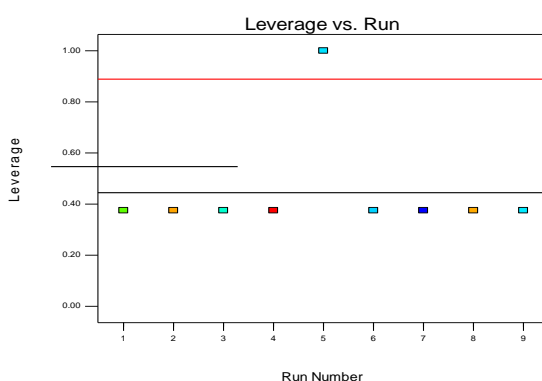
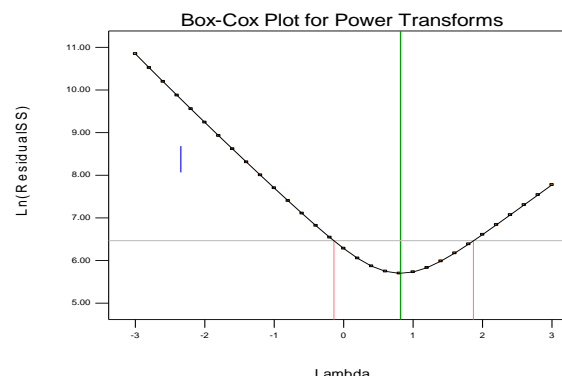
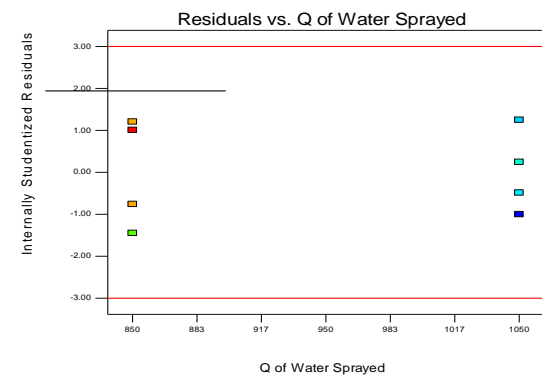
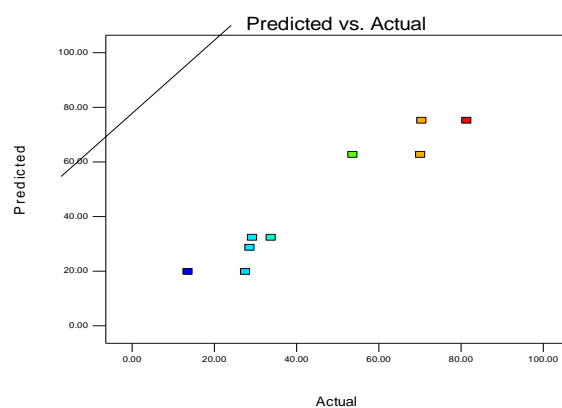
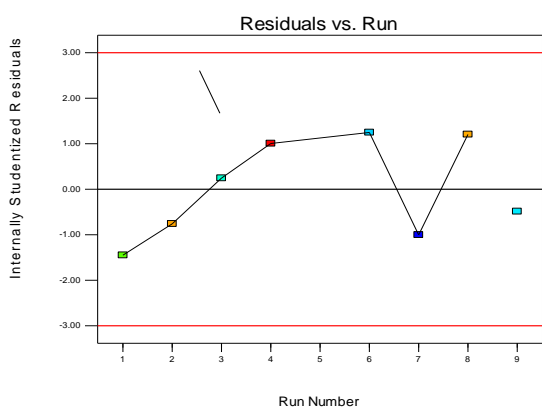
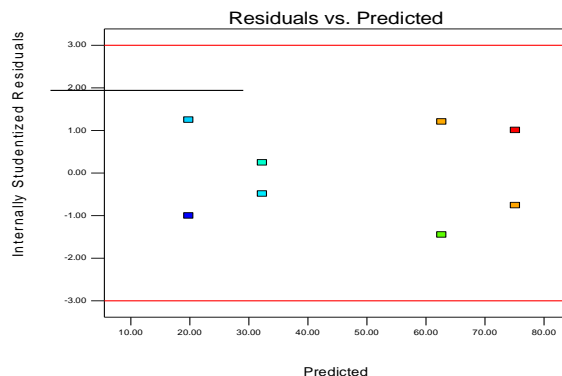
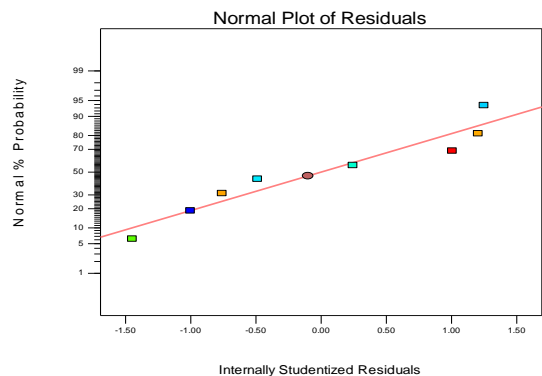
Πίνακας Π.3.4. Διαγνωστικά γραφήματα σχετικά με το Δείκτη Σφαιρικότητας (eR) για τις συνταγές του Πειραματικού Σχεδιασμού



Πίνακας Π.3.5. Στατιστικά Δεδομένα για τη παρασκευή των Διαγνωστικών Γραφημάτων για την %Αποδέσμευση σε 5min (%Release in 5min) για τις συνταγές του Πειραματικού Σχεδιασμού

Standard Order	Actual Value	Predicted Value	Residual	Leverage	Internally Studentized Residual	Externally Studentized Residual	Influence on Fitted Value DFFITS	Cook's Distance
1	53,66	62,66	-8,99	0,3750	-1,4491	-1,7018	-1,3182	0,3150
2	27,54	19,80	7,74	0,3750	1,2478	1,3449	1,0418	0,2335
3	81,37	75,13	6,24	0,3750	1,0053	1,0066	0,7797	0,1516
4	29,24	32,28	-3,03	0,3750	-0,4884	-0,4476	-0,3467	0,0358
5	70,13	62,66	7,47	0,3750	1,2043	1,2784	0,9903	0,2176
6	13,57	19,80	-6,23	0,3750	-1,0030	-1,0038	-0,7775	0,1509
7	70,41	75,13	-4,72	0,3750	-0,7606	-0,7234	-0,5603	0,0868
8	33,79	32,28	1,51	0,3750	0,2436	0,2192	0,1698	0,0089
9	28,62	28,62	0,00	1.00 *				
Current Transformation: None								
Constant k: 0	95% CI Low: - 0,14	95% CI High: 1,87	Best Lambda:0,82			Recommended Transformation: None		

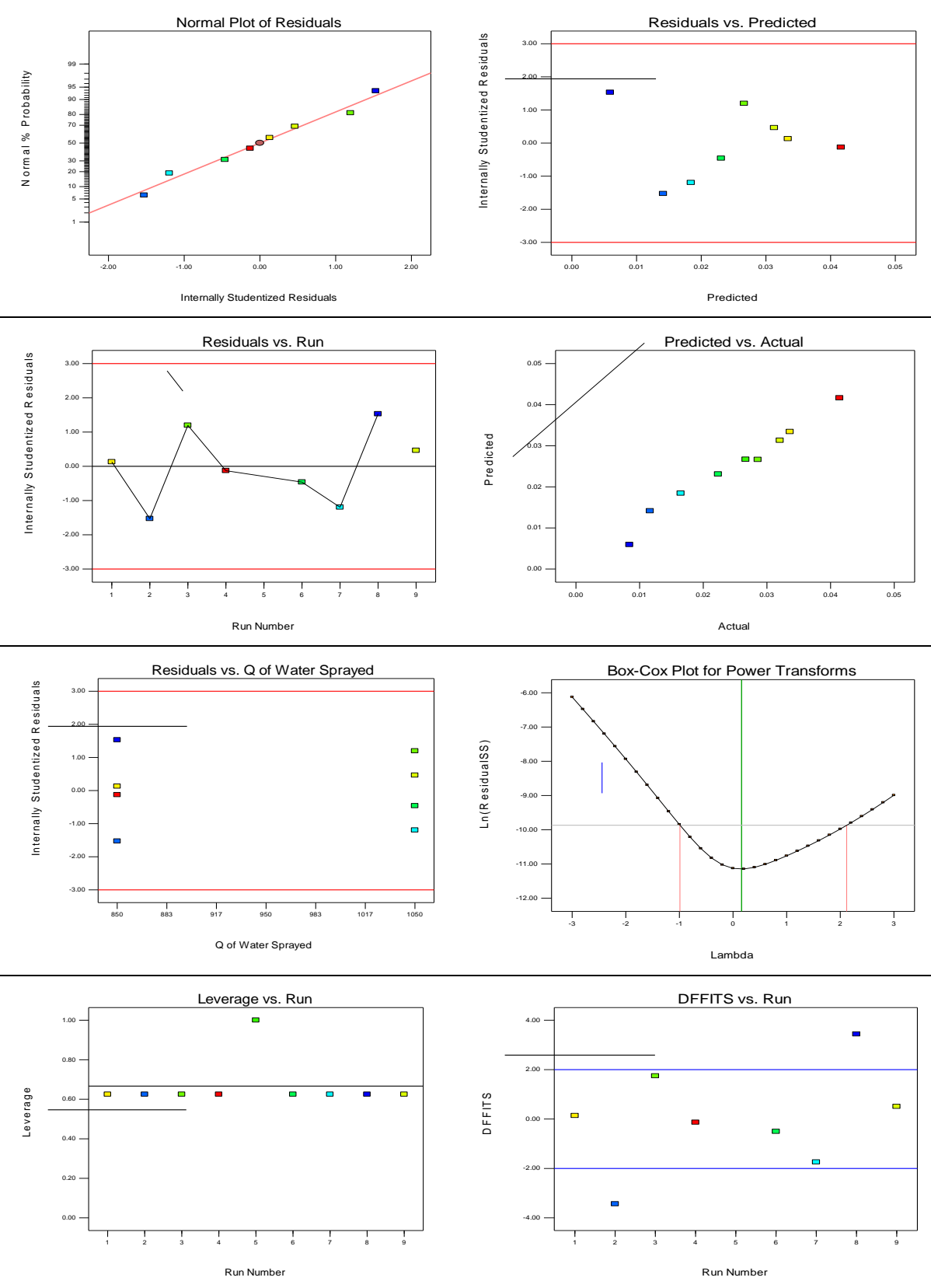
Πίνακας Π.3.6. Διαγνωστικά γραφήματα σχετικά με για την %Αποδέσμευση σε 5min (%Release) για τις συνταγές του Πειραματικού Σχεδιασμού



Πίνακας Π.3.7. Στατιστικά Δεδομένα για τη παρασκευή των Διαγνωστικών Γραφημάτων για την %Αποδέσμευση σε 5min / Ολική Επιφάνεια ανά καλαθίσκο (%Release in 5min/Surface Area) για τις συνταγές του Πειραματικού Σχεδιασμού

Standard Order	Actual Value	Predicted Value	Residual	Leverage	Internally Studentized Residual	Externally Studentized Residual	Influence on Fitted Value DFFITS	Cook's Distance
1	0,0336	0,0334	0,0002	0,6250	0,1283	0,1051	0,1357	0,0046
2	0,0223	0,0231	-0,0008	0,6250	-0,4620	-0,3914	-0,5053	0,0593
3	0,0414	0,0416	-0,0002	0,6250	-0,1283	-0,1051	-0,1357	0,0046
4	0,0320	0,0313	0,0008	0,6250	0,4620	0,3914	0,5053	0,0593
5	0,0084	0,0059	0,0025	0,6250	1,5296	2,6623	* 3.44	0,6499
6	0,0165	0,0184	-0,0019	0,6250	-1,1959	-1,3499	-1,7428	0,3973
7	0,0116	0,0141	-0,0025	0,6250	-1,5296	-2,6623	* -3.44	0,6499
8	0,0286	0,0266	0,0019	0,6250	1,1959	1,3499	1,7428	0,3973
9	0,0267	0,0267	0,0000	1.00 *				
Current Transformation: None								
Constant k: 0	95% CI Low: -0,99	95% CI High: 2,12	Best Lambda:0,16		Recommended Transformation: None			

Πίνακας Π.3.8. Διαγνωστικά γραφήματα σχετικά με για την %Αποδέσμευση σε 5min / Ολική Επιφάνεια ανά καλαθίσκο (%Release in 5min/Surface Area) για τις συνταγές του Πειραματικού Σχεδιασμού



Πίνακας Π.3.9. Στατιστικά Δεδομένα για τη παρασκευή των Διαγνωστικών Γραφημάτων για την %Αποδέσμευση σε 10min / Ολική Επιφάνεια ανά καλαθίσκο (%Release in 10min/Surface Area) για τις συνταγές του Πειραματικού Σχεδιασμού

Standard Order	Actual Value	Predicted Value	Residual	Leverage	Internally Studentized Residual	Externally Studentized Residual	Influence on Fitted Value DFFITS	Cook's Distance
1	0,0368	0,0368	0,0000	0,6250	-0,0015	-0,0012	-0,0015	0,0000
2	0,0349	0,0375	-0,0027	0,6250	-1,1061	-1,1735	-1,5150	0,3398
3	0,0479	0,0479	0,0000	0,6250	0,0015	0,0012	0,0015	0,0000
4	0,0513	0,0486	0,0027	0,6250	1,1061	1,1735	1,5150	0,3398
5	0,0101	0,0063	0,0038	0,6250	1,5938	3,3239	* 4.29	0,7056
6	0,0286	0,0298	-0,0012	0,6250	-0,4863	-0,4137	-0,5341	0,0657
7	0,0136	0,0174	-0,0038	0,6250	-1,5938	-3,3239	* -4.29	0,7056
8	0,0420	0,0409	0,0012	0,6250	0,4863	0,4137	0,5341	0,0657
9	0,0396	0,0396	0,0000	1.00 *				
Current Transformation: None								
Constant k: 0	95% CI Low: -0,54	95% CI High: 0,41	Best Lambda:-0,14		Recommended Transformation: Log			

Πίνακας Π.3.10. Διαγνωστικά γραφήματα σχετικά με για την %Αποδέσμευση σε 10min / Ολική Επιφάνεια ανά καλαθίσκο (%Release in 10min/Surface Area) για τις συνταγές του Πειραματικού Σχεδιασμού

