

# Granuliranje pomoćne tvari farmaceutske industrije u fluidiziranom sloju s taljenjem

---

Imbrišić, Katarina

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:964272>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-27**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

**Katarina Imbrišić**

**GRANULIRANJE  
POMOĆNE TVARI FARMACEUTSKE INDUSTRIJE  
U FLUIDIZIRANOM SLOJU S TALJENJEM**

**DIPLOMSKI RAD**

Voditelj rada: Doc. dr. sc. Krunoslav Žižek

Članovi ispitnog povjerenstva: Doc. dr. sc. Krunoslav Žižek  
Izv. prof. dr. sc. Gordana Matijašić  
Prof. dr. sc. Mirela Leskovic

Zagreb, rujan 2016.

*Diplomski rad izrađen je u Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo  
na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.*

## SAŽETAK

U ovom radu sagledano je okrupnjavanje pomoćne farmaceutske tvari laktoze monohidrata primjenom tehnologije granuliranja u fluidiziranom sloju s taljenjem u svrhu dobivanja tableta ciljanih primjenskih svojstava. Testovi granuliranja su provedeni u granulatoru s fluidiziranim slojem uz primjenu vezivnog sredstva polietilen glikola u čvrstom obliku.

Prva faza istraživanja obuhvaća provedbu testova granuliranja s ciljem određivanja procesnih uvjeta (temperatura ulaznog zraka, mase sudjelujućih faza, maseni omjeri sudjelujućih faza, vrijeme kontaktiranja faza) koji će upravljati mikro- i mezorazinskim događajima na povoljan i željen način te time rezultirati nastankom okrupnjenih jedinki, granula laktoze monohidrata.

Granuliranjem je znatno poboljšana tecivost praškastog sustava što doprinosi boljem tabletiranju. Promjena raspodjele veličina čestica s vremenom koja ukazuje na doseg fizičke pretvorbe (okrupnjavanja) laktoze monohidrata u procesu granuliranja ispitivana je u drugoj fazi istraživanja.

Proces sadržane pretvorbe tvari modeliran je mehanističkim pristupom, primjenom populacijske bilance. Pristup modeliranja populacijskom bilancom u ovom radu podrazumijeva ispitivanje mogućnosti primjene 1-D populacijske bilance u diskretiziranom obliku te Size-Independent Kernel (SIK) modela koalescencije u simuliranju stvarne promjene raspodjele veličina čestica laktoze monohidrata s vremenom.

Ključne riječi:

granuliranje u fluidiziranom sloju s taljenjem, laktoza monohidrat, raspodjela veličina čestica, tecivost, modeliranje procesa, populacijska bilanca

## **ABSTRACT**

Within this thesis, enlargement of lactose monohydrate pharmaceutical excipient using fluidized bed melt granulation technology has been studied in order to obtain tablets with targeted end-use properties. Granulation tests have been performed in fluidized bed granulator using a polyethylene glycol binder in a solid form.

In the first phase of research, granulation tests are focused towards detection of process conditions (inlet air temperature, mass of phases, mass ratio, contact time) that will govern micro- and meso-scale events in the right way and therewith result in a formation of enlarged entities, lactose monohydrate granules.

Powder flowability that contributes in a better tableting has been significantly improved using granulation. Changes of particle size distribution over time that point to the extent of physical conversion (enlargement) of lactose monohydrate in the granulation process were investigated in the second phase of this study.

Conversion process of lactose monohydrate has been modeled with mechanistic approach using population balance. In this paper, such modeling approach implies applicability testing of a 1-D discretized population balance with Size-Independent Kernel (SIK) coalescence model for simulating real temporal changes of lactose monohydrate particle size distribution.

**Keywords:**

fluidized bed melt granulation, lactose monohydrate, particle size distribution, flowability, process modeling, population balance

*Rad posvećujem svojoj majci.*

*Velika zahvala doc. dr. sc. Krunoslavu Žižeku na pomoći pri izvođenju eksperimentalnog dijela rada, obradi rezultata, prenesenim znanjima o praškastim sustavima i granuliranju. Hvala Vam na trudu, savjetima i idejama.*

*Hvala prof. dr. sc. Mireli Leskovic na pomoći prilikom provedbe DSC analize.*

*Hvala asistentu Jošku Barbariću, mag. ing. cheming. na pomoći prilikom provedbe eksperimentalnog dijela, savjetima i trudu.*

*Hvala mami i tati što su mi omogućili studiranje, hvala im na podršci i razumijevanju. Hvala cijeloj obitelji, Šimi i mojim prijateljicama što su bili uz mene.*

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>2. OPĆI DIO .....</b>	<b>2</b>
2.1. Procesna tehnologija granuliranja .....	2
2.2. Granuliranje u fluidiziranom sloju .....	3
2.2.1. Granuliranje u fluidiziranom sloju s taljenjem.....	5
2.4. Granuliranje - neizostavan procesni korak u proizvodnji dobrih tableta.....	9
2.5. Modeliranje procesa granuliranja .....	12
<b>3. METODIKA .....</b>	<b>15</b>
3.1. Ispitivani sustav- ulazne i izlazne procesne struje pri granuliranju s taljenjem .....	15
3.2. Procesna jedinica – granulator s fluidiziranim slojem.....	16
3.3. Metode ispitivanja .....	17
3.3.1. Diferencijalna pretražna kalorimetrija .....	17
3.3.2. Metoda laserske difrakcije .....	18
3.3.3. Analiza sitima .....	19
3.3.4. Određivanje tecivosti čvrste tvari .....	20
3.4. Tijek provedbe istraživanja .....	21
3.4.1. Usitnjavanje polietilen glikola .....	21
3.4.2. Određivanje temperaturnog profila polietilen glikola .....	22
3.4.3. Određivanje raspodjele veličina čestica inicijalne laktoze monohidrata.....	23
3.4.4. Provedba testova granuliranja.....	24
3.4.5. Određivanje raspodjela veličina čestica dobivenih kolektiva jedinki (granulata).....	26
3.4.6. Određivanje tecivosti čvrste tvari .....	28
3.5. Procedura modeliranja populacijskom bilancom .....	28
<b>4. REZULTATI .....</b>	<b>30</b>
4.1. Odabir procesnih uvjeta potrebnih za dobivanje postojanih granula laktoze monohidrata...	30
4.2. Određivanje tecivosti granulata laktoze monohidrata .....	37
4.3. Utjecaj vremena granuliranja na raspodjelu veličina čestica (eksperimentalna).....	39
4.4. Primjenjivost 1-D populacijske bilance u predviđanju stvarnih promjena raspodjele veličina čestica laktoze monohidrata tijekom njezina granuliranja .....	43
<b>5. RASPRAVA.....</b>	<b>46</b>
<b>6. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>52</b>
<b>7. LITERATURA .....</b>	<b>53</b>
<b>8. SIMBOLI.....</b>	<b>55</b>
<b>PRILOZI .....</b>	<b>56</b>

PRIMIENJENA SINTAKSA <i>MATLAB</i> SOFTVERSKOG PAKETA .....	56
ŽIVOTOPIS .....	59



## 1. UVOD

Granuliranje često predstavlja neizostavan procesni korak u proizvodnji dobrih tableta. Riječ je o procesu okrupnjavanja tvari kojim mješavina za tabletiranje postiže dobra reološka svojstva, izvrsnu kompresibilnost te ujednačenost sadržaja aktivne tvari.<sup>1</sup> Navedena svojstva su ključna za proizvodnju tableta željenih primjenskih svojstava, a mogućnost pojave neželjenih defekata tableta je znatno umanjena.

Matricu tablete čine aktivna ili djelatna tvar (engl. *Active Pharmaceutical Ingredient, API*) te pomoćne tvari (engl. *excipients*). Aktivna tvar je nositelj farmakološke aktivnosti tablete, a time i njezina najvažnija komponenta, dok su pomoćne tvari farmakološki neaktivne, no čine glavninu mase tablete. U ovome radu nastoji se okrupniti laktoza monohidrat (engl. *lactose monohydrate*), pomoćna farmaceutska tvar koja se koristi u mnogim formulacijama tableta.

Granuliranje u fluidiziranom sloju s taljenjem je relativno nova procesna tehnologija okrupnjavanja koja proteklih godina zaokuplja pažnju znanstvenih krugova zahvaljujući brojnim prednostima u odnosu na konvencionalne metode granuliranja. Upravo ova procesna tehnologija je korištena u okrupnjavanju laktoze monohidrata primjenom polietilen glikola 4000 u čvrstoj formi.

Niz testova šaržnog granuliranja, očekuje se, dovest će do utvrđivanja uvjeta provedbe procesa koji rezultiraju nastankom granula željenih primjenskih svojstava.

Nastoji se sagledati utjecaj vremena granuliranja pomoćne tvari na raspodjelu veličina čestica laktoze monohidrata u dobivenim granulatima.

Također, studij fenomena podrazumijeva i modeliranje procesa pretvorbe pomoćne tvari primjenom populacijske bilance. Navedeni pristup podrazumijeva testiranje mogućnosti primjene 1-D populacijske bilance u diskretiziranom obliku<sup>2</sup> te Size-Independent Kernel (SIK) modela koalescencije<sup>3</sup> u simuliranju cjelokupne fizičke pretvorbe tvari odnosno u predviđanju stvarnih promjena raspodjela veličina čestica laktoze monohidrata tijekom procesa granuliranja. Primjena takvog mehanističkog pristupa može ukazati na doprinose pojedinih mehanizama u ukupnom fenomenu mokrog granuliranja i rezultirati kvantificiranjem kinetike fizičke pretvorbe laktoze monohidrata u granuliranu formu.

## 2. OPĆI DIO

### 2.1. Procesna tehnologija granuliranja

Granuliranje je kompleksan proces fizičke pretvorbe tvari u krajnje formulacije (konačni proizvod ili intermedijer) željenih svojstava (reologija, tvrdoća, topljivost, trošivost, mogućnost kompaktiranja, itd.) u kojem dolazi do okrupnjavanja jedinki primjenom vezivnog sredstva. Ulaznu struju materijala čine praškasta tvar i vezivo (u većini slučajeva), dok izlaznu struju čini kolektiv jedinki željenih svojstava (granulat) koji se sastoji od granula (G, L, S) i neokrupnjenog materijala.

Istraživanja fenomena granuliranja započeta su sredinom prošlog stoljeća, a začetnicima istraživačkog rada vezanog za granuliranje smatraju se Newitt i Conway-Jones<sup>4</sup> te Capes i Danckwerts.<sup>5</sup> Razvoj procesne tehnologije granuliranja započeo je okrupnjavanjem pijeska u bubnjastom granulatoru.

Granuliranjem se mogu poboljšavati i kontrolirati mnoga svojstva partikulskog sustava: reologija, permeabilnost, poroznost, topivost, nasipna gustoća, atraktivnost, pogodnost pri rukovanju, itd. Uslijed toga što praškasti sustavi čine trećinu svih proizvoda kemijske procesne industrije, proces granuliranja svoju primjenu pronalazi u farmaceutskoj te prehrambenoj industriji, industriji detergenata, metalurgiji, proizvodnji mineralnih gnojiva u poljoprivredi, proizvodnji keramike te katalizatora. Procesna tehnologija granuliranja je vrlo zastupljena u farmaceutskoj domeni, a sam proces granuliranja nerijetko prethodi procesu tabletiranja u svrhu osiguravanja željene funkcionalnosti mješavine za tabletiranje.

Stohastičko (nasumično, nepravilno) kretanje partikulativne tvari osigurava međusobne sudare jedinki u procesnom prostoru i ono je neophodno za induciranje njihova rasta. Ukoliko su jedinice vrlo sitne (fini prašak) dodatak vezivnog sredstva nije potreban već će, radi izrazite kohezivnosti takvih prašaka, međusobni sudari jedinki rezultirati nastankom čvrstih premoštenja i, u konačnici, nastankom granula. U tom slučaju, procesna tehnologija se naziva suho granuliranje. No, u većini slučajeva čvrsta premoštenja među kolidirajućim jedinkama nemaju dostatnu razinu otpornosti degradacijama uslijed daljnjih sudara. Međučestična djelovanja je potrebno dodatno potaknuti dodatkom kapljevite vezivne tvari prilikom čega se stvaraju kapljevita premoštenja, najčešće pokretna. Tada je riječ o procesnoj tehnologiji mokrog granuliranja. Granuliranje s taljenjem je relativno nova procesna tehnologija za koju se u novije vrijeme iskazuje pojačan interes u farmaceutskim krugovima.<sup>6</sup> Uključuje upotrebu rastaljene vezivne tvari koja rezultira nastankom kapljevutih premoštenja

među česticama. Granule nastaju očvršćivanjem nastalih kapljevitih premoštenja hlađenjem procesnog prostora. U ovom radu korištena je isključivo tehnologija granuliranja s taljenjem.

Ovisno o načinu postizanja i održavanja stohastičkog kretanja čestica postoje: granuliranje u fluidiziranom sloju, granuliranje prevrtanjem te smično granuliranje. Granuliranje prevrtanjem može se odvijati u disku, bubnju ili konusu. Ukoliko je stohastičko kretanje čvrste tvari omogućeno njezinim prevrtanjem na kosom disku, bubnju ili konusu tada govorimo o granuliranju prevrtanjem. Prilikom smičnog granuliranja, stohastičko kretanje čvrste tvari omogućeno je vrtnjom rotirajućeg radnog elementa, miješala, unutar fiksne posude što zajedno nazivamo miješalicom. Prilikom svake procesne tehnike granuliranja dodavanjem vezivne formulacije utječe se na postizanje pogodnih uvjeta za razvoj željenih događaja na mikro-, mezo- i makrorazini koji posljedično pogoduju mehanističkoj slici fenomena, a time i na konačan produkt željenih svojstava, tzv. dizajnirani sustav jedinki. U ovom radu korištena je fluidizacija pri ostvarivanju željenog stohastičkog kretanja tvari.

## **2.2. Granuliranje u fluidiziranom sloju**

Fritz Winkler je zaslužan za prvu industrijsku primjenu fluidizacije u procesu otplinjavanja ugljena 1922. godine. Četrdesetih godina prošlog stoljeća fluidizacija se počela primjenjivati kao proces kontaktiranja u katalitičkom krekiranju nafte (FCC), a potom započinje i njezina primjena u metalurškim procesima za sušenje i kalciniranje. Danas je fluidizacija neizostavna u procesima granuliranja tvari, a primjenjuje se i u procesima polimerizacije. Prednosti i nedostaci granulatora s fluidiziranim slojem prikazani su u tablici 2.1.

**Tablica 2.1.** Prednosti i nedostaci granuliranja u fluidiziranom sloju.

PREDNOSTI	NEDOSTATCI
Iznimno visoke kontaktne površine fluid-čvrsto po jedinici volumena procesnog prostora	Defluidizacija zbog pretjeranog i nekontroliranog rasta ukoliko procesni uvjeti nisu dobro kontrolirani
Istodobno granuliranje i sušenje pa nije potreban dodatni sušionik	Veliki operativni troškovi zbog uspostave i održavanja fluidiziranog stanja
Visok stupanj izmiješanosti pojedinih faza	Prisutnost velikog habanja među jedinkama
Lakoća dobivanja malih poroznih granula (manje od 1mm) iz čvrstog supstrata	Nemogućnost uzgibavanja finih, kohezivnih prašaka
Mogu se dobiti čvrste, slojevite granule sa uskom raspodjelom veličina čestica iz tekućeg supstrata	
Jako dobar prijenos tvari i topline	
Visok stupanj učestalosti nasumičnih sudara među jedinkama (poticanje mehanizama rasta)	

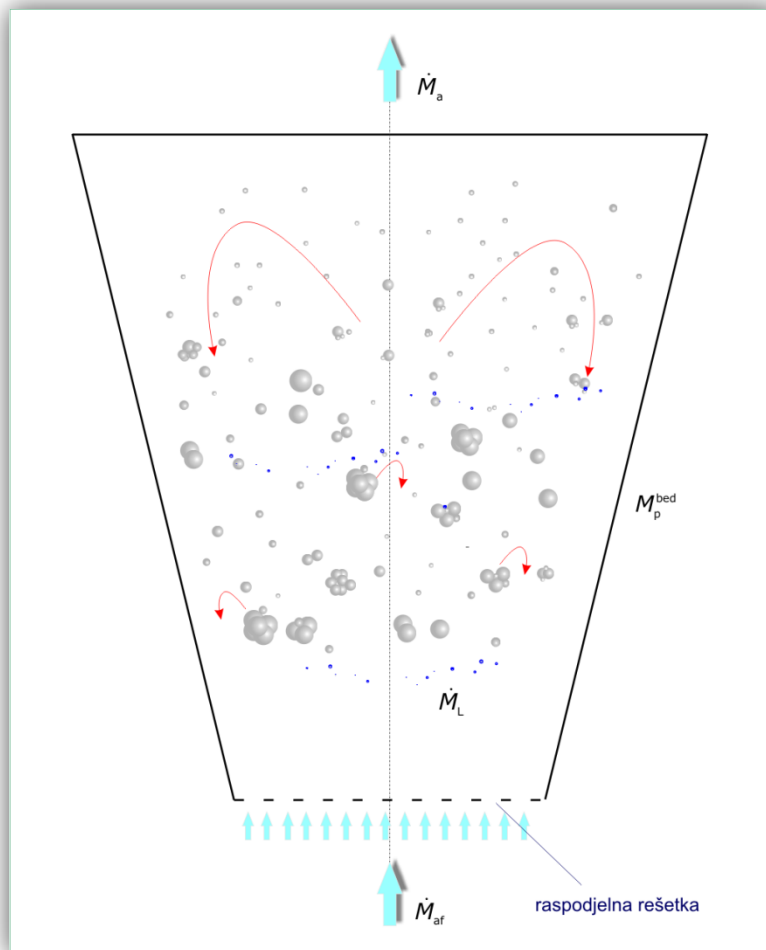
Stohastičko kretanje čestica u procesnom prostoru, neophodno za poticanje mehanizama rasta jedinki, ostvareno je strujom komprimiranog zraka. Granulati dobiveni granuliranjem u fluidiziranom sloju mogu sadržavati porozne granule (iz čvrstog supstrata) ili čvrste slojevite granule (iz tekućeg supstrata). U većini slučajeva prevladavaju čvrste slojevite granule.

Tri su osnovna načina dodavanja vezivne tvari u procesni prostor granulatora s fluidiziranim slojem: direktno ulijevanje veziva u masu čvrstog (rijetko korištena tehnika), raspršivanje vezivne formulacije te dodatak veziva u čvrstom obliku. Raspršivanje veziva se vrši primjenom dvofluidnih raspršivača. Ovisno o lokaciji raspršivača, vezivna tvar se u procesni prostor može raspršivati odozgo ili odozdo. Posljedično, moguća je primjena granuliranja s gornjim, odnosno donjim raspršivanjem. Dodatno postoji i Wursterova konfiguracija granulatora s fluidiziranim slojem.

### 2.2.1. Granuliranje u fluidiziranom sloju s taljenjem

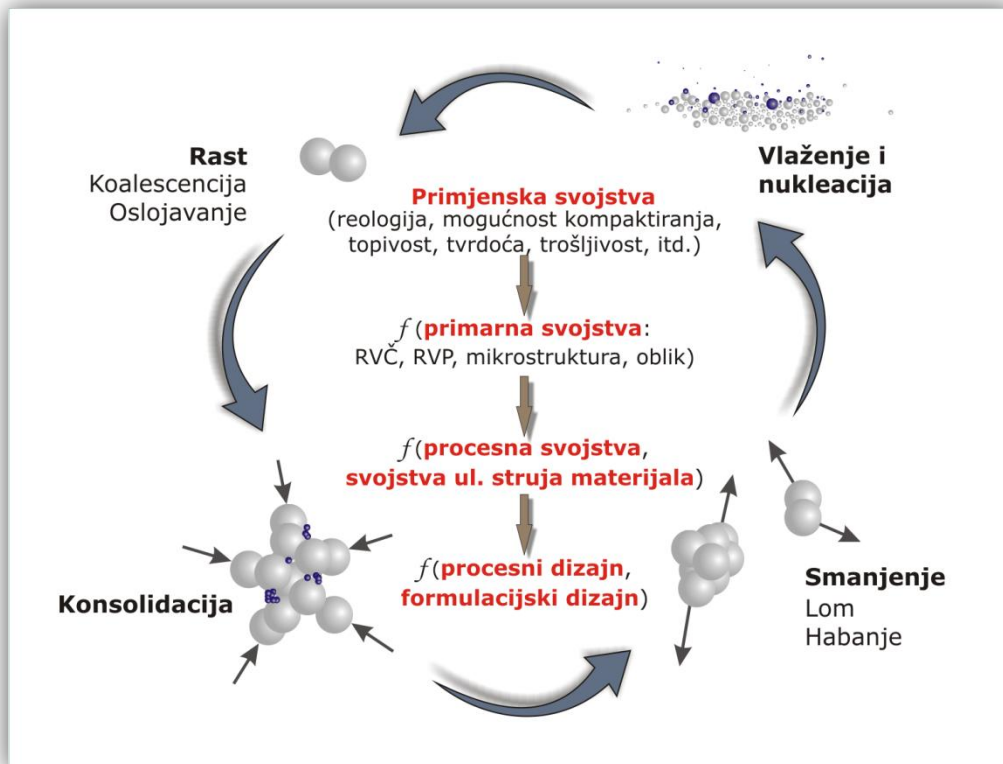
U ovom radu sagledana je tehnika granuliranja u fluidiziranom sloju s taljenjem. Naglasak je stavljen na dobivanje granula željenih svojstava koje će se dalje primjenjivati u procesu tabletiranja.

Granuliranje u fluidiziranom sloju s taljenjem (engl. *Fluidized Bed Melt Granulation*) je tehnika u kojoj se jedinice aglomeriraju upotrebom veziva čije je talište na relativno niskim temperaturama (50-80 °C), a provodi se na dva načina.<sup>6</sup> Prvi način je raspršivanje rastaljenog veziva na fluidizirane čvrste čestice, tzv. *spray-on* tehnika. Drugi način izvedbe je onaj kod kojeg se vezivo u čvrstoj formi (kontinuirana faza) i tvar koja se nastoji okrupniti (disperzna faza) dodaju u procesni prostor, zajedno fluidiziraju u struji zraka i zagrijavaju iznad temperature tališta korištenog veziva (tzv. *in-situ* tehnika).<sup>7,8</sup> U oba slučaja rastaljena tvar djeluje kao tekuće vezivo, a granule nastaju očvršćivanjem rastaljenog veziva koje hlađenjem prelazi iz kapljevito u čvrsti oblik. Bolja kontrola procesa se ostvaruje provođenjem *in-situ* tehnike granuliranja. Posljednjih je godina povećan interes za granuliranje s taljenjem zbog brojnih prednosti ove tehnike u odnosu na mokro granuliranje raspršivanjem.<sup>6-8,9-19</sup> Granuliranje s taljenjem ne zahtijeva primjenu organskih ni vodenih otapala.<sup>6</sup> Nekorištenje organskih otapala eliminira mogućnost zaostajanja određene količine otapala u konačnom proizvodu, a posljedično i potrebu za njihovim sakupljanjem i recikliranjem što je značajno s aspekta zaštite okoliša.<sup>18</sup> Također, odsustvo vode u ovom procesu rezultira eliminacijom vlaženja i sušenja što čini proces vremenski kraćim i energetski povoljnijim u odnosu na mokro granuliranje s raspršivanjem. Glavni nedostatak granuliranja s taljenjem je nužnost postizanja visokih temperatura unutar procesnog prostora koje mogu uzrokovati degradaciju i/ili oksidativnu nestabilnost čestica, naročito termolabilnih lijekova.<sup>6</sup> Ovaj tip granuliranja je naročito prikladan za okrupnjavanje lijekova i pomoćnih tvari farmaceutske industrije nestabilnih u otopinama te pripravu granula koje se koriste u formulacijama s kontroliranom brzinom otpuštanja ili pojačanom brzinom otpuštanja djelatne tvari. Primjeri hidrofilnih veziva koja se koriste u pripravi dozirnih oblika s pojačanim otpuštanjem uključuju polietilen glikole i poloksamere dok se hidrofobna veziva kao što su voskovi, masne kiseline, viši (dugolančani) alkoholi i gliceridi mogu koristiti za formulacije s dugoročnim otpuštanjem.



**Slika 2.1.** Prikaz procesnog prostora u tehnologiji granuliranja u fluidiziranom sloju taljenjem.

### 2.3. Mehanistički opis procesa granuliranja s taljenjem



**Slika 2.2.** Fizička slika procesa mokrog granuliranja, mehanizmi (potproces) koji upravljaju i usmjeravaju proces mokrog granuliranja.<sup>20</sup>

Fizička slika procesa granuliranja izrazito je kompleksna i sastoji se od sedam mehanizama koji se istovremeno odvijaju i nadopunjuju.<sup>20,21</sup> Razvoj pojedinog mehanizma, njihova istodobnost i nadopunjenost posljedica je kontinuiranosti, nasumičnosti i mnogobrojnosti sudara jedinki u procesnom prostoru. Svaka faza procesa granuliranja utječe na svojstva dobivenih granula, njihovu poroznost, čvrstoću, raspodjelu veličina čestica itd.<sup>20</sup>

U samom početku procesa granuliranja prevladavaju mehanizmi vlaženja i naknadne nukleacije. Vlaženje jedinki predstavlja kapilarnu penetraciju kapljica vezivne komponente u masu čvrstih čestica ili depoziciju istih na njihovoj površini.<sup>20</sup> Procesom nukleacije, odnosno vezivanjem praškaste tvari i tekućeg veziva, nastaje primarna jezgra ili nukleus. U slučaju slabog vlaženja jedinki dolazi do vrlo široke raspodjele veličina nukleusa, a posljedično i široke raspodjele veličina čestica (RVC), nepoželjnog svojstva granuliranog materijala. Na nukleaciju utječu karakteristike praškastog materijala i vezivnog sredstva, temperatura, broj nasumičnih sudara itd.<sup>20</sup>

U isto vrijeme je moguće odvijanje mehanizma konsolidacije pri kojem sudar primarnih jedinki može dovesti do istiskivanja kapljevite faze te posljedično smanjenja poroznosti i rasta gustoće granula. Upravo je poroznost važno svojstvo granule koje određuje njezinu čvrstoću i kontrolira kompresivnost granulata. Čvrste čestice koje nisu ostvarile kontakt s vezivnom tvari neće ni biti okrupnjene, tj. granulirane.

Koalescencija i oslojavanje su mehanizmi kojima dolazi do rasta jedinki. Ukoliko sudar dviju manjih čestica uzrokuje nastanak nove, veće jedinke i pritom je sva masa čestica integrirana u strukturu nove, takav mehanizam rasta se naziva koalescencija. Oslojavanje je onaj mehanizam rasta kod kojeg čvrsta čestica, uslijed djelovanja privlačnih sila, na svoju površinu vezuje masu vrlo sitnih jedinki. Temeljna razlika dvaju mehanizama rasta je sadržana u preduvjetima nužnim za njihovo odvijanje. Naime, koalescenciji nužno prethode međusobni sudari čestica, dok je za oslojavanje nužna prisutnost vrlo sitnih čestica, a time i izraženih privlačnih sila.

Oblik jedinke, njezina veličina, tvrdoća, poroznost te temperatura uvjetuju način na koji će doći do smanjenja jedinki. Ukoliko sudari jedinki u procesnom prostoru uzrokuju razdvajanje čestice na veće dijelove, prevladava mehanizam loma. Ponekad međučestični sudari uzrokuju otkidanje određene mase sitnih jedinki s površine čestice. Takav mehanizam smanjenja veličine se naziva habanje i vjerojatniji je za jedinke manje sferičnosti. Sudari malih brzina udara teže k smanjenju habanjem, a oni velikih brzina lomu jedinki. S obzirom da habanje rezultira nastajanjem izrazito sitnih jedinki, gotovo svi procesi granuliranja se nastoje voditi u uvjetima održivosti minimalnog habanja.

Tijek granuliranja ovisit će o mehanizmima koji se odvijaju u procesnom prostoru, odnosno o tome koji će prevladati. Izborom makroskopskih svojstava utječe se na mikrorazinu procesa, a time i na stupanj doprinosa pojedinog mehanizma u ukupnom procesu granuliranja. Uvjeti u pojedinim dijelovima procesne jedinice posljedica su odabira makroskopskih svojstava pri kojima se vodi proces granuliranja. Stoga, na fizičku sliku procesa granuliranja u fluidiziranom sloju s taljenjem, a time i na odabrano svojstvo kolektiva jedinki utječu brojni faktori, makroskopska svojstva sustava.<sup>10,13,19</sup>



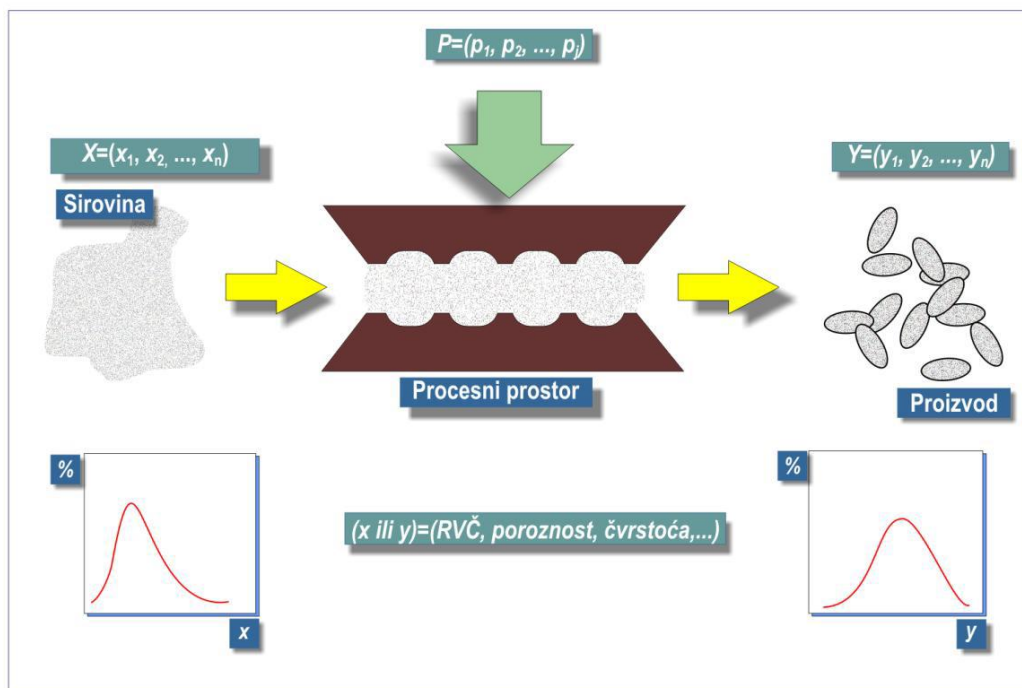
## 2.4. Granuliranje - neizostavan procesni korak u proizvodnji dobrih tableta

Tabletiranje je, poput granuliranja, proces okrupnjavanja u čijim se okrupnjenim matricama (tabletama) još uvijek razabiru izvorne jedinice. Okrupnjavanje jedinice ostvareno je primjenom vanjske sile u manje ili više zatvorenim kalupima, za razliku od granuliranja gdje je ono rezultat stohastičkog kretanja čestica.

Procesnom tehnologijom tabletiranja nastaju okrupnjene matrice tableta. Matricu tablete sačinjava aktivna (djelatna) tvar i pomoćne tvari. Aktivna farmaceutska tvar (engl. *Active Pharmaceutical Ingredient*, API), najvažniji sastojak svake tablete, nositelj je njene farmakološke aktivnosti i direktno utječe na dijagnozu oboljenja, sprječavanje, liječenje i izlječenje bolesti. Pomoćne tvari, zastupljene u znatno većem omjeru, su prirodne ili sintetske farmakološki neaktivne tvari (engl. *pharmacologically inactive substances*) koje doprinose lakšem tabletiranju i kvaliteti tablete. Postoji više grupacija pomoćnih tvari odnosno njihovih uloga u formulacijama tableta.<sup>1</sup>

**Tablica 2.2.** Pregled pomoćnih tvari i njihovih uloga u formulacijama tableta.

GRUPACIJA	ULOGA	POMOĆNA TVAR
Mazivo sredstvo ( <i>lubricant</i> )	Sprječavanje neželjenog lijepljenja mješavine partikulativne tvari za elemente procesne jedinice	Magnezij stearat Natrij stearyl fumarat Talk
Punilo ( <i>filler/diluent/bulk-up agent</i> )	Osiguravanje dostatne voluminoznosti matrice tablete	Mikrokristalna celuloza Manitol <b>Laktoza monohidrat</b>
Sredstvo za poboljšanje tečnosti ( <i>glidant</i> )	Poboljšanje tečnosti/reoloških svojstava mješavine za tabletiranje	Koloidalni silicij dioksid
Sredstvo za raspadanje ( <i>disintegrant</i> )	Doprinose učinkovitom raspadanju matrice tablete	Umreženi polivinilpirolidon Natrij glikolat Gelatinirani škrob
Stabilizator ( <i>stabiliser</i> )	Doprinose stabilnosti aktivne tvari djelujući na sadržane ravnoteže	Natrij karbonat
Veživo ( <i>binder</i> )	Doprinose vezivanju jedinice u matricama tablete	Polivinilpirolidon Gelatinirani škrob Hidroksipropilceluloza



Slika 2.3. Shematski prikaz procesne tehnologije tabletiranja.



Slika 2.4. Fotografija matrica tableta različitih oblika.

Pomoćna tvar u svom inicijalnom, praškastom obliku nije prikladna za tabletiranje budući će rezultirati tabletama loših primjenskih svojstava (mala tvrdoća, velika rastrošljivost, neujednačenost sadržaja aktivne tvari i dr.). Kompatibilnost sastojaka tablete u veličini, gustoći, tečnosti, sadržaju vlage i kompresivnosti je od izrazitog značaja za tabletiranje jer u protivnom dovodi do neželjenog efekta, segregacije aktivne tvari. Granuliranjem se postiže tražena funkcionalnost mješavine za tabletiranje: dobra reološka svojstva, izvrsna kompresivnost, jednolika raspodjela aktivne tvari u matricama tableta te kontrolirano otpuštanje aktivne tvari. Prema tome, rad na procesnoj jedinici tabletiranja znatno je olakšan, dobivaju se tablete željenih svojstava te je smanjena mogućnost pojave neželjenih defekata tableta, laminacije i tzv. *cappinga*.

Procesni slijed koji osigurava dobivanje mješavine za tabletiranje željenih svojstava uključuje prethodno umješavanje aktivne tvari u masu pomoćnih tvari te naknadno granuliranje pripremljene mješavine primjenom odgovarajuće vezivne tvari. Isto tako, mnogi postupci pripreme mješavine za tabletiranje slijede procesne korake inicijalnog granuliranja pomoćne tvari u najvećem omjeru (punilo) te naknadnog miješanja iste s ostalim sastojcima, aktivnom i pomoćnim tvarima.<sup>1</sup> Ovim istraživanjem nastoji se granulirati pomoćna tvar koja osigurava dostatnu voluminoznost mnogih formulacija tableta, laktoza monohidrat.

## 2.5. Modeliranje procesa granuliranja

U modeliranju procesa granuliranja primjenjuju se različiti pristupi: metoda diskretnih elemenata (DEM metoda), modeliranje populacijskom bilancom, hibridni modeli DEM s populacijskom bilancom te hibridni modeli populacijske bilance s integriranim metodama volumena fluida (VoF metode). U ovom istraživanju primijenjen je mehanistički pristup populacijskom bilancom.

Opći oblik populacijske bilance postavili su Randolph i Larson 1971. godine:<sup>22</sup>

$$\frac{\partial n}{\partial t} = -\nabla \cdot \bar{v}_e n - \sum_{i=1}^m \nabla \cdot \bar{v}_i n + B - D \quad (2.1.)$$

Više-dimenzijska, mikroskopska populacijska bilanca (jednadžba 2.1.) je najopćenitiji iskaz dinamičke promjene gustoće populacije određenog promatranog svojstva. Svaka jedinka populacije određena je svojim vanjskim i unutarnjim koordinatama. Vanjske koordinate jedinice ( $x, y, z$ ) definiraju njen smještaj u procesnom prostoru dok unutarnje koordinate omogućuju njezinu kvantitativnu karakterizaciju (veličina, sastav, poroznost itd.). Uvid u promjenu više unutarnjih koordinata (promatranih svojstava jedinice) koje posjeduju određenu raspodjelu u populaciji, iziskuje obvezatnu primjenu više-dimenzijskog oblika populacijske bilance.

Doprinosi promjeni populacije (njenog parametra raspodjele,  $n$ ) raspodijeljeni su i prikazani dvama članovima divergencije (konvektivnim članovima) te dvama diskretnim članovima. Prvi član divergencije,  $-\nabla \cdot \bar{v}_e n$  naziva se članom vanjskih koordinata i opisuje promjenu u populaciji (parametra raspodjele,  $n$ ) sa prostornim koordinatama procesnog volumena ( $x, y, z$ ). Doprinos člana vanjskih koordinata u ukupnoj promjeni u populaciji je zanemariv u uvjetima dobrog miješanja sustava. Drugi član divergencije, član unutarnjih koordinata,  $\sum_{i=1}^m \frac{\partial}{\partial \xi_i} \bar{v}_i n$  iskaz je promjene u populaciji koja nastaje kao posljedica promjene promatranog svojstva. Doprinos izmjene tvari procesnog prostora s okolinom (kontinuiranosti procesa) u promjeni populacije sadržan je upravo u ovom konvektivnom članu populacijske bilance. U ovaj član također je ugrađen doprinos svakog diferencijalnog mehanizma promjene populacije. Diskretni članovi, funkcija nastajanja i funkcija nestajanja ( $B$  i  $D$ ) predstavljaju promjenu u populaciji uslijed prisutnosti diskretnih, iznenadnih mehanizama promjene.

Gotovo sve matematičke studije mezorazine procesa granuliranja polaze od jednostavnije populacijske bilance eliminacijom pojedinih članova jednadžbe 2.1. Primjenjivost populacijske bilance u simulaciji realnog ponašanja sustava stoga uvelike zavisi o stvarnoj opravdanosti pojedinih pretpostavki u njenom pojednostavljenju. Pretpostavka dominiranja pojedinog mehanizma unatoč kompleksnom vremenskom preklapanju mehanizama u većini istraživanja, zasigurno doprinosi nepotpunom razumijevanju mezorazine procesa granuliranja.

Granula je čestična matrica sastavljena od triju faza: čvrste, kapljevine i plinske. Stoga će potpuna, kvantitativna karakterizacija takovog kompleksnog disperznog sustava iziskivati nužno ujedinjenje triju unutarnjih koordinata sustava ( $v_S, v_L, v_G$ ) u populacijsku bilancu. U slučajevima kada je rast jedinki primarno ostvaren koalescencijom, unutarnje koordinate sustava u 3-D populacijskoj bilanci dane su svojstvom granule koje je očuvano tijekom procesa volumenom pojedinih faza granule.

Pojedina istraživanja ukazuju da volumen plinske faze u granulama nakon kratkog perioda postaje zanemariv. Granula time biva dovoljno određena ukupnim volumenom  $v$ ,  $v = v_S + v_L$ , a pojednostavljenje 3-D populacijske bilance u 2-D oblik postaje opravdanim. Tada za slučaj šaržnog granulatora u kojem je dobrim miješanjem minimizirana segregacija praškastog sustava, a jedini mehanizam promjene unutarnjih koordinata,  $v$  i  $v_L$ , u granulatu je koalescencija, populacijska bilanca poprima oblik:

$$\begin{aligned} \frac{\partial n(t, v, v_L)}{\partial t} = & \frac{1}{2} \int_0^v \int_0^{\min(v_L, v-u)} \beta(v-u, v_L - \gamma_L, u, \gamma_L) \cdot n(t, v-u, v_L - \gamma_L) \cdot n(t, u, \gamma_L) d\gamma_L du \\ & - n(t, v, v_L) \int_0^\infty \int_0^u \beta(v, v_L, u, \gamma_L) \cdot n(t, u, \gamma_L) d\gamma_L du \end{aligned} \quad (2.2.)$$

Za daljnje pojednostavljenje u 1-D oblik nužno je pretpostaviti da u svakom pojedinom veličinskom intervalu sve granule imaju jednak sadržaj vezivne komponente odnosno da u njima postoji vrlo uska raspodjela veličina veziva (ujednačenost sadržaja veziva). Diskretni doprinosi koalescencije u 1-D populacijskoj bilanci iskazani su integralno-parcijalnom diferencijalnom jednadžbom sa dvije kontinuirane veličine (veličina jedinke  $v$  i vrijeme  $t$ ):

$$\frac{\partial n(t, v)}{\partial t} = \frac{1}{2} \int_0^v \beta(v-u, u) \cdot n(t, u) \cdot n(t, v-u) du - n(t, v) \int_0^\infty \beta(v, u) \cdot n(t, u) du \quad (2.3.)$$

Parametar brzine koalescencije  $\beta(u, v, t)$ , kojeg se često naziva i jezgrom koalescencije, predstavlja normaliziranu učestalost sudara među granulama, ukupnih

volumena  $u$  i  $v$ , koje vode do uspješne koalescencije. Općenito gledajući, brzina koalescencije određena je dvama doprinosima:

$$\beta(u, v, t) = \beta_0(t)\beta(u, v) \quad (2.4.)$$

Doprinos svih procesnih svojstava te svojstava ulaznih struja materijala u određivanju brzine koalescencije sadržan je u konstanti brzine koalescencije,  $\beta_0(t)$ . Drugi član,  $\beta(u, v)$  predstavlja utjecaj veličine sudarajućih jedinki na ukupnu kinetiku koalescencije. Različiti empirijski i teoretski izrazi su predloženi i upotrebljavani za aproksimaciju brzine koalescencije. U ovom radu korišten je teoretski Size-Independent Kernel (SIK) model koalescencije.<sup>3</sup>

$$\beta = \beta_0 \quad (2.5.)$$

Rješenje populacijske bilance nije trivijalno. Veliki iskorak u rješavanju 1-D populacijske bilance ostvaren je primjenom Hounslowove metode diskretizacije.<sup>2</sup> Ona donosi niz diskretiziranih populacijskih bilanci za predviđanje promjene broja jedinki u pojedinim veličinskim intervalima  $i$  ( $N_i$ ) tijekom procesa fizičke pretvorbe tvari:

$$\frac{dN_i}{dt} = N_{i-1} \sum_{j=1}^{i-1} (2^{j-i+1} \beta_{i-1,j} N_j) + \frac{1}{2} \beta_{i-1,i-1} N_{i-1}^2 - N_i \sum_{j=1}^{i-1} (2^{j-i} \beta_{i,j} N_j) - N_i \sum_{j=i}^{i_{\max}} \beta_{i,j} N_j \quad (2.6.)$$

### 3. METODIKA

#### 3.1. Ispitivani sustav- ulazne i izlazne procesne struje pri granuliranju s taljenjem

Ulaznu procesnu struju materijala u procesu granuliranja s taljenjem čine: zrak (sredstvo za fluidizaciju i sušni medij) i razmatrani disperzni sustav. Disperzni sustav čine disperzna faza (praškasti sustav koji se nastoji okrupniti) i kontinuirana faza, vezivno sredstvo.

Kao disperzna faza u ovom istraživanju korištena je pomoćna tvar farmaceutske industrije laktoza monohidrat p.a. (Lachner, s.r.o., Neratovice, Češka Republika). To je kemijski inertna tvar koja se u farmaceutskoj industriji koristi u mnogim ljekovitim formulacijama, a uloga joj je osiguravanje voluminoznosti matrica tableta. Laktoza monohidrat je nekohezivan prašak te pripada skupini B prema Geldartovoj klasifikaciji prašaka. Ovakav praškasti sustav nastoji se okrupniti mokrim granuliranjem u fluidiziranom sloju s taljenjem.

Vezivno sredstvo polietilen glikol PEG 4000 (Acros Organics, New Jersey, SAD) korišteno je kao kontinuirana faza. Polietilen glikol je u vodi topiva krutina koja se primjenjuje u farmaceutskoj, tekstilnoj, metaloprerađivačkoj, drvenoj i drugim industrijama. Zaprimljen je obliku pločica (engl. *platelets*) stoga ga je bilo potrebno predobraditi usitnjavanjem u kugličnom mlinu.

Izlaznu struju materijala u procesu mokrog granuliranja s taljenjem sačinjava kolektiv jedinki (granulat) u čijoj su populaciji prisutne neokrupnjene jedinke (inicijalni prašak) i svojom većom zastupljenošću granule. Granula je kompleksna matrica čvrste faze, kapljevite faze (veziva) i plinske faze (zadržani zrak).

### 3.2. Procesna jedinica – granulator s fluidiziranim slojem

Prvi dio eksperimenata proveden je u granulatoru s fluidiziranim sloju na Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo, dok je drugi dio eksperimenata proveden na Odjelu za čvrste dozirne oblike u tvrtki Pliva Hrvatska d.o.o. na istovjetnoj procesnoj jedinici.

Procesni prostor je konusnog oblika s prozorom izrađenim od pleksiglasa pomoću kojeg je omogućeno vizualno praćenje fluidizacije, kao i samog procesa okrupnjavanja čvrste tvari. Filtar koji onemogućava odlazak sitnih čestica van procesnog prostora nalazi se u gornjem dijelu konusa dok se u donjem dijelu nalazi raspodjelna rešetka koja zadržava sloj čvrstog i omogućuje ulaz zraka koji se upuhuje preko kompresora. Ovaj tip granulatora podržava izvođenje mokrog granuliranja s gornjim raspršivanjem veziva i donjim raspršivanjem veziva, kao i korištenje Wursterove cijevi. Eksperimenti provedeni u okviru ovog istraživanja nisu zahtijevali korištenje dvofluidnog raspršivača budući je primijenjena procesna tehnologija granuliranja s taljenjem *in-situ* tehnikom, odnosno vezivna tvar u čvrstom obliku (PEG 4000) i tvar koju se nastoji okrupniti (laktoza monohidrat) su direktno dodane u procesni prostor. Temperaturno osjetilo je korišteno za praćenje kretanja temperature unutar procesnog prostora.



**Slika 3.1.** Fotografija granulatora s fluidiziranim slojem Uni-Glatt (Glatt GmbH, Binzen, Njemačka).



### 3.3. Metode ispitivanja

#### 3.3.1. Diferencijalna pretražna kalorimetrija

Diferencijalna pretražna kalorimetrija (engl. *Differential Scanning Calorimetry*, DSC) je toplinska metoda kojom se određuje temperatura i toplinski tokovi vezani uz fazne prijelaze u materijalima. Mjerenja daju kvalitativne i kvantitativne podatke o fizikalnim i kemijskim procesima koji uključuju endotermne ili egzotermne efekte ili promjenu toplinskog kapaciteta.

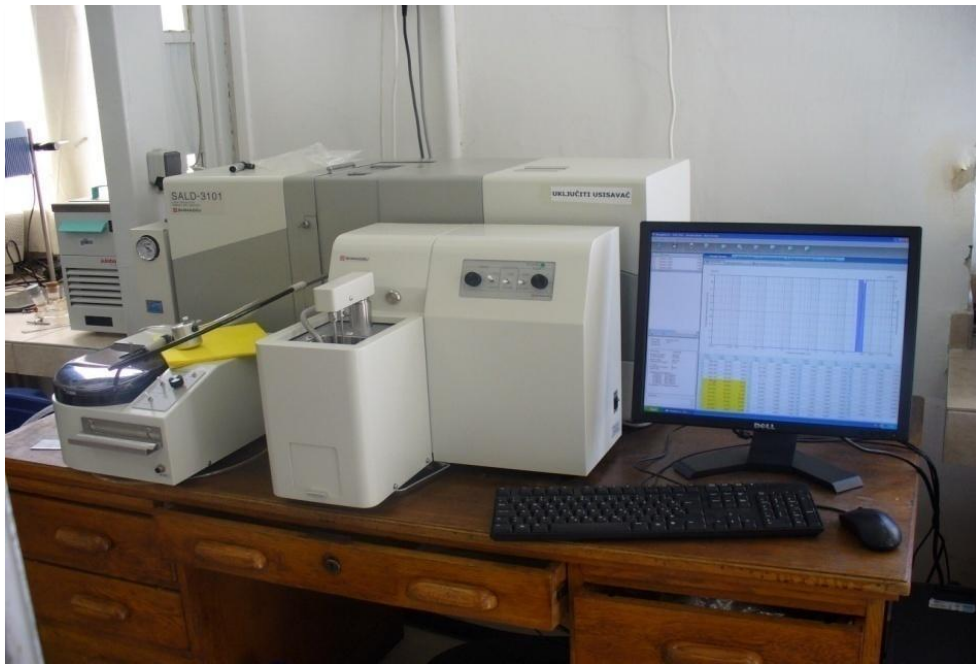
Provođenjem kalorimetrijskih mjerenja određuje se količina topline oslobođena reakcijom. Izvagani i referentni uzorak podvrgavaju se kontroliranom programu temperature te se mjeri diferencijalna toplina potrebna za održavanje uzorka i referentnog uzorka pri istoj temperaturi. Signal koji je proporcionalan razlici između dovoda topline ispitivanom i referentnom uzorku se registrira i stavlja u odnos prema temperaturi i vremenu (DSC termogram). Ova metoda primjenjuje se za određivanje karakterističnih temperatura (taljenja, kristalizacije, staklastog prijelaza), entalpije, oksidacijske stabilnosti, specifični toplinski kapacitet, itd. Koristi se za tekućine, praškaste tvari, plastike, gume, staklo, keramiku, kompozite i dr.



**Slika 3.2.** Fotografija diferencijalnog pretražnog kalorimetra (Zavod za inženjerstvo površina polimernih materijala, FKIT).

### 3.3.2. Metoda laserske difrakcije

Pri određivanju raspodjela veličina čestica (RVC) korišten je uređaj koji radi na principu difrakcije svjetlosti. Kao izvor zračenja se koristi He-Ne laser koji daje monokromatsko svjetlo dajući analizatorsku zraku. Jedinka u sudaru sa svjetlosnom zrakom formira određeni obrazac raspršenja svjetlosti koji se sustavom leća fokusira na detektor. Obrazac raspršenja karakteristika je svake jedinice te on ovisi o njenom promjeru. Analiza snimljenih obrazaca aproksimativnim funkcijama raspršenja (Mie Scattering, Rayleigh Scattering i Fraunhofer Diffraction modeli) omogućuje procjenu ekvivalentnog promjera raspršenja. Rezultat analize je volumna raspodjela veličina čestica.



**Slika 3.3.** Fotografija uređaja za određivanje raspodjele veličine čestica metodom laserske difrakcije SALD – 3101 (Shimadzu, Kyoto, Japan).

### 3.3.3. Analiza sitima

Za određivanje raspodjela veličina čestica onih granulata koje nisu mogle biti određeni metodom laserske difrakcije korištena je analiza sitima. Ukupno, korištena su 24 sita različitih veličina očica sita kako bi grafički prikaz raspodjele veličina čestica bio što sadržajnije. Razmatrani veličinski intervali navedeni su u Tablici 3.1.

**Tablica 3.1.** Razmatrani veličinski intervali  $i$ .

$x$ ( $\mu\text{m}$ )	$x_{\text{sr},i}$ ( $\mu\text{m}$ )	Interval, $i$
8000	-	-
6700	7350,0	23
5600	6150,0	22
4750	5175,0	21
4000	4375,0	20
3150	3575,0	19
2360	2755,0	18
2000	2180,0	17
1700	1850,0	16
1400	1550,0	15
1180	1290,0	14
1000	1090,0	13
850	925,0	12
710	780,0	11
630	670,0	10
500	565,0	9
355	427,5	8
250	302,5	7
180	215,0	6
125	152,5	5
90	107,5	4
71	80,5	3
63	67,0	2
56	59,5	1

### 3.3.4. Određivanje tecivosti čvrste tvari

Karakterizacija ulazne i izlazne struju materijala obuhvaća i određivanje tecivosti čvrste tvari mjerenjem kuta mirovanja (nasipnog kuta). Praškasta tvar je puštena kroz lijevak (slika 3.6.), a formirani stožac je fotografiran. Obradom fotografije u *KLONK Image Measurement* softverskom paketu je određen kut mirovanja. Slika se obrađuje tako da se u omjer stave visina stošca i polumjer osnovice stošca što rezultira nasipnim kutom odnosno kutom mirovanja.



**Slika 3.4.** Fotografija lijevka za određivanje kuta mirovanja (Zavod za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo, FKIT).

Pripadajuća tecivost čvrstoga prema detektiranom kutu mirovanja određena je temeljem američke Pharmacopeje\*. Kutovi mirovanja i pripadajuće tecivosti čvrste tvari iskazani su u Tablici 3.8.

**Tablica 3.2.** Kutovi mirovanja i pripadajuće tecivosti čvrstoga.\*

TECIVOST ČVRSTE TVARI	KUT MIROVANJA (°)
Izvrсна	25- 30
Dobra	31- 35
Prosječna	36- 40
Osrednja	41- 45
Loša	46- 55
Vrlo loša	56- 65
Izrazito loša	> 66

### 3.4. Tijek provedbe istraživanja

#### 3.4.1. Usitnjavanje polietilen glikola

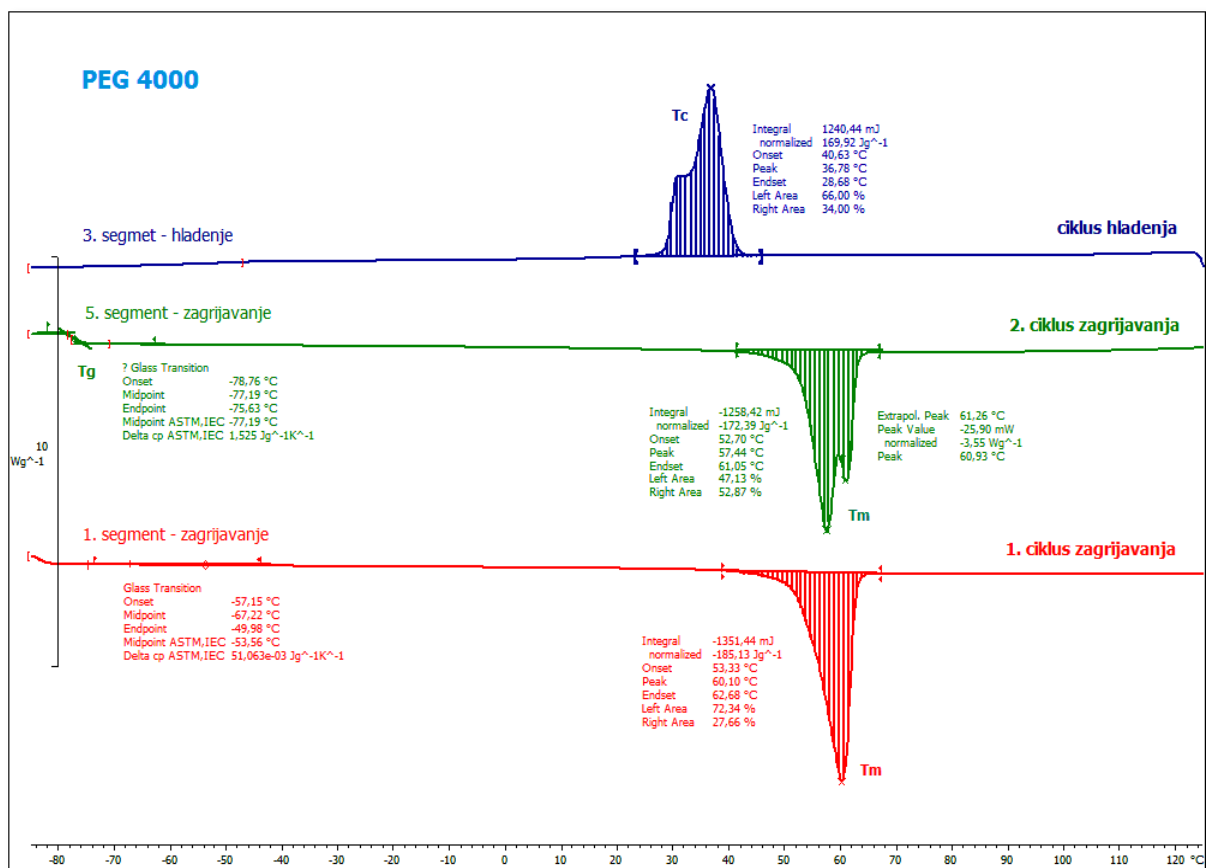
Vezivna tvar polietilen glikol, PEG 4000, je zaprimljena u obliku pločica (engl. *platelets*). Pregledom dostupne znanstvene literature je utvrđeno da vezivna tvar u takvom obliku nije prikladna za provedbu okrupnjavanja praškastih sustava granuliranjem stoga je prije provedbe eksperimenata usitnjavana u planetarnom kugličnom mlinu (Fritsch GmbH, Pulverisette 6). Usitnjeni materijal je metodom sitene analize razdvojen na frakcije (granulacije) sljedećih veličina: 90-125 $\mu$ m, 125-180  $\mu$ m, 180-355  $\mu$ m, 355-500  $\mu$ m i 500-630  $\mu$ m. Sve navedene veličinske frakcije polietilen glikola su korištene u testovima granuliranja.



**Slika 3.5.** Usporedni prikaz inicijalnog (lijevo) i usitnjenog (desno) polietilen glikola.

### 3.4.2. Određivanje temperaturnog profila polietilen glikola

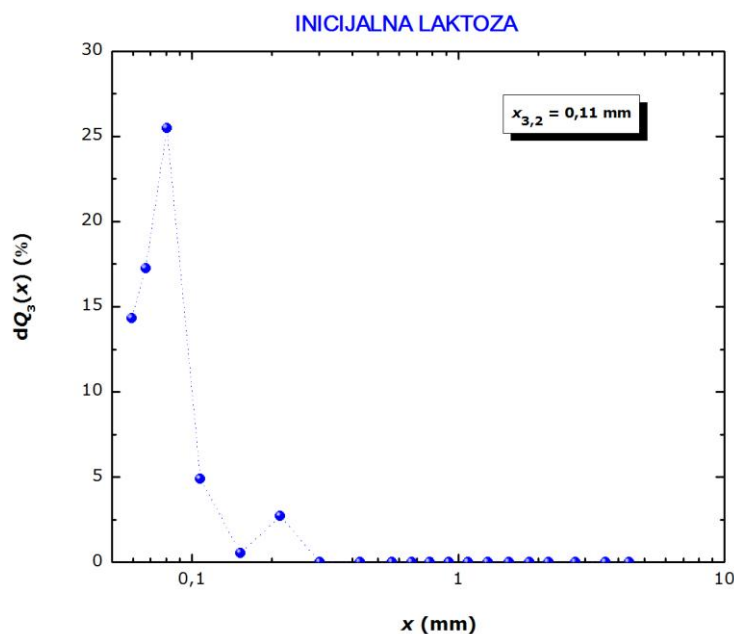
Metoda diferencijalne pretražne kalorimetrije je korištena za izradu temperaturnog profila polietilen glikola. Ova analiza nužno prethodi provedbi granuliranja u fluidiziranom sloju s taljenjem budući daje informacije o uvjetima provedbe procesa, odnosno točno definira temperaturu taljenja korištenog veziva. Utvrđeno je da polietilen glikol, PEG 4000, pri temperaturi od 62,68 °C i višoj doživljava potpuni fazni prijelaz iz čvrstog u kapljeviti oblik (slika.3.6). U provedenim eksperimentima je upravo ta temperatura definirana kao ona pri kojoj započinje proces granuliranja.



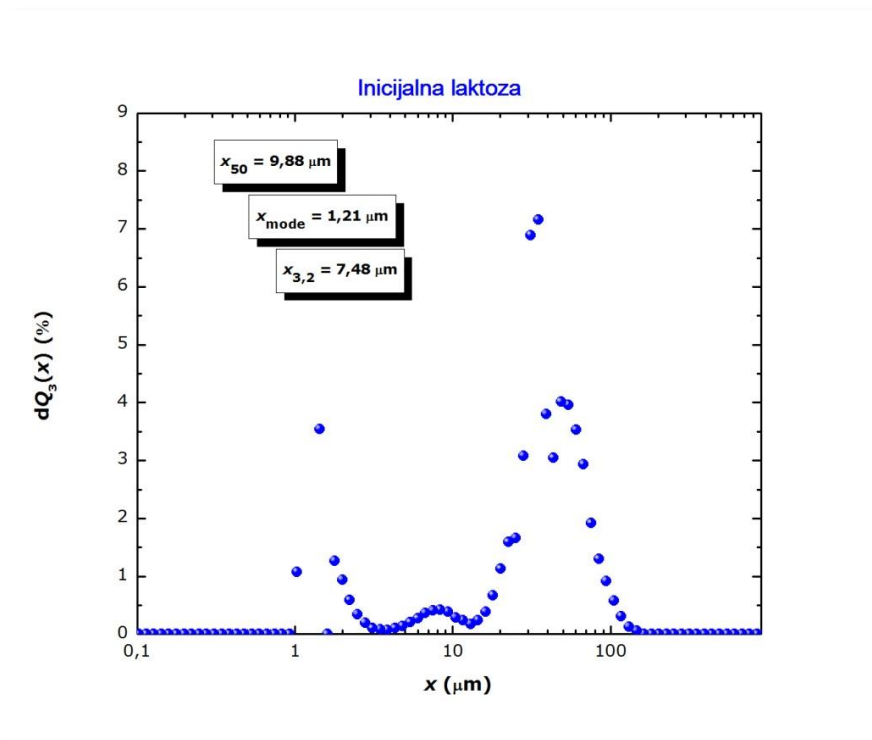
Slika 3.6. Temperaturni profili polietilen glikola dobiveni diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom.

### 3.4.3. Određivanje raspodjele veličina čestica inicijalne laktoze monohidrata

Karakterizacija laktoze monohidrata u inicijalnom, praškastom obliku podrazumijeva određivanje njezinog stanja disperznosti odnosno mjerenje pripadajuće raspodjele veličina čestica analizom sitima te metodom laserske difrakcije. Raspodjela veličina čestica praškaste laktoze monohidrata iskazana je volumnim udjelima čestica,  $dQ_3(x)$ , u 101 veličinskom intervalu (metoda laserske difrakcije), odnosno 23 veličinska intervala (analiza sitima) te karakterističnim promjerima populacije jedinki: medijanom raspodjele, najučestalijom veličinom u populaciji te Sauterovim srednjim promjerom,  $x_{3,2}$ .



**Slika 3.7.** Grafički prikaz raspodjele veličina čestica inicijalne laktoze monohidrata dobivene analizom sitima.



**Slika 3.8.** Grafički prikaz raspodjele veličina čestica inicijalne laktoze monohidrata dobivene metodom laserske difrakcije.

#### 3.4.4. Provedba testova granuliranja

Testovi granuliranja su provedeni slijedom narednih faza:

- Zagrijavanje procesnog prostora te stohastičko kretanje sadržanog partikulskog sustava (laktoza monohidrat i polietilen glikol) strujom komprimiranog zraka do postizanja temperature od 63°C. Temperatura unutar procesnog prostora je praćena korištenjem temperaturnog osjetila.
- Odvijanje procesa granuliranja u trajanju od 10 minuta koje započinje onog trenutka kada temperatura dosegne vrijednost od 63 °C. Tada dolazi do faznog prijelaza vezivne tvari iz čvrstog u tekući oblik te nastanka kapljeviti premoštenja među sudarajućim jedinkama. Eventualni pad temperature ispod željene vrijednosti je korigiran povećanjem temperature ulaznog zraka.
- Istekom vremena granuliranja nastupa faza hlađenja. Snižavanje temperature unutar procesnog prostora ispod 28,68 °C (slika 3.6.) osigurava očvršćivanje nastalih kapljeviti premoštenja među jedinkama, odnosno nastanka granula. Testovi granuliranja u fluidiziranom sloju s taljenjem provedeni su pri procesnim uvjetima prikazanim u tablici 3.3.



Svi provedeni testovi granuliranja označeni su skraćenicom GLM (Granulirana Laktoza Monohidrat).

**Tablica 3.3.** Procesni uvjeti granuliranja u fluidiziranom sloju s taljenjem (*in-situ* tehnika).

PROCESNO SVOJSTVO	VRIJEDNOST	JEDINICA
Volumni protok sredstva za fluidizaciju	$3-5 * 10^{-2}$	$m^3 s^{-1}$
Mase sudjelujućih faza	LM: 250, 150, 50 PEG: 25, 7.5, 5	g
Maseni omjeri sudjelujućih faza	0.1, 0.05	/
Temperatura ulaznog zraka	90	°C
Vrijeme kontaktiranja	2, 4, 6, 8, 10	min
Veličina čestica vezivne tvari	90-125, 125-180, 180-355, 355-500, 500-630	$\mu m$

**Tablica 3.4.** Procesni uvjeti granuliranja u fluidiziranom sloju s taljenjem za pojedine testove granuliranja.

Uzorak	Masa laktoze monohidrata (g)	Masa polietilen glikola (g)	Maseni udio polietilen glikola (mas. %)	Vrijeme granuliranja (min)	Granulacija polietilen glikola ( $\mu m$ )
GLM1	150	15	10	10	180-355
GLM2	250	25	10	10	180-355
GLM3	50	5	10	10	180-355
GLM4	150	7.5	5	10	180-355
GLM5	250	25	10	10	355-500
GLM6	250	25	10	10	125-180
GLM7	250	25	10	10	500-630
GLM8	250	25	10	10	355-500
GLM9	250	25	10	10	125-180
GLM10	240	24	10	10	500-630
GLM11	150	15	10	10	90-125
GLM12	250	25	10	10	inicijalni PEG
GLM13	250	25 (6.25 po granulaciji)	10	10	90-125, 125-180, 180-355, 355-510

### 3.4.5. Određivanje raspodjela veličina čestica dobivenih kolektiva jedinki (granulata)

Raspodjela veličina čestica svih dobivenih granulata nastojala se detektirati metodom laserske difrakcije. Uslijed postojanja čestičnih matrica velikih veličina, pojedini granulati nisu bili prikladni za određivanje navedenom metodom, stoga je u prvoj fazi istraživanja primijenjena analiza sitima. Nakon provedbe analize odabrani su procesni uvjeti pri kojima dolazi do nastanka postojanih granula laktoze monohidrata. Testovima granuliranja kojima se procijenio utjecaj vremena na raspodjelu veličina čestica dobiveni su granulati kojima je RVC određena metodom laserske difrakcije. U ovom slučaju korištena je metoda laserske difrakcije pri suhim uvjetima budući je pri mokrim uvjetima izražena mogućnost topljenja kapljevitih premoštenja polietilen glikola te nerealnog odziva instrumentacije.

Volumna raspodjela veličina čestica kolektiva jedinki (granulata) iskazana je na načine opisane u poglavlju 3.4.3. *Određivanje raspodjele veličina čestica inicijalne laktoze monohidrata*. Grafički prikazi dostupni su u poglavlju *Rezultati*.

Prvotno detektirana volumna raspodjela veličina čestica konvertirana je dostupnim softverskim paketom *WingSALD II-3101* u odgovarajuću brojčanu kroz 15 veličinskih intervala (15 Div) uz pretpostavku maksimalne sferičnosti svih jedinki u populaciji za domenu veličina u kojima su jedinke brojčano zastupljene. Dakle, numerički skup podataka iskazan kroz 101 točku ( $x, dQ_3(x)$ ) u domeni veličina jedinki 0,050-3000,000  $\mu\text{m}$  aproksimiran je skupom podataka kroz 15 točaka ( $x, dQ_0(x)$ ) u domeni veličina jedinki 0,300-50,000  $\mu\text{m}$  (tablica 3.5.).

**Tablica 3.5.** Razmatrani veličinski intervali  $i$ .

$x$ ( $\mu\text{m}$ )	$x_{\text{sr},i}$ ( $\mu\text{m}$ )	Interval, $i$
50,000	-	-
35,551	42,7755	15
25,277	30,4140	14
17,972	21,6245	13
12,778	15,3750	12
9,086	10,9320	11
6,460	7,7730	10
4,593	5,5265	9
3,266	3,9295	8
2,322	2,7940	7
1,651	1,9865	6
1,174	1,4125	5
0,835	1,0045	4
0,593	0,7140	3
0,422	0,5075	2
0,300	0,3610	1

### 3.4.6. Određivanje teciivosti čvrste tvari

Teciivost inicijale, praškaste laktoze monohidrata i okrupnjenih kolektiva jedinki je određena mjerenjem kuta mirovanja. Vrijednosti izmjerenih kutova mirovanja dobivenih granulata dostupne su u poglavlju *Rezultati*.



**Slika 3.9.** Fotografija prikaza mjerenja kuta mirovanja inicijalne laktoze monohidrata.

### 3.5. Procedura modeliranja populacijskom bilancom

Modeliranje procesa pretvorbe tvari u ovome radu podrazumijeva ispitivanje mogućnosti primjene 1-D populacijske bilance u diskretiziranom obliku<sup>2</sup> te Size-Independent Kernel (SIK) modela koalescencije<sup>3</sup> u simuliranju realnih promjena svojstva pomoćne tvari tijekom procesa granuliranja, raspodjele veličina čestica.

U tu svrhu, za promatrani sustav jedinki različitih veličina u domeni 0,300-50,000  $\mu\text{m}$  (brojčano gledajući) raspisan je 1-D Hounslowov model u diskretiziranom obliku (izraz 2.6.). U njegovu strukturu ugrađen je doprinos SIK modela koalescencije<sup>3</sup> (izraz 2.5.). Budući je u ovoj studiji raspodjela veličina čestica laktoze monohidrata u njihovim kolektivima razmatrana kroz petnaest veličinskih intervala (tablica 3.5.), matematički zapis vremenske

promjene broja jedinki određenog svojstva (određene veličine) u populaciji ( $i = 1...15$ ) sastoji se od petnaest običnih diferencijalnih jednačbi (ODJ). Definirani sustavi jednačbi za SIK model koalescencije, prikazani u poglavlju Prilozi, numerički su riješeni primjenom Runge-Kutta IV metode (dostupna programskim paketom *Matlab*).

Simulirane raspodjele veličina čestica, dobivene Runge-Kutta IV metodom, prvotno su iskazane broječanim udjelima jedinki u pojedinim veličinskim intervalima,  $(d\hat{Q}_0(x))_i$ . U proceduri rješavanja korištena je varijabilna veličina koraka, a kao početni uvjet primijenjena je ona raspodjela veličina čestica laktoze monohidrata dobivena pri temperaturi od 63 °C.

Usporedni studij brojećanih zapisa eksperimentalnih i simuliranih raspodjela omogućen je definiranjem normalizirane vrijednosti umnoška kubiranog srednjeg promjera promatranog veličinskog intervala  $i$  i broječanog udjela jedinki u istom veličinskom intervalu  $i$ ,

$\frac{x_{sr,i}^3 (dQ_0(x))_i}{\sum_{i=1}^{15} x_{sr,i}^3 (dQ_0(x))_i}$ . Odstupanje simuliranih od eksperimentalnih (realnih)

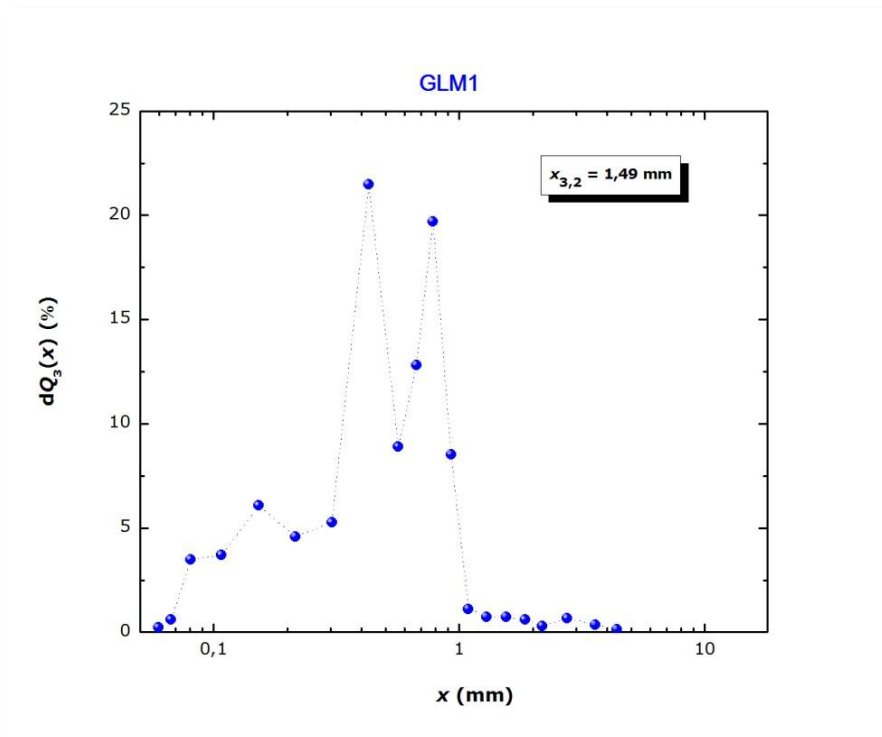
definirano je za čitavu vremensku domenu (0-75 s) i iskazano ukupnom sumom kvadrata odstupanja, SSE :

$$SSE = \sum_t \sum_{i=1}^{15} \left( \frac{x_{sr,i}^3 (dQ_0(x))_i}{\sum_{i=1}^{15} x_{sr,i}^3 (dQ_0(x))_i} - \frac{x_{sr,i}^3 (d\hat{Q}_0(x))_i}{\sum_{i=1}^{15} x_{sr,i}^3 (d\hat{Q}_0(x))_i} \right)^2 \quad (3.1.)$$

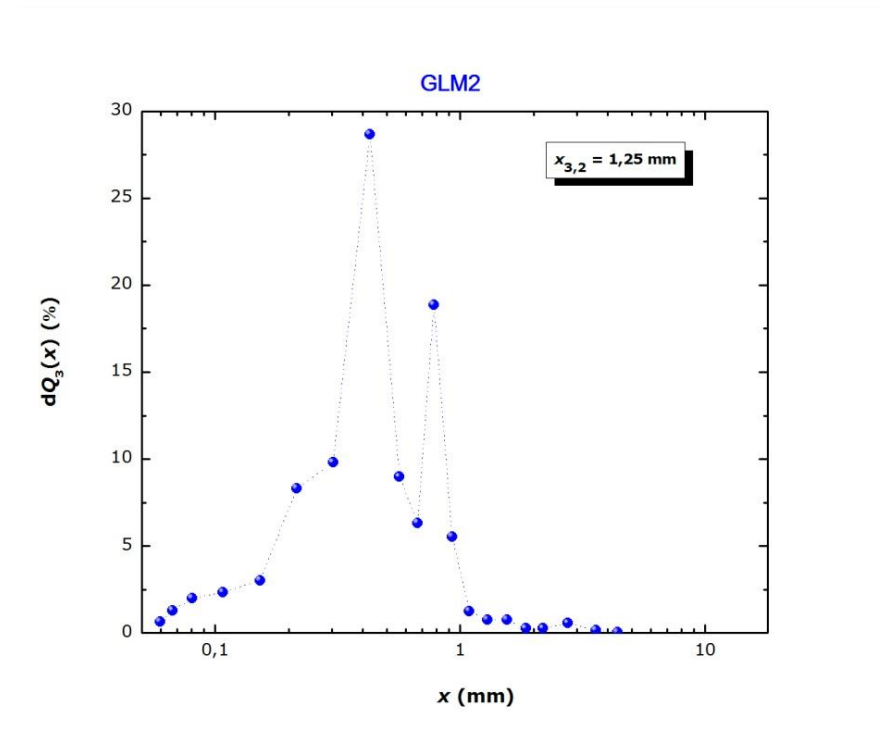
Metoda optimizacije, očitovana u minimiziranju ukupne sume kvadrata odstupanja (funkcije cilja), korištena je u procjeni procesnog parametra, konstante brzine koalescencije  $\beta_0$ .

## 4. REZULTATI

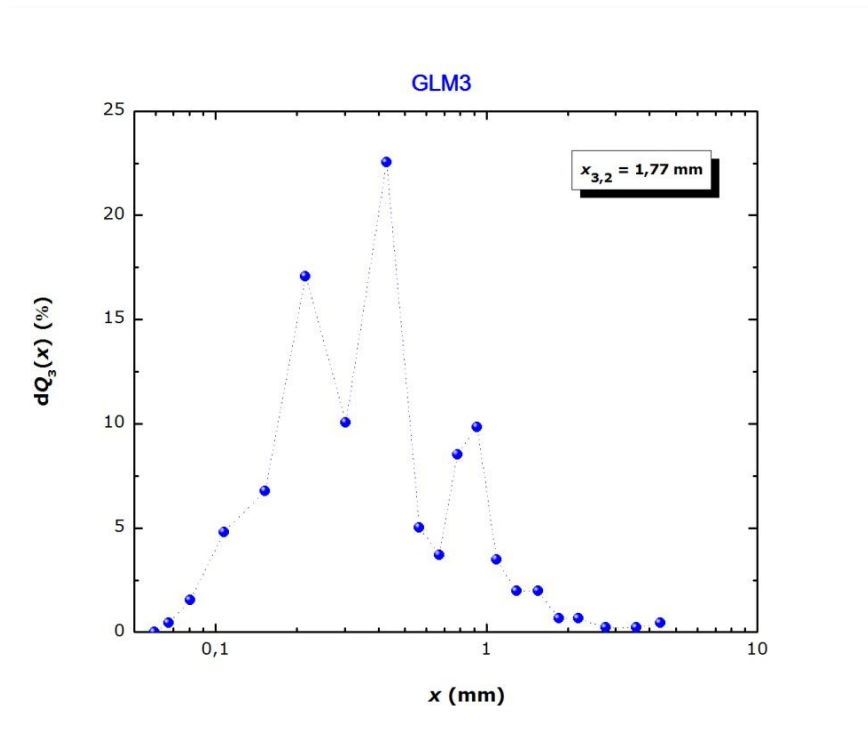
### 4.1. Odabir procesnih uvjeta potrebnih za dobivanje postojanih granula laktoze monohidrata



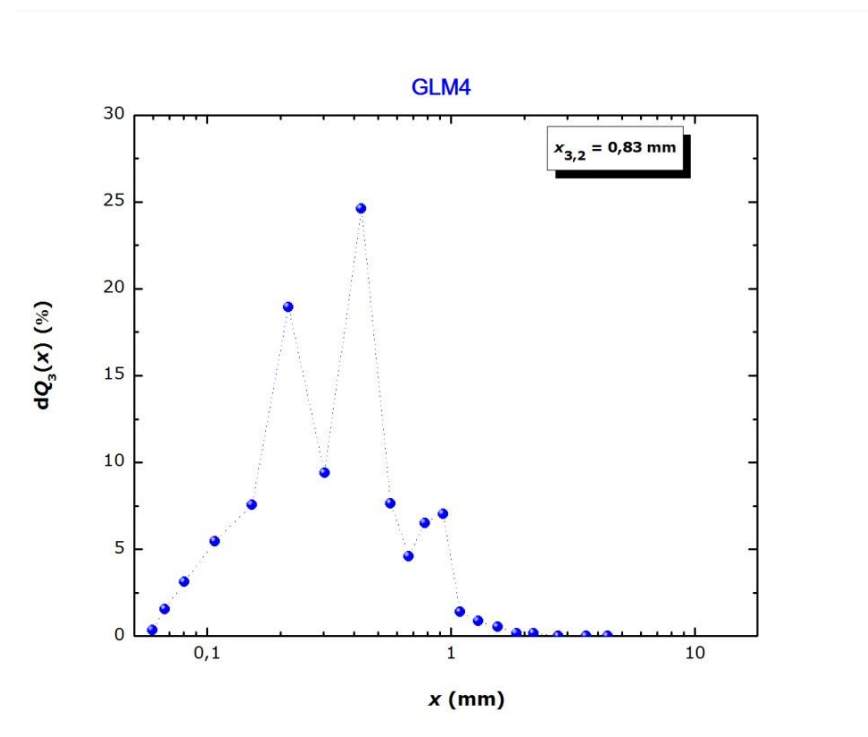
Slika 4.1. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica laktoze monohidrata u granulatu GLM1.



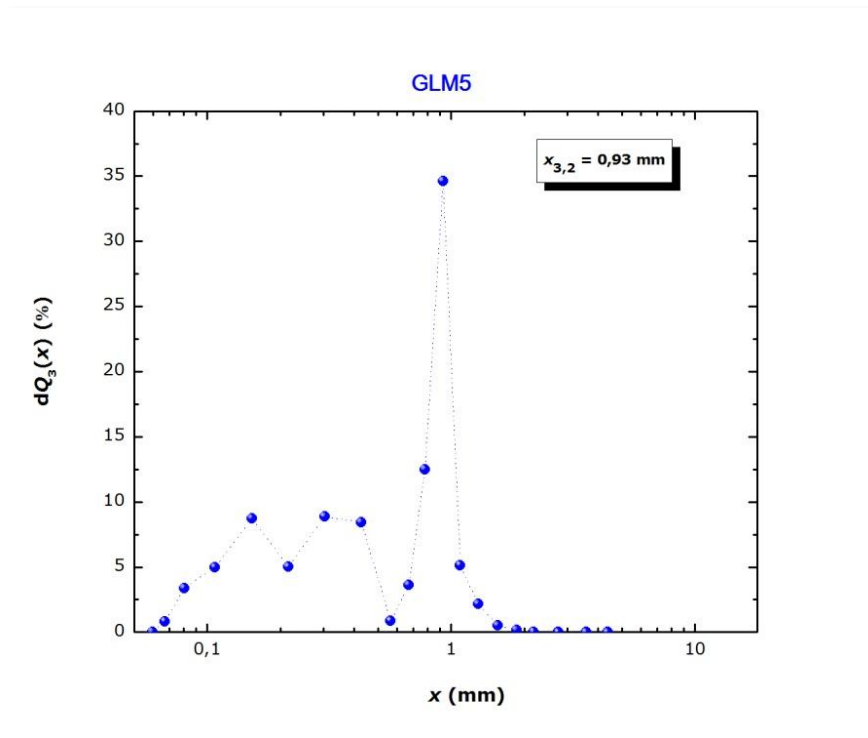
Slika 4.2. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica laktoze monohidrata u granulatu GLM2.



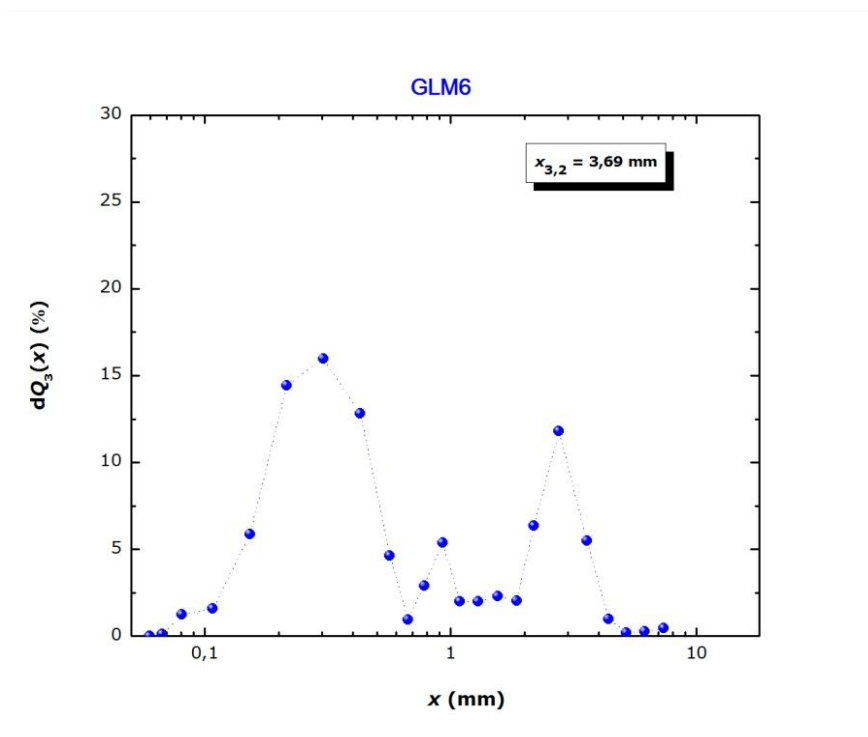
Slika 4.3. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica laktoze monohidrata u granulatu GLM3.



Slika 4.4. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica laktoze monohidrata u granulatu GLM4.

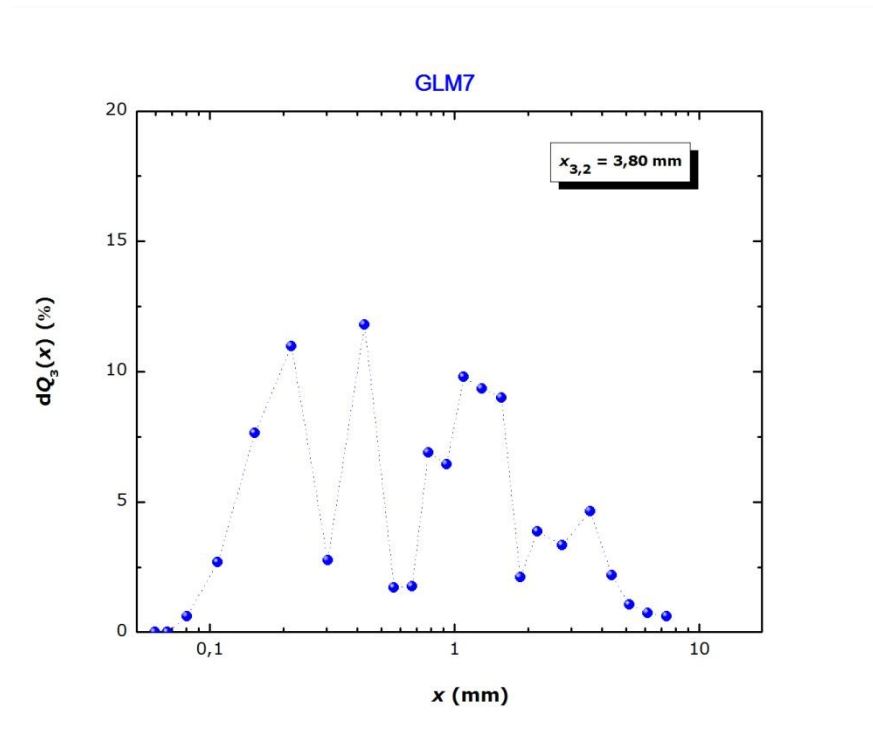


Slika 4.5. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica laktoze monohidrata u granulatu GLM5.

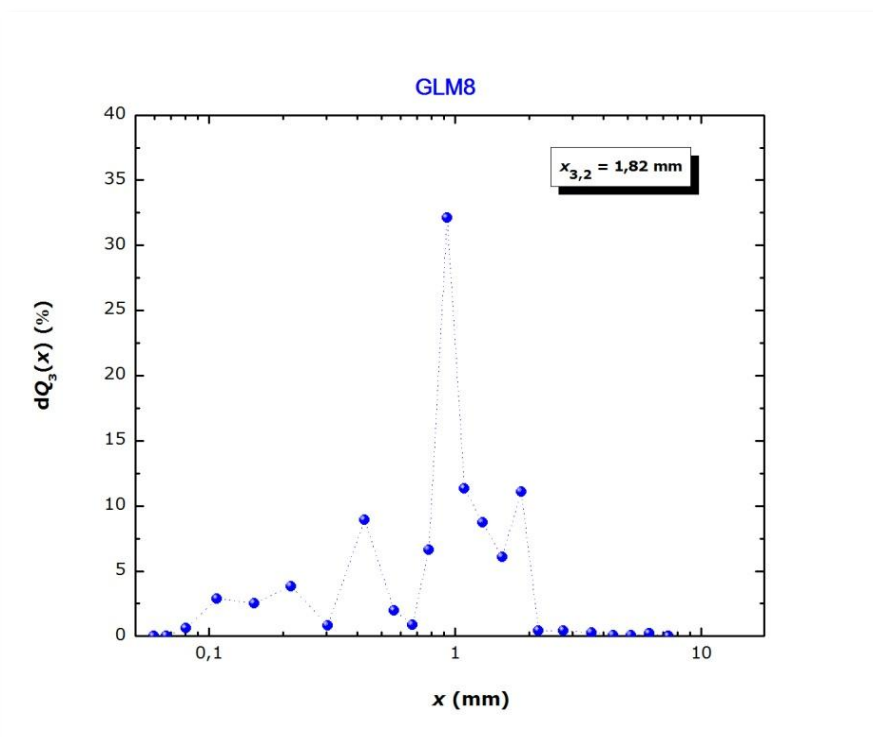


Slika 4.6. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica laktoze monohidrata u granulatu GLM6.

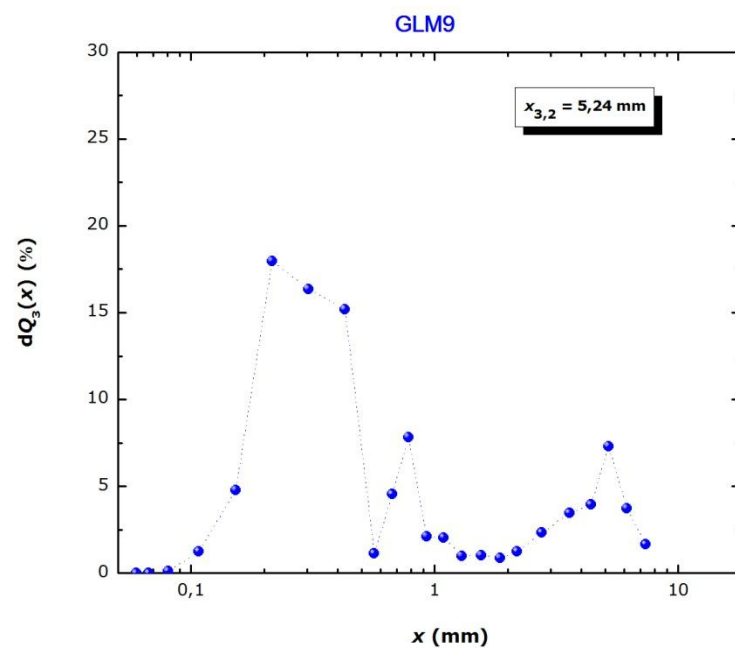




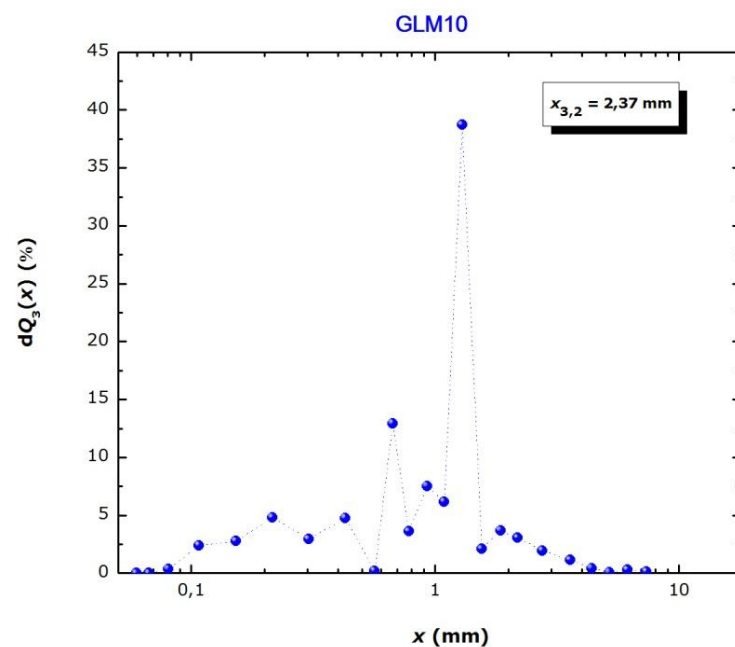
Slika 4.7. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica laktoze monohidrata u granulatu GLM7.



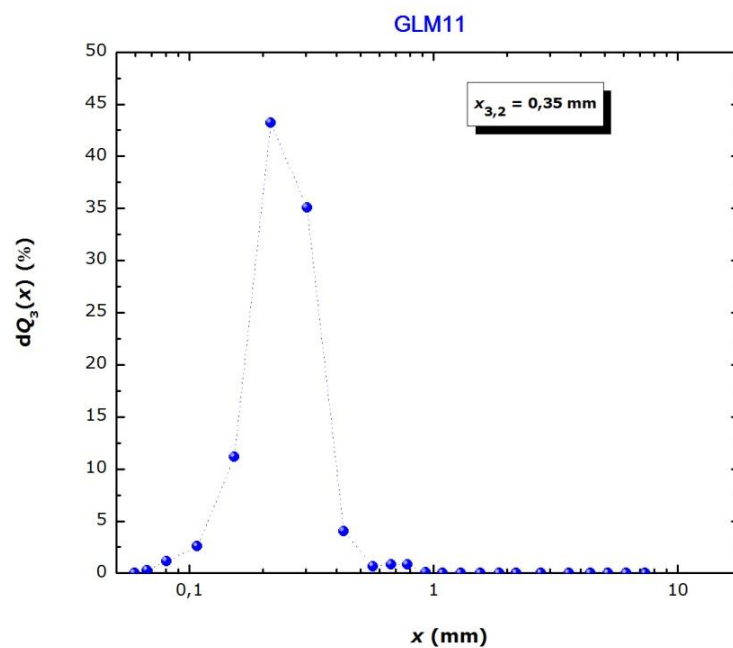
Slika 4.8. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica laktoze monohidrata u granulatu GLM8.



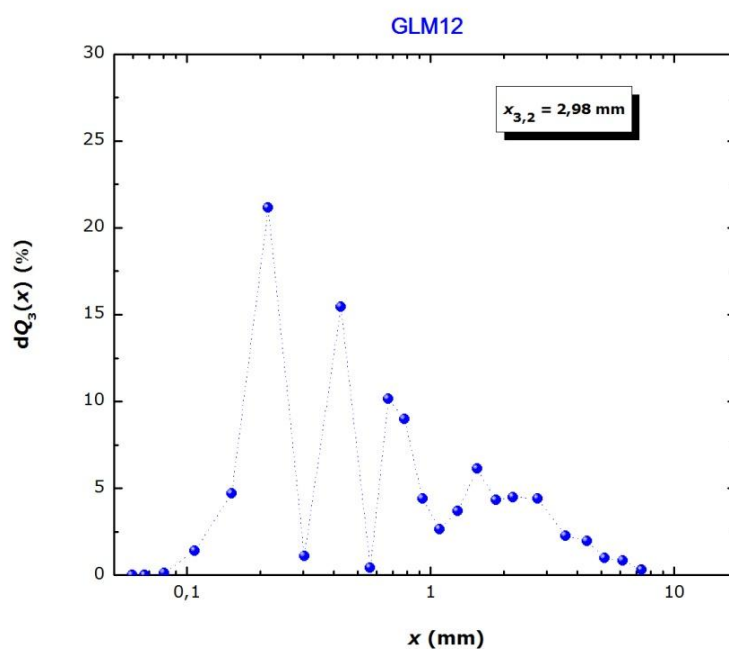
Slika 4.9. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica laktoze monohidrata u granulatu GLM9.



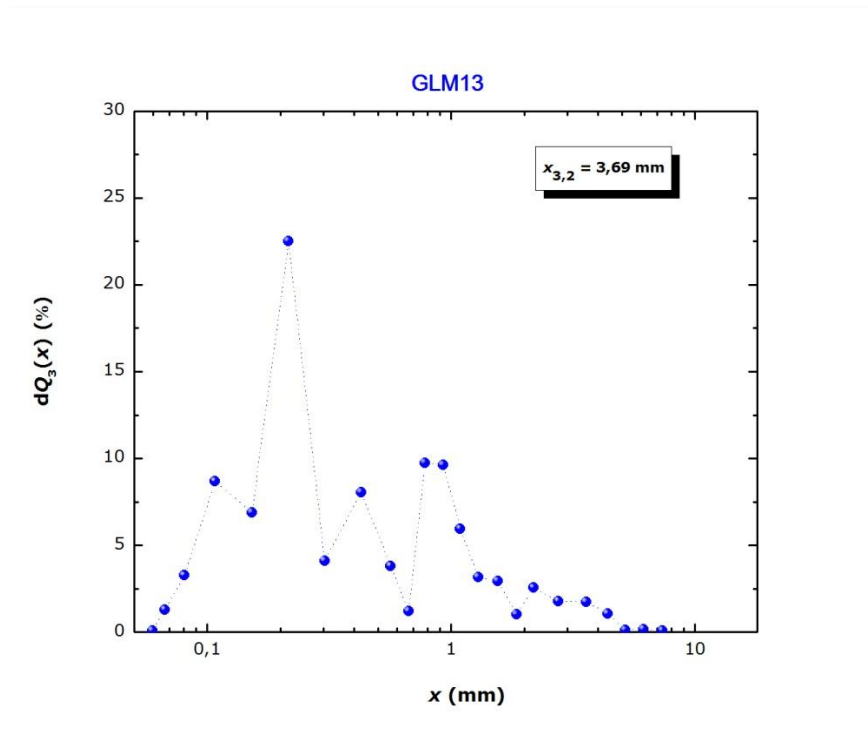
Slika 4.10. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica laktoze monohidrata u granulatu GLM10.



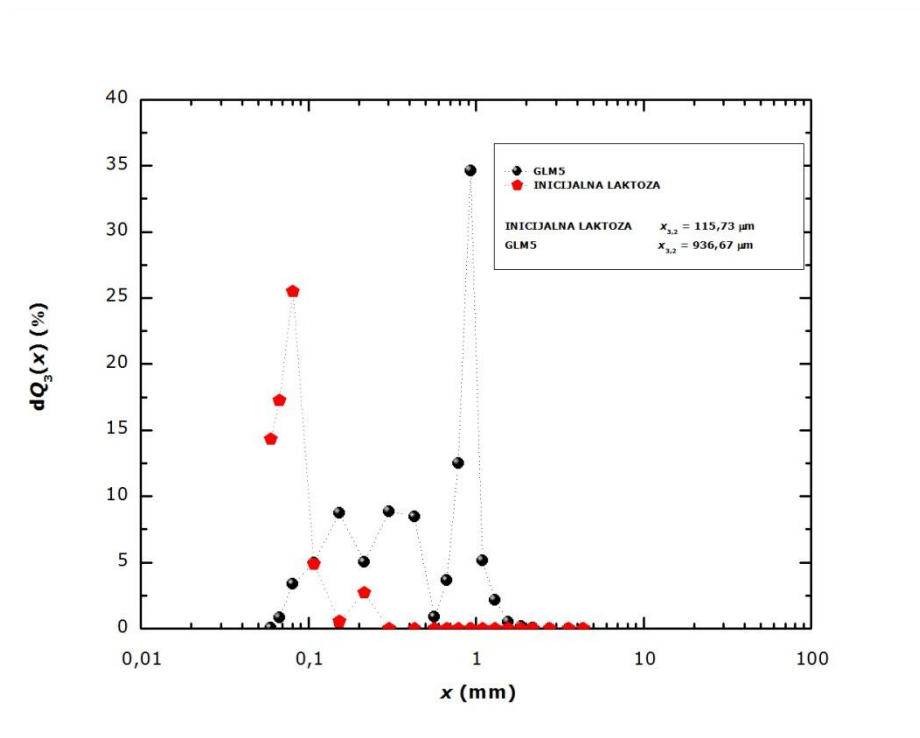
**Slika 4.11.** Grafički prikaz raspodjele veličina čestica laktoze monohidrata u granulatu GLM11.



**Slika 4.12.** Grafički prikaz raspodjele veličina čestica laktoze monohidrata u granulatu GLM12.



**Slika 4.13.** Grafički prikaz raspodjele veličina čestica laktoze monohidrata u granulatu GLM13.



**Slika 4.14.** Usporedni grafički prikaz raspodjela veličina čestica inicijalne laktoze monohidrata i granulata GLM5.

**Tablica 4.1.** Vrijednosti Sauterovih srednjih promjera praškaste laktoze monohidrata i okrupnjenih kolektiva jedinki laktoze monohidrata.

UZORAK	SAUTEROV PROMJER, $x_{3,2}$ , ( $\mu\text{m}$ )
Praškasta laktoza monohidrat	0,11
GLM1	1,49
GLM2	1,25
GLM3	1,77
GLM4	0,83
GLM5	0,93
GLM6	3,69
GLM7	3,8
GLM8	1,82
GLM9	5,24
GLM10	2,37
GLM11	0,35
GLM12	2,98
GLM13	3,69

#### 4.2. Određivanje tecivosti granulata laktoze monohidrata



**Slika 4.14.** Fotografija prikaza mjerenja kuta mirovanja za kolektiv GLM1.

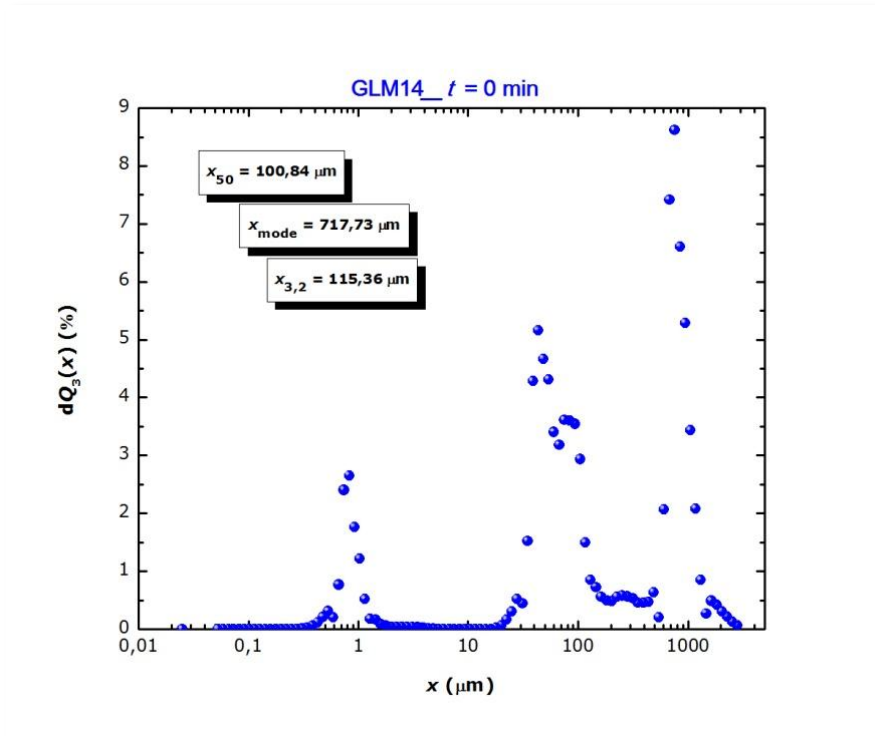
**Tablica 4.2.** Izmjereni kutovi mirovanja.

UZORAK	KUT MIROVANJA (°)
praškasta laktoza monohidrat	53,78
GLM1	34,75
GLM2	34,84
GLM3	33,12
GLM4	32,78
GLM5_PLIVA	36,88
GLM5	30,01
GLM6	30,41
GLM7	38,24
GLM8	35,13
GLM10	40,90
GLM11	31,61
GLM12	45,81
GLM14	35,83
GLM15	34,74
GLM16	33,14
GLM17	31,53
GLM18	32,34

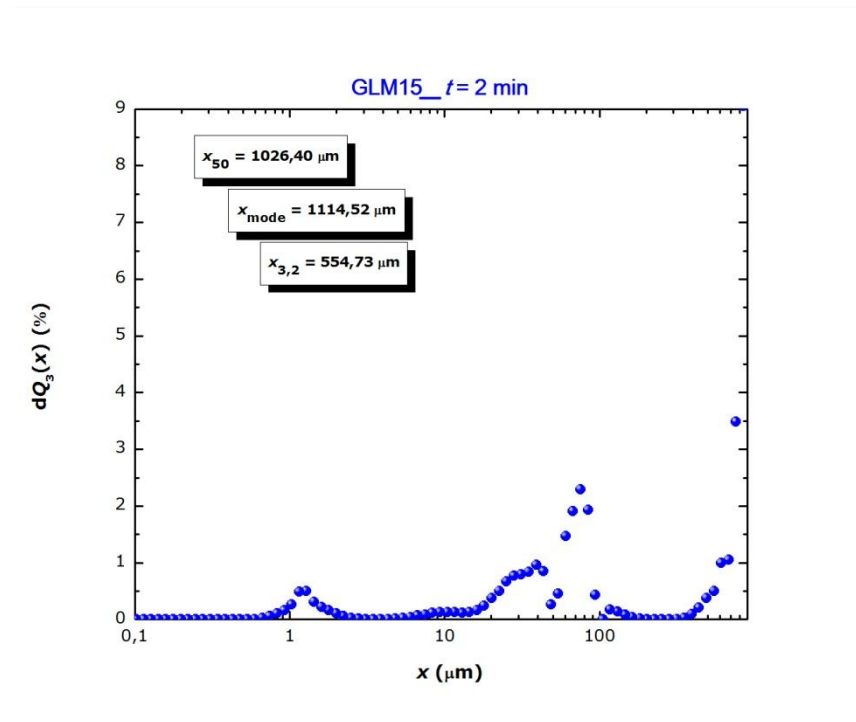
**Tablica 4.3.** Određene tecivosti čvrste tvari.

UZORAK	TECIVOST ČVRSTE TVARI
Prašasta laktoza monohidrat GLM12	Loša
GLM10	Osrednja
GLM5_Pliva GLM7 GLM14	Prosječna
GLM1 GLM2 GLM3 GLM4 GLM8 GLM11 GLM15 GLM16 GLM17 GLM18	Dobra
<b>GLM5</b> GLM6	Izvrсна

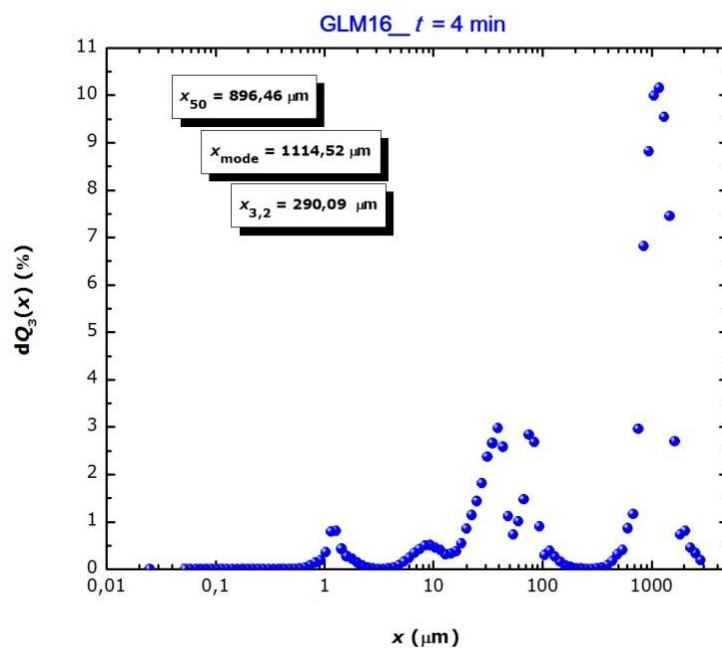
### 4.3. Utjecaj vremena granuliranja na raspodjelu veličina čestica (eksperimentalna)



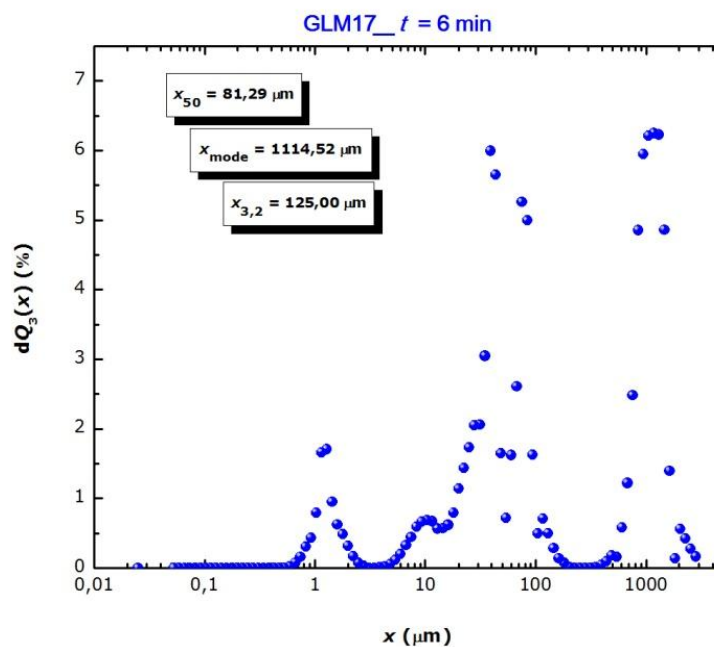
Slika 4.15. Grafički prikaz eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari u kolektivu pri vremenu  $t = 0$  min.



Slika 4.16. Grafički prikaz eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari u kolektivu pri vremenu  $t = 2$  min.

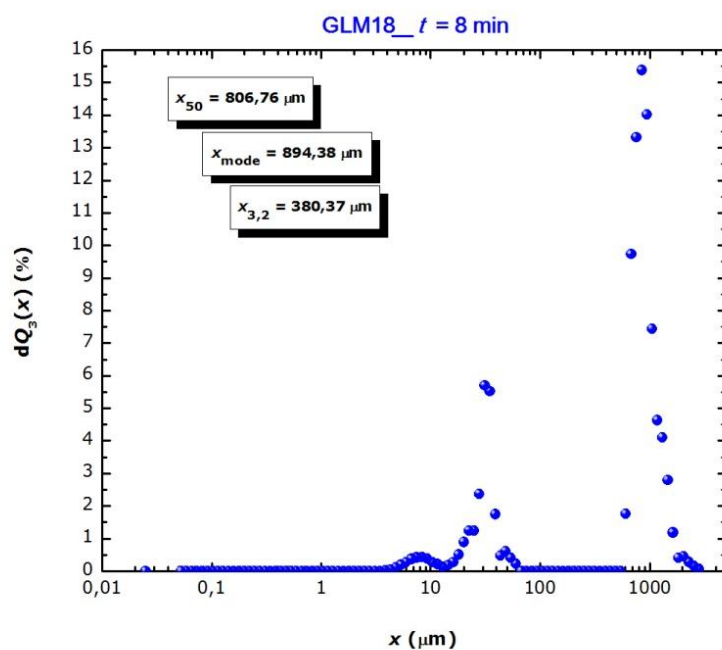


**Slika 4.17.** Grafički prikaz eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari u kolektivu pri vremenu  $t = 4$  min.

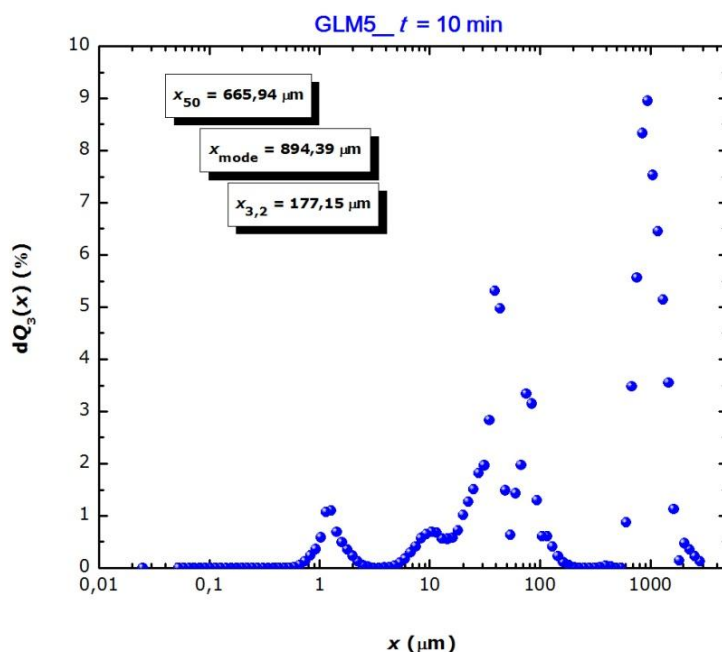


**Slika 4.18.** Grafički prikaz eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari u kolektivu pri vremenu  $t = 6$  min.

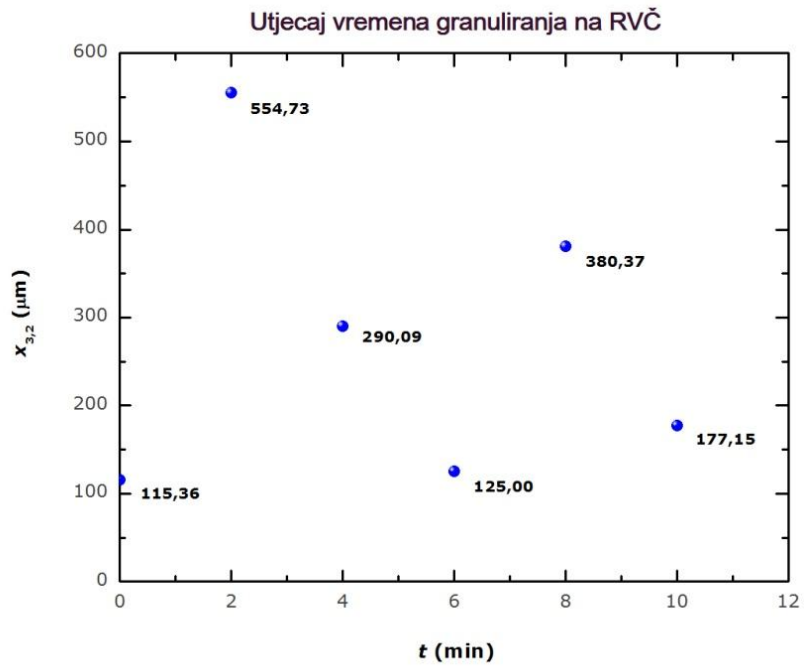




Slika 4.19. Grafički prikaz eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari u kolektivu pri vremenu  $t = 8$  min.

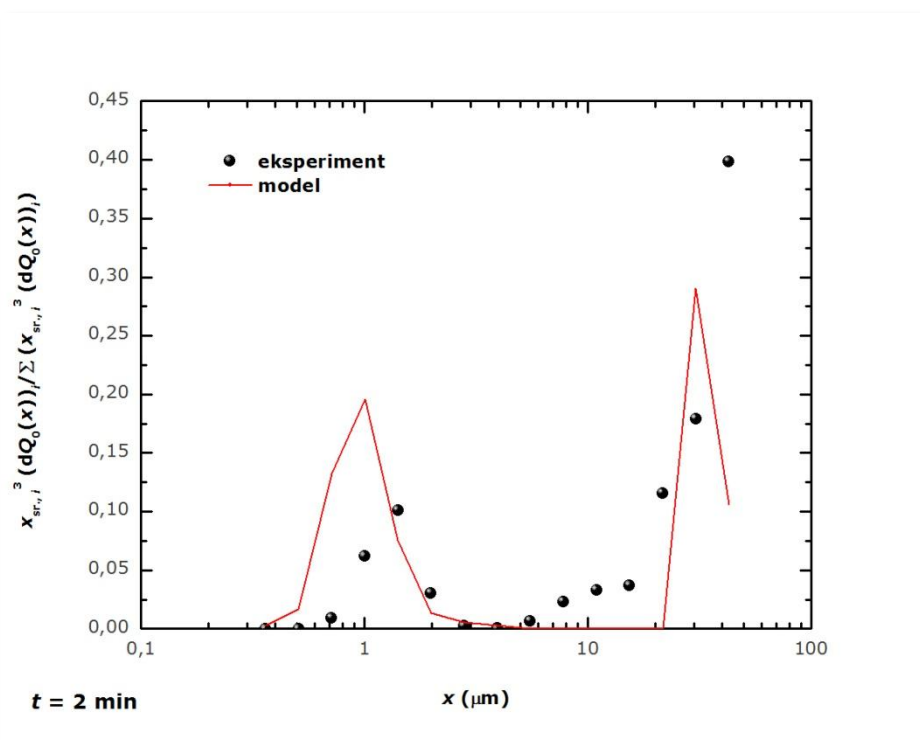


Slika 4.20. Grafički prikaz eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari u kolektivu pri vremenu  $t = 10$  min.



**Slika 4.21.** Grafički prikaz utjecaja vremena granuliranja na raspodjelu veličina čestica pomoćne tvari.

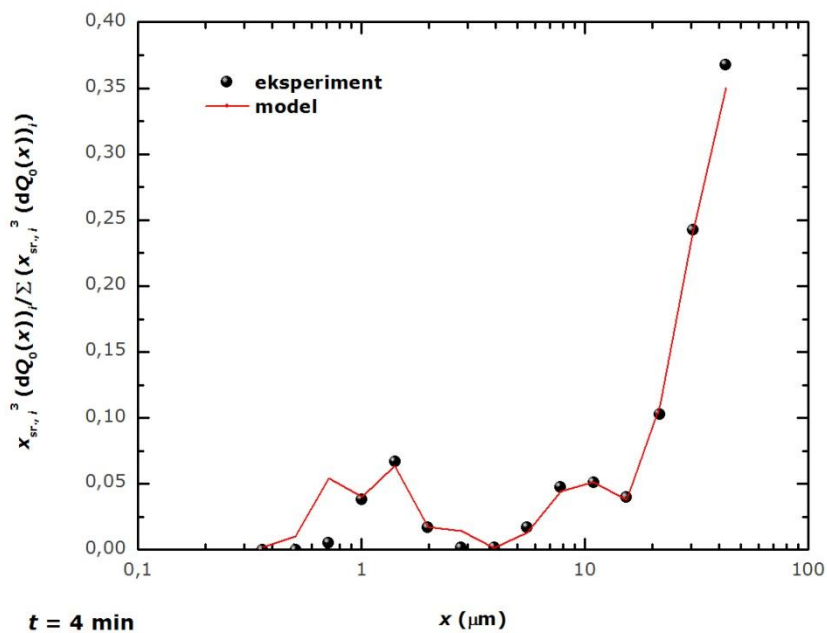
**4.4. Primjenjivost 1-D populacijske bilance u predviđanju stvarnih promjena raspodjele veličina čestica laktoze monohidrata tijekom njezina granuliranja**



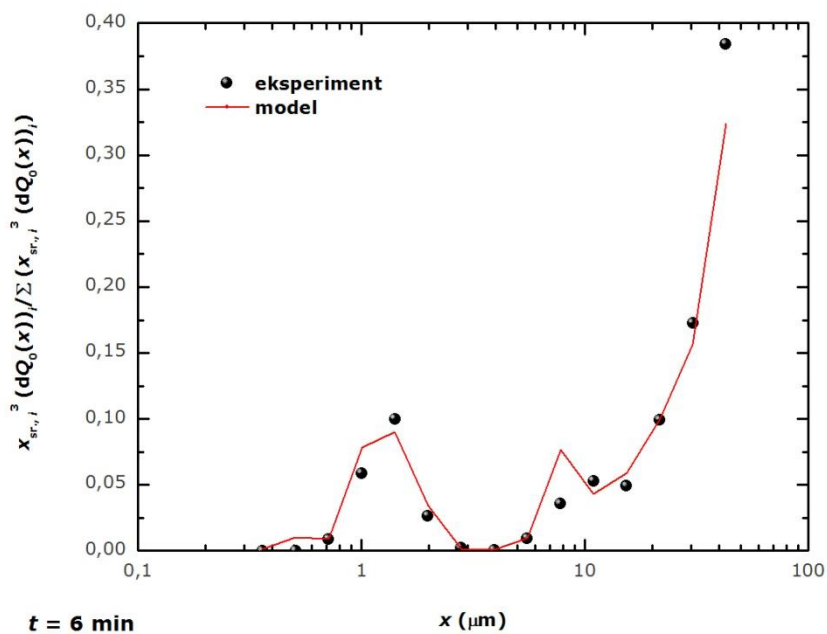
**Slika 4.22.** Usporedni prikaz simulirane i eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne laktoze monohidrata tijekom njezina granuliranja; vrijeme granuliranja  $t = 2$  min.

**Tablica 4.4.** Parametri modela; procijenjena konstanta brzine koalescencije za domenu vremena  $[0,10]$  min, te ukupna suma kvadrata odstupanja (SSE).

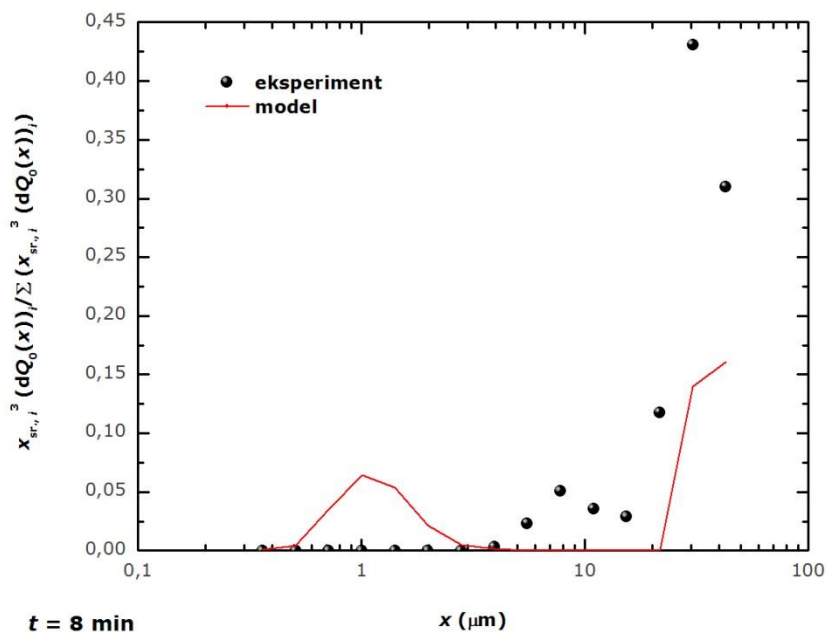
$\beta_0$ (s <sup>-1</sup> )	SSE
<b>0,3445</b>	<b>900,4009</b>



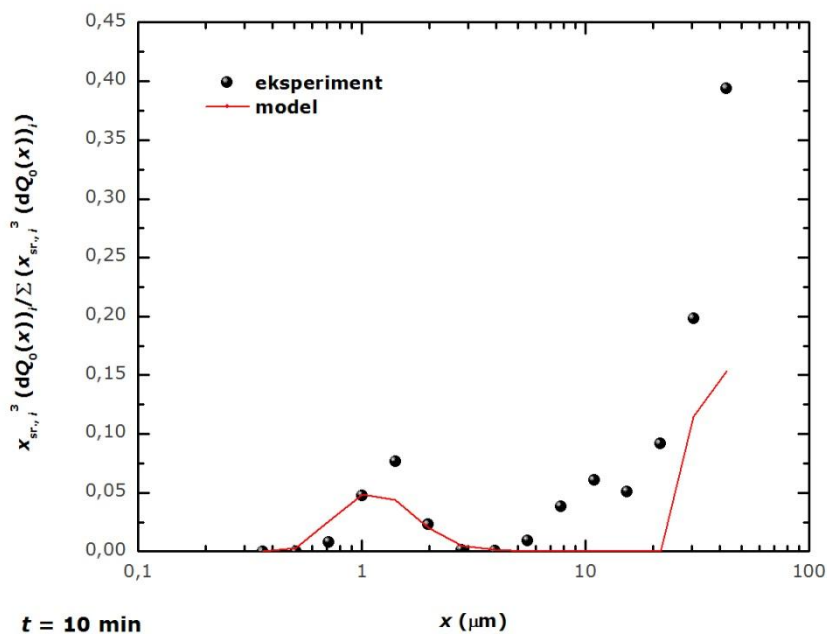
**Slika 4.23.** Usporedni prikaz simulirane i eksperimentalne raspodjele veličina čestica laktoze monohidrata tijekom njezina granuliranja; vrijeme granuliranja  $t = 4$  min.



**Slika 4.24.** Usporedni prikaz simulirane i eksperimentalne raspodjele veličina čestica laktoze monohidrata tijekom njezina granuliranja; vrijeme granuliranja  $t = 6$  min.



**Slika 4.25.** Usporedni prikaz simulirane i eksperimentalne raspodjele veličina čestica laktoze monohidrata tijekom njezina granuliranja; vrijeme granuliranja  $t = 8 \text{ min}$ .



**Slika 4.26.** Usporedni prikaz simulirane i eksperimentalne raspodjele veličina čestica laktoze monohidrata tijekom njezina granuliranja; vrijeme granuliranja  $t = 10 \text{ min}$ .

## 5. RASPRAVA

Pomoćna farmaceutska tvar mikrokristalna celuloza (MCC) korištena je u početnim testovima granuliranja u okviru ovog istraživanja. Provedeni eksperimenti ukazali su na nemogućnost okrupnjavanja navedenog sustava koje je rezultat slabih interakcija između mikrokristalne celuloze i polietilen glikola, kao i prisutnosti mehanizma odvajanja faza (dewetting).<sup>23</sup> Dobiveni su granulati vrlo široke raspodjele veličina čestica sa značajnim udjelom neokrupnjene tvari. Isto tako, izraženo je lijepljenje čestica za stijenku procesnog prostora, kao i nastanak „kvrkastih“ aglomerata koji ukazuju na neuspješno granuliranje. Korištenjem iste vezivne tvari i istih procesnih uvjeta, ostvareno je uspješno okrupnjavanje laktoze monohidrata, stoga je ta tvar korištena u svim daljnjim ispitivanjima.<sup>23</sup>

Laktoza monohidrat je bijeli, slobodno tečljivi praškasti sustav. Kemijski gledano  $(C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O)_n$  ona je biološki neaktivna tvar koja ne degradira probavom i nema zamjetnu apsorpciju u ljudsko tijelo. Stoga se koristi kao pomoćna tvar (ekscipijent) u mnogim ljekovitim formulacijama. Kod lijekova s malom količinom aktivne tvari (većina ljekovitih formulacija) nadopunjuje matricu tablete, odnosno osigurava njezinu dostatnu voluminoznost. Laktoza monohidrat je u svojoj početnoj, praškastoj formi loših reoloških svojstava i malene kompresibilnosti, stoga je neprikladna za tabletiranje. Očekuje se da će okrupnjavanje jedinki laktoze monohidrata granuliranjem znatno poboljšati reologiju danog sustava i povećati mu kompresibilnost, a time osigurati traženu funkcionalnost mješavine za tabletiranje, što u konačnici rezultira tabletama boljih primjenskih svojstava (veće i ujednačenije tvrdoće, ujednačenost u sadržaju svih komponenata u populaciji tableta, itd.) u kojima izostaju neželjeni defekti laminacije i *capping-a*. Korištena laktoza monohidrat je nekohezivan prašak, a prema Geldartovoj klasifikaciji prašaka pripada skupini B. To ju čini izrazito pogodnom za poticanje u stohastičko (nasumično, nepravilno) gibanje kojim se povećava broj sudara među česticama koji rezultiraju uspješnim odvijanjem mehanizma rasta čestica koalescencijom, a samim time i uspješnim okrupnjavanjem.

Laktoza monohidrat se nastojala okrupniti primjenom procesne tehnologije granuliranja u fluidiziranom sloju s taljenjem i to *in-situ* tehnikom. Riječ je o relativno novoj i atraktivnoj procesnoj tehnologiji koja podrazumijeva korištenje vezivnih tvari relativno niskih temperatura tališta. Hidrofilna vezivna tvar polietilen glikol, PEG 4000, korištena je u okviru ovog istraživanja. Laktoza monohidrat i polietilen glikol u čvrstom obliku su stavljeni unutar procesnog prostora (konus granulatora) te strujom komprimiranog zraka potaknuti u stohastičko (nasumično, nepravilno) gibanje. Procesni prostor je zagrijavan na temperaturu

veću od 63 °C budući je provedena DSC analiza (slika 3.6.) pokazala da je pri tim temperaturama osiguran potpuni prijelaz polietilen glikola iz čvrstog u kapljeviti oblik.

Testovi granuliranja provedeni u prvoj fazi istraživanja su usmjereni k pronalaženju uvjeta provedbe procesa koji će upravljati kompleksnim događajima na mikrorazini procesa na željeni način te time potaknuti željeni razvoj pojedinih mehanizama u procesu granuliranja (slika 2.2.). Takav slijed događaja na pojedinim razinama (mikro- i mezorazini) fenomena dovodi do željenog odziva na makrorazini procesa, odnosno do uspješnog granuliranja. Takvim se smatra svako granuliranje kod kojeg: ne nastaju preokrupnjene matrice čvrstog ("kvrgaste" forme aglomerata), nema lijepljenja za stijenku procesnog prostora, ne dolazi do nastajanja prevlaženog granulata ("overwetting phenomenon"), je udio okrupnjene tvari u ukupnoj masi granulata velik.

Preliminarnim testovima granuliranja je ispitivan utjecaj masenog omjera sudjelujućih faza, vremena njihova kontaktiranja, kao i utjecaj različitih granulacija polietilen glikola na raspodjelu veličina čestica. Određene raspodjele veličina čestica za dane granulate iskazane su slikama 4.1. - 4.13.

Ukupno 250 grama čvrstoga (10% mas. polietilen glikola veličinskog intervala čestica od 180-355 µm) je strujom komprimiranog zraka potaknuto u stohastičko gibanje te zagrijavano na temperaturu iznad 63°C čime su postignuti uvjeti za odvijanje procesa granuliranja u trajanju od 10 minuta. Istekom vremena granuliranja započinje faza hlađenja granulata snižavanjem temperature unutar procesnog prostora na 27°C čime nastala kapljevita premoštenja među jedinkama očvršćuju te nastaju granule laktoze monohidrata (slika 3.6.). Testovi granuliranja provedeni na ovaj način (GLM1 i GLM2) su rezultirali primjetnim okrupnjavanjem, što je i potvrđeno pomakom raspodjele veličine čestica u područje većih veličina, kao i značajnim povećanjem vrijednosti Sauterovog srednjeg promjera. Kod provedbe testa granuliranja GLM3 upotrijebljena je manja masa praškaste tvari, pritom zadržavajući 10%-tni maseni udio vezivne tvari. Očigledno je da stohastičko kretanje znatno manje mase rezultira nedovoljnim brojem nasumičnih sudara među jedinkama, a time i smanjenim brojem uspješnih događaja rasta čestica koalescencijom. Vizualnim promatranjem granulata je primjećen povećan udio inicijalne, neokrupnjene laktoze monohidrata što je i potvrđeno znatno širom raspodjelom veličina čestica (slika 4.3.). Smanjenjem udjela vezivne tvari u ukupnoj masi čvrstoga (test granuliranja GLM4) nije postignut željeni stupanj okrupnjavanja. Znatno udio neokrupljenih čestica ukazuje na nedovoljan broj nastalih kapljevutih premoštenja uslijed korištenja nedovoljne količine vezivne tvari.

Pretpostavka je da različite granulacije usitnjenog polietilen glikola znatno utječu na raspodjelu veličina čestica, stoga je sagledan utjecaj upravo tog procesnog svojstva. Test granuliranja GLM5 je proveden korištenjem polietilen glikola veličinskog razreda 355-500  $\mu\text{m}$ . Primjetno okrupnjavanje praškaste tvari te naizgled ujednačena veličina čestica je potvrđena određivanjem njihove raspodjele (slika 4.5.), a izmjeren kut mirovanja ( $30,01^\circ$ ) ukazuje na izvrsnu tecivost dobivenog granulata (tablica 4.3.). Uzimajući u obzir sve navedeno, upravo su procesni uvjeti primijenjeni pri provedbi eksperimenta GLM5 odabrani kao optimalni uvjeti u okviru ovog istraživanja. Test granuliranja GLM8 je proveden pri identičnim procesnim uvjetima, no upotreba drugačije (naizgled neispravne) šarže laktoze monohidrata je uzrokovala donekle drugačiji odziv procesa, posebice primjetan u vrijednostima Sauterovog srednjeg promjera. Spomenuta šarža nije korištena u narednim testovima.

Primjenom manjih (GLM6, GLM9) i većih (GLM7, GLM10) granulacija polietilen glikola na istoj ukupnoj masi praškaste tvari nisu postignuta željena svojstva granuliranog materijala. Primjena vezivne tvari veličinskog intervala od 125 do 180  $\mu\text{m}$  rezultira značajno širim raspodjelama veličina čestica opisanih multimodalnim krivuljama (slika 4.6. i slika 4.9.). Velike vrijednosti Sauterovog srednjeg promjera granulata GLM6 i GLM9 ukazuju da je došlo do okrupnjavanja jedinki, no izrazita neujednačenost veličina čestica ih čini neprikladnim za primjenu u farmaceutskoj industriji. Primjenom iste granulacije vezivne tvari, ali na 150 grama praškaste tvari (GLM11), nastaje granulat znatno poboljšane tecivosti (tablica 4.3.) i uske raspodjele veličina čestica, no nedovoljno velikog stupnja okrupnjenosti. Granulacija polietilen glikola veličina čestica od 500 do 630  $\mu\text{m}$ , očekivano, rezultira širom raspodjelom i izraženijom zastupljenošću većih čestica u ukupnoj masi čvrste tvari. Primjetno „otežanje“ praškaste tvari je utjecalo i na provedbu samog eksperimenta budući je protok ulaznog zraka morao biti povećan kako bi se održalo stohastičko kretanje.

Provedeni su i testovi granuliranja s inicijalnim, neusitnjenim polietilen glikolom (GLM12), kao i mješavinom različitih granulacija vezivne tvari (GLM13). Željeni efekt okrupnjavanja nije postignut, a u oba je slučaja došlo do zaostajanja praškastog materijala na stijenkama procesnog prostora. Ono je rezultat neuspješnog odvijanja mehanizama vlaženja i nukleacije, a posljedično i izostanka mehanizama rasta čestica. Donesen je nepobitan zaključak da se odabirom pogodne granulacije polietilen glikola u velikoj mjeri utječe na mehanističku sliku fenomena granuliranja, a samim time i na uspješnost okrupnjavanja praškastih sustava.



Druga faza istraživanja obuhvaća provedbu testova granuliranja GLM5 te GLM14 do GLM18 u svrhu sagledavanja vremena granuliranja kao makroskopske varijable na raspodjelu veličina čestica laktoze monohidrata. Primijenjeni su oni procesni uvjeti koji su u prethodnoj fazi istraživanja doveli do nastanka granula najboljih svojstava (GLM5). Eksperimenti su provedeni s 250 grama praškaste tvari (10% mas. vezivne tvari) u trajanju od 2, 4, 6, 8 i 10 minuta. Korišten je polietilen glikol veličinskog razreda 180 - 355  $\mu\text{m}$ .

Grafički prikazi određivanih raspodjela veličina čestica prikazani su slikama 4.15.-4.21. U svim je vremenima ostvareno okrupnjavanje laktoze monohidrata, no očigledno je da porast vremena granuliranja ne utječe na kontinuiran rast vrijednosti Sauterovog srednjeg promjera (slika 4.21.). Najveća vrijednost, 554,73  $\mu\text{m}$ , zabilježena je u drugoj minuti, dok najmanju vrijednost ima šest minuta od početka provedbe procesa (125,00  $\mu\text{m}$ ) što potvrđuje iznimnu kompleksnost mehanističke slike granuliranja. Naime, povećanjem vremena granuliranja raste i broj sudara među česticama koji doprinose odvijanju drugih mehanizama, poglavito mehanizama loma i habanja. Velika je vjerojatnost da upravo ti mehanizmi prevladavaju između druge i šeste minute. Daljnja fluktuacija vrijednosti Sauterovog srednjeg promjera ukazuje na pretpostavku po kojoj bi se daljnjim odvijanjem procesa granuliranja uspostavilo ravnotežno stanje u kojem bi mehanizmi rasta i mehanizmi smanjenja čestica bili podjednako zastupljeni.

Metodom mjerenja kuta mirovanja određene su tecivosti inicijalnog uzorka te dobivenih granulata. Pripadajuća tecivost čvrste tvari po dobivenim kutovima mirovanja određena je temeljem američke Pharmacopeje (tablica 3.2.). Rezultati u tablici 4.2. ukazuju kako inicijalna laktoza monohidrat ima najveću vrijednost kuta mirovanja, iz čega se može zaključiti kako ima znatno lošiju tecivost od granuliranih kolektiva. Granuliranjem praškaste laktoze monohidrata je ostvareno poboljšanje tecivosti u odnosu na inicijalni uzorak, a svi rezultati su prikazani u tablici 4.3.. Tecivost većine kolektiva je dobra (GLM1, GLM2, GLM3, GLM4, GLM8, GLM11, GLM15, GLM16, GLM17, GLM18) dok dva kolektiva imaju izvrsnu tecivost (GLM5, GLM6). Tek jedan granulati nije ostvario poboljšanje tecivosti u odnosu na inicijalni uzorak (GLM12), dok su ostali ocijenjeni s osrednjom (GLM19, odnosno prosječnom tecivošću (GLM5\_Pliva, GLM7, GLM14).

U okviru treće faze istraživanja primijenjen je mehanistički pristup populacijskom bilancom u modeliranju procesa granuliranja laktoze monohidrata. U ovome istraživanju ono podrazumijeva ispitivanje (testiranje) mogućnosti primjene 1-D populacijske bilance u diskretiziranom obliku<sup>2</sup> te Size-Independent Kernel (SIK) modela koalescencije<sup>3</sup> u

simuliranju (predviđanju) realnih promjena svojstva pomoćne tvari (raspodjele veličina čestica laktoze monohidrata) tijekom njezina granuliranja.

Usporedni studij eksperimentalnih i simuliranih raspodjela veličina čestica (slike 4.22.-4.26.) ukazuje na mogućnost primjene takvog pristupa u predviđanju stvarnih promjena raspodjela veličina čestica pomoćne tvari s vremenom. Njihovo međusobno slaganje odnosno odstupanje iskazano je za čitavu domenu vremena granuliranja ( $t = 0-10$  min) ukupnom sumom kvadrata odstupanja (izraz 3.1.) i iznosi 900,4009 (tablica 4.4.). Za vremena granuliranja 4 i 6 min (slike 4.23. i 4.24.) uočeno je dobro slaganje između eksperimentalnih i simuliranih raspodjela veličina čestica. Prisutne su male razlike u normaliziranim vrijednostima između eksperimentalnog i simuliranog seta podataka. Također, za ista vremena uočeno je da simulirane raspodjele vrlo uspješno prate trend eksperimentalnih. Primijećena su nemala odstupanja u predviđanju raspodjela za ostala vremena i manje uspješno predviđanje samog trenda.

Primjenom modela koalescencije (samo jednog mehanizma), 1-D PB te SIK modela, ostvareno je za vremena granuliranja 4 i 6 min. uspješno opisivanje i predviđanje promatranog svojstva pomoćne tvari tijekom njezine ukupne fizičke pretvorbe. Dobro predviđanje eksperimentalnih raspodjela veličina čestica primjenom 1-D populacijske bilance (prisutnost malih odstupanja) na razini čitave domene vremena granuliranja (0-10 min) ukazalo bi na prisutnost rasta koalescencijom kao dominirajućeg mehanizma u ukupnom procesu fizičke pretvorbe tvari. Usporedni studij raspodjela sadržanih ovim istraživanjem u određenoj mjeri ukazuje na mehanističku sliku procesa granuliranja laktoze monohidrata, nikako ne i na dominirajući mehanizam. Stvarna dinamička promjena raspodjela veličina čestica rezultat je konkurentnog (kompetitivnog) djelovanja svih mehanizama (potprocesa) u procesu mokrog granuliranja (slika 2.2.). Stoga, dobivena nemala odstupanja (za vremena 2, 8, 10 min) vjerojatni su kvantitativni dokaz dodatne prisutnosti drugih mehanizama promjene veličina jedinki u procesu granuliranja (lom, oslojavanje, nukleacija). Potrebna su dodatna istraživanja te opetovana modeliranja s određenim poboljšanjima kako bi se detektirao pravi uzrok prisutnosti toliko dobrog predviđanja raspodjela za 4 i 6 min te tolikog odstupanja za ostala vremena unutar iste domene, a primjenom minimiziranja ukupne sume kvadrata odstupanja.

Nelder-Mead metoda optimizacije korištena je u procjeni karakterističnog procesnog parametra. Minimiziranjem ukupne sume kvadrata odstupanja procijenjen je karakterističan procesni parametar, konstanta brzine koalescencije (tablica 4.4.). Time, kvantificirana je

kinetika fizičke pretvorbe praškaste laktoze monohidrata u procesnom prostoru fluidiziranog sloja. Dodatno, ovim kvantificiranjem konstante brzine koalescencije procijenjena je i normalizirana učestalost sudara među jedinkama laktoze monohidrata koji završavaju uspješnim događajima koalescencije u stohastičkom okruženju fluidiziranog sloja.

## 6. ZAKLJUČAK

U ovom radu sagledano je okrupnjavanje laktoze monohidrata primjenom procesne tehnologije granuliranja u fluidiziranom sloju s taljenjem. Polietilen glikol (PEG) 4000 korišten je kao vezivna tvar.

Pronađeni su uvjeti provedbe procesa koji rezultiraju nastankom postojanih, okrupljenih granula laktoze monohidrata. Riječ je o uvjetima pri kojima je proveden test granuliranja GLM5 u kojem je ukupno 250 grama praškaste tvari (10% mas. vezivne tvari) granulirano u trajanju od 10 minuta, koristeći veličinsku frakciju polietilen glikola od 180-355  $\mu\text{m}$ .

Okrupnjavanjem laktoze monohidrata pripravljene su formulacije pogodnije tečnosti i znatno veće kompresibilnosti te, očekuje se, i tablete boljih primjenskih svojstava.

Porast vremena granuliranja ne utječe na kontinuiran rast vrijednosti Sauterovog srednjeg promjera.

Ostvareno je dobro slaganje između eksperimentalnih i simuliranih raspodjela veličina čestica za vremena granuliranja 4 i 6 min. Modeli samo jednog mehanizma, koalescencije uspješno opisuju i predviđaju raspodjelu veličina čestica laktoze monohidrata tijekom njezine ukupne fizičke pretvorbe za dana vremena granuliranja. Primijećena su nemala odstupanja u predviđanju raspodjela veličina čestica pomoćne tvari za ostala vremena. Dobivena odstupanja ukazuju na značajan doprinos svih mehanizama u granuliranju laktoze monohidrata.

Za uspješnu fizičku pretvorbu laktoze monohidrata procijenjen je, minimiziranjem ukupne sume kvadrata odstupanja, karakterističan parametar, konstanta brzine koalescencije.

## 7. LITERATURA

1. M.D. Tousey, The granulation process 101, Basic technologies for tablet making, Pharm. Techn. (2002) 8-13
2. M.J. Hounslow, R.L. Ryall, V.R. Marshall, A discretized population balance for nucleation, growth and aggregation, AIChE J. 34 (1988) 1821-1831
3. P.C. Kapur, D.W. Fuerstenau, A coalescence model for granulation, Ind. Eng. Chem. Process Des. Dev. 8(1) (1969) 56-62
4. D.M. Newitt, J.M. Conway-Jones, A contribution to the theory and practice of granulation, Trans. I. Chem. Eng. 36 (1958) 422-441
5. C.E. Capes, P.V. Danckwerts, Granule formation by the agglomeration of damp powders: Part I. The mechanism of granule growth, Trans. I. Chem. Eng. 43 (1965) 116-124
6. N. Passerini, G. Calogera, B. Albertini, L. Rodriguez, Melt granulation of pharmaceutical powders: A comparison of high-shear mixer and fluidised bed processes, Int. J. Pharm. 391 (2010) 177-186
7. M.A. Ansari, F. Stepanek, Formation of hollow core granules by fluid bed in situ melt granulation: Modelling and experiments, Int. J. Pharm. 321 (2006) 108-116
8. S. Kukec, F. Vrečer, R. Dreu, A study of in situ fluid bed melt granulation using response surface methodology, Acta Pharm. 62 (2012) 497-513
9. G.M. Walker, G. Andrews, D. Jones, Effect of process parameters on the melt granulation of pharmaceutical powders, Powder Technol. 165 (2006) 161-166
10. G.M. Walker, C.R. Holland, M.M.N. Ahmad, D.Q.M. Craig, Influence of process parameters on fluidised hot-melt granulation and tablet pressing of pharmaceutical powders, Chem. Eng. Sci. 60 (2005) 3867-3877
11. H. Zai, S. Li, G. Andrews, D. Jones, S. Bell, G. Walker, Nucleation and growth in fluidised hot melt granulation, Powder Technol. 189 (2009) 230-237
12. H. Zhai, S. Li, D.S. Jones, G.M. Walker, G.P. Andrews, The effect of the binder size and viscosity on agglomerate growth in fluidised hot melt granulation, Chem. Eng. J. 164 (2010) 275-284
13. T. Monteyne, J. Vancoillie, J. Remon, C. Vervaet, T. Beer, Continuous melt granulation: Influence of process and formulation parameters upon granule and tablet properties, Eur. J. Pharm. Biopharm. 107 (2016) 249-262
14. K.W. Chua, Y.T. Makkawi, M.J. Hounslow, Time scale analysis for fluidized bed melt granulation I: Granule-granule and granule-droplet collision rates, Chem. Eng. Sci. 66 (2011) 318-326
15. K.W. Chua, Y.T. Makkawi, B.N. Hewakandamby, M.J. Hounslow, Time scale analysis for fluidized bed melt granulation II: Binder spreading rate, Chem. Eng. Sci. 66 (2011) 327-335

16. K.W. Chua, Y.T. Makkawi, M.J. Hounslow, Time scale analysis for fluidized bed melt granulation III: Binder solidification rate, *Chem. Eng. Sci.* 66 (2011) 336-341
17. K.P. Hapgood, B. Khanmohammadi, Granulation of hydrophobic powders, *Powder Technol.* 189 (2009) 253-262
18. G.M. Walker, S.E.J. Bell, G. Andrews, D. Jones, Co-melt fluidised bed granulation of pharmaceutical powders: Improvements in drug bioavailability, *Chem. Eng. Sci.* 62 (2007) 451-462
19. C. Mangwandi, N.A. Zainal, L. JiangTao, Y. Glocheux, A.B. Albadarin, Investigation of influence of process variables on mechanical strength, size and homogeneity of pharmaceutical granules produced by fluidised hot melt granulation, *Powder Technol.* 272 (2015) 173-180
20. S.M. Iveson, J.D. Litster, K. Hapgood, B.J. Ennis, Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation process: a review, *Powder Technol.* 117 (2001) 3-39
21. K. Žižek, 2010. Komparativna istraživanja granulacijskog procesa, Doktorska disertacija, Zagreb, Hrvatska
22. A. Randolph, M. Larson, Theory of particulate processes; analysis and techniques of continuous crystallization, NY. Academic Press, 1971
23. I. Košić, 2016. Mikrorazinski studij fenomena granuliranja primjenom parametara međupovršine prašak-vezivo, Završni rad, Zagreb, Hrvatska

## 8. SIMBOLI

$B$	- funkcija nastajanja ("birth") (no. $m^{-1} s^{-1}$ )
$D$	- funkcija nestajanja ("death") (no. $m^{-1} s^{-1}$ )
$N_i$	- broj jedinki u veličinskom intervalu $i$ (no.)
$n$	- gustoća populacije određenog promatranog svojstva (no. $m^{-1}$ )
$n(t, v)$	- brojčana funkcija gustoće raspodjele (no. $m^{-1}$ )
$(dQ_0(x))_i$	- brojčani udio jedinki u veličinskom intervalu $i$ ; eksperimentalni podatci (-)
$(d\hat{Q}_0(x))_i$	- brojčani udio jedinki u veličinskom intervalu $i$ ; simulirani podatci (-)
$dQ_3(x)$	- volumni udio jedinki u promatranom veličinskom intervalu; eksp. podatci (-)
$t$	- vrijeme doziranja veziva (s)
$u$	- ukupni volumen granule ( $m^3$ )
$v$	- ukupni volumen granule ( $m^3$ )
$v_G$	- volumen plinske faze u matrici granule ( $m^3$ )
$v_L$	- volumen kapljevite faze u matrici granule ( $m^3$ )
$v_S$	- volumen čvrste faze u matrici granule ( $m^3$ )
$\bar{v}_e$	- vektor brzine vanjskih koordinata ( $m s^{-1}$ )
$\bar{v}_i$	- vektor brzine unutarnjih koordinata ( $m s^{-1}$ )
$x$	- veličina jedinice (iskazana promjerom) (m)
$x_{50}$	- medijan raspodjele, tj. veličina jedinice od koje je 50% manjih u populaciji (m)
$x_{3,2}$	- karakterističan promjer populacije jedinica, Sauterov srednji promjer (m)
$x_i$	- veličina jedinice (iskazana promjerom) u veličinskom intervalu $i$ (m)
$x_{mode}$	- najučestalija veličina u populaciji (iskazana promjerom) (m)
$x_{sr,i}$	- srednji promjer veličinskog intervala $i$ (m)
$x, y, z$	- vanjske (prostorne) koordinate jedinice (m)

SSE - suma kvadrata odstupanja (-)

$\beta(u, v, t)$

$\beta_{i,j}$  - jezgra koalescencije, parametar brzine koalescencije ( $s^{-1}$ )

$\beta_0(t)$  - konstanta brzine koalescencije; SIK model ( $s^{-1}$ )

$\xi_i$  - promatrano svojstvo jedinice u populaciji

$i$  - promatrani veličinski interval ( $i = 1 \dots 15$ )

$i_{max}$  - veličinski interval najvećih veličina jedinica ( $i_{max} = 15$ )

$j$  - veličinski interval jedinice koja se sudara sa promatranom ( $j = 1 \dots i_{max}$ )

$m$  - broj unutarnjih koordinata (promatranih svojstava) jedinice u populaciji (no.)

## PRILOZI

### PRIMIENJENA SINTAKSA *MATLAB* SOFTVERSKOG PAKETA

```
beta0 = 1e-1;
```

```
global Nmat_SSE
```

```
beta = fminsearch(@SSE, beta0)
```

```
function SSE_total = SSE(beta)
```

```
n = 7;
```

```
N10 = 0.0132;
```

```
N20 = 0.0573;
```

```
N30 = 0.1490;
```

```
N40 = 0.3416;
```

```
N50 = 0.4268;
```

```
N60 = 0.0071;
```

```
N70 = 0.0046;
```

```
N80 = 0.0005;
```

```
N90 = 0;
```

```
N100 = 0;
```

```
N110 = 0;
```

```
N120 = 0;
```

```
N130 = 0;
```

```
N140 = 0;
```

```
N150 = 0;
```

```
N0 = [N10;N20;N30;N40;N50;N60;N70;N80;N90;N100;N110;N120;N130;N140;N150];
```

```
t = linspace(0,90,n);
```

```
[T,Nmat] = ode45(@system,t,N0,[],beta);
```



```

Nt2 = [0.0159,0.0514,0.1536,0.3554,0.4046,0.0098,0.0005,0.0016,0.0005,0.0005,0.0011,0.0016,0.0011,0.0011,0.0011];
Nt3 = [0.0117,0.0523,0.1079,0.3893,0.3966,0.0261,0.0056,0.0078,0.0011,0.0006,0.0006,0.0006,0,0,0];
Nt4 = [0.0072,0.0144,0.0786,0.1411,0.3019,0.3944,0.0510,0.0114,0,0,0,0,0,0];
Nt5 = [0.0621,0.1464,0.1458,0.3423,0.2415,0.0484,0.0051,0.0040,0.0011,0.0006,0.0006,0.0011,0.0006,0,0.0006];
Nt6 = [0.1132,0.1748,0.1434,0.3322,0.1196,0.0645,0.0139,0.0244,0.0046,0.0023,0.0012,0.0012,0.0023,0.0017,0.0006];
Nt7 = [0.2168,0.1513,0.1731,0.1950,0.1232,0.0745,0.0218,0.0336,0.0067,0.0022,0.0006,0.0006,0.0006,0,0];

Nexp = [Nt2; Nt3; Nt4; Nt5; Nt6; Nt7];
global Nmat_SSE
Nmat_SSE = Nmat(2:7,:);

error = Nexp - Nmat_SSE;
SSE_total = sum(diag(error*error'))

function dN = system(t,N,beta);
dN(1,1) = -beta*N(1)*(N(1) + N(2) + N(3) + N(4) + N(5) + N(6) + N(7) + N(8) + N(9) + N(10) + N(11) + N(12)
+ N(13) + N(14) + N(15));
dN(2,1) = 1.5*beta*(N(1))^2 - beta*N(2)*(0.5*N(1) + N(2) + N(3) + N(4) + N(5) + N(6) + N(7) + N(8) + N(9) +
N(10) + N(11) + N(12) + N(13) + N(14) + N(15));
dN(3,1) = beta*N(2)*(0.5*N(1) + 1.5*N(2)) - beta*N(3)*(0.25*N(1) + 0.5*N(2) + N(3) + N(4) + N(5) + N(6) +
N(7) + N(8) + N(9) + N(10) + N(11) + N(12) + N(13) + N(14) + N(15));
dN(4,1) = beta*N(3)*(0.25*N(1) + 0.5*N(2) + 1.5*N(3)) - beta*N(4)*(0.125*N(1) + 0.25*N(2) + 0.5*N(3) +
N(4) + N(5) + N(6) + N(7) + N(8) + N(9) + N(10) + N(11) + N(12) + N(13) + N(14) + N(15));
dN(5,1) = beta*N(4)*(0.125*N(1) + 0.25*N(2) + 0.5*N(3) + 1.5*N(4)) - beta*N(5)*(0.0625*N(1) + 0.125*N(2)
+ 0.25*N(3) + 0.5*N(4) + N(5) + N(6) + N(7) + N(8) + N(9) + N(10) + N(11) + N(12) + N(13) + N(14) + N(15));
dN(6,1) = beta*N(5)*(0.0625*N(1) + 0.125*N(2) + 0.25*N(3) + 0.5*N(4) + 1.5*N(5)) -
beta*N(6)*(0.03125*N(1) + 0.0625*N(2) + 0.125*N(3) + 0.25*N(4) + 0.5*N(5) + N(6) + N(7) + N(8) + N(9) +
N(10) + N(11) + N(12) + N(13) + N(14) + N(15));
dN(7,1) = beta*N(6)*(0.03125*N(1) + 0.0625*N(2) + 0.125*N(3) + 0.25*N(4) + 0.5*N(5) + 1.5*N(6)) -
beta*N(7)*(0.0156*N(1) + 0.03125*N(2) + 0.0625*N(3) + 0.125*N(4) + 0.25*N(5) + 0.5*N(6) + N(7) + N(8) +
N(9) + N(10) + N(11) + N(12) + N(13) + N(14) + N(15));

```

$$dN(8,1) = \text{beta} * N(7) * (0.0156 * N(1) + 0.03125 * N(2) + 0.0625 * N(3) + 0.125 * N(4) + 0.25 * N(5) + 0.5 * N(6) + 1.5 * N(7)) - \text{beta} * N(8) * (0.00781 * N(1) + 0.0156 * N(2) + 0.03125 * N(3) + 0.0625 * N(4) + 0.125 * N(5) + 0.25 * N(6) + 0.5 * N(7) + N(8) + N(9) + N(10) + N(11) + N(12) + N(13) + N(14) + N(15));$$

$$dN(9,1) = \text{beta} * N(8) * (0.0078 * N(1) + 0.0156 * N(2) + 0.03125 * N(3) + 0.0625 * N(4) + 0.125 * N(5) + 0.25 * N(6) + 0.5 * N(7) + 1.5 * N(8)) - \text{beta} * N(9) * (0.0039 * N(1) + 0.0078 * N(2) + 0.0156 * N(3) + 0.03125 * N(4) + 0.0625 * N(5) + 0.125 * N(6) + 0.25 * N(7) + 0.5 * N(8) + N(9) + N(10) + N(11) + N(12) + N(13) + N(14) + N(15));$$

$$dN(10,1) = \text{beta} * N(9) * (0.0039 * N(1) + 0.0078 * N(2) + 0.0156 * N(3) + 0.0312 * N(4) + 0.0624 * N(5) + 0.125 * N(6) + 0.25 * N(7) + 0.5 * N(8) + 1.5 * N(9)) - \text{beta} * N(10) * (0.00195 * N(1) + 0.0039 * N(2) + 0.0078 * N(3) + 0.0156 * N(4) + 0.0312 * N(5) + 0.0624 * N(6) + 0.125 * N(7) + 0.25 * N(8) + 0.5 * N(9) + N(10) + N(11) + N(12) + N(13) + N(14) + N(15));$$

$$dN(11,1) = \text{beta} * N(10) * (0.00195 * N(1) + 0.0039 * N(2) + 0.0078 * N(3) + 0.0156 * N(4) + 0.03125 * N(5) + 0.0625 * N(6) + 0.125 * N(7) + 0.25 * N(8) + 0.5 * N(9) + 1.5 * N(10)) - \text{beta} * N(11) * (0.000976 * N(1) + 0.00195 * N(2) + 0.0039 * N(3) + 0.0078 * N(4) + 0.0156 * N(5) + 0.03125 * N(6) + 0.0625 * N(7) + 0.125 * N(8) + 0.25 * N(9) + 0.5 * N(10) + N(11) + N(12) + N(13) + N(14) + N(15));$$

$$dN(12,1) = \text{beta} * N(11) * (0.000976 * N(1) + 0.00195 * N(2) + 0.0039 * N(3) + 0.0078 * N(4) + 0.0156 * N(5) + 0.03125 * N(6) + 0.0625 * N(7) + 0.125 * N(8) + 0.25 * N(9) + 0.5 * N(10) + 1.5 * N(11)) - \text{beta} * N(12) * (0.000488 * N(1) + 0.000976 * N(2) + 0.00195 * N(3) + 0.0039 * N(4) + 0.0078 * N(5) + 0.0156 * N(6) + 0.0312 * N(7) + 0.0624 * N(8) + 0.125 * N(9) + 0.25 * N(10) + 0.5 * N(11) + N(12) + N(13) + N(14) + N(15));$$

$$dN(13,1) = \text{beta} * N(12) * (0.000488 * N(1) + 0.000976 * N(2) + 0.00195 * N(3) + 0.0039 * N(4) + 0.0078 * N(5) + 0.0156 * N(6) + 0.03125 * N(7) + 0.0625 * N(8) + 0.125 * N(9) + 0.25 * N(10) + 0.5 * N(11) + 1.5 * N(12)) - \text{beta} * N(13) * (0.000244 * N(1) + 0.000488 * N(2) + 0.000976 * N(3) + 0.00195 * N(4) + 0.0039 * N(5) + 0.0078 * N(6) + 0.0156 * N(7) + 0.03125 * N(8) + 0.0625 * N(9) + 0.125 * N(10) + 0.25 * N(11) + 0.5 * N(12) + N(13) + N(14) + N(15));$$

$$dN(14,1) = \text{beta} * N(13) * (0.000244 * N(1) + 0.000488 * N(2) + 0.000976 * N(3) + 0.00195 * N(4) + 0.0039 * N(5) + 0.0078 * N(6) + 0.0156 * N(7) + 0.0312 * N(8) + 0.0624 * N(9) + 0.125 * N(10) + 0.25 * N(11) + 0.5 * N(12) + 1.5 * N(13)) - \text{beta} * N(14) * (0.000122 * N(1) + 0.000244 * N(2) + 0.000488 * N(3) + 0.000976 * N(4) + 0.00195 * N(5) + 0.0039 * N(6) + 0.0078 * N(7) + 0.0156 * N(8) + 0.03125 * N(9) + 0.0625 * N(10) + 0.125 * N(11) + 0.25 * N(12) + 0.5 * N(13) + N(14) + N(15));$$

$$dN(15,1) = \text{beta} * N(14) * (0.000122 * N(1) + 0.000244 * N(2) + 0.000488 * N(3) + 0.000976 * N(4) + 0.00195 * N(5) + 0.0039 * N(6) + 0.0078 * N(7) + 0.0156 * N(8) + 0.03125 * N(9) + 0.0625 * N(10) + 0.125 * N(11) + 0.25 * N(12) + 0.5 * N(13) + 1.5 * N(14)) - \text{beta} * N(15) * (0.000061 * N(1) + 0.000122 * N(2) + 0.000244 * N(3) + 0.000488 * N(4) + 0.000976 * N(5) + 0.00195 * N(6) + 0.0039 * N(7) + 0.0078 * N(8) + 0.0156 * N(9) + 0.03125 * N(10) + 0.0625 * N(11) + 0.125 * N(12) + 0.25 * N(13) + 0.5 * N(14) + N(15));$$

## ŽIVOTOPIS

Ime i prezime	Katarina Imbrišić
Rođena	22. rujna 1992. Zagreb, Republika Hrvatska
Narodnost	Hrvatica
Obrazovanje	2007.-2011. VII. Opća gimnazija, Grad Zagreb 2011.-2014. Sveučilišni preddiplomski studij Ekoinženjerstvo Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu 2014.-2016. Sveučilišni diplomski studij Kemijsko inženjerstvo Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu
Jezici	Engleski, njemački
Osobne vještine	odgovornost prema radu, pouzdanost, timski rad, komunikacijske vještine, vremenska organizacija