

Mikronizacija dronedaron hidroklorida u spiralno strujnom mlinu

Kordić, Šimo

Doctoral thesis / Disertacija

2018

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:149:693747>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-26**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu

FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE

Šimo Kordić

**MIKRONIZACIJA DRONEDARON
HIDROKLORIDA U SPIRALNO
STRUJNOM MLINU**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2018



University of Zagreb

FACULTY OF CHEMICAL ENGINEERING AND TECHNOLOGY

Šimo Kordić

**MICRONIZATION OF DRONEDARONE
HYDROCHLORIDE IN A SPIRAL JET
MILL**

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2018



Sveučilište u Zagrebu

FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE

Šimo Kordić

**MIKRONIZACIJA DRONEDARON
HIDROKLORIDA U SPIRALNO
STRUJNOM MLINU**

DOKTORSKI RAD

Mentor: Prof. dr. sc. Gordana Matijašić

Zagreb, 2018.



University of Zagreb

FACULTY OF CHEMICAL ENGINEERING AND TECHNOLOGY

Šimo Kordić

**MICRONIZATION OF DRONEDARONE
HYDROCHLORIDE IN A SPIRAL JET
MILL**

DOCTORAL THESIS

Supervisor: Gordana Matijašić, PhD, full professor

Zagreb, 2018

BIBLIOGRAFSKI PODACI

UDK:	621.927:615.222(043.3)
Znanstveno područje:	Tehničke znanosti
Znanstveno polje:	Kemijsko inženjerstvo
Znanstvena grana:	Mehanički, toplinski i separacijski procesi
Institucija u kojoj je rad izrađen:	Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Zavod za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo
Voditelj rada:	Prof. dr. sc. Gordana Matijašić, FKIT
Broj stranica:	187
Broj slika:	170
Broj tablica:	23
Broj literaturnih referenci:	161
Datum obrane:	11. svibnja 2018.
Sastav povjerenstva za obranu:	Doc. dr. sc. Krunoslav Žižek, FKIT Doc. dr. sc. Igor Dejanović, FKIT Prof. dr. sc. Mladen Brnčić, PBF

Rad je pohranjen u:

Nacionalnoj i sveučilišnoj knjižnici u Zagrebu, Hrvatske bratske zajednice bb;
Knjižnici Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije u Zagrebu, Marulićev trg 20;
Knjižnici Sveučilišta u Rijeci, Dolac 1;
Knjižnici Sveučilišta u Splitu, Livanjska 5;
Knjižnici Sveučilišta u Osijeku, Europska avenija 24.

Tema rada prihvaćena je na sjednici Fakultetskog vijeća Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije u Zagrebu održanoj 1. prosinca 2014. te odobrena na sjednici Senata Sveučilišta u Zagrebu 17. veljače 2015.

SAŽETAK

Dronedaron je relativno noviji lijek koji može smanjiti mogućnost hospitalizacije pacijenata s bolestima krvožilnog sustava, a posebno kod bolesnika koji imaju paroksizmalnu ili perzistentnu fibrilaciju atriya, sinusni ritam ili kardioverziju. Smatra se da će biti najbolji izbor za kontrolu ritma kod pacijenata s fibrilacijom atriya koji nemaju zapis o bolestima srca, bolesti koronarnih arterija i povišenog krvnog tlaka bez hipertrofije lijeve klijetke.

Raspodjela veličina čestica farmaceutski aktivnih tvari uvelike određuje djelotvornost krajnjeg proizvoda. Da bi dobili finalni dozirni oblik željenih karakteristika često je potrebno aktivnu tvar dovesti u određeno stanje disperznosti. Sve veća potreba za farmaceutskim proizvodima direktno utječe na potražnju fino usitnjenih aktivnih tvari točno specificirane raspodjele veličina čestica. Većom kontrolom i užim specifikacijama gotovih proizvoda raste pritisak na proizvođače aktivnih tvari. Traže se aktivne tvari vrlo uskih raspodjela veličina čestica s minimalnim udjelom sitnih i krupnih veličinskih intervala.

Spiralno strujni mlinovi se često koriste za mikronizaciju zbog mogućnosti sudara čestica pri velikim brzinama koja su rezultat velikih ubrzanja u struji fluida. Mikronizacija je termin koji se koristi pri opisivanju tehnološke operacije usitnjavanja koja rezultira s raspodjelom veličina čestica ispod 10 μm . Smanjenje veličine čestica proizlazi iz ubrzanja čestica tako da se usitnjavanje događa kao posljedica međusobnog sudara čestica. Uvjete provedbe usitnjavanja nije moguće predvidjeti samo na osnovu raspodjele veličina čestica polaznog materijala jer sam proces usitnjavanja značajno ovisi i o mehaničkim svojstvima materijala. Zato je optimizacija procesa usitnjavanja provedena eksperimentalnim putem te je razvijen teorijski pristup predviđanja optimalnih uvjeta usitnjavanja. Analiziran je utjecaj parametara spiralno strujnog mlina na fizikalne, kemijske, morfološke i strukturne značajke dronedaron hidroklorida.

Mikronizacija dronedaron hidroklorida provedena je u laboratorijskom spiralno strujnom mlinu. Proveden je faktorski plan pokusa s tri varijable na tri razine te je napravljena statistička obrada dobivenih rezultata. Energetskim pristupom evaluacije procesa usitnjavanja prikazan je odnos između stupnja usitnjavanja i specifične energije usitnjavanja. Kinetičkim pristupom u analizi procesa usitnjavanja uključene su populacijske bilance te je istražena mogućnost predviđanja raspodjele veličina čestica usitnjenih uzoraka.

Analizirane su fizikalno-kemijske i mehaničke karakteristike usitnjenog materijala s ciljem definiranja uvjeta koji daju materijal željenih svojstva za primjenu u gotovom dozirnom obliku.

Ključne riječi: dronedaron hidroklorid, energetski pristup, faktorski plan pokusa, mikronizacija, populacijska bilanca, spiralno strujni mlin

SUMMARY

Dronedarone is relatively a new drug which can lower chances of hospitalization in patients having cardiovascular diseases especially those with paroxysmal or persistent atrial fibrillation, having sinus rhythm, or patients likely to be cardioverted. Dronedarone belongs to the group of antiarrhythmic drugs and helps restore heart rhythm control. Antiarrhythmic are drugs that are used to treat abnormal heart rhythms like atrial fibrillation, atrial flutter, ventricular tachycardia, and ventricular fibrillation. Dronedarone is considered best option for control of heart rhythm in atrial fibrillation patients having no record of heart disease, coronary artery disease and hypertension without left ventricular hypertrophy.

Efficacy of final pharmaceutical product is greatly defined with particle size distribution of pharmaceutical active substance. To obtain final dosage form with specified characteristics it is often necessary to transform active substance in certain form of dispersity. Rising demand for pharmaceutical products directly influence on demand for fine grounded active substances with specified particle size distribution. Very narrow specifications and strict controls of finished products increases pressure on active substance producers. Narrow particle size distribution with minimum fraction of fines and minimum fraction of large particles is common condition for active substance.

Possibility of high speed particle collisions as result of acceleration in fluid stream is reason why spiral jet mill is often used for micronisation of active substances. Micronisation is term used to describe technological operation of size reduction which results in particle size distribution below 10 μm . Particle size reduction is a result of particle acceleration and interparticle collision. Milling process greatly depends on mechanical properties of starting material and it is not possible to predict milling conditions just according to particle size distribution of starting material.

Experimental milling process optimization was performed and theoretical approach for prediction of optimal milling condition was analyzed. Influence of process parameters on physical, chemical, morphological and structural properties of Dronedarone hydrochloride was investigated. Micronisation of Dronedarone hydrochloride was performed on laboratory spiral jet mill. Full factorial design with three factors on three levels was conducted and statistical analysis of obtained data was performed. Energy based approach was used for evaluation of milling process resulting with relationship between degree of micronisation and specific energy consumption. Kinetic approach included use of population balances and matrix solution to the milling process analysis which enabled investigation of prediction of particle size distribution after comminution.

Physical, chemical and mechanical properties of micronized samples were used to define milling conditions to obtain desired material properties for use in final dosage form.

Keywords: Dronedarone hydrochloride, energy based analysis, factorial design, micronisation, spiral jet mill, population balances

Zahvala

Veliko hvala mojoj mentorici prof. dr. sc. Gordani Matijašić na iznimnom strpljenju i ogromnoj podršci tijekom svih godina izrade ovog rada. Prof. dr. sc. Gordana Matijašić bila je izvrstan mentor te ujedno prijatelj u ključnim trenucima izrade rada.

Zahvaljujem Kristini na velikoj potpori, ljubavi i razumijevanju prilikom izrade ove disertacije.

Roditeljima hvala na potpori i vjeri u mene kada je to bilo najpotrebnije.

Sadržaj

1. UVOD	1
2. OPĆI DIO.....	4
2.1. Usitnjavanje kroz povijest.....	4
2.2. Tehnološka operacija usitnjavanja	8
2.2.1. Mehanizam loma čestica	8
2.2.2. Energija usitnjavanja.....	12
2.2.3. Metode usitnjavanja	20
2.3. Usitnjavanje aktivnih farmaceutskih tvari	24
2.3.1. Čestično inženjerstvo u farmaceutskoj industriji.....	25
2.3.2. Osnovni aspekti usitnjavanja farmaceutskih tvari	28
2.3.3. Aktivna farmaceutska tvar – dronedaron hidroklorid.....	29
2.4. Strujni mlinovi	31
2.4.1. Tipovi strujnih mlinova.....	31
2.4.2. Spiralno strujni mlin.....	32
2.5. Predviđanja u procesu usitnjavanja.....	35
2.5.1. Plan pokusa	35
2.5.2. Modeliranje	38
2.5.3. Parametrizacija	38
2.5.4. Populacijska bilanca.....	40
2.5.5. Dimenzijska analiza	41
2.5.6. Uvećanje procesa usitnjavanja (<i>scale-up</i>)	43
3. METODIKA.....	45
3.1. Svrha istraživanja	45
3.2. Dronedaron hidroklorid.....	45
3.3. Spiralno strujni mlin.....	50
3.4. Faktorski plan.....	52
3.5. Metode ispitivanja.....	53
3.5.1. Određivanje raspodjele veličina čestica	53
3.5.2. Specifična površina	55
3.5.3. Difrakcija X-zraka (XRPD)	57
3.5.4. Ispitivanje oslobađanja aktivne tvari	58
3.5.5. Morfologija čestica.....	59
3.5.6. Tecivost praha	61
3.6. Analiza i obrada podataka	62
3.6.1. Analiza varijance.....	62
3.6.2. Energetski pristup.....	64
3.6.3. Populacijska bilanca i matrice.....	65
4. REZULTATI.....	68
4.1. Statistička analiza i faktorski plan pokusa	69
4.2. Energetski pristup.....	81
4.3. Populacijske bilance i matrice.....	87
4.4. Karakteristike usitnjenih uzoraka.....	147
4.5. <i>In vitro</i> oslobađanje dronedaron hidroklorida.....	152

5. RASPRAVA.....	154
5.1. Statistička analiza i faktorski plan pokusa	156
5.2. Energetski pristup.....	162
5.3. Populacijske bilance i matrice.....	167
5.4. Karakteristike mikroniziranog dronedaron hidroklorida	171
5.5. <i>In vitro</i> oslobađanje dronedaron hidroklorida.....	173
6. ZAKLJUČCI	174
7. POPIS SIMBOLA	176
8. LITERATURA.....	180

1. UVOD

Usitnjavanje je najstarija mehanička tehnološka operacija kojom se mijenja stanje disperznosti u čvrstim sustavima, pri čemu iz većih nastaju manje čestice. Uređaj za usitnjavanje, opisuje se kao okruženje koje primjenjuje dostupnu energiju kako bi se razbio ulazni materijal određene veličine do proizvoda tražene veličine čestica.

Usitnjavanje u pozadini nema jednoznačnu teoriju kao što postoji u drugim tehnološkim operacijama. Dizajn opreme za usitnjavanje određenog materijala uglavnom se temelji na akumuliranom znanju proizvođača opreme. Usitnjavanje je energetski intenzivan i vrlo neučinkovit proces gdje se troši puno više energije nego što je potrebno za sam lom čestica. Konačna veličina čestica proizvoda uvelike ima jak utjecaj na produktivnost i potrebnu energiju.

Usitnjavanje se provodi s ciljem dobivanja čestica željene veličine i željene raspodjele veličina čestica. Pri usitnjavanju, mehanički rad se primjenjuje na procesni materijal na takav način da se čestice materijala progresivno cijepaju na sve manje čestice. Metoda kojom se sila primjenjuje na čestice može utjecati na rezultat loma.

Sve veća potreba za farmaceutskim proizvodima direktno utječe na potražnju fino usitnjenih aktivnih tvari točno specificirane raspodjele veličina čestica. Većom kontrolom i užim specifikacijama gotovih proizvoda raste pritisak na proizvođače aktivnih tvari. Traže se aktivne tvari vrlo uskih raspodjela veličina čestica s minimalnim udjelom sitnih i krupnih veličinskih intervala. Većina današnjih farmaceutskih proizvoda prodaje se u suhom dozirnomo obliku pa je velika potreba za praškastim materijalima određenih fizikalno-kemijskih svojstava.

Usitnjavanje utječe na površinu aktivacije, optička svojstva, čvrstoću i sl. Fizikalne karakteristike aktivnih farmaceutskih supstanci mogu utjecati na njihovu djelotvornost u ljudskom organizmu. Fizikalne karakteristike utječu na razvoj i dizajn konačne formulacije. Neke karakteristike nije lako mijenjati, ali veličina čestica i aktivna površina mogu se relativno lako podesiti. U većini slučajeva potrebno je smanjiti veličinu čestica što se postiže mljevenjem. Da bi se postiglo željeno svojstvo uobičajena veličina čestica u farmaceutskoj industriji kreće se od ispod jednog mikrometra do nekoliko desetaka mikrometara.

Danas u farmaceutskoj industriji za fino usitnjavanje aktivnih supstanci najčešće se primjenjuju strujni mlinovi. Adijabatska ekspanzija i veliki suvišak plina u odnosu na krutinu daje veliki kapacitet za odvođenje topline.

Strujni mlinovi vrlo efektivno smanjuju veličinu čestica od 20 – 100 mikrometara pa sve do ispod 10 mikrometara¹. Strujni mlinovi se uspješno primjenjuju pri usitnjavanju mnogih aktivnih tvari. Strujni mlinovi koriste kinetičku energiju plina (najčešće zraka) za ubrzavanje čestica koje se zatim međusobnim sudarima usitnjavaju.

Uvjete provedbe usitnjavanja nije moguće predvidjeti na osnovu raspodjele veličine čestica polaznog materijala jer sam proces usitnjavanja uvelike ovisi i o mehaničkim svojstvima materijala. Zbog toga se optimizacija procesa usitnjavanja često provodi eksperimentalnim putem.

Tijekom usitnjavanja u strujnim mlinovima dolazi do ubrzavanja čestica i međusobnih sudara ubrzanih čestica ili sudara čestica sa dijelovima mlina. U struji fluida čestice se mogu ubrzati do velikih brzina 500 m s^{-1} što je puno više nego u odnosu na mehaničke mlinove gdje je ubrzanje do 150 m s^{-1} .²

Spiralno strujni mlin omogućuje fino i ultrafino usitnjavanje materijala koji su po Mohsovoj skali čvrstoće do oko vrijednosti 3,5, što aktivne tvari uglavnom i jesu. Spiralno strujni mlin je vrlo jednostavnog dizajna i omogućuje dobivanje vrlo finih čestica sa uskom raspodjelom veličina čestica³. Spiralno strujni mlin sastoji se od cilindrične komore za mljevenje s nekoliko mlaznica tangencijalno raspoređenih uz rub komore. Sustav za doziranje materijala sastoji se od ulaznog lijevka koji je preko Venturijeve cijevi spojen s komorom za mljevenje, podtlak strujanja radnog fluida kroz Venturijevu cijev omogućuje doziranje materijala u komoru za mljevenje. Na materijal u komori za mljevenje djeluju dvije suprotne sile koje određuju usitnjavanje materijala.

U okviru istraživanja analiziran je utjecaj parametara spiralno strujnog mlina na fizikalne, kemijske, morfološke i strukturne značajke aktivne tvari dronedaron hidroklorida. Za provedbu eksperimentalnog dijela korištene su dvije različite šarže dronedaron hidroklorida.

Primjenom fizikalnih modela na mljevenje, u koje su uključena svojstva polaznog materijala, u ovom radu predložene su metode predviđanja raspodjele veličina čestica i fizikalnih karakteristika mljevenog materijala. Na osnovu planiranja pokusa i primjenom faktorskog plana s tri varijable na tri razine određen je empirijski model za predviđanje usitnjavanja dronedaron hidroklorida u spiralno strujnom mlinu. Model je iskorišten kao podloga za uvećanje procesa usitnjavanja dronedaron hidroklorida.

Dronedaron je relativno noviji lijek koji je indiciran za održavanje sinusnog ritma nakon uspješne kardioverzije u odraslih, klinički stabilnih bolesnika koji imaju paroksizmalnu ili perzistentnu fibrilaciju atriya kako bi se smanjile mogućnosti za hospitalizaciju. Lijek je na

tržište stavila francuska kompanija Sanofi Aventis u obliku filmom obloženih oralnih tableta pod trgovačkim imenom Multaq, aktivna tvar je dronedaron u obliku hidroklorida.

Američka agencija za hranu i lijekove (*Food and Drug Administration*, FDA) odobrila ga je 2009. godine za kliničku upotrebu⁴. Dronedaron pripada skupini lijekova koji se nazivaju antiaritmici i pomažu uspostavi pravilnog srčanog ritma.

Aktivna tvar dronedaron hidroklorid je bijeli fini prašak, koji je netopljiv u vodi, dobro je topljiv u metilen kloridu i metanolu, a topljiv u etanolu. Dronedaron je heterociklički spoj koji sadrži benzofuran i strukturno je sličan amiodaronu, ali uz male strukturne promjene gdje je jodna skupina zamijenjena s metan-sulfonilnom skupinom.

Uvećanje procesa (engl. *scale-up*) je postupak primjene istog procesa na veće procesne volumene. U postupku transfera procesa iz istraživanja i razvoja u proizvodno postrojenje, uvijek je ključno provesti proces u srednjem mjerilu šarže. To se provodi u pilotnim postrojenjima, u kojima se provodi potpuno reprezentativni postupak i koji u potpunosti simulira postupak u proizvodnom postrojenju. Pri uvećanju postupka usitnjavanja aktivnih farmaceutskih tvari nije isplativo ili nije moguće provoditi pokuse u većem mjerilu. Zbog toga je bitno pronaći dobar model u laboratorijskom mjerilu koji je primjenjiv na veće volumene.

Matematički modeli nalaze sve veću primjenu u praksi prilikom uvećanja procesa. Za razvoj modela potrebno je imati uvid u kinetiku loma materijala. Bitno je znati kojim se sve silama čestice podvrgavaju u komori za mljevenje.

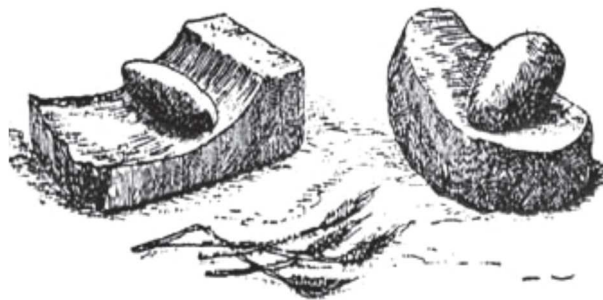
U ovom je radu primijenjen empirijski pristup za razvoj modela koji se zasniva na korelaciji baziranoj na parametrizaciji radnih uvjeta i specifičnoj energiji mljevenja.

2. OPĆI DIO

2.1. Usitnjavanje kroz povijest

Usitnjavanje je jedan od starijih inženjerskih procesa koji svoje začetke bilježi u pretpovijesti kada su ljudi usitnjavali žitarice i orašaste plodove koristeći kamenje da bi se domogli jestivog unutrašnjeg dijela. Umijeće usitnjavanja materijala je jedan od važnijih izuma u povijesti čovječanstva jer se sam razvoj materijalnog dijela civilizacije temeljio na mogućnosti prerade materijala i sirovina da bi se zadovoljile svakodnevne životne potrebe. Razvoj tehnologije usitnjavanja prvenstveno je krenuo od pripreme hrane, kao što je usitnjavanje žitarica, a kasnije se proširuje na druge materijale (rude, pigmente i dr.). Prije pojave prvih mlinova, usitnjavanje se svodilo na razbijanje ljuski ili drobljenje udaranjem, a prvo primitivno usitnjavanje postiže se trljanjem zrnja ručnim kamenom o kameni blok⁵.

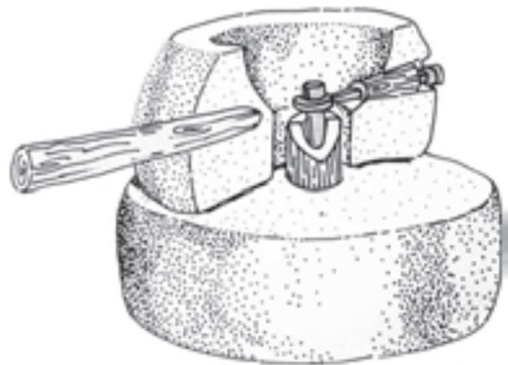
Primitivni štap i okruglasta posuda bili su najraniji alati za usitnjavanje, u konačnici takav način usitnjavanja se održao sve do danas. Tarionik i tučak i danas su u upotrebi u kemijskim laboratorijima i ljekarnama. Međutim tarionik i tučak pokazali su se kao neprikladni za finije usitnjavanje većih količina materijala pa se oko 4000 godina pr. Kr. javljaju sedlasti kameni mlinovi. Sedlasti kameni mlin (slika 1) se sastoji od horizontalno učvršćenog kamena kao podloge po kojoj se naprijed nazad kreće pokretni kamen. Najčešći izvor energije za ovaj mlin je ljudska snaga. Postoje različite izvedbe sedlastih mlinova, od najjednostavnijih sa slobodnim pokretnim kamenom do složenijih s fiksiranim kamenom⁵.



Slika 1. Sedlasti kamen za usitnjavanje⁶

Poboljšanje procesa usitnjavanja donosi rotirajuća izvedba kamena za mljevenje (slika 2). Uređaj se sastoji od dva okruglasta kamena približno istog promjera, gornji kamen je na osovini koja je učvršćena za središte donjeg kamena. Gornji kamen se vrti pomoću ručke, a zrnje žitarica bi ulazilo kroz rupu na sredini gornjeg kamena. Pritisak i trenje između dva

kamena usitnjava zrnje, a rotacija tijekom mljevenja odvlači materijal ka rubu i na kraju se dobije usitnjeni produkt.



Slika 2. Rotirajući mlinski kamen⁶

Vodeni kotač je jedan od značajnih inženjerskih izuma u ljudskoj povijesti. Korištenje vodenog toka kao obnovljivog izvora energije po prvi puta u povijesti značajno je doprinijelo razvoju društva i civilizacije. Stari Grci su prvi izradili komercijalni mlin koji se također sastojao od dva okruglasta kamena za mljevenje, a za pogon se koristila vodena snaga. Kod grčkog tipa mlina (slika 3) vodeni kotač je postavljen horizontalno⁶.



Slika 3. Grčki tip vodenog mlina⁷

Stari Rimljani unapređuju vodeni mlin postavljanjem pokretnog kotača u vertikalni položaj čime se povećava snaga i učinkovitost mlina, a postavljanjem prijenosnika omogućuje se promjena brzine vrtnje mlina. Rimski tip vodenog mlina toliko je dobro inženjerski osmišljen da je ostao gotovo nepromijenjen do modernih vremena.

Vjetrenjače se pojavljuju krajem 12. stoljeća. Kod vjetrenjača kao i vodenica donji kamen je fiksiran, a gornji kamen je na osovinu. U osnovi princip vodenice i vjetrenjače nije puno drugačiji, međutim sam sustav vjetrenjače nešto je kompliciraniji. Nakon prvotne upotrebe mlinova za prehrambene potrebe, mlinovi se koriste za usitnjavanje ruda pri dobivanju metala, usitnjavanju drveta pri proizvodnji papira kao i za vrlo opasno usitnjavanje u proizvodnji baruta⁵.

Industrijska revolucija u velikoj mjeri mijenja i ubrzava razvoj mehaničkih uređaja pa tako ni mlinovi nisu ostali iznimka. Industrijska revolucija bila je najveća tehnološka, socio-ekonomska i kulturna promjena koja je započela krajem 18. stoljeća u Britaniji i brzo se raširila svijetom⁸. Ekonomija koja se prije temeljila na ljudskom radu zamijenjena je ekonomijom koja se temelji na upotrebi strojeva. Iako su neki uređaji postojali i prije industrijske revolucije nesumnjivo je da su uređaji koje danas poznajemo blisko vezani uz razvoj uređaja na početku industrijske revolucije⁹. Prije industrijske revolucije uređaji su uglavnom bili izrađeni od drveta i nisu mogli ispunjavati zahtjevnije zadatke. Početkom industrijske revolucije raste potreba za naprednijim metalnim uređajima koji imaju mogućnost rezanja, usitnjavanja i preciznog oblikovanja tvrdih materijala. 1795. Oliver Evans je revolucionizirao mljevenje u Americi. U svojoj knjizi *The young millwright and millers guide* opisao je prvi potpuno automatizirani mlin¹⁰. Smanjen je broj ljudi potreban za isti učinak što je dovelo do jeftinijih proizvoda. Utjecaj razvoja tehnologije pozitivno se odrazio i u drugim industrijama. Razvoj potpuno metalnih uređaja početkom 19. stoljeća omogućuje proizvodnju i razvoj kompliciranijih uređaja, što je omogućilo razvoj parnog stroja. Razvoj novih industrijskih grana donosi novu tehnologiju i u stare proizvodne sektore. Proizvođači strojeva izrađuju nove i naprednije vrste uređaja za usitnjavanje¹¹.

19. i 20. stoljeće donosi veliki napredak u tehnologiji usitnjavanja. Novo stvoreno bogatstvo i potreba za velikim količinama materijala pokreću razvoj novih tvornica i razvoj novih procesnih strojeva. S takvim razvojem uvelike raste potreba za visoko produktivnim i efikasnim strojevima za usitnjavanje. Tijekom 16. stoljeća ljudsku snagu je zamijenila vodena snaga, a otkriće baruta kao eksploziva omogućilo je lakše izvlačenje ruda iz stijena. Razvoj parnog pogona dovodi do razvoja željeznice i parobrodova koji potpuno zamjenjuju konje i jedra, čime se omogućuje prijenos robe i dobara na puno veće udaljenosti. Početkom 20.

stoljeća potreba za željezom, čelikom, bakrom i drugim metalima je velika. Napredak u električnoj, strojarskoj i materijalnoj tehnologiji omogućio je razvoj većih i boljih strojeva za usitnjavanje, a ogroman porast populacije zahtijeva veliku količinu sirovina. Da bi se zadovoljile ogromne potrebe industrije, konstruirani su ogromni uređaji za usitnjavanje⁵.

Najveće potrebe za usitnjavanjem su u prehrambenoj industriji, konstrukciji kamena, preradi metalnih i nemetalnih minerala, portland cementa i proizvodnji kemikalija. Sve te industrije zahtijevaju učinkovite i visoko produktivne uređaje kakvi su razvijeni početkom 20. stoljeća. Razvoj usitnjavanja u tim industrijskim granama postavio je temelje za napredak tehnologije koju će u potpunosti omogućiti električna energija⁵.

Velika tehnička postignuća tijekom povijesti dovela su do današnjih uređaja koji mogu usitnjavati desetke tona materijala dnevno. Razvoj tehnologije omogućio je industrijsko usitnjavanje do nanometarskih vrijednosti. Tisućama godina vrlo fino usitnjavanje potrebno je u proizvodnji brašna, pigmenata i minerala.

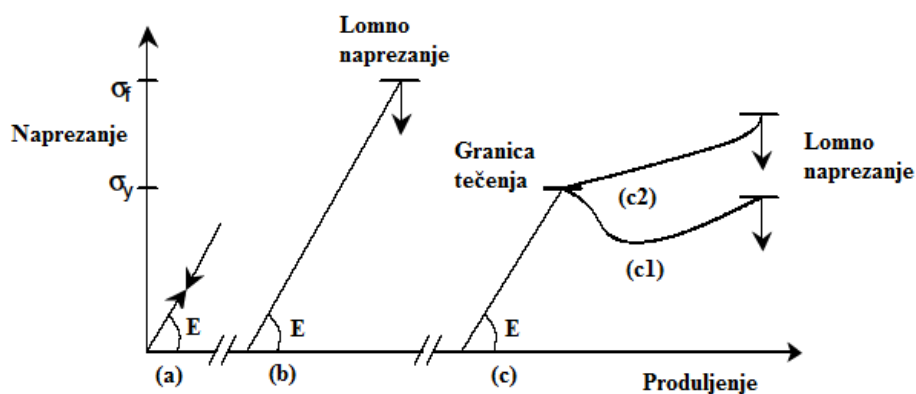
Tijekom 20. stoljeća javlja se potreba za ultrafinim česticama, pojavom prvih kugličnih mlinova koji koriste veliku energiju po kubnom metru i pri tom omogućuju usitnjavanje do vrlo sitnih čestica.

2.2. Tehnološka operacija usitnjavanja

2.2.1. Mehanizam loma čestica

Primjenom sile na česticu dolazi do njene deformacije. Tijekom deformacije razlikujemo tri osnovna načina ponašanja materijala: elastično, elastično-plastično i visko-elastično. Razlika se najbolje može prikazati odnosom naprezanja i produljenja. Dva suprotno nabijena iona u kristalu su u ravnoteži tako da su odbojne i privlačne sile međusobno suprotne i jednake. Na malom području međuatomskih udaljenosti odnos između primijenjene sile i međuatomske udaljenosti je linearan¹². U tom području se primjenjuje Hookeov zakon i znači da je deformacija u kristalu elastična. Da bi došlo do loma kristala potrebno je razdvojiti susjedne slojeve iona u kristalu izvan područja u kojem vrijedi Hookeov zakon, u područje plastične deformacije. Elastične deformacije i Hookeov zakon možemo objasniti promatrajući mikroskopsku strukturu, tj. kristalnu rešetku čvrstih tijela. Kada nema naprezanja, atomi su u svojim ravnotežnim položajima¹³. Pri deformaciji se razmak među atomima mijenja, povećava ili smanjuje, ovisno o tome kakva je deformacija. Javljaju se privlačne odnosno odbojne sile koje se suprotstavljaju djelovanju vanjske sile. Za male deformacije, ovisnost sile o promjeni udaljenosti r je linearna.

Prvi korak je plastična deformacija. Zbog otpora materijala deformaciji raste naprezanje unutar čestice. Ako naprezanje prestaje prije dosezanja kritične vrijednosti naprezanja, čestica se deformira elastično i vraća se u prvotni oblik kao prije naprezanja (slika 4a). Tijekom elastične deformacije, sila i produljenje su linearno proporcionalni, a ovisnost je karakterizirana Youngovim modulom elastičnosti¹⁴.



Slika 4. Makroskopski prikaz naprezanja: (a) reverzibilna plastična deformacija (b) pucanje lomljivog materijala, (c) rastezljivo ponašanje¹⁵

Ako se čestica fragmentira u manje čestice, samo nakon elastične deformacije takav materijal se smatra lomljivim. Naprezanje pri kojem dolazi do loma čestice naziva se lomno naprezanje

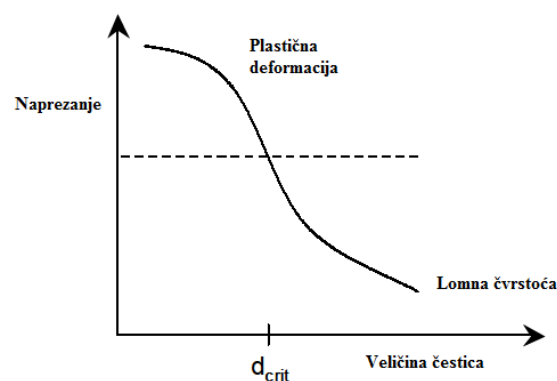
(slika 4b). Druga grupa materijala su rastezljivi ili plastični materijali koji se nakon kritične vrijednosti napreznja (granica tečenja) nastavljaju plastično deformirati (slika 4c), odnosno napreznje i produljenje nisu proporcionalni i dolazi do trajne ili plastične deformacije¹⁶. Neki lomljivi materijali pokazuju rastezljivo ponašanje kada su čestice materijala manje od kritične vrijednosti. Kritična vrijednost veličine čestice znači da je rast pukotine u čestici nemoguć uslijed sile pritiska. Čestice se ponašaju kao rastezljive i umjesto da se usitne dolazi samo do njihove deformacije. Kendal daje jednadžbu za izračun kritične veličine čestice pri lomljivo-rastezljivom prijelazu:¹⁷

$$d_{\text{krit.}} = \frac{EA E_f}{\sigma_T^2} \quad (1)$$

gdje je E Youngov modul elastičnosti, E_f je energija loma, σ_T je granica tečenja, A je konstanta koja ovisi o geometriji i sustavu opterećenja.

Da li se čestica ponaša rastezljivo ili lomljivo ovisi i o vrsti materijala. Roberts i Rowe su pokazali da napreznje potrebno za lom čestice raste kako se smanjuje veličina čestice (slika 5), dok napreznje koje uzrokuje plastičnu deformaciju ne ovisi o veličini čestice¹⁸. Kada napreznje loma dosegne granicu tečenja, čestice manjeg promjera od kritičnog će se deformirati, ali se neće slomiti.

Važno svojstvo pri obradi materijala je čvrstoća. Čvrstoća čestica se opisuje kao umnožak sile koja djeluje na točku loma podijeljena s nazivnim poprečnim presjekom. Zbog praktičnih razloga nemoguće je odrediti čvrstoću malih čestica koristeći krivulju napreznja. Jedina je metoda određivanje kompresijskih krivulja, međutim ni to nije idealan slučaj. Problem je što su realne čestice nepravilnog oblika i postoje neelastični efekti pa se ne može izračunati područje napreznja^{18,19}.



Slika 5. Prikaz utjecaja veličine čestice na lom i deformaciju¹⁸

Drugo ograničenje je i sama primjenjivost dobivenih podataka. Uobičajena kompresijska krivulja određuje se pri malim kompresijama, a rezultat su kvazi-statički podaci, dok se tijekom mljevenja u mlinu sudari dešavaju pri velikim brzinama. Mjerenjem tzv. tvrdoće, čvrstoće materijala može se karakterizirati bez određivanja krivulje naprezanje-produljenje s obzirom da se pretpostavlja da je čvrstoća proporcionalna naprezanju loma. Reamur je 1772. prvi metodom indentacije ispitivao tvrdoću, a kasnije je isto pokušavao i Hertz. Metoda se sastoji od pritiska hemisfere materijala u čeličnu ploču do točke pucanja ili plastične deformacije²⁰. U području usitnjavanja dobro je poznata karakterizacija tvrdoće prema Mohsovoj ljestvici (tablica 1). Mohs je predložio skalu od 10 minerala tako da svaki u ljestvici može ogrebat i onog iznad sebe²¹.

Druge metode za određivanje tvrdoće su: test indentacije gdje se indenter definiranog oblika utiskuje u materijal pod određenim opterećenjem. Indenter je obično izrađen od dijamanta piramidalnog oblika. Ako je oblik četverostrane piramide onda govori se o Vickersovom indenteru, ako je trostrana piramida o Berkovichevom ili kockastom indenteru. Daljnji razvoj statičkih metoda za testiranje tvrdoće pokreće Brinell čija se metoda sastojala od utiskivanja čelične kuglice u materijal pod pritiskom od 29,4 kN na 30 s. Brinellova čvrstoća se definira kao omjer pritiska i površine kružne indentacije²². U Vickersovom testu četverostrana dijamantna piramida se koristi kao indenter pa se može koristiti za određivanje tvrdoće ekstremno tvrdih materijala²³. U Knoopovom testu koristi se dijamantni indenter koji ima oblik jako izdužene piramide, pa je Knoopov test vrlo koristan za proučavanje utjecaja orijentacije kristala na tvrdoću. Brinell, Vickers i Knoop indentori u većini slučajeva daju bliske vrijednosti tvrdoće. Rockwellova je metoda bazirana na mjerenju dvostupnjevite penetracije dijamantnog indentera ili čelične kuglice na ravnu dobro poliranu površinu materijala koji se testira²⁰.

Tablica 1. Tvrdoća prema Mohsu

Tvrdoća	Mineral
1	Talk (Milovka)
2	Gips
3	Kalcit
4	Fluorit
5	Apatit
6	Ortoklas
7	Kremen (Kvarc)
8	Topaz
9	Korund
10	Dijamant

Heckelova jednadžba često se koristi tijekom kompaktiranja u farmaceutskoj industriji²⁴. Jednadžba predstavlja linearnu ovisnost između logaritma relativne gustoće pod pritiskom i primijenjenog pritiska.

$$-\ln(\varepsilon) = K \cdot P + A \quad (2)$$

Linearni dio krivulje ima nagib K koji je povezan sa naprežanjem tečenja σ_T

$$\sigma_T = \frac{1}{3 \cdot K} \quad (3)$$

Tlak produljenja je približno jednak tri puta iznosu naprežanju tečenja. Recipročna vrijednost K može brojčano biti jednaka srednjoj vrijednosti tlaka savijanja¹⁸.

$$P_y = 3\sigma_c \quad (4)$$

Na temelju Heckelove jednadžbe tvrdoća materijala može se procijeniti pomoću jednadžbe koju je predložio Tabor²³, a modificirao Marsh²⁵.

$$\frac{H}{P_y} = 0,07 + 0,6 \cdot \ln \frac{Y}{P_y} \quad (5)$$

Često se postavlja da omjer H kroz P_y ima vrijednost 3¹⁸. Kako je Heckel pridružio linearni dio plastičnoj deformaciji, jednadžba (5) je jedino prikladna za proučavanje efekta povećanja čvrstoće plastičnih materijala. Roberts sa suradnicima modificira tlak savijanja P_y u naprežanje deformacije σ_d , koje je zapravo naprežanje plastične deformacije, naprežanje loma

ili kombinacija oba naprezanja da bi se izračunalo naprezanje deformacije čestica s lomljivim ili nepoznatim ponašanjem pri lomu²⁶.

2.2.2. Energija usitnjavanja

Više od 75 % kemijskih procesa u nekom svom dijelu proizvodnje uključuje praškaste materijale, a u slučaju farmaceutske industrije velika većina produkata i potrebnih sastojaka je u praškastom obliku. Više od 80 % farmaceutskih proizvoda prodaje se u suhom dozirnom obliku²⁷.

Usitnjavanje je najstarija mehanička tehnološka operacija kojom se mijenja stanje disperznosti u čvrstim sustavima, pri čemu iz većih nastaju manje čestice. Uređaj za usitnjavanje, opisuje se kao okruženje koje primjenjuje dostupnu energiju kako bi se razbio ulazni materijal određene veličine do produkta tražene veličine čestica. Veličina čestica produkta određuje proizvodni kapacitet i utrošak energije. Sa stajališta utroška energije usitnjavanje je neučinkovit proces u kojem se samo 0,1 do 2,0 % dovedene energije utroši na povećanje površine materijala dok su ostalo gubici¹¹.

Usitnjavanje potpuno ovisi o uloženoj energiji. Više energije znači više loma čestica. Napredak u razvoju tehnologije ovisi o dostupnom izvoru energije. Na početku se ljudska snaga nadopunjavala snagom životinja da bi se kasnije u potpunosti zamijenila, prvo izumom vodenice pa kasnije i vjetrenjače. Razvojem parnog stroja i parne turbine počinje doba električne energije, a izumom motora s unutrašnjim izgaranjem omogućuje se upotreba nafte. Danas uređaji za usitnjavanje troše oko 2 % ukupne proizvedene električne energije, a na suho mljevenje otpada do 75 % tog iznosa⁵.

Općenito su poznate tri zakonitosti koje predviđaju potrebnu energiju za usitnjavanje materijala.

Najstarija Rittingerova zakonitost (jedn. 6) govori da je energija utrošena tijekom usitnjavanja proporcionalna novonastaloj površini, a gdje je specifična površinska energija karakteristika materijala²⁸.

Rittinger je zaključio da energija koja se utroši na usitnjavanje obrnuto proporcionalna veličini čestica produkta²⁹. Ovisnost je izražena kao:

$$E_f = c \left(\frac{1}{x_p} - \frac{1}{x_f} \right) \quad (6)$$

Međutim, u praksi se pokazalo da su energetske potrebe za nastanak nove površine 200-300 puta veće te je kao takva Rittingerova zakonitost upitna.

Na temelju analize naprezanje i teorije plastične deformacije Kick predlaže zakonitost (jedn. 7) koja govori da je energija usitnjavanja konstantna po volumenu materijala koji se usitnjava za geometrijski slično usitnjavanje³⁰.

$$E_f = c \log \left(\frac{x_f}{x_p} \right) \quad (7)$$

gdje su x_p i x_f veličine čestica nakon i prije usitnjavanja.

Kickova zakonitost nije realna jer pretpostavlja da je potrebna ista energija da bi se čestice od 10 mikrometara usitnile na 1 mikrometar kao i blok od 1 metra na blokove od 10 centimetara.

Oba navedena energetska zakona imaju vrlo ograničenu primjenjivost. Bond je predložio kompromisni model između Rittingerove i Kickove zakonitosti. Bondov model (jedn. 8) nastao je iz laboratorijskih i industrijskih podataka te njegov model daje relativno pouzdanu aproksimaciju potrebne energije za usitnjavanje ukoliko ulazni materijal nije sitniji od 100 mikrometara.

$$E_f = W_i \cdot \left(\frac{10}{\sqrt{x_{80,2}}} - \frac{10}{\sqrt{x_{80,1}}} \right) \quad (8)$$

gdje su $x_{80,2}$ i $x_{80,1}$ veličine očica sita kroz koje prolazi 80 % čestica nakon i prije usitnjavanja, a W_i je tzv. Bondov indeks koji se određuje eksperimentalno iz laboratorijskih pokusa. Navedeni odnos (jedn. 8) koristi se prilikom dizajna uređaja za mljevenje jer Bondov radni indeks sadrži značajne karakteristike mljevenja i materijala³¹.

Holmes predlaže modifikaciju Bondove zakonitosti zamjenom eksponenta 0,5 s eksponentom r ³².

$$E_f = W_i \cdot \left(\frac{10}{x_{80,2}^r} - \frac{10}{x_{80,1}^r} \right) \quad (9)$$

gdje eksponent r ovisi o materijalu koji se usitnjava.

U praksi ni jedna od navedenih energetskih zakonitosti nije u potpunosti primjenjiva i nije se mogla iskoristiti kao početna točka za daljnji razvoj i razumijevanje usitnjavanja. Zakonitosti su uglavnom od povijesnog značaja za razvoj usitnjavanja.

Detaljnije razumijevanje loma čestica omogućuje primjena teorijske analize naprezanja sferične čestice. 1882. Hertz zamišlja raspodjelu sile kada su dva tijela elipsoidnih površina u kontaktu³³. Njegova teorija omogućuje računanje iznosa sile na površini kontakta, deformaciju i trajanje sudara sfera-sfera³⁴.

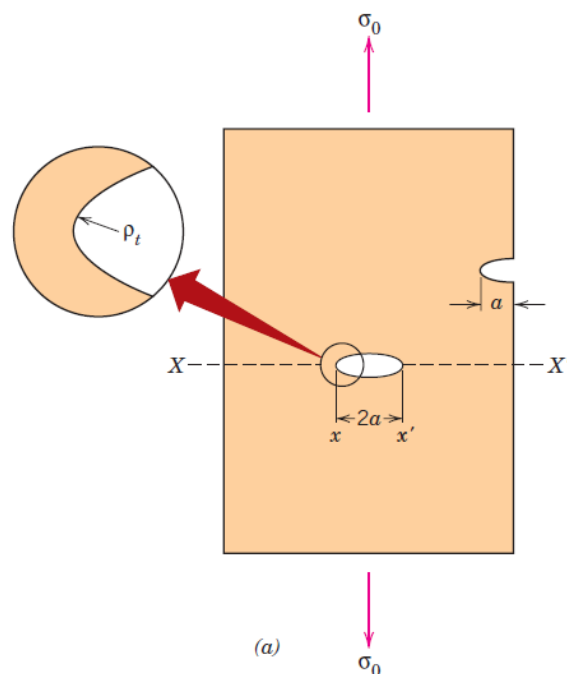
Hertzova teorija zanemaruje oblik tijela već u obzir uzima samo lokalni radijus zakrivljenosti tijela pri točki dodira. 1904. Huber koristi Hertzeovu raspodjelu sile na kontaktu i izvodi jednadžbu za polje sile u području kontakta³⁵. Hertz-Huberova teorija opisuje silu u kontaktnom području u odsustvu nepravilnosti i pukotina. Međutim, skoro sve čestice sadrže nepravilnosti, pukotine, neujednačen sastav te je Huberova teorija statička i nije primjenjiva za dinamičke uvjete³⁵.

Mjerenja čvrstoće lomljivih materijala pokazala su se puno niža od predviđenih teorijskim računom temeljenim na energiji atomskih veza.

Ovakvo odstupanje objašnjava se prisutnošću mikropukotina i nepravilnosti u strukturi materijala.

Sve prisutne nepravilnosti utječu na čvrstoću materijala pa i primijenjena sila može izazvati različite efekte ovisno o orijentaciji nepravilnosti³⁶.

Na slici 6 prikazana je ploča s unutrašnjom pukotinom koja ima dužinu $2a$, na koju se primjenjuje naprezanje σ_0 . Pukotina se smatra relativno malenom u odnosu na veličinu ploče. Primjenom sile na dio ploče koji sadrži pukotinu izložen je većem naprezanju, a samo djelovanje sile nije ravnomjerno raspoređeno kroz smanjenje presjeka zbog pukotine već se koncentrira na rubovima pukotine.



Slika 6. Geometrija unutrašnje pukotine³⁷

1913. godine Inglis je istraživao naprezanje oko eliptične pukotine i iz toga proizlazi jednadžba za naprezanje na rubu eliptične pukotine.

$$\sigma = \sigma_0 \cdot \left(1 + 2 \sqrt{\frac{a}{\rho_t}} \right) \quad (10)$$

Inglis je pokazao da prisutne nepravilnosti u materijalu dovode do koncentracije naprezanja na rubu pukotine kada se materijal izloži djelovanju sile³⁸.

Tijekom I. svjetskog rata Griffith predvodi istraživanja u području mehanike loma te objašnjava raspad lomljivih materijala. Griffith pretpostavlja da lomljivi materijali imaju populaciju mikropukotina i nepravilnosti koje se međusobno razlikuju po veličini, geometriji i orijentaciji³⁶. Do loma čestica dolazi kada primijenjena sila postane veća od čvrstoće materijala na rubu neke od pukotina. Sila dovodi do formiranja pukotina koje na kraju vrlo brzo uzrokuju tzv. širenje pukotine i lom. Da ne postoje pukotine i nepravilnosti sila potrebna za lom bila bi slična teoretskoj sili određenoj na temelju čvrstoće materijala odnosno atomskih veza. Griffith je formulirao koncept koji kaže da će postojeća pukotina rasti ako se ukupna energija sustava smanjuje zbog oslobođenja elastične energije, to je dio energije pohranjen u materijalu nakon elastične deformacije. Tijekom rasta pukotina nastaje nova površina što dovodi do povećanja specifične površinske energije sustava. Za čestice veličine x pohranjena elastična energija je funkcija x^3 , a propagacija pukotina odnosno nastanak nove površine je funkcija x^2 . To znači da što čestice postaju manje pohranjena energija koja potiče pucanje je sve manja, a novonastala površina sve veća. Griffith je razvio kriterij za širenje eliptične pukotine koristeći bilancu energije koja uzima u obzir smanjenje elastične energije u čestici i energiju potrebnu za nastajanje nove površine. Pokazao je da se kritična vrijednost naprezanja (σ_c) potrebna za širenje pukotine u lomljivom materijalu za eliptičnu pukotinu dužine (a) može izraziti kao³⁶:

$$\sigma_c = \left(\frac{2E\gamma_s}{\pi a} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (11)$$

gdje je E – Youngov modul elastičnosti, γ_s – specifična površinska energija.

Jednadžba vrijedi za lomljive materijale gdje nema plastične deformacije tijekom loma.

Griffithova teorija općenito je prihvaćena i omogućuje procjenu teoretske čvrstoće lomljivih materijala i daje precizan odnos između čvrstoće i veličine nepravilnosti u materijala³⁹. 1944. Griffithov koncept je povezan s pucanjem lomljivih metalnih materijala, međutim većina metala i mnogi polimeri tijekom loma prolaze i kroz plastične deformacije. 1948. Irwin predlaže modifikaciju Griffithove teorije za idealno lomljive materijale, čime teorija postaje

primjenjiva i za materijale koji djelomično prolaze i kroz plastične deformacije. Irwin je definirao brzinu oslobađanja energije i silu nastanka pukotine, G kao ukupnu energiju oslobođenu tijekom pucanja po jedinici novonastale površine⁴⁰. Predložio je da otpor materijala pucanju (R) bude određen kao zbroj površinske energije γ_s i rada plastične deformacije γ_p (obadvije vrijednosti izražene po jedinici površine nastale zbog povećanja pukotine):

$$R = 2(\gamma_s + \gamma_p) \quad (12)$$

Irwin je shvatio da je energija potrebna za formiranje pukotine za rastezljive materijale zanemariva u odnosu na energiju utrošenu za plastičnu deformaciju ($\gamma_p \gg \gamma_s$)⁴⁰. Uzrok tomu je što ne dolazi samo do nastanka nove površine već dolazi do rasipanja energije uslijed plastične deformacije, fazne promjene ili električnih fenomena poput promjene naboja na površini pukotine, triboluminiscencije i emisije elektrona što dovodi do povećanja efektivne energije formiranja pukotine⁴¹. Iznos te energije ovisi o vrsti materijala.

Jednadžba (11) je prilagođena zamjenom γ_s s R (jedn. 12), gdje R predstavlja energiju loma povezanu sa svim procesima rasipanja energije koji prate povećanje pukotine³⁷.

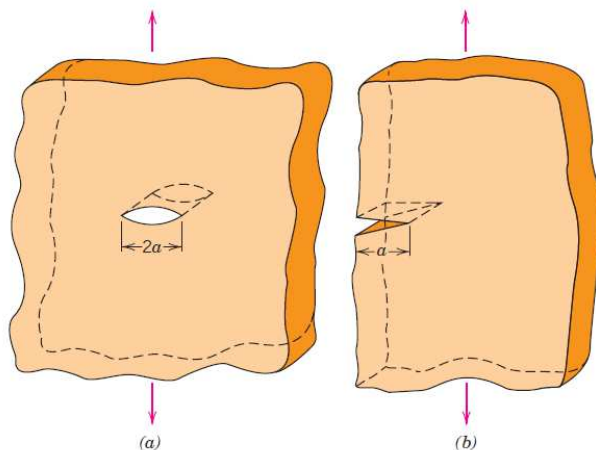
$$\sigma_c = \left(\frac{2ER}{\pi a} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (13)$$

U izrazu (13) σ_c je kritična vrijednost naprezanja. Sve dok je ($\sigma < \sigma_c$) pukotina za rast treba više energije nego što je dovedeno i ne dolazi do rasta pukotine. Ako je ($\sigma > \sigma_c$) onda pukotina dobiva više energije nego što je potrebno za rast i dolazi do širenja pukotine. Iako je u Irwinovu jednadžbu uključen član za energiju plastične deformacije ipak je pristup povećanju pukotine temeljen na bilanci energije ograničen za definirane uvjete i ima puno problema u praktičnim situacijama.

Zbog praktičnih problema energetske pristupa Irwin i kolege preoblikovali su ga uzevši u obzir naprezanja umjesto energije. Rezultat tog rada je novo svojstvo materijala, takozvani faktor čvrstoće (K), koji je generalno prihvaćen kao svojstvo nastajanja pukotine. Faktor čvrstoće povezan je s primijenjenim naprezanjem i veličinom pukotine⁴².

$$K = Y\sigma\sqrt{\pi a} \quad (14)$$

Gdje je Y bezdimenzijska značajka koja ovisi o geometriji uzorka i pukotine. Za beskonačnu ploču s centralnom pukotinom (slika 7a) duljine $2a$, $Y = 1$. Za polubeskonačnu ploču s rubnom pukotinom (slika 7b) duljine a , $Y \cong 1,1$ ³⁷.



Slika 7. Prikaz unutrašnje pukotine: (a) centralna pukotina, (b) rubna pukotina³⁶

Irwin je pokazao da je energetski pristup povezan s faktorom naprežanja (K) prema sljedećem izrazu koji vrijedi za sve oblike:

$$G = \frac{K^2}{E} \quad (15)$$

Svojstvo materijala određuje lom i može biti izraženo kao kritični faktor naprežanja K_c ili u obliku energije kao kritična energija otpuštanja (G_c). Napredak u razumijevanju loma čestica kreće 1957. godine kada profesor Rumpf kombinira iskustvo u inženjerstvu i znanstvene metode fizike⁴³. Time kreće znanstveni pristup u području istraživanja loma čestica.

Detaljnije razumijevanje loma čestica omogućili su pokusi na lomu jedne čestice, gdje se sila i energija primijenjene na česticu mogu mjeriti u ovisnosti o raspodjeli veličina čestica⁴⁴. Zaključak je bio da se lom čestica događa u tri koraka. Prvi korak je inicijacija pukotine, drugi je rast i ubrzanje pukotine i treći je grananje pukotine velikom brzinom⁴³. Tijekom loma čestice utrošak pohranjene elastične energije zauzima mjesto nastanka pukotine i uobičajeno je ta energija puno veća nego specifična površinska energija. Razlika između elastične energije i specifične površinske energije vodi do ireverzibilnih deformacija na rubu pukotine. Rezultat tih deformacija je toplina⁴⁵. Temperatura na rubu vrlo brzo rastuće pukotine je velika. Na udaljenosti 30 mm od brzorastuće pukotine u željezu izmjeren je porast temperature od 130 K. Eksperimentalno je izmjerena temperatura od nekoliko tisuća stupnjeva analizom elektromagnetskog zračenja emitiranog s ruba brzorastuće pukotine lomljivih materijala⁴³.

Rumpf je izveo zakon sličnosti za usitnjavanje⁴⁴. Započeo je pojednostavljuvanjem geometrijske sličnosti čestica koje se usitnjavaju i sličnosti oblika sile i naprežanja. Dobivena

je povezanost između početne veličine čestica i unosa energije za pojedine materijale. Upotrebom dimenzijske analize zakon sličnosti je proširen da pokrije različite materijale s različitom raspodjelom unutrašnjih nepravilnosti. Weichert je proučavao povezanost iznosa energije potrebnog za lom čestice i veličine čestice^{46,47}. Da bi opisao ponašanje sferičnih čestica tijekom loma primijenio je Weibullovu statističku analizu raspodjele nepravilnosti, Hertzovu teoriju naprezanja i mehaniku loma za širenje pukotine. Weibullova statistika opisuje vjerojatnost loma čestice uz pretpostavku da je čvrstoća čestice određena najslabijom točkom u čestici⁴⁸. Kombinacija Weibullove statistike s Hertzovom teorijom uz primjenu mehanike loma daje fizikalno objašnjenje kako vjerojatnost loma i raspodjela veličine fragmenata ovisi o energiji mljevenja i ulaznoj veličini čestica.

Ghadiri sa suradnicima koristi tzv. nanoindentaciju za određivanje čvrstoće mono kristala. Da bi ispitao lom čestice, pojedinačne čestice su ispaljivane na ciljanu ploču različitim brzinama. Upotrebom takvog pristupa Ghadiri je razvio model za predviđanje gubitka dijela materijala (ζ) prilikom otkidanja dijelova s ruba čestice kao rezultat udara^{49,50}. Ako se otkidaju krhotine s ruba čestice onda je:

$$\zeta = \alpha \frac{\rho U^2 x H}{K_c^2 \phi^2} \quad (16)$$

gdje je α konstanta proporcionalnosti koja je neovisna o svojstvu materijala, ρ gustoća čestice, ϕ je faktor naprezanja (omjer čvrstoće i naprezanja), U je brzina udara, H je čvrstoća, a K_c je kritični intenzitet naprezanja.

Lecoq i suradnici istražuju odnos između energije udara i veličine pojedine čestice pri testu udara pojedine čestice⁵¹. Na temelju daljnjih sudara čestice uočeno je da ispod kritične granice nema loma čestica neovisno o broju sudara. Iznad kritične granice dolazi do loma čestice nakon određenog broja sudara. Broj sudara ovisi o materijalu. Tijekom daljnjih sudara ne dolazi do ponovnog loma čestica. U mlinu su čestice izložene silama koje uzrokuju lom. Tip mlina i radni uvjeti određuju tip sile koja je primijenjena na česticu, koja zajedno s mehaničkim svojstvima materijala određuje konačni rezultat loma čestice.

Profesor Peukert pokazuje da se proces mljevenja može opisati procesnom funkcijom mlina i funkcijom materijala⁵². Funkcija mlina predstavlja tip mlina i procesne uvjete (npr. tlak usitnjavanja) koji utječu na broj naprezanja na čestici. Funkcija materijala opisuje odziv materijala na naprezanja uzrokovana mlinom. Na osnovi pretpostavke sličnosti i modela mehanike loma Peukert i Vogel izvede analitičku funkciju vjerojatnosti loma^{52,53,54}.

$$P_B = 1 - \exp\left[-f_{\text{mat.}} \cdot x \cdot k \cdot (W_{\text{m,kin.}} - W_{\text{m,min.}})\right] \quad (17)$$

gdje je f_{mat} svojstvo materijala koje karakterizira ponašanje loma čestice, x je veličina čestice, k je broj udara, $W_{\text{m,kin.}}$ označava ukupnu specifičnu kinetičku energiju udara čestice, $W_{\text{m,min.}}$ je specifična granična energija za česticu veličine x .

Da bi došlo do loma čestice ukupna specifična energija udara mora biti veća od specifične granične energije. Rezultat ovakvog modela loma je ovisnost vjerojatnosti loma čestice P_B početne veličine x , specifične energije udara i parametra materijala f_{mat} . Utjecaj energije udara, broja udara, početne veličine čestice i svojstva materijala je razdvojen. Dva parametra materijala mogu se odrediti eksperimentima loma na jednoj čestici za materijale s vrlo uskom početnom raspodjelom veličina čestica. Korištenje početnog materijala s uskom raspodjelom veličina čestica može se pojednostaviti korištenjem materijala s pouzdano poznatom raspodjelom veličina čestica. Da bi se odredila svojstva materijala i broj udara populacijska bilanca mora biti inverzna. Populacijska bilanca i njezina inverzija eksperimentalno su provjerene testom jednog udara na čekičastom mlinu u laboratorijskom mjerilu⁵⁴.

Opisano je ponašanje pri lomu različitih materijala te je dobivena jedna krivulja koja predstavlja funkciju selekcije kao funkciju ukupne energije udara. Unatoč napretku u kvantitativnom predviđanju ponašanja materijala pri lomu ipak je i dalje potrebno provesti eksperimente mljevenja da bi se odredio udarni broj i parametar materijala.

Taylor i suradnici pokušali su odrediti fizikalno svojstvo materijala na osnovu kojega bi se mogao predvidjeti lom čestica tijekom usitnjavanja aktivnih tvari⁵⁵. Uspoređivali su indeks lomljivosti koji su definirali kao omjer čvrstoće i intenziteta naprezanja tijekom loma. Uočili su da materijali koji se ekstenzivno fragmentiraju imaju visok indeks lomljivosti i obrnuto. Metoda služi kao vodič za klasifikaciju materijala u nekoliko skupina:

- lako lomljivi,
- umjereno lomljivi i
- teško lomljivi

te daje indicaciju o ponašanju materijala tijekom loma.

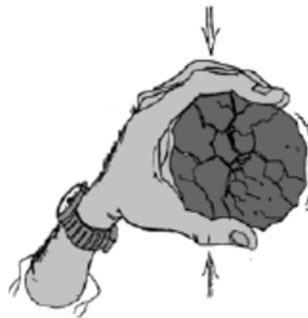
2.2.3. Metode usitnjavanja

Usitnjavanje je tehnološka operacija koja u pozadini nema jednoznačnu teoriju kao što postoji u drugim tehnološkim operacijama. Dizajn opreme za usitnjavanje određenog materijala uglavnom se temelji na akumuliranom znanju proizvođača opreme. Razlog nepostojanja kvantitativne teorije usitnjavanja nije pomanjkanje interesa i istraživanja. Naprotiv postoji veliki broj istraživanja u literaturi koji se bave usitnjavanjem. Mljevenje je energetski intenzivan i vrlo neučinkovit proces gdje se troši puno više energije nego što je potrebno za sam lom čestica⁵⁶. Konačna veličina čestica produkta uvelike ima jak utjecaj na produktivnost i potrebnu energiju. Prvotna istraživanja procesa usitnjavanja za cilj su imala smanjenje utroška energije.

Usitnjavanje se provodi s ciljem dobivanja čestica željene veličine i željene raspodjele veličine čestica. Pri usitnjavanju, mehanički rad se primjenjuje na procesni materijal na takav način da se čestice materijala progresivno cijepaju na sve manje čestice. Metoda kojom se sila primjenjuje na čestice može utjecati na rezultat loma⁵⁷.

Pet je glavnih mehanizama loma iako je nekada teško identificirati dominantan za pojedini uređaj^{58,59}.

1. Kompresija (slika 8) – lom se izaziva pritiskom između dvije čvrste površine najčešće pri malim brzinama, $0,01 - 10 \text{ m s}^{-1}$.



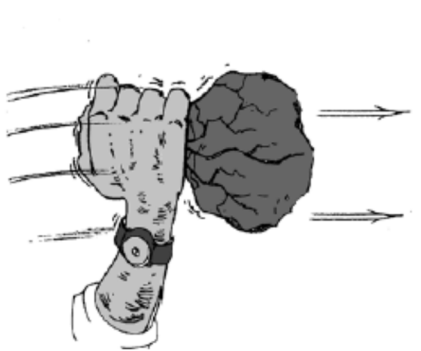
Slika 8. Kompresija između dvije čvrste površine

2. Otiranje (slika 9) – usitnjavanje se izaziva struganjem čestica jedne o drugu ili o grubu površinu.



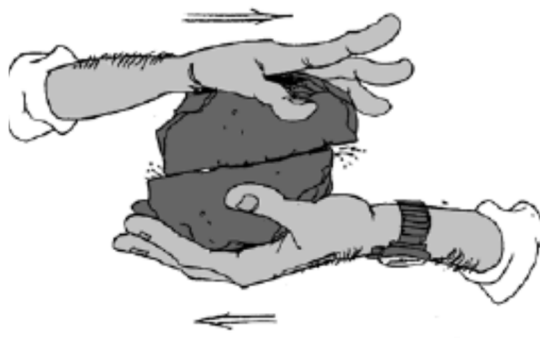
Slika 9. Otiranje čestica

3. Sudar (slika 10) – usitnjavanje nastaje međusobnim sudarom čestica ili udarom čestica u čvrstu površinu



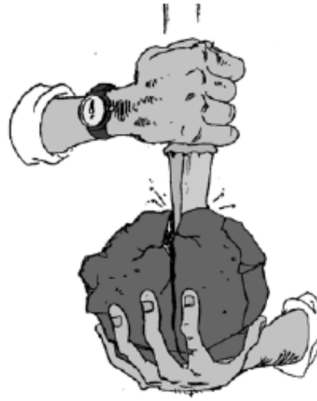
Slika 10. Sudar čestice

4. Smicanje (slika 11) – usitnjavanje nastaje interakcijom čestice sa fluidom ili s drugim česticama.



Slika 11. Smično naprezanje

5. Rezanje (slika 12) – usitnjavanje se postiže djelovanjem sile na malo područje čestice.



Slika 12. Rezanje

Neke od manje konvencionalnih tehnika usitnjavanja koriste i druge mehanizme loma:

- **eksplozija** – stvara se sila unutar same čestice tako da dolazi do rasta tlaka u čestici ili nastaje temperaturni gradijent,
- **raspršivanje otopine** – priprema se otopina tvari u lako hlapljivom otapalu i onda se otopina raspršuje u komoru za sušenje gdje otapalo isparava⁶⁰

Tijekom vremena razvijena je specifična oprema u kojoj se koristi neka od ovih metoda ili kombinacija više njih.

Uređaji za usitnjavanje kategoriziraju se u nekoliko osnovnih skupina:

- drobilice,
- kuglični mlinovi,
- mehanički udarni mlinovi i
- strujni mlinovi.

Postoje i razne kombinacije navedenih uređaja ovisno o namjeni. Općenito se drobilice koriste u procesu prerade minerala i ruda i služe za krupnije usitnjavanje. Kuglični mlinovi pokrivaju vrlo široki raspon veličina pri usitnjavanju. Primjenjuju se u preradi minerala i ruda za krupno usitnjavanje, ali isto tako za vrlo fino i nano usitnjavanje u farmaceutskoj industriji i industriji proizvodnje pigmenata. Mehanički udarni mlinovi koriste se za usitnjavanje srednjih veličina čestica u rasponu od 20 mikrometara pa do nekoliko milimetara. Strujni mlinovi se uglavnom koriste za fino usitnjavanje do nekoliko mikrometara. Ulazni materijal se često mora usitniti do određene veličine nekom drugom tehnikom. Strujni mlinovi često se koriste upravo u farmaceutskoj industriji.

Prilikom odabira tehnologije usitnjavanja uzima se u obzir⁶⁰:

- ulazna i ciljana raspodjela veličine čestica,
- čvrstoća, tvrdoća i lomljivost materijala,
- kohezivnost čestica,
- temperaturna osjetljivost,
- toksičnost materijala i
- potencijalna eksplozivnost.

2.3. Usitnjavanje aktivnih farmaceutskih tvari

Sve veća potreba za farmaceutskim proizvodima direktno utječe na potražnju fino usitnjenih aktivnih tvari točno specificirane raspodjele veličina čestica². Injekcijske suspenzije, suhi inhalacijski prahovi i netopljive aktivne tvari zahtijevaju prahove u vrlo uskom rasponu veličina čestica. Većom kontrolom i užim specifikacijama gotovih proizvoda raste pritisak na proizvođače aktivnih tvari. Traže se aktivne tvari vrlo uskih raspodjela veličina čestica s minimalnim udjelom sitnih i krupnih veličinskih intervala.

Usitnjavanje utječe na aktivnu površinu, optička svojstva, čvrstoću i sl. Usitnjavanje se u farmaceutici najčešće obuhvaća terminima mljevenje i mikroniziranje⁶¹. Mikronizacija je termin kojim se najčešće opisuje usitnjavanje koje rezultira raspodjelom veličina čestica ispod 10 mikrometara, a kada se govori o mljevenju misli se na materijale nešto veće raspodjele veličina čestica.

Fizikalne karakteristike aktivnih farmaceutskih tvari (*Active Pharmaceutical Ingredient, API*) mogu utjecati na njihovu djelotvornost u ljudskom organizmu. Fizikalne karakteristike API-a utječu na razvoj i dizajn konačne formulacije⁶². Utjecaj aktivne tvari na razvoj formulacije ovisi i o samom udjelu aktivne tvari u formulaciji, što je veći udio to je utjecaj na razvoj veći. Neke karakteristike nije lako mijenjati, ali veličina čestica i aktivna površina mogu se relativno lako podesiti. U većini slučajeva potrebno je smanjiti veličinu čestica što se postiže mljevenjem. Da bi se postiglo željeno svojstvo uobičajena veličina čestica u farmaceutskoj industriji kreće se u rasponu od ispod mikrometra do nekoliko desetaka mikrona⁶¹.

Oslobađanje aktivne tvari nije samo direktno proporcionalno topljivosti već je i direktno proporcionalno ukupnoj površini čestica. Sama topljivost aktivne tvari je termodinamičko svojstvo materijala povezano s unutrašnjom kristalnom strukturom materijala, dok je brzina oslobađanja povezana s veličinom čestica i njihovom specifičnom površinom. Samo mljevenje, uz direktan utjecaj na raspodjelu veličina čestica i specifičnu površinu, može utjecati na kristaliničnost aktivne tvari pri čemu najčešće dolazi do djelomične amorfizacije API-a. Poznato je da su amorfi kemijski i fizikalno nestabilniji te mogu uzrokovati probleme u razvoju dozirnog oblika. Smanjenje veličine čestica najčešće se koristi da bi se ubrzalo oslobađanje i/ili povećala biodostupnost aktivne tvari u organizmu^{63,64,65,66,67,68}.

Točno određena veličina čestica API-a omogućuje dolazak aktivne tvari na željeno mjesto (npr. krute aktivne tvari koje se inhaliraju u pluća)⁶⁹. Zato veličina čestica ima važnu ulogu u odabiru formulacije. Važno je da čestice nemaju široku raspodjelu veličina čestica jer bi prilikom transporta i rukovanja moglo doći do segregacije, odnosno razdvajanja u veličini čestica što može narušiti ujednačenost u završnoj formulaciji.

Čestično inženjerstvo je termin koji obuhvaća način dobivanja čestica definirane morfologije, raspodjele veličina čestica i sastava. U najširem smislu i mokra granulacija može ući pod pojam čestičnog inženjerstva jer dolazi do promjene veličina čestica u ujednačene aglomerate^{2,61}.

U užem smislu čestično inženjerstvo je povezano s metodama smanjenja veličine čestica. Primjer tih metoda su mljevenje i homogenizacija, te tehnike formiranja mikro i nano čestica kao što su sušenje raspršivanjem, obrada superkritičnim fluidima i precipitacija. U novije vrijeme čestično inženjerstvo uključuje nove tehnike kao smrzavanje raspršivanjem u kriogeničkim tekućinama i samo-formiranje⁶¹.

2.3.1. Čestično inženjerstvo u farmaceutskoj industriji

Potencijalne prednosti čestičnog inženjerstva (engl. *particulate engineering*) u farmaceutskoj industriji očituju se kroz poboljšanje apsorpcije i ujednačenijeg sadržaja lijeka, oblikovanje aktivne tvari za inhalacijsku, intravenoznu ili oftamološku primjenu te postizanje ciljanog doziranja lijeka.

Poboljšanje oralne apsorpcije.

U zadnjih nekoliko desetljeća raste broj slabo topljivih aktivnih tvari pa samim time i čestično inženjerstvo dobiva na važnosti. Smanjenje veličine čestica i smanjenje kristaliničnosti utječe na poboljšanje oralne apsorpcije slabo topljivih aktivnih tvari. Povećanje biodostupnosti povezano sa smanjenjem veličine čestica znači povećanje specifične površine koja je direktno povezana s povećanjem brzine oslobađanja aktivne tvari u organizmu. Navedena ovisnost može se prikazati Noyes-Whitneyom jednadžbom⁷⁰:

$$\frac{dm}{dt} = k \cdot A \cdot (c_s - c) \quad (18)$$

gdje je m masa otopljene tvari, t je vrijeme, k je intrinzička konstanta otapanja, A površina tvari koja se otapa, c_s je koncentracija aktivne tvari u difuzijskom sloju, a c je koncentracija aktivne tvari u otopini.

Biodostupnost lijeka definira se kao brzina i koncentracija otopljene aktivne tvari koja je dostupna na ciljanom mjestu primjene⁷¹. Biofarmaceutski sustav klasifikacije lijekova (*Biopharmaceutics Classification System*, BCS), temeljen je na topljivosti aktive tvari, njezinoj permeabilnosti i *in vitro* brzini otapanja iz ljekovitog oblika. Predložena klasifikacija ne zasniva se na fizičko-kemijskoj topljivosti date tvari definirane kao maksimalna količina

tvari koja se može osloboditi u određenom volumenu otapala, već na farmakološkoj, fiziološkoj ili gastrointestinalnoj topljivosti koja ovisi o terapijskoj dozi primijenjenog lijeka. Podrazumijevajući da se topljivost, kao i propusnost aktivnih tvari može kvalitativno opisati kao *visoka* ili *niska*, formirane su u okviru predloženog sustava klasifikacije četiri skupine (slika 13)⁷².



Slika 13. Biofarmaceutski sustav klasifikacije lijekova

I. skupinu predstavljaju tvari koje pokazuju visoku topljivost i visoku permeabilnost. Ako se radi o dobro oslobađajućoj, visoko permeabilnoj tvari koja se brzo oslobađa iz dozirnog oblika, kao što je slučaj kod konvencionalnih pripravaka s trenutnim oslobađanjem, ne treba očekivati uspostavljanje korelacije. Aktivne tvari iz ove skupine koje pokazuju brzo oslobađanje iz dozirnog oblika, veće od 85 % za manje od 15 min, osiguravaju dovoljnu bioraspoloživost.

II. skupinu čine tvari koje se slabo otapaju (niska topljivost), ali pokazuju visoku propusnost. Ova skupina je zanimljiva jer se u nju svrstava najveći broj aktivnih tvari. Kod ove grupe je brzina otapanja ograničavajući faktor za bioraspoloživost. Kao posljedica toga, prisutna je velika vjerojatnost da se može uspostaviti značajna korelacija između *in vitro* i *in vivo* podataka.

III .skupinu čine tvari koje pokazuju dobru (visoku) topljivost, ali nisku permeabilnost. U ovom slučaju je permeabilnost ograničavajući faktor za apsorpciju lijeka.

IV. skupinu čine tvari koje pokazuju lošu (nisku) topljivost i nisku propusnost. Praktično je mali broj ovakvih tvari koje su namijenjene za peroralnu primjenu, ali raste broj tvari koje su za parenteralnu primjenu^{72,73,74}.

Za permeabilne aktivne tvari poboljšanje brzine oslobađanja može povećati apsorpciju ako nema nekih drugih prepreka u organizmu.

Ujednačenost sadržaja.

U slučaju jako potentnih aktivnih tvari, koncentracija u gotovom obliku je vrlo niska pa je potreban materijal s vrlo sitnim česticama da bi se osigurala zadovoljavajuća ujednačenost sadržaja u dozirnom obliku^{75,76,77}.

Inhalacijska primjena.

Aktivne tvari za inhalacijsku primjenu najčešće se primjenjuju u obliku praha ili aerosola. Da bi tvar dospjela duboko u pluća čestice ne smiju biti velike i/ili preteške jer inače postoji mogućnost taloženja u grlu ili gornjem dijelu pluća gdje neće biti apsorpcije. S druge strane, čestice ne smiju biti presitne i prelagane jer mogu biti izbačene tijekom izdisaja^{78,79}. Čestice za inhalacijsku primjenu obično su oko 5 mikrometara.

Intravenozno doziranje.

Intravenozno doziranje slabo topljivih aktivnih tvari je poseban izazov, zato se prvenstveno preporuča doziranje otopina kako bi se izbjegla pojava embolije ili hipotenzije. Za suspenzije je potrebno dokazati da ne dolazi do agregacije tijekom kontakta formulacije sa krvlju. Doziranje čestica intravenozno u pravilu je moguće ako su čestice sitnije od 5 – 7 mikrometara koliko je veličina najmanjih plućnih kapilara⁸⁰. Neke tehnike mljevenja poput vlažnog mljevenja pod tlakom, mljevenja kuglicama ili tehnike raspršivanja dokazano mogu proizvesti čestice za intravenoznu primjenu, a to je već područje nano veličina^{81,82}.

Ciljano doziranje.

Ciljano doziranje odnosi se na dizajn čestica za ciljanu primjenu u određenom području organizma. Čestice su ciljano dizajnirane za povoljniji utjecaj ili za izbjegavanje obrambenog sustava organizma. Na primjer, čestice u rasponu veličina od 90 – 200 nm imaju puno veću vjerojatnost akumulacije u tumorskim stanicama⁸³.

Oftalmološka primjena.

Oftalmološka primjena je izazovna zbog konstantnog lučenja suza, treptanja i samog osjećaja ugone. Farmakopeja je nekad dozvoljavala čestice čak do 75 mikrometara u oftalmološkim suspenzijama. Međutim, da bi se izbjegla iritacija oka i povećano lučenje suza, današnja preporuka je da čestice budu mikronizirane ispod 10 mikrometara i po mogućnosti da budu što sferičnijeg oblika⁸⁴.

Aktivna tvar određene veličine čestica ponekad se može postići i samim procesom kristalizacije i precipitacije, što je i provedeno u velikom broju slučajeva. Međutim, nije uvijek moguće razviti reproducibilan proces kristalizacije koji se lagano može uvećati u industrijsko mjerilo⁸⁵.

Ključni korak kod usitnjavanja je normalizirati veličinu čestica između pojedinih šarži i svesti je u uže područje da bi se kasnije izbjegli problemi u formulaciji dozirnog oblika.

2.3.2. Osnovni aspekti usitnjavanja farmaceutskih tvari

Proces usitnjavanja može se kategorizirati prema mediju u kojem se odvija kao vlažni ili suhi postupak⁸⁶. Obje kategorije imaju slične mehanizme loma čestica koji uključuju međusobne sudare čestica ili sudare čestica s dijelovima mlina.

Izbor opreme za mljevenje, da bi se zadovoljile vrijednosti veličine čestica ili površina čestica, zahtijeva dobro poznavanje mogućnosti opreme. Izbor opreme ovisi o materijalu koji se melje i zahtjevima koje treba zadovoljiti nakon mljevenja. Jedan od parametara za kvantificiranje opreme za mljevenje je tvrdoća po Mohsovoj ljestvici⁶².

Mljevenje ima i nekoliko nedostataka o kojima svakako treba voditi računa prilikom odabira ciljanje specifikacije za aktivnu tvar prilikom razvoja formulacije. S obzirom da su farmaceutski prahovi polidisperzni nije lako dobiti mljeveni materijal uske raspodjele veličina čestica, vrlo često je potrebno uz usitnjavanje provesti i separaciju^{87,88}.

Usitnjavanjem nije moguće kontrolirati oblik čestica i vrlo je ograničena kontrola raspodjele veličina čestica. Izbor prikladnih radnih uvjeta za postizanje željene raspodjele veličina čestica često je empirijski i u mnogo slučajeva postiže se metodom pokušaja i pogreške. U farmaceutskoj industriji cijena instalacije mlinova je visoka, a i sama cijena rada može biti velika.

Neke farmaceutske tvari nisu pogodne za mljevenje zbog svoje kristalne i/ili temperaturne osjetljivosti te moguće promjene u hidratacijskom stupnju.

U farmaceutskoj industriji se najčešće primjenjuje suho mljevenje, pogotovo u razvoju i proizvodnji aktivnih farmaceutskih tvari. Suhim mljevenjem moguće je vrlo reproducibilno dobiti veličinu čestica od 1 do 30 mikrometara. Uz suho mljevenje mogu se javiti neki procesni problemi, pogotovo u većem proizvodnom mjerilu pri usitnjavanju većih količina materijala, ali to najviše ovisi o svojstvima materijala koji se usitnjava⁸⁹.

Postupno akumuliranje materijala u mlinu može utjecati na kvalitetu materijala i djelotvornost mljevenja. Kod elektrostatski nabijenih materijala mogu nastati elektrostatski aglomerati. Ovi nedostaci čine suho mljevenje praktički nemogućim za neke tvari dok je za druge ova metoda djelotvorna i reproducibilna.

Ako oprema za suho mljevenje ne uključuje internu klasifikaciju ili ako ne postoji odvojeni klasifikator veličine čestica kao dio ciklusa, veličina čestica ulazne struje materijala može utjecati na veličinu čestica na izlazu. Ako kao mehanizam loma čestica prevladava sudar čestica-čestica tada gustoća čestica u mlinu ili brzina doziranja mogu biti važan parametar za reproducibilne rezultate mljevenja⁹⁰.

Konvencionalni pristup ka suhom usitnjavanju u farmaceutskoj industriji temelji se na mehaničkim udarnim i na strujnim mlinovima. Uz strogu kontrolu raspodjele veličina usitnjenih čestica bitno je i očuvanje čistoće materijala, ponovljivost usitnjavanja, mogućnost uvećanja procesa, čišćenja opreme i validacije procesa. Danas se u farmaceutskoj industriji za fino usitnjavanje aktivnih tvari najčešće primjenjuju strujni mlinovi.

Tijekom mikronizacije u strujnim mlinovima dolazi do ubrzavanja čestica i međusobnih sudara ubrzanih čestica ili sudara čestica s dijelovima mlina. U struji fluida čestice se mogu ubrzati do velikih brzina, čak 500 m s^{-1} što je puno više nego u odnosu na mehaničke mlinove gdje je ubrzanje do 150 m s^{-1} . Postoji više tipova strujnih mlinova, a spiralno strujni mlin je jedan od učinkovitijih i izvedbom jednostavnijih za usitnjavanje aktivnih tvari².

2.3.3. Aktivna farmaceutska tvar – dronedaron hidroklorid

Dronedaron pripada skupini lijekova koji se nazivaju antiaritmici i pomažu uspostaviti pravilnog srčanog ritma. Antiaritmici su lijekovi koji se koriste za suzbijanje abnormalnog srčanog ritma, kao što su fibrilacija atrijska, undulacija atrijska, ventrikularna tahikardija i ventrikularna fibrilacija. Čak i kada konverzija u sinusni ritam nije moguća, antiaritmici mogu biti korisni u prevenciji pojave teških ili čak letalnih aritmija. Svi antiaritmici direktno ili

indirektno, mijenjajući provođenje iona kroz staničnu membranu, mijenjaju fizikalne osobine akcijskog potencijala. Podjela antiaritmika prema mehanizmu djelovanja nije jednostavna zbog toga što pojedini antiaritmik može imati, i vrlo često ima, više načina djelovanja. Prema široko prihvaćenoj Vaughan-Williamssovoj podjeli, antiaritmici su razvrstani u skupine prema svom predominantnom mehanizmu djelovanja. Najbolji je primjer amiodaron koji spada u skupinu III (blokatori kalijevih kanala) Vaughan-Williamssove podjele premda djeluje i na adrenergične receptore, kao i na natrijske i kalcijevske kanale. Zbog tog je razloga za liječenje svake aritmije na raspolaganju više antiaritmika. Amiodaron je popularan antiaritmik, ali potencijalna toksičnost povezana s ovim lijekom može uzrokovati nekoliko bolesti kao što su bolesti štitnjače, plućna fibroza te bolesti jetre koje bi mogle biti posljedica zbog prisutnosti visokog sadržaja joda u njemu⁹¹. Dronedaron, kemijski spoj koji sadrži benzofuran, je derivat amiodarona koji je klasificiran kao antiaritmik III skupine⁹². U kliničkim ispitivanjima, utvrđeno je da je dronedaron bolji od amiodarona jer ima kraće vrijeme poluraspada, smanjenu lipofilnost i zanemarivu kardiovaskularnu toksičnost. Poluvrijeme uklanjanja ($t_{1/2}$) dronedarona je puno kraće (13 – 19 h) za razliku od amiodarona gdje ono iznosi nekoliko tjedana. Također je dokazano da je sasvim siguran i učinkovit lijek u kontroli sinusnog ritma i smanjenju ventrikularne proaritmije^{93,94,95,96}.

2.4. Strujni mlinovi

Razvoj strujnih mlinova započinje krajem 19. stoljeća. U prvotnim se verzijama materijal usitnjava ubrzavanjem u struji fluida i sudarom sa čvrstom stjenkom⁹⁷. Problem kontaminacije materijala trošenjem stjenke dovodi do razvoja drugih tipova strujnih mlinova⁹⁸.

Ovi se mlinovi vrlo često primjenju u farmaceutskoj industriji zbog vrlo učinkovitog usitnjavanja čestica veličine od 20 do 100 mikrometara pa sve do ispod 10 mikrometara. Strujni mlinovi se uspješno primjenjuju pri usitnjavanju mnogih aktivnih tvari¹. Koriste kinetičku energiju plina (najčešće zraka) za ubrzavanje čestica koje se zatim međusobnim sudarima usitnjavaju.

Neke od prednosti strujnih mlinova:

- Proizvod mljevenja su vrlo sitne čestice (ispod 40 mikrometara).
- Postiže se dobra kontrola raspodjele veličina čestica internom klasifikacijom.
- Primjenjivi su za materijale širokog raspona tvrdoće.
- Lom uslijed sudara čestica-čestica daje vrlo malu kontaminaciju proizvoda.
- Mehanički su vrlo jednostavni s vrlo malo (ili bez) pokretnih dijelova.

2.4.1. Tipovi strujnih mlinova⁹⁹

Strujni udarni mlin. Najstariji tip strujnog mlina kojeg 1882. uvodi Goessling⁹⁹. Čestice se ubrzavaju strujanjem fluida i udaraju u fiksnu metu. Danas se više ne primjenjuje u industrijskoj proizvodnji prvenstveno zbog malog kapaciteta i iznimnog trošenja i kontaminacije materijalom mete. Kasnije su razvijene modernije inačice koje uglavnom služe za ispitivanje loma materijala⁹⁹.

Protustrujni mlin. Tip mlina kojeg uvodi Willoughby 1917. kao rješenje problema udara u metu i kontaminacije produkta. Materijal koji se melje ulazi u komoru za mljevenje u struji fluida na dva međusobno suprotna mjesta. Materijal se usitnjava međusobnim sudarom čestica. Problem je mali kapacitet mljevenja te vjerojatnost sudara koja je vrlo niska pri maloj koncentraciji materijala⁹⁹.

Ovalni strujni mlin. Komora za mljevenje je ovalnog (elipsastog) oblika i postavljena je vertikalno. Mlin ima nekoliko ulaza fluida koji se nalaze na dnu komore. Ovakav tip mlina 1941. godine uvodi kompanija Jet-O-Mizer. Ovalni mlinovi u pravilu imaju veći kapacitet od spiralno strujnih mlinova i imaju veliki proizvodni kapacitet⁹⁹.

Protustrujni zračni mlin s fluidiziranim slojem. Nasuprotno postavljene mlaznice upuhuju fluid i uzrokuju sudare čestica u fluidiziranom sloju. Visoka je koncentracija čestica u komori za mljevenje, a kako kroz mlaznice nastupaju samo fluidi puno su manje podložne trošenju. Ulaz materijala je na vrhu pomoću pužnog dozatora. Čestice definirane veličine odvajaju se internom klasifikacijom na vrhu komore. Brzina vrtnje internog klasifikatora definira veličinu čestica izlaza¹⁰⁰¹⁰¹.

Spiralno strujni mlin. Spiralno strujni ili tangencijalni zračni mlin uvodi kompanija Micronizer 1934. godine. Materijal u struji fluida ulazi preko Venturijeve cijevi u komoru za mljevenje tanjurastog oblika. Čestice se kružno ubrzavaju i međusobno sudaraju, a samljevane čestice iz sredine komore odnosi vrtlog. Ovaj tip mlina vrlo dobro je prihvaćen u farmaceutskoj industriji zbog svoje jednostavnosti i lakoće čišćenja. Spiralno strujni mlin omogućuje fino i ultrafino usitnjavanje materijala koju su po Mohsovoj skali čvrstoće do vrijednosti 3,5, što aktivne farmaceutske tvari uglavnom i jesu³.

2.4.2. Spiralno strujni mlin

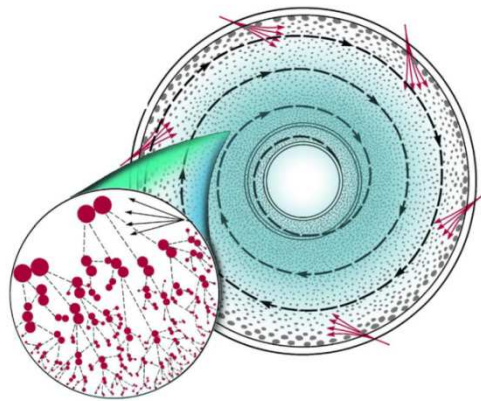
Prednosti spiralno strujnog mlina su sljedeće:

- vrlo jednostavnog su dizajna i jednostavni za korištenje,
- mogućnost dobivanja vrlo finih čestica uske raspodjele veličina,
- nema generiranja temperature tijekom mljevenja zbog velikog protoka fluida,
- vrlo mala kontaminacija zbog trošenja dijelova mlina (nema pokretnih dijelova),
- nema sita već se provodi interna klasifikacija čestica u vrtlogu,
- veliki proizvodni kapacitet,
- lagano čišćenje, mogućnost sterilizacije dijelova i
- moguć rad u zatvorenom krugu.

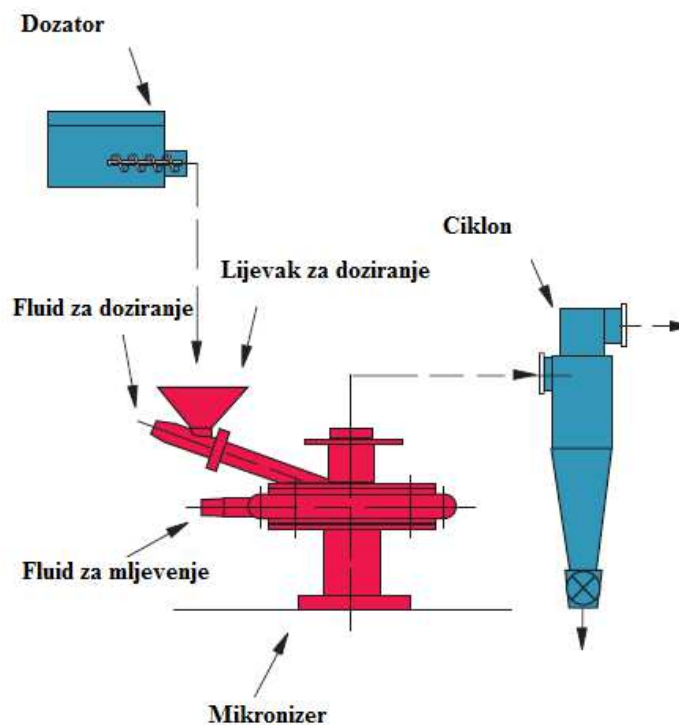
Mlin se sastoji od cilindrične komore za mljevenje s nekoliko mlaznica tangencijalno raspoređenih uz rub komore (slika 14). Sustav za doziranje materijala sastoji se od ulaznog lijevka koji je preko Venturijeve cijevi spojen s komorom za mljevenje. Podtlak strujanja radnog fluida kroz Venturijevu cijev omogućuje doziranje materijala u komoru za mljevenje (slika 15). Na materijal u komori za mljevenje djeluju dvije suprotne sile koje određuju usitnjavanje materijala¹⁰².

Tangencijalno postavljenje mlaznice izazivaju vrtložno gibanje materijala u komori, centrifugalna sila koja djeluje na čestice ovisi o njihovoj masi. Što su čestice veće mase

djelovanje centrifugalne sile je izraženije i takve čestice se vrte uz rub komore gdje im je i veća obodna brzina, a samim je time veća i energija sudara. Druga sila koja djeluje na čestice u komori je centripetalna sila u vrtlogu koja vuče čestice prema središtu komore. Smanjenjem veličine, a time i mase čestica počinje prevladavati centripetalna sila vrtloga te usitnjene čestice vrtlogom izlaze kroz središte mlina u prihvatni spremnik^{103,104}.



Slika 14. Princip usitnjavanja u spiralno strujnom mlinu



Slika 15. Prikaz spiralno strujnog mlina¹⁰⁵

Nekoliko fizičkih i procesnih faktora utječe na karakteristike usitnjenog materijala. Ulazna veličina čestica je jedan od faktora. Za svaku dimenziju mlina postoji ograničenje u veličini čestica ulaznog materijala što pak ovisi o dimenzijama dozirnog sustava. Zbog toga je ponekad prije mikronizacije na strujnom mlinu potrebno pripremiti materijal na nekom drugom tipu mlina. Uz ulaznu veličinu materijala bitni faktori za spiralno strujno mljevenje su tlak usitnjavanja, tlak doziranja, brzina doziranja (maseni protok), broj i oblik mlaznica, kut postavljanja i promjer mlaznica, promjer i oblik komore, tip radnog fluida, visina klasifikatora, način pražnjenja, snaga ventilatora itd. Većina se parametara tijekom rada može podesiti, međutim, nakon inicijalnog podešavanja uređaja kasnije je moguće mijenjati samo brzinu doziranja te tlakove mljevenja i doziranja. Uređaji koji se koriste u farmaceutskoj industriji variraju u veličini od vrlo malih laboratorijskih s promjerom komore od 2 mm, do velikih industrijskih s promjerom komore od 500 mm.

2.5. Predviđanja u procesu usitnjavanja

2.5.1. Plan pokusa

Prije same provedbe eksperimenta važno je definirati glavnu svrhu i ciljeve provedbe pokusa.

Uobičajeno je da se pokus provodi zbog potrebe da se:

- odredi glavni uzrok promjena u mjernom odzivu,
- odrede uvjeti pri kojima dolazi do maksimalnog i minimalnog odziva,
- usporede odzivi nastali promjenom kontrolnih varijabli ili
- dobije matematički model kojim bi se predvidjeli budući odzivi.

Zbog toga je važno prije provedbe pokusa napraviti plan provedbe pokusa. Učinkovitije je promatrati sve moguće uzroke varijacije nego promatrati jedan po jedan faktor. Obično je potrebno manje pokusa i dobije se više informacija o ispitivanom sustavu. Istodobno promatranje više varijabli je poznato kao faktorski plan¹⁰⁶.

Plan pokusa (*Design of experiments*, DOE) je metodologija primjene statistike u procesu izvođenja eksperimenata. Statističke tehnike koriste se za razvijanje matematičkih modela kojima će se predvidjeti način utjecaja promjenjivih ulaznih na promjenjive izlazne odzive. DOE je planirani pristup za određivanje uzročno posljedičnih odnosa. Veliki broj pokusa provodi se pri istraživanju, razvoju i optimiranju sustava. Pokus može biti fizikalni, psihološki/imaginarni, ili baziran na modelu. Može se izvesti izravno na subjektu ili na modelu. Pokus se može napraviti na apstraktnom matematičkom modelu. Kada model dovoljno precizno opisuje subjekt, pokus na subjektu uobičajeno se može zamijeniti i izvršiti pokusom samo na modelu (matematičkom). Pokus je srž i temelj znanosti, zbog kompleksnosti problema s kojima se znanost suočava. Slijedom toga nameće se pitanje učinkovitosti pri upotrebi pokusa i primjena statističkih metoda ili razvoj plana pokusa (DOE).

Temeljne odrednice:

- smanjenje/minimiziranje ukupnog broja pokušaja,
- usporedno mijenjanje svih faktora koji opisuju eksperimentatorovu aktivnost i
- izbor jasne strategije koja omogućuje pouzdana rješenja koja se mogu prikupiti nakon svake serije eksperimenata.

Ekperimentalni rad obuhvaća i koristi se u:

- fizikalnim i kemijskim istraživanjima zbog uspostavljanja konstanti i određivanja svojstava elemenata, kemijskih spojeva i materijala,
- rutinskoj analizi sirovina, međuprodukata i konačnih produkata,
- laboratorijskim istraživanjima zbog projektiranja i razvoja tehnoloških procesa,
- optimiranju tehnoloških postupaka u laboratoriju, pilot postrojenju i projektiranim postrojenjima,
- optimiranju smjese ili njezinih svojstava,
- odabiru faktora/varijabli po važnosti njihovog djelovanja na istraživani sustav,
- procjeni i određivanju konstanti teoretskog modela, itd.

Učinkovitost eksperimentalnog istraživanja određuje se stupnjem preciznosti i potpunosti podataka i informacija o sustavu koji se testira. Ovaj stupanj proizlazi iz primjene metodološkog pristupa eksperimentima i načinu na koji su analizirani dobiveni eksperimentalni podaci. Važno je razmotriti način na koji su eksperimentalni podaci prikupljeni, jer to znatno utječe na izbor pravilne tehnike za analizu podataka. Također je važno naglasiti da osoba koja provodi analizu podataka mora biti svjesna sljedećeg:

- što je cilj istraživanja,
- što se smatra važnim otkrićem u tom istraživanju,
- na koji način će se dobiti eksperimentalni podaci i koji čimbenici/varijable utječu na krajnji rezultat, odnosno odgovor sustava.

Ukoliko je eksperiment adekvatno osmišljen i planiran tada će dobiveni podaci za određeni problem biti najučinkovitije prikupljeni. Metodološki pristup (ED) je slijed koraka koji omogućuju da dobiveni eksperimentalni rezultati nesumnjivo dovode do pravovaljanih statističkih odnosa. Prije nego se odabere pristup, mora se dati odgovor na sljedeća pitanja:

- kako izmjeriti odgovor sustava i utjecaj pojedine varijable/faktora na sustav,
- koliko će ukupno varijabli/faktora utjecati na odgovor,
- koliko će se varijabli razmatrati istovremeno,
- koliko će puta biti potrebno ponoviti eksperiment ili paralelnih proba,
- koji tip analize podataka će se koristiti (regresijska analiza, ANOVA, itd.) i
- koji nivo odstupanja će se smatrati značajnim.

Svrha statističkog planiranja pokusa (eksperimenta) je prikupljanje maksimalnog broja značajnih podataka u najkraćem vremenu i s minimalnom potrošnjom resursa. Također je

važno da plan pokusa bude što jednostavniji i u skladu s potrebnim rješenjem nametnutog problema¹⁰⁷.

Faktorski plan pokusa

Faktorski planovi primjenjuju se za eksperimente koji uključuju više zavisnih varijabli tj. faktora, a potrebno je ispitati ukupni utjecaj faktora na zavisnu varijablu. U slučaju k faktora od kojih svaki prima samo dvije različite vrijednosti, često se primjenjuje potpuni plan kojim se zavisna varijabla ispituje u svakoj od kombinacija vrijednosti faktora.

Prednosti faktorskih planova su u tome što omogućuju:

- utvrđivanje zakonitosti fenomena u cijelom eksperimentalnom području, ispitivanjem faktora na $p = 1, 2, \dots, m$ razina,
- simultano ispitivanje neograničenog broja faktora i
- određivanje veličine međusobnog djelovanje, tj. interakcije faktora.

Najjednostavnija, ali i najviše obrađivana vrsta faktorskih planova je 2^k , odnosno klasa s k faktora na dvije razine.

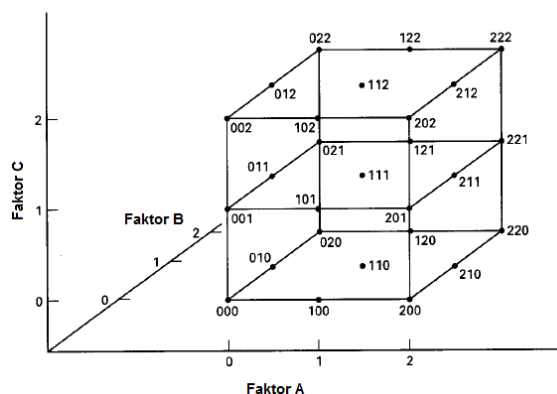
Broj vrijednosti koji se daje faktoru određuje razinu pokusa:

$$S = p^k \quad (19)$$

gdje je S broj pokusa, p je broj razine faktora, a k broj faktora.

Kada se provodi faktorski plan, podrazumijeva se da se provode eksperimenti sa svim mogućim kombinacijama pretpostavljenih faktora i njihovih razina za svako pojedino ispitivanje ili za ponovljena ispitivanja unutar eksperimenta. Varira li se faktor A na a razina i faktor B na b razina, svako ponavljanje pokusa (S) sadrži $a \cdot b$ različitih kombinacija ispitivanja.

Utjecaj se faktora definira kao promjena izmjerenih vrijednosti do koje dolazi uslijed promjene razine faktora, a naziva se glavni utjecaj jer se odnosi na primarni faktor. Glavni utjecaj pojedinog faktora u faktorskom planu na dvije razine, prikazuje se kao razlika između srednje vrijednosti izmjerenih veličina na nižoj razini (“–“ ili “–1”) i srednje vrijednosti izmjerenih veličina na višoj razini (“+” ili “+1”) odgovarajućeg faktora. Osim utjecaja primarnih faktora, moguća je i pojava tzv. međudjelovanja faktora što znači da utjecaj jednog faktora ovisi o odabranoj razini drugog faktora¹⁰⁷.



Slika 16. Faktorski plan na tri razine s tri varijable

Faktorski plan 3^k promatra svaki faktor k na tri razine. Kada se radi o kvantitativnim faktorima oni se izražavaju kao niski (0), srednji (1) i visoki (2) (slika 16). Faktorski plan na tri razine koristi se da bi se uočile eventualne zakrivljenosti funkcije odziva. Dodavanje treće razine omogućuje modeliranje odziva u obliku kvadratne funkcije.

2.5.2. Modeliranje

Matematički modeli nalaze sve veću primjenu u praksi prilikom uvećanja procesa. Za razvoj modela potrebno je imati uvid u kinetiku loma materijala. Bitno je znati kojim se sve silama čestice podvrgavaju u komori za mljevenje.

Postoji nekoliko teoretskih pristupa za opis strujnih mlinova od kojih je najznačajnija takozvana parametrizacija, zatim populacijske bilance, a u upotrebi je i dimenzijska analiza.

Prvi pristup odnosi se na korelacije bazirane na parametrizaciji radnih uvjeta i specifičnoj energiji mljevenja. Koristan parametar radnih uvjeta je omjer usitnjavanja koji je definiran kao omjer specifične površine ulaza i specifične površine izlaza^{108,109}.

Drugi pristup su populacijske bilance kojima se može izračunati nastala raspodjela veličina čestica u pojedinim zonama mlina.

Dimenzijskom analizom povezuju se u bezdimenzijski odnos izlazne varijable sa svojstvima materijala i karakteristikama mlina.

2.5.3. Parametrizacija

Glavni parametri mljevenja su dijele se na one vezane uz geometriju mlina, a to su promjer komore za mljevenje, broj i nagib mlaznica; te procesne parametre kao što su brzina doziranja, tlak usitnjavanja, tlak injektora.

Promjer komore za mljevenje određuje kapacitet mlina. Odnos kapaciteta i promjera komore za mljevenje dan je izrazom (20)^{108,110}.

$$\dot{M}_S \propto D^{2,8 \pm 0,2} \quad (20)$$

Gdje je \dot{M}_S maseni protok doziranog materijala, a D promjer komore za mljevenje.

Bitan parametar pri strujnom usitnjavanju je sam tlak usitnjavanja koji određuje maseni protok fluida. Pod pretpostavkom da su mlaznice izotropne, prema Barre de Saint Venantovoj jednadžbi, inicijalni tlak i tlak na otvoru mlaznice povezani su izrazom (21):

$$\frac{p}{p_t} = \left(1 + \frac{k-1}{2} M_t^2 \right)^{\frac{k}{k-1}} \quad (21)$$

gdje je p početni tlak usitnjavanja, p_t je tlak na rubu mlaznice, k je omjer specifičnih toplina fluida, a M_t je Machov broj.

Iz jednadžbe (22) moguće je definirati minimalan kritični tlak (P_c) potreban za postizanje brzine zvuka na otvoru mlaznice.

$$\frac{p_c}{p_t} = \left(\frac{k+1}{2} \right)^{\frac{k}{k-1}} \quad (22)$$

Iznad kritične vrijednosti tlaka protok se može izraziti jednadžbom (23), a on je direktno proporcionalan tlaku mljevenja, površini presjeka mlaznice (A) i molarnoj masi (M_w) fluida za mljevenje:

$$M_G = pA \sqrt{\frac{M_w k}{RT} \left(\frac{2}{k+1} \right)^{\frac{k+1}{k-1}}} \quad (23)$$

R je opća plinska konstanta, T je temperatura fluida.

Snaga mljevenja se može izraziti kao kinetička energija fluida ($\dot{E}_{kin.}$) (24)^{111,112,113}

$$\dot{E}_{kin.} = \frac{1}{2} \dot{M}_G v^2 \quad (24)$$

gdje je \dot{M}_G maseni protok fluida, a v je brzina strujanja fluida.

Specifična energija mljevenja ($E_{sp.}$) u strujnom mlinu definira se kao omjer kinetičke energije fluida i masenog protoka materijala (25)¹¹⁴.

$$E_{sp.} = \frac{\dot{E}_{kin.}}{\dot{M}_S} \quad (25)$$

Izraz omogućuje usporedbu različitih mlinova ili usporedbu različitih radnih uvjeta na istom uređaju.

Specifična je površina (S_{0p}) usitnjenog materijala eksponencijalna funkcija specifične energije površine (26).

$$S_{0p} \propto E_{sp}^x \quad (26)$$

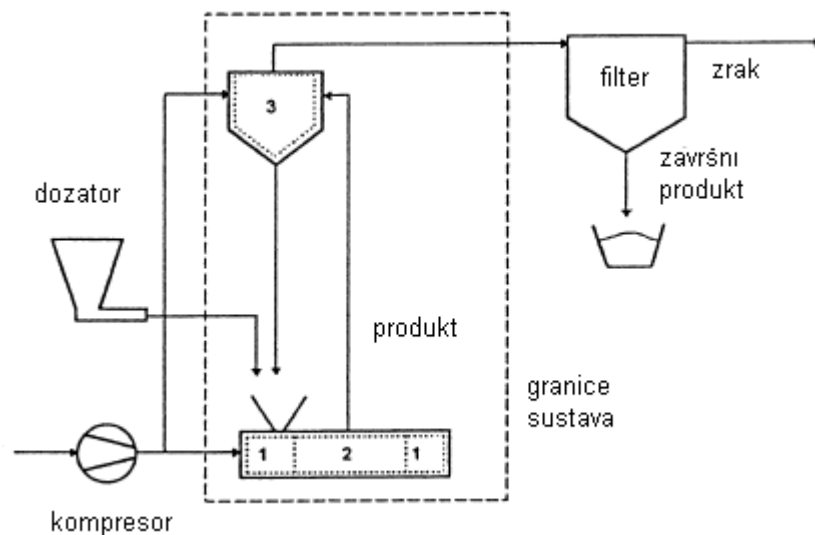
Eksperimentalni podaci pokazuju da u određenim uvjetima i za određeni tip mlina postoji optimalna brzina doziranja iznad koje se dobiva grublja raspodjela veličina čestica.

2.5.4. Populacijska bilanca

Modeliranje procesa usitnjavanja često se u praksi temelji na poznavanju dviju funkcija, specifične brzine loma i funkcije raspodjele produkata loma. Korištenjem matematičkih metoda za rješavanje običnih diferencijalnih jednadžbi dolazi se do izraza kojima se predviđa raspodjela veličina čestica nakon nekog vremena usitnjavanja.

Vjerojatnost da čestica bude odabrana za lom i da se slomi u danom vremenu zadržavanja izražava se funkcijom selekcije (S_j). Svaki tip materijala i veličina čestica imaju svoje optimalno vrijeme zadržavanja da bi se postigla najveća vjerojatnost loma. Predugo ili prekratko vrijeme zadržavanja rezultira nedjelotvornim sudarima, a rezultat je manje djelotvorno usitnjavanje. $b_{i,j}$ je funkcija loma koja opisuje kako se čestica iz j intervala veličina usitnjavanjem raspodjeljuje u intervale manjih veličina čestica (i). Predstavlja udio čestica koji iz j intervala veličina dopijeva lomom u i interval veličina.

Na slici 16 prikazana je shema spiralno strujnog mlina. U ovom mlinu postoje dvije glavne pojave: usitnjavanje i prijenos/transport čestica. Te su dvije pojave međusobno ovisne. Vrijeme zadržavanja čestica u komori za mljevenje i intenzitet sudara određuju učinkovitost mlina. Interna klasifikacija ovisi o stabilnosti spiralnog vrtloga, a stabilnost je povezana s vremenom zadržavanja u komori za mljevenje.



Slika 17. Shema spiralno strujnog mlina¹⁰⁸

Djelotvornost strujnog mlina može se opisati populacijskim bilancama računajući nastanak raspodjele veličina čestica u pojedinim zonama.

Bilanca tvari po veličinskom intervalu i sadrži funkciju loma i prijenosa. Za svaki vremenski korak rješavaju se populacijske bilance te za svaku zonu daju informaciju o zadržavanju, toku i raspodjeli veličina čestica.

Populacijska bilanca za zonu 1 (vanjska zona komore za mljevenje):

$$m_{1,i}(t + \Delta t) = m_{1,i}(t) + m_{2,i}(t) P_{21,i} \Delta t + \sum_{j=1}^{i-1} b_{i,j} S_j m_{1,j}(t) \Delta t - m_{1,i}(t) P_{12,i} \Delta t - S_i m_{1,i}(t) \Delta t \quad (27)$$

gdje je $m_{1,i}$ masa čestica veličine i u zoni 1, $m_{2,i}$ je masa čestica veličine i u zoni 2.

Prijenos čestica u komori za mljevenje opisan je S-funkcijom ($P_{12,i}$) koja govori o vjerojatnosti da će čestica veličine x biti odvojena iz mlina^{58,108}.

2.5.5. Dimenzijska analiza

Općenito o dimenzijskoj analizi. Dimenzijska analiza je metoda dobivanja bezdimenzijskih odnosa koji potpuno karakteriziraju proces. Temelji se na činjenici da matematička formulacija kemijskog ili fizikalnog tehnološkog problema vrijedi samo ukoliko je dimenzijski homogena, odnosno ako vrijedi u bilo kojem sustavu dimenzija. Analiza se može

primijeniti čak i ako jednadžbe koje određuju proces nisu poznate. Prema teoriji modela, dva procesa mogu se smatrati potpuno slična ako se odvijaju u geometrijski sličnom procesu i ako svi bezdimenzijski odnosi, potrebni za opis procesa, imaju istu numeričku vrijednost¹¹⁵.

Dimenzijska analiza provodi se tako da se proces opiše pomoću svih potrebnih bezdimenzijskih odnosa, a njihova se vrijednost nastoji uskladiti u različitim mjerilima.

Osnovni pojmovi vezani uz dimenzijsku analizu.

Dimenzija: kvalitativni opis percepcije fizikalnog entiteta ili prirodne pojave, npr. duljina (L), masa (M), Vrijeme (T).

Fizikalna veličina: za razliku od dimenzije, predstavlja kvantitativni opis i jednaka je umnošku brojčane vrijednosti i mjerne jedinice.

Primarne i sekundarne veličine: osnovne ili primarne veličine se zasnivaju na standardima i kvantificiraju se usporedbom s njima. Izvedene ili sekundarne veličine izvode se iz osnovnih veličina na temelju fizikalnih zakona. Mjerne jedinice sekundarnih veličina moraju odgovarati mjernim jedinicama primarnih veličina iz kojih su sekundarne izvedene.

Dimenzijski sustav: sastoji se od svih primarnih i sekundarnih veličina i odgovarajućih mjernih jedinica. Trenutno važeći SI sustav (*Système International d'unités*) bazira se na sedam osnovnih veličina.

Cilj je dimenzijske analize provjeriti može li se fizikalni sadržaj koji se proučava formulirati dimenzijski homogeno.

Prema Π (pi)-teoremu, svaka fizikalna ovisnost između n fizikalnih veličina može se reducirati na ovisnost između $m = n - r$ međusobno nezavisnih bezdimenzijskih grupa, gdje je r red matrice sačinjene od promatranih varijabli (zavisna i nezavisne) i jednak je broju osnovnih dimenzija koje opisuju te varijable. Bezdimenzijske veličine, prema ovom teoremu, označavaju se slovom Π (pi)¹¹⁵.

Potrebna su više od dva bezdimenzijska broja kako bi se opisao fizikalno tehnološki problem. Do njih se dolazi rješavanjem sustava linearnih jednadžbi raznim metodama, od kojih je najjednostavnija metoda transformacije matrice¹¹⁵.

Primjeni li se dimenzijska analiza na usitnjavanje, prvo je potrebno definirati varijable. Kao cilj mljevenja može se uzeti x_{90} , kvantila koja označava da je 90 % čestica u sustavu manje od veličine x .

Kao svojstvo mlina uzima se promjer komore za mljevenje D . Svojstva materijala određena su gustoćom čestica, ρ_d , energijom po jediničnoj površini, β , i vlačnom čvrstoćom, σ . Kao procesni parametar uključuje se energija po specifičnoj površini E_{sp} .

$$\{x_{90}; D; \rho_d; \beta, \sigma, E_{sp}\}$$

Dobiveni slijed postavi se u matični zapis:

	ρ_d	D	β	E_{sp}	σ	x_{90}
M	1	0	1	0	1	0
L	-3	1	0	2	-1	1
T	0	0	-2	-2	-2	0
	temeljna matrica			rezidualna matrica		

Transformacijom gornje matrice dobiva se jedinična i rezidualna matrica:

	ρ_d	D	β	E_{sp}	σ	x_{90}
M+T/2	1	0	0	-1	0	0
3M+L+3T/2	0	1	0	-1	-1	1
Z3=-T/2	0	0	1	1	1	0
	jedinična matrica			rezidualna matrica		

Matricom se dobivaju bezdimenzijske veličine:

$$\Pi_1 \equiv E_{sp} \cdot \frac{\rho_d D}{\beta}, \quad \Pi_2 \equiv \frac{\sigma D}{\beta}, \quad \Pi_3 \equiv \frac{x_{90}}{D} \quad (28)$$

2.5.6. Uvećanje procesa usitnjavanja (*scale-up*)

Scale-up se generalno definira kao postupak uvećanja procesa u kojem se primjenjuju isti postupci u različitim procesnim volumenima. Procesi prijenosa tvari, topline i količine gibanja ovise o veličini i volumenu procesne opreme te se mogu bitno drugačije odvijati ovisno o tome da li se radi o laboratorijskom, pilotnom ili industrijskom mjerilu.

U postupku prenošenja procesa iz istraživanja i razvoja u proizvodno postrojenje, često je ključno provesti proces u srednjem mjerilu. To se provodi u pilotnim postrojenjima. Postupak mora biti reprezentativan i u potpunosti simulirati postupak u proizvodnom postrojenju. Međutim, taj međukorak ne garantira da će uvećanje proći bez problema. Vrlo često se događa da i dobro definiran postupak daje zadovoljavajuće rezultate u laboratoriju i u pilotnom postrojenju, ali ne i u proizvodnom postrojenju¹¹⁶.

Racionalan pristup uvećanju koristi se već duže vrijeme u fizici i sličnim znanostima uključujući i kemijsko inženjerstvo i dinamiku fluida. Pri uvećanju procesa koriste se principi sličnosti, dimenzijska analiza i modeliranje.

Za dva fizikalno slična sustava može se iz poznavanja jednog predvidjeti ponašanje drugog. U kemijskom inženjerstvu postoje četiri glavne sličnosti: geometrijska, mehanička, toplinska i kemijska odnosno koncentracijska¹¹⁷.

3. METODIKA

3.1. Svrha istraživanja

Svrha predloženog istraživanja je razvoj modela koji će omogućiti predviđanje raspodjele veličina čestica mikroniziranog dronedaron hidroklorida. Svrha istraživanja je bolje razumijevanje procesa usitnjavanja aktivnih farmaceutskih tvari, poboljšanje postojećih i razvoj novih procedura i postupaka kao doprinos rješavanu problema usitnjavanja u farmaceutskoj industriji.

3.2. Dronedaron hidroklorid

Dronedaron je relativno noviji lijek koji je indiciran za održavanje sinusnog ritma nakon uspješne kardioverzije u odraslih, klinički stabilnih bolesnika koji imaju paroksizmalnu ili perzistentnu fibrilaciju atrijsku kako bi se smanjile mogućnosti za hospitalizaciju. Američka agencija za hranu i lijekove (*Food and Drug Administration, FDA*) odobrila ga je 2009. godine za kliničku upotrebu⁴.



Slika 18. MULTAQ – filmom obložene tablete dronedaron hidroklorida

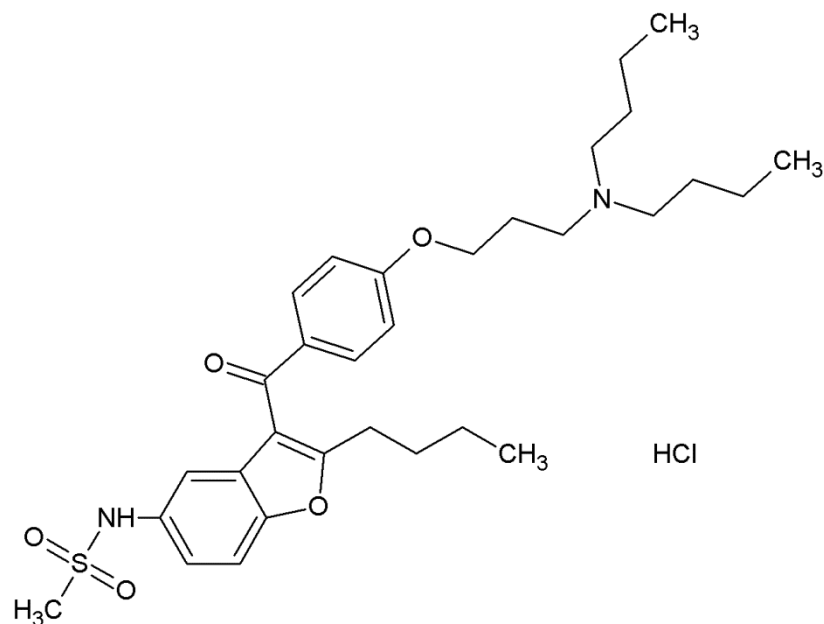
Lijek je na tržište plasirala francuska kompanija Sanofi Aventis u obliku filmom obloženih oralnih tableta pod trgovačkim imenom Multaq. Lijek je odobren u Hrvatskoj centraliziranim postupkom davanja odobrenja za stavljanje u promet lijeka za sve zemlje članice Europske unije temeljem stručne ocjene Europske agencije za lijekove (EMA)¹¹⁸.

Dronedaron se dobro apsorbira nakon oralnog doziranja gdje apsorpcija iznosi oko 70 – 94 % što se značajno povećava u prisutnosti hrane. Bioraspoloživost u odsutnosti hrane je niska (oko 4 %), a to je uglavnom zbog prolaska prvog predsystematskog metabolizma. Prisutnost masnih jela povećava bioraspoloživost dronedarona za gotovo 15 %, zbog toga se preporučuje

uzimanje s takvom hranom. Kada se dronedaron primjenjuje u dozi od 400 mg dva puta tjedno, pokazuje omjer akumulacije od 2,6 do 4,5. Maksimalna koncentracija u stabilnom stanju iznosi 84 – 167 ng mL⁻¹.¹¹⁹

Strukturna formula dronedaron hidroklorida prikazana je na slici 19.

Njegov kemijski naziv je N-(2-butil-3-(4-(3-(dibutilamino)propoksi)benzoil)benzofuran-5-il)metan sulfonamid hidroklorid, a molekulska formula je C₃₁H₄₅ClN₂O₅S. Dronedaron hidroklorid molekulske je mase 593,22 g mol⁻¹.



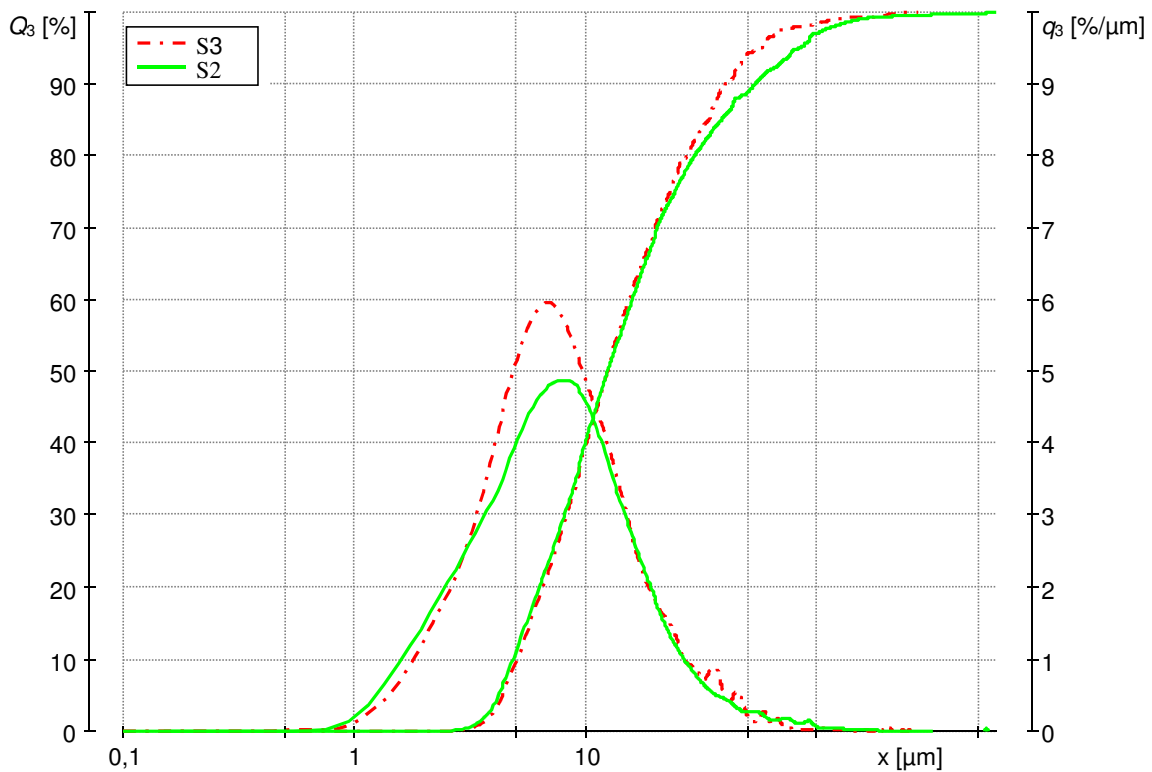
Slika 19. Strukturna formula dronedaron hidroklorida

To je fini bijeli prašak, praktički netopljiv u vodi, dobro je topljiv u metilen-kloridu i metanolu, a topljiv u etanolu. Dronedaron je heterociklički spoj koji sadrži benzofuran i strukturno je sličan amiodaronu, ali uz male strukturne promjene gdje je jodna skupina zamijenjena s metan-sulfonilnom skupinom. Svrha zamjene jodne skupine je smanjenje rizika od oštećenja organa uzrokovanih terapijom amiodaronom. Zamjenom jodne s metan-sulfonilnom skupinom smanjuje se lipofilnost i tako se smanjuje rizik od neurotoksičnosti^{120,121,122,123,124}.

Dronedaron hidroklorid je u prirodi kristalan s temperaturom tališta od 141 – 143 °C i gustoće 1,143 g cm⁻³. Također se čini da pokazuje aktivnost u svakoj od 4 Vaughan-Williamsove antiaritmičke klase^{125,126,127}.

Dronedaron hidroklorid korišten tijekom izrade doktorske disertacije proizveden je u tvrtki Pliva Hrvatska, TAPI Istraživanje i razvoj. Za provedbu eksperimentalnog dijela korištene su

dvije različite šarže dronedaron hidroklorida. Inicijalna raspodjela veličina čestica prikazana je na slici 19 dok su parametri raspodjele veličina čestica ulaznih šarži prikazani u tablici 2.

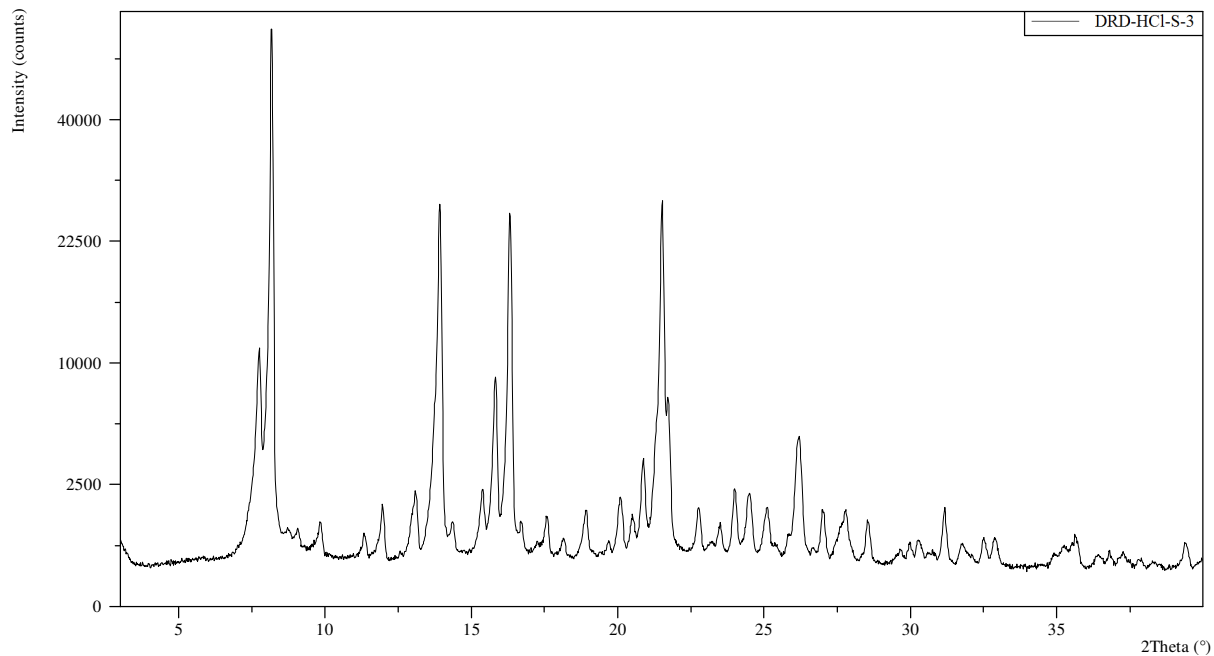


Slika 20. Raspadnja veličina čestica inicijalnih uzoraka dronedaron hidroklorida

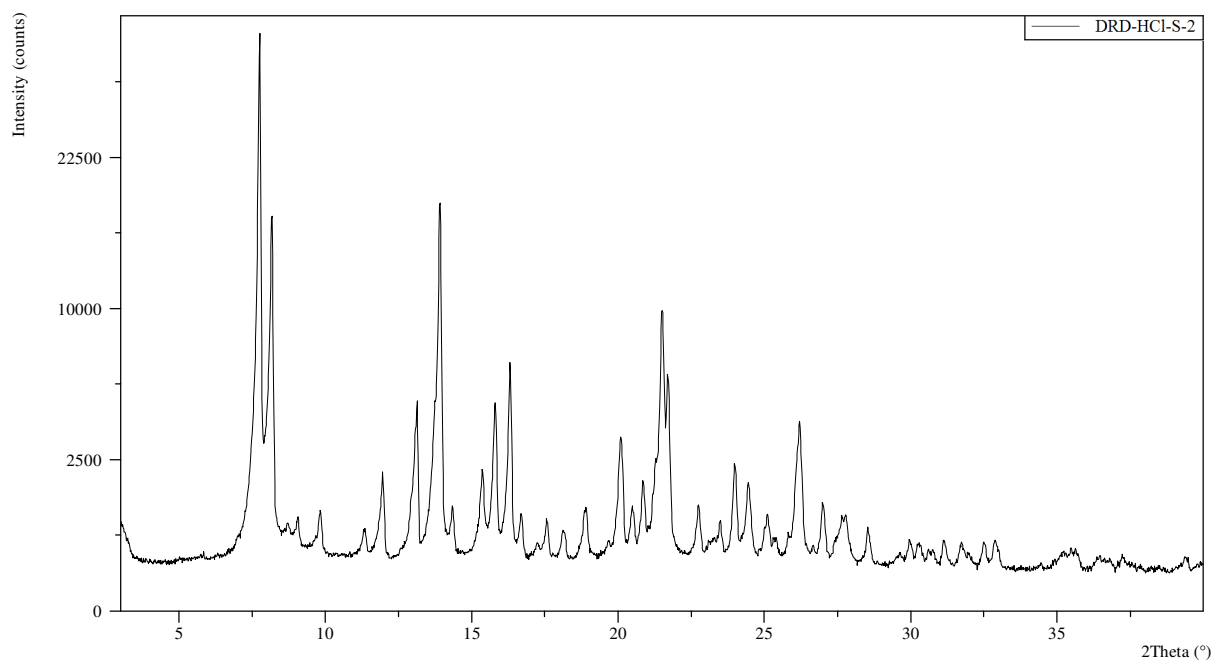
Tablica 2. Parametri raspodjele veličina čestica inicijalnih uzoraka

Uzorak	$x_{10,1}$, μm	$x_{50,1}$, μm	$x_{90,1}$, μm	Širina	Sferičnost	S_{BET} , m ² g ⁻¹
S2 (Šarža 2)	5,20	15,58	50,36	2,90	0,756	1,387
S3 (Šarža 3)	5,07	12,43	39,92	2,80	0,754	1,308

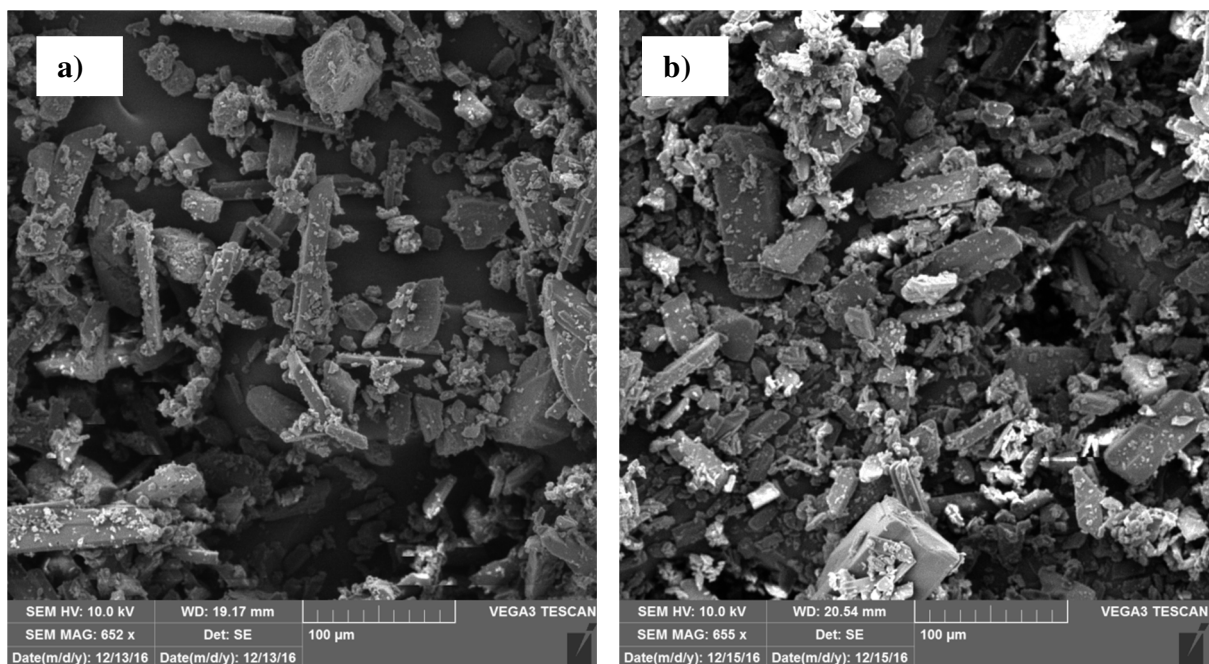
Na slikama 21 i 22 prikazani su difraktogrami početnih uzoraka dronedaron hidroklorida.



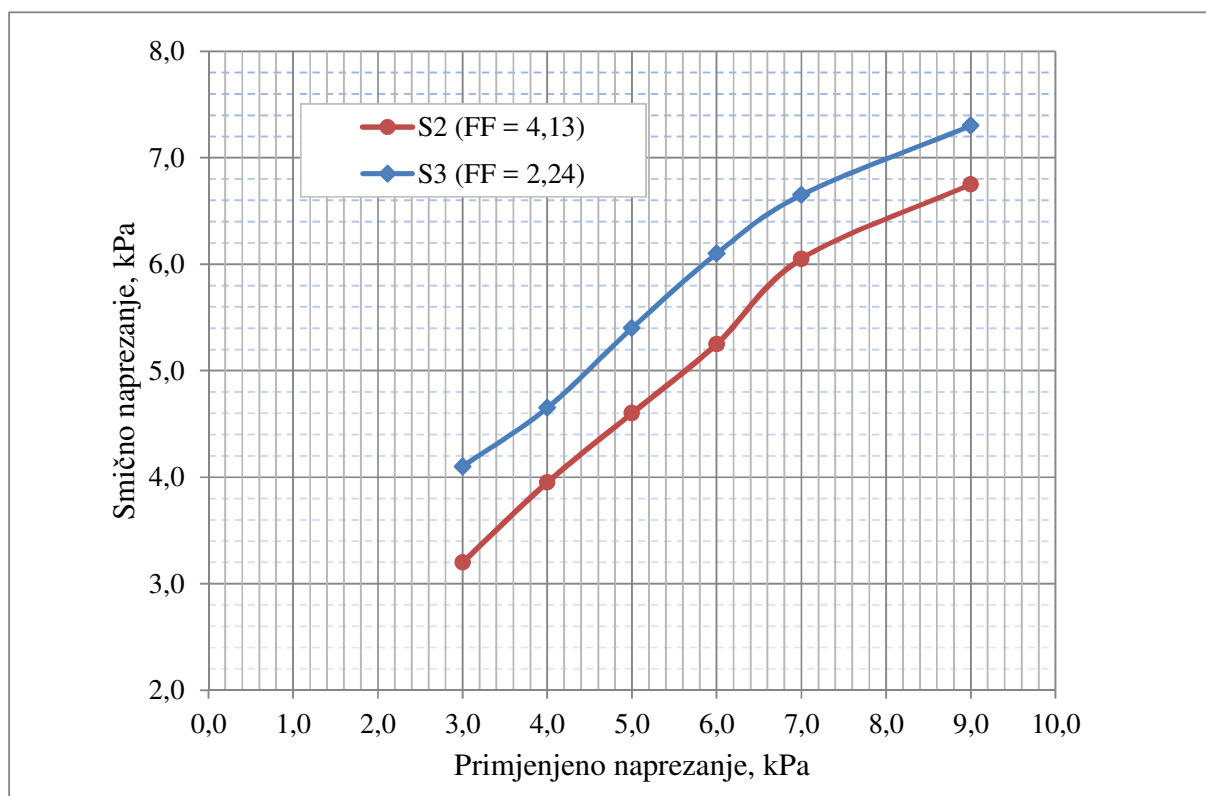
Slika 21. XRPD-difraktogram uzorka S3



Slika 22. XRPD-difraktogram uzorka S2



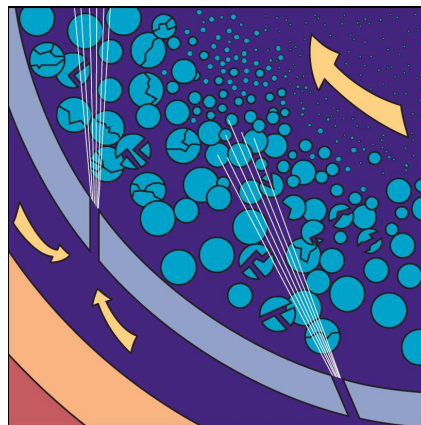
Slika 23. SEM-mikrografije inicijalnih uzoraka, uvećanje 500X: a) S2; b) S3



Slika 24. Mjerenje tecivosti inicijalnih uzoraka dronedaron hidroklorida

3.3. Spiralno strujni mlin

Eksperimenti usitnjavanja dronedaron hidroklorida provedeni su u tvrtki Pliva Hrvatska, TAPI Istraživanje i razvoj. Ispitivanje utjecaja parametara i analiza plana pokusa provedena je na laboratorijskom spiralno strujnom mlinu LaboMill kompanije FPS (slika 26). Mehanizam usitnjavanja dronedaron hidroklorida u spiralno strujnom mlinu temelji se na međusobnom sudaru čestica u struji fluida (slika 25). Kao radni fluid za provedbu eksperimenata usitnjavanja koristio se komprimirani zrak.



Slika 25. Mehanizam usitnjavanja u spiralno strujnom mlinu



Slika 26. Laboratorijski spiralno strujni mlin LaboMill, FPS

Usitnjavanje u laboratorijskom mlinu provedeno je prema planu pokusa (poglavlje 3.4.) koristeći 10 grama polaznog materijala.

Karakteristike laboratorijskog strujnog mlina prikazane su u tablici 3.

Tablica 3. Karakteristike spiralno strujnog mlina

Spiralno strujni mlin	LaboMill, FPS
Promjer komore	38 mm
Promjer donjeg otvora (u prihvat materijala)	11,1 mm
Promjer gornjeg otvora (u filter)	8,8 mm
Visina komore	4,5 mm
Broj mlaznica Tip mlaznice Promjer ulaza mlaznice Promjer izlaza mlaznice	4 abruptivna 1,1 mm 0,5 mm
Kut mlaznice (između tangente i mlaznice)	62°
Potrošnja zraka, pri 7 bar	3,6 Nm ³ h ⁻¹
Promjer cijevi ulaza zraka	2,8 mm

U tablici 4 prikazani su procesni parametri korišteni kao ulazne varijable u planu pokusa. Njihove vrijednosti su mijenjane na tri razine kako je prikazano u tablici.

Tablica 4. Procesni parametri u laboratorijskom strujnom mlinu

Tlak usitnjavanja, bar	1,00	2,00	3,00
Tlak doziranja, bar	1,00	2,25	3,50
Protok materijala na ulazu u komoru, kg h ⁻¹	0,50	1,25	2,00

3.4. Faktorski plan

Faktorski plan pokusa 3^3 promatra tri varijable na tri razine dajući 27 mogućih kombinacija eksperimenata uz ukupno 26 stupnjeva slobode. Svaki od glavnih faktora ima 2 stupnja slobode, svaka interakcija između dva faktora ima 4 stupnja slobode i interakcija između tri faktora ima 8 stupnjeva slobode. Kada se promatra 3^k faktorski plan, zbog velikog broja eksperimenata teško je pretpostaviti da se svi mogu provesti vrlo brzo i pri potpuno jednakim uvjetima. Zbog toga je potrebno rasporediti eksperimente u blokove imajući na umu da je eksperimente jednog bloka potrebno provesti pri istim uvjetima u istom danu. 3^k faktorski plan može se razdvojiti na 3^p bloka, gdje je $p < k$ ¹⁰⁷.

Uvjeti provedbe eksperimentalnog dijela mikronizacije dronedaron hidroklorida odabrani su koristeći faktorski plan s tri varijable na tri razine (3^3) uz pet ponavljanja centralne točke. Eksperimenti su podijeljeni u tri bloka. Takav plan značio bi provedbu 32 pokusa za svaku šaržu. Međutim, uzimajući u obzir ograničenje da tlak usitnjavanja mora biti jednak ili manji od tlaka doziranja, neki eksperimenti su eliminirani te je konačan broj eksperimenata po pojedinoj šarži 24. Plan pokusa i statistička analiza rezultata provedeni su pomoću programskog paketa *Design-Expert*[®] 7 (*Stat-Ease Inc.*).

Tlak mljevenja (*A*), tlak doziranja (*B*) i maseni protok materijala koji ulazi u komoru za mljevenje (*C*) su nezavisni faktori. Kao zavisni je faktor (*Y*) odabran parametar raspodjele veličina čestica x_{90} . Raspodjela veličina čestica jedan je od važnijih faktora tijekom proizvodnje, obrade i prodaje dronedaron hidroklorida. Za proces tabletiranja dronedaron hidroklorida preporučuje se da veličina x_{90} bude manja od $20 \mu\text{m}$ ¹²⁸. Na slici 27 prikazan je plan pokusa. Potpuni faktorski plan pokusa odabran je jer omogućuje uključivanje svih mogućih kombinacija faktora i njihovih međusobnih utjecaja. U ovom planu pokusa postoje tri glavna faktora, tri interakcije dvaju faktora i jedna interakcija sva tri faktora. Utjecaj nezavisnih faktora na odabrane odzive analiziran je na temelju 2FI modela koji uključuje članove interakcije dvaju faktora kako je prikazano sljedećim izrazom:

$$Y = b_0 + b_1A + b_2B + b_3C + b_{12}AB + b_{13}AC + b_{23}BC \quad (29)$$

Std	Run	Block	Factor 1 A:Tlak mjevenja bar	Factor 2 B:Tlak doziranja bar	Factor 3 C:Protok kg h-1
8	1	Block 1	2.00	2.25	1.25
6	2	Block 1	3.00	3.50	0.50
2	3	Block 1	1.00	2.25	2.00
4	4	Block 1	2.00	2.25	0.50
1	5	Block 1	1.00	1.00	0.50
3	6	Block 1	1.00	3.50	1.25
5	7	Block 1	2.00	3.50	2.00
7	8	Block 1	2.00	2.25	1.25
11	9	Block 2	1.00	2.25	0.50
15	10	Block 2	2.00	2.25	1.25
13	11	Block 2	2.00	2.25	1.25
12	12	Block 2	1.00	3.50	2.00
10	13	Block 2	3.00	3.50	1.25
9	14	Block 2	1.00	1.00	1.25
14	15	Block 2	2.00	3.50	0.50
16	16	Block 2	2.00	2.25	1.25
24	17	Block 3	2.00	2.25	1.25
20	18	Block 3	3.00	3.50	2.00
23	19	Block 3	2.00	2.25	1.25
17	20	Block 3	2.00	2.25	2.00
18	21	Block 3	1.00	1.00	2.00
22	22	Block 3	1.00	3.50	0.50
21	23	Block 3	1.00	2.25	1.25
19	24	Block 3	2.00	3.50	1.25

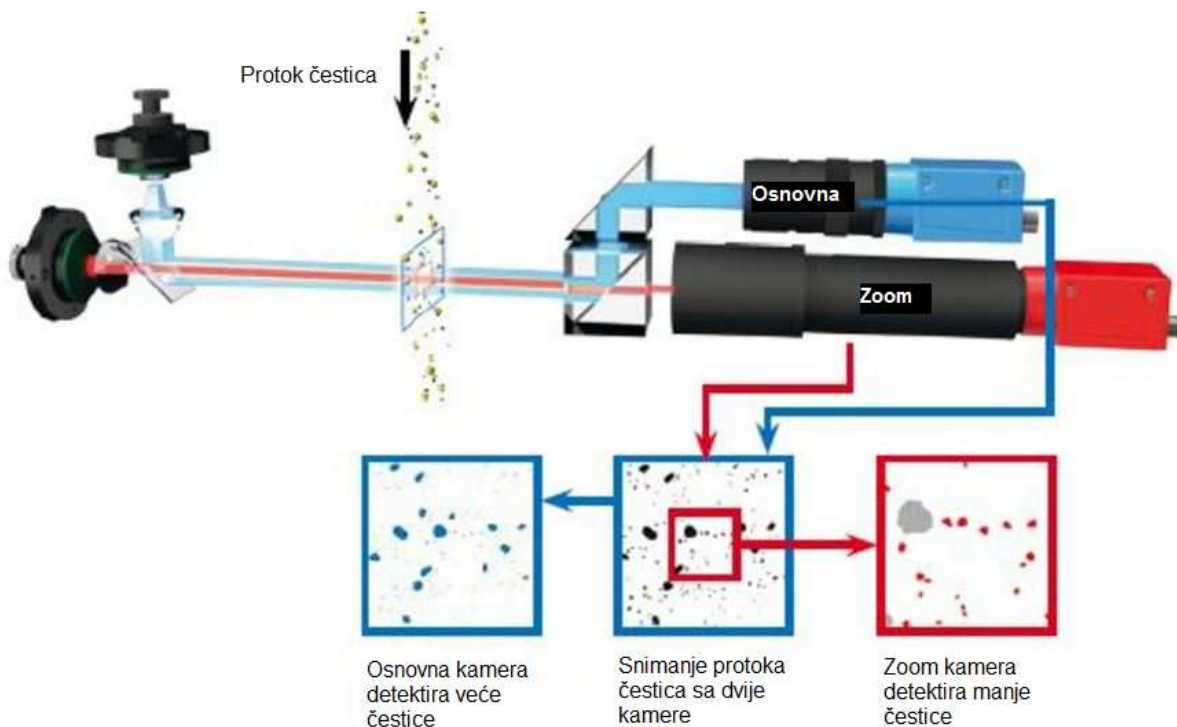
Slika 27. Prikaz plana pokusa u programskom paketu *Design-Expert*[®] 7

Statistička obrada podataka provedena je analizom varijance (ANOVA) upotrebom programskog paketa *Design-Expert*[®] 7 (*Stat-Ease Inc.*). Model je odabran na temelju p -vrijednosti koja ukazuje na statistički značaj nekog modela. p -vrijednosti manje od 0,05 dokazuju da su članovi u nekom modelu statistički značajni.

3.5. Metode ispitivanja

3.5.1. Određivanje raspodjele veličina čestica

Raspodjela veličina čestica inicijalnih i usitnjenih uzoraka dronedaron hidroklorida određena je pomoću uređaja Camsizer X2 (Retsch Technology GmbH) (slika 29). Određivanje veličina čestica i oblika temelji se na dinamičkoj analizi slika koje snimaju dvije digitalne kamere u paru. Raspršene čestice prolaze ispred dva pulsirajuća izvora LED svjetla, a kamere snimaju projekciju čestica. Osnovna kamera (CAM-B) snima veće čestice te ima širok kut snimanja dok tzv. *zoom* kamera (CAM-Z) snima sitnije čestice u visokoj rezoluciji. Mjerenje se odvija u realnom vremenu, a informacija o veličini, obliku i broju čestica dobije se odmah.



Slika 28. Princip mjerenja Camsizera X2

Programska podrška analizira broj, veličinu i oblik svake čestice te prikazuje krivulje volumne raspodjele u kumulativnom i diferencijalnom obliku. Promjer čestice se računa iz projicirane površine čestice te se iz promjera računaju drugi parametri poput najveće dužine, omjera dužine i širine, Martinovog promjera, sferičnosti, simetričnosti, Feretovog promjera, zakrivljenosti i slično.

Širina raspodjele računa se iz parametara raspodjele prema jednadžbi (30):

$$S = \frac{x_{90} - x_{10}}{x_{50}} \quad (30)$$

gdje x_{90} označava vrijednost od koje je 90 % čestica u sustavu manje, x_{10} označava vrijednost od koje je 10 % čestica u sustavu manje, x_{50} je medijan raspodjele.

Srednja vrijednost sferičnosti računa se prema izrazu (31):

$$SPHT = \frac{4\pi A}{P^2} \quad (31)$$

gdje je A površina projekcije čestice, a P je opseg projekcije čestice.

Prilikom mjerenja je korišten tzv. *X-Jet* modul koji omogućuje bolje raspršenje uzorka. Mjerenja su provedena pri tlaku od 300 kPa, a količina uzorka pri svakom mjerenju odabrana je tako da mjerenje sadrži minimalno milijun čestica. Za svaki uzorak provedena su tri mjerenja, a prikazane raspodjele predstavljaju srednju vrijednost mjerenja.



Slika 29. Uređaj za mjerenje veličine čestica Camsizer X2

3.5.2. Specifična površina

Specifična površina dronedaron hidroklorida određena je standardnom Brunauer-Emmet-Teller metodom (BET) koja se temelji na višeslojnoj adsorpciji nekog inertnog plina (najčešće N_2) na površini čestice (statička volumetrijska metoda). Ovom metodom mogu se odrediti površine od 1 do $1200 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$. Prije mjerenja uzorak se otplinjava u dinamičkom vakuumu ($1,3 \times 10^{-2} \text{ Pa}$) pri temperaturi od $50 \text{ }^\circ\text{C}$ kako bi se uklonile prisutne plinovite nečistoće. Slijedi mjerenje u kojem se uzorak hladi do 77 K uranjanjem staklene ćelije s ispitivanim uzorkom u tekući dušik, nakon čega se postepeno povećava parcijalni tlak dušika i bilježi količina plinovitog dušika adsorbirana na površini i u porama uzorka nakon uspostavljanja ravnoteže. Kako bi se snimila i desorpcijska krivulja ovaj se proces ponavlja, ali obrnutim slijedom pri čemu se dobije adsorpcijsko-desorpcijska izoterma dušika.



Slika 30. Uređaj za plinsku adsorpcijsko-desorpcijsku analizu

Specifična površina dronedaron hidroklorida određena je u Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo, Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije (FKIT), Sveučilišta u Zagrebu. Značajke su određene pomoću uređaja *Micrometrics ASAP2000* (slika 30), a programska obrada podataka obuhvaćala je BET i Langmuir analizu specifične površine i t -plot analizu (Harkins-Jura jednadžba). BET metoda predstavlja Langmuirovu teoriju adsorpcije primijenjenu na adsorpciju više slojeva, a kao rezultati se dobivaju izoterme karakterističnog S -oblika iz kojeg se može zaključiti o pojavi višemolekularne adsorpcije. Identifikacijom točke izoterme koja odgovara potpunom monomolekularnom sloju moguće je primjenom izraza (32) i (33) odrediti volumen dušika koji je potreban za popunjavanje monosloja i izračunati specifičnu površinu.

$$\frac{p}{V(p_0 - p)} = \frac{1}{V_m c} + \frac{(c-1)p}{cV_m p_0} \quad (32)$$

p je tlak adsorpcije, p_0 tlak zasićenja isparavanja, c je konstanta, V je volumen adsorbiranog plina, a V_m je volumen adsorbiranog plina u monosloju.

Volumen adsorbiranog dušika proporcionalan je specifičnoj površini tijela. Specifična površina je realna površina u kojoj su uključene sve mikroskopski male neravnine i pore. Specifična površina određena je pomoću jednadžbe:

$$S_{0p} = \frac{V_m \cdot N_A}{22400} \alpha \quad (33)$$

N_A je Avogadrova konstanta, α je efektivni presjeke jedne molekule plina koji se adsorbira ($0,162 \text{ nm}^2$ za dušik)¹²⁹.

3.5.3. Difrakcija X-zraka (XRPD)

Čvrste tvari mogu se podijeliti na amorfne i kristalinične, odnosno polikristalinične. Najmanji element u određenom volumenu koji posjeduje pravilnost naziva se jedinična ćelija, a ponavljanje tog elementa u tri dimenzije opisuje svojstva kristala.

Rendgenska difrakcija praha (XRPD) je analitička metoda pri kojoj se zraka karakterističnog rendgenskog zračenja (X zraka) usmjerava na ravnu površinu fino usitnjenog materijala smještenog u nosač uzorka. Intenzitet rendgenskog zračenja difraktiranog s uzorka mjeri se u ovisnosti o kutu difrakcije. Elektroni u izmjeničnom elektromagnetskom polju oscilirat će istom frekvencijom kao i polje. Kada rendgenska zraka pogodi atom, elektroni koji okružuju atom počinju oscilirati istom frekvencijom kao i dolazeća zraka. Gotovo u svim smjerovima doći će do destruktivne interferencije elektromagnetskih valova, međutim ukoliko postoji pravilna uređenost atoma u strukturi čvrste tvari, doći će do konstruktivne interferencije. Elektromagnetski valovi bit će u fazi i doći će do pojačanja. Prilikom zračenja dolazi do apsorpcije, fluorescencije, difrakcije i Comptonovog efekta, a upravo je difrakcija fizikalna pojava od najveće važnosti za primjenu ove tehnike. Uzorak se može izložiti monokromatskom zračenju ili zračenju promjenjive valne duljine. Ovom tehnikom, karakterizirane su gotove sve kristalne strukture, a svaki materijal koji posjeduje kristalnu uređenost ima svoj pripadajući karakteristični difraktogram koji se još naziva i *otisak prsta*.

XRPD mjerenje se općenito provodi na način da se izučava difrakcija X zraka na krutom uzorku u ovisnosti o promjeni ulaznog kuta zrake (Braggovog kuta 2θ). Najjednostavnija primjena rendgenske difrakcije je identifikacija kristalnih faza (kvalitativna analiza). Metoda se može primijeniti i za određivanje parametara elementarne ćelije kristalne rešetke, određivanje veličine kristalita, stupnja kristaliničnosti uzorka i detekciju naprezanja u strukturi.

Rendgenska difrakcijska analiza uzoraka dronedaron hidroklorida provedena je u PLIVI Hrvatska, Istraživanje i razvoj. Difraktogrami praha snimani su pomoću Philips X'Pert PRO difraktometra (PAN Analytical, Kassel Waldau, Njemačka) (slika 31), opremljenog X'Cellerator detektorom ($2,022^\circ 2\theta$) uz $\text{CuK}\alpha$ radijaciju pri 45 kV i 40 mV. Kut snimanja (2θ) bio je od 2 do 50° , pomak kuta tijekom snimanja bio je $0,017^\circ$, a vrijeme po koraku 50 sekundi. Uzorak je nanesen na originalni 62 Phillipsov nosač (promjera 16 mm), ručno pritisnut špatulom i zatvoren drugom pločicom. Difraktogrami su interpretirani uz pomoć računalnog programa X'Pert Data Collector.



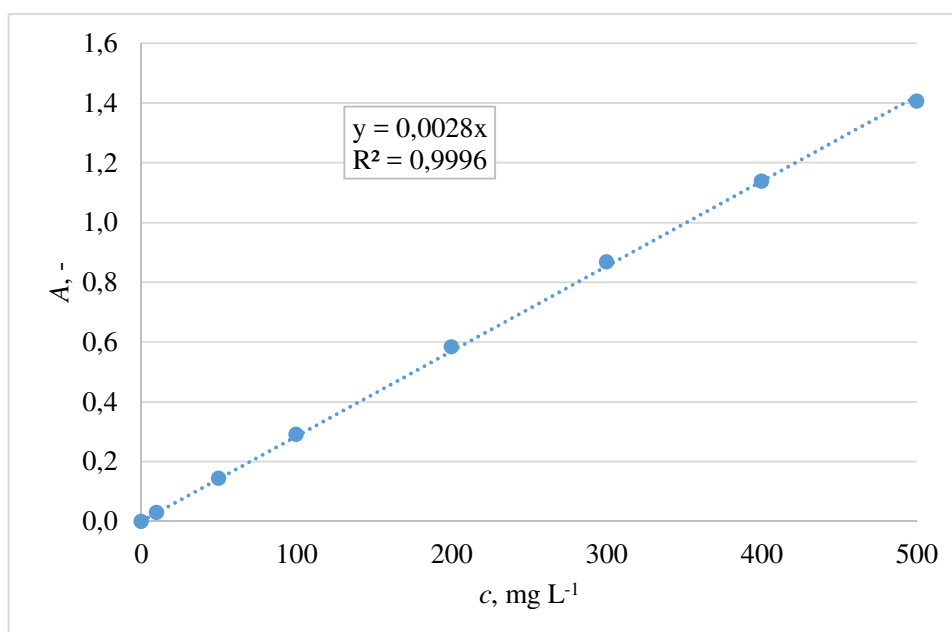
Slika 31. Rendgenski difraktometar Philips PANalytical X'Pert Pro MPD

3.5.4. Ispitivanje oslobađanja aktivne tvari

Ispitivanje je provedeno pomoću uređaja RC-6D (Zhengzhou Nanbei Instrument, Kina) (slika 32). Kao medij korišten je fosfatni pufer volumena 1000 mL, pH 4,5, a za miješanje su korištene lopatice. Temperatura pufera podešena je na $37,0 \pm 0,5$ °C, a broj okretaja lopatica na 75 o/min. Uzorkovanje je provedeno u vremenima 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 i 120 minuta u skladu s FDA metodom za ispitivanje oslobađanja dronedarona iz tableta. Prilikom uzorkovanja uzorci su filtrirani pomoću filtra Chromafil Xtra Pet-120/25 veličine pora od 1,20 μm nakon čega su analizirani na UV/Vis spektrofotometru Perkin Elmer, Lambda 35 pri valnoj duljini 288,65 nm što odgovara maksimumu apsorpcije dronedarona u fosfatnom puferu. Na temelju dobivenih vrijednosti apsorbancija i umjernog pravca (slika 33) izračunate su vrijednosti koncentracija dronedarona u navedenim vremenima te su prikazan profili oslobađanja.



Slika 32. Uređaj za ispitivanje oslobađanja djelatnih tvari



Slika 33. Umjerni pravac dronedarona u fosfatnom puferu

3.5.5. Morfologija čestica

Analiza pretražnim elektronskim mikroskopom koristi se za karakterizaciju veličine i morfologije mikroskopskih uzoraka. Za potrebe analize koriste se male količine uzorka (10^{-12} do 10^{-10} g) koje se oblažu vodljivom tvari kako bi se smanjilo potencijalno nabijanje uzorka ukoliko se radi o nevodljivom materijalu. Uzorak se zatim stavlja u vakuumirani prostor i pretražuje elektronskom zrakom. Međusobnim djelovanjem zraka i uzorka dolazi do niza fizikalnih pojava: emisije sekundarnih elektrona, refleksije povratno raspršenih elektrona, rendgenske emisije, emisije Augerovih elektrona, katodoluminiscencije, vodljivosti struje,

nabijanja zbog napona ili adsorbiranih elektrona, transmisije elektrona, generacije topline i elektromotorne sile; koje se nakon što se detektiraju koriste za stvaranje slike i daju elementarnu informaciju o uzorku. Za stvaranje slike najvažnija je emisija sekundarnih elektrona i refleksija povratno raspršenih elektrona.



Slika 34. Pretražni elektronski mikroskop Tescan Vega 3 SEM

Morfologija čestica dronedaron hidroklorida istražena je pretražnom elektronskom mikroskopijom (SEM) pomoću uređaja Tescan Vega 3 (slika 34). Uzorak se nanosi na vodljivu vrpču te se fiksira na metalni nosač koji se potom stavlja u komoru neparivača (*sputter coater*) Quorum SC7620 u atmosferu inertnog plina (Ar). Radna komora mora biti pod tlakom $< 10^{-2}$ mbar, koji se ostvaruje uključivanjem rotacijske pumpe. Katoda, omotač komore, građena je od platine i rodija te služi za oblaganje uzorka ovim metalima. Kada se elektrode priključe na visoki napon (800 – 1200 V) električno polje ionizira argon te njegovi ioni udaraju u katodu i izbijaju atome platine i rodija koji oblažu uzorak te time uzorak postaje vodljiv i spreman za analizu elektronskim mikroskopom. Navedeni uređaj namijenjen je uvidu u strukturu površine sve do nanometarske razine i s mogućnošću povećanja do milijun puta.

3.5.6. Tecivost praha

Tecivost prahova posljedica je kombinacije raznih fizikalno-kemijskih i okolišnih utjecaja. Fizikalne karakteristike praha imaju veći utjecaj na tecivost u usporedbi s kemijskim svojstvima. Neka svojstva tecivosti praha, kao što je kompresibilnost i kohezivnost rezultat su djelovanja kolektivnih sila kao što je trenje čestica-čestica, međusobno preslagivanje čestica, kohezivne sile i dr. na pojedinu česticu. Kohezivnost vrlo finih prahova je posljedica povećane interakcijske površine čime se povećava sila trenja među česticama¹³⁰. Uobičajene tehnike za određivanje tecivosti prahova uključuju određivanje nasipne gustoće, nasipne gustoće potresivanjem, mjerenje smičnog naprezanja ili određivanje kuta mirovanja. Nakon provedenih mjerenja računaju se faktori koji govore o tecivosti materijala. Najčešće se računa Carrov indeks ili Hausnerov omjer iz nasipne gustoće i nasipne gustoće potresivanjem.



Slika 35. Analizator tecivosti praha FT4

Kut mirovanja (engl. *angle of repose*) važan je parametar u oblikovanju tehnoloških postupaka s prahovima, kod skladištenja i transportiranja. Veličina kuta ovisi o tome kako je nakupina praha nastala, pa je stoga vrlo teško uspoređivati vrijednosti. Kod kohezivnih prahova mjerenje kuta mirovanja otežano je zbog nepravilnosti oblika nakupine praha. Na veličinu utječu sile nastale trenjem (naročito kod prahova koji slobodno teku) kao i međučestične privlačne sile; faktor koji je bitan kod mokrih i kohezivnih prahova. Zbog toga je kut mirovanja na neki način indikator tecivosti praha. Prema Carru, kut od 35° ukazuje na slobodno tecive prahove, 35 – 45° ukazuje na slabo kohezivne prahove, 45 – 50° na

kohezivne (gubitak tečnosti), a 55° i više na izrazito kohezivne prahove i vrlo ograničenu tečnost praša, ako je uopće ima.

Za određivanje reoloških svojstava dronedaron hidroklorida korišten je univerzalni reometar FT4 kompanije Freeman (slika 35). Mjerenja su provedena u PLIVI Hrvatska u odjelu TAPI Istraživanje i razvoj. Za mjerenje je korištena ćelija s modulom od 1 mL promjera 24 mm.

3.6. Analiza i obrada podataka

3.6.1. Analiza varijance

Mjerenjem se utvrđuje vrijednost fizikalne veličine usporedbom s odabranom mjernom skalom. Pri mjerenju se pretpostavlja da je mjerna veličina stalna, što niti pri najpreciznijim mjerenjima nije u potpunosti udovoljeno. Svaki rezultat sadrži veću ili manju pogrešku i da bi se pouzdanije procijenila stvarna vrijednost mjerene veličine, mjerenja se ponavljaju. Pri dovoljno velikom broju ponovljenih mjerenja vrijede aksiomi o istovremenoj vjerojatnosti nastajanja pogrešaka koji se zbrajaju i oduzimaju te daju točniju vrijednost promatrane veličine. Tipovi pogrešaka se dijele na slučajne i sustavne. Problem je razlučiti slučajne i sustavne pogreške. Sustavne pogreške se mogu izbjeći mjerenjem razlike.

Srednja vrijednost ili aritmetička sredina mjerene veličine definirana je izrazom (34):

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} \quad (34)$$

gdje je x_i vrijednost pojedinog mjerenja, a n broj mjerenja.

Veličine koje se često koriste u statistici su vrijednost standardne devijacije, σ (jedn. 35) i varijanca, v (jedn. 36):

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\bar{x} - x_i)^2}{n-1}} \quad (35)$$

$$v = \sigma^2 \quad (36)$$

Zvonolika simetrična Gaussova razdioba je opisana izrazom (37):

$$y = \frac{\exp\left\{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}\right\}}{\sigma\sqrt{2\pi}} \quad (37)$$

gdje je μ stvarna vrijednost mjerene veličine.

Analiza varijance (ANOVA) je metoda kojom se uspoređuju aritmetičke sredine više uzoraka i donosi se zaključak o postojanju razlika između sredina više populacija. Na taj način se analizira utjecaj jedne ili više nezavisnih varijabli na jednu zavisnu varijablu.

Pri korak ove statističke analize zahtijeva izračunavanje srednjih vrijednosti odziva u slučaju kada su faktori A ili B na svojim gornjim ili donjim razinama te ukupne srednje vrijednosti svih odziva.

Utjecaj pojedinog faktora (E) na odziv procesa dobije se oduzimanjem ukupne srednje vrijednosti odziva od srednje vrijednosti odziva za pojedini faktor:

$$E = \bar{x}_i - \bar{\bar{x}} \quad (38)$$

Suma kvadrata (SS) za svaki faktor i njihovo međudjelovanje određuje se na temelju izraza:

$$SS = \sum_{i=1}^n n_i (\bar{x}_i - \bar{\bar{x}})^2 \quad (39)$$

gdje je n_i broj eksperimenata donje ili gornje razine pojedinog faktora. Temeljem izraza (39) izračunavaju se vrijednosti SS_A , SS_B i SS_{AB} .

Stupnjevi slobode (df) određuju se na temelju broja razina pojedinog faktora. Ukoliko se neki faktor mijenja na p razini tada će njegovi stupnjevi slobode biti $p - 1$.

Srednja vrijednost kvadrata (MS) dobije se na temelju izraza:

$$MS = \frac{SS}{df} \quad (40)$$

Srednja kvadratna pogreška (MSE) određuje se na temelju omjera sume kvadratnih odstupanja (SSE) i stupnjeva slobode pogreške (dfE):

$$MS = \frac{SSE}{dfE} \quad (41)$$

Srednja kvadratna pogreška (MSE) je mjera varijabilnosti, no MSE udružuje varijabilnosti unutar svake razine. Iako se u literaturi mogu pronaći posebni izrazi za izračun sume kvadratnih odstupanja i stupnjeva slobode, oni se mogu najlakše izračunati oduzimanjem svih ostalih suma kvadrata od ukupne sume kvadrata.

F-vrijednosti za svaki pojedini faktor i model određuju se na temelju izraza:

$$F = \frac{MS}{MSE} \quad (42)$$

Matematička teorija dokazuje da kada postoji točnost određene pretpostavke, *F*-vrijednosti slijede *F* razdiobu s *df*A (kada je testiran faktor) i *df*E stupnjeva slobode.

***p*-vrijednosti** dobivene statističkom analizom daju vjerojatnost pojavljivanja dobivene *F*-vrijednosti. Dakle, kada je *p*-vrijednost mala (tj. manja od 0,05 ili 0,1) učinak pojedinog faktora je statistički značajan. Vodeći princip pri statistici je da kvantitativni rezultati nemaju nikakvu vrijednost ako nisu popraćeni nekakvom procjenom njima svojstvene pogreške¹⁰⁷.

Statistička analiza rezultata provedena je u programskom paketu *Design-Expert*[®] 7 (*Stat-Ease Inc.*).

3.6.2. Energetski pristup

Specifična potrošnja energije za usitnjavanje ($E_{sp.}$) u strujnom mlinu definirana je kao omjer kinetičke energije ($\dot{E}_{kin.}$) fluida i masenog protoka materijala:

$$E_{sp.} = \frac{\dot{E}_{kin.}}{\dot{M}_S} \quad (43)$$

Kinetička energija izračunata je na temelju jednadžbe:

$$\dot{E}_{kin.} = \frac{\dot{M}_G \cdot v_s^2}{2} \quad (44)$$

gdje je \dot{M}_G maseni protok fluida, a v_s je brzina sudara čestica.

Iznad kritične vrijednosti tlaka potrebnog da se ostvari brzina zvuka na vrhu mlaznice, protok se može izraziti jednadžbom (45), a on je direktno proporcionalan tlaku usitnjavanja ($p_{\text{usit.}}$), površini presjeka mlaznice (A) i molarnoj masi (M_w) fluida za mljevenje:

$$\dot{M}_G = p_{\text{mic.}} A_{\text{nozz.}} \sqrt{\frac{M_w k}{RT} \left(\frac{2}{k+1} \right)^{\frac{k+1}{k-1}}} \quad (45)$$

gdje je R opća plinska konstanta, T je temperatura fluida, a k je specifični omjer toplinskih kapaciteta (c_p/c_v) koji za zrak iznosi 1,401.

Brzina čestica računa se iz tlaka na vrhu mlaznice koji se naziva tlak doziranja ($p_{\text{doz.}}$) i gustoće fluida (ρ_G):

$$v_s = \eta \sqrt{\frac{2 p_{\text{doz.}}}{\rho_G}} \quad (46)$$

U izrazu (46) η predstavlja koeficijent brzine. Njegova najčešće korištena vrijednost prema literaturi je 0,75.

Gustoća se fluida računa iz jednadžbe idealnog stanja plina za različite tlakove doziranja:

$$\rho_G = \frac{p_{\text{doz.}} M_w}{RT} \quad (47)$$

3.6.3. Populacijska bilanca i matrice

Populacijske bilance za šaržno usitnjavanje dobiju se diskretizacijom domene veličina čestica na n veličinskih intervala počevši od intervala najvećih veličina (1) do intervala najmanjih veličina (n). Svaki interval definiran je s dvije funkcije: a) specifičnom brzinom loma, S_i koja predstavlja vjerojatnost da čestica veličinskom intervala i bude odabrana za lom i slomljena na veličinu manju od donje granice intervala i b) funkcijom raspodjele produkata loma, $b_{i,j}$ koja predstavlja maseni udio čestica slomljenih iz intervala j u interval i . Promjena masenog udjela čestica u intervalu i tijekom vremena dt može se opisati modelom idealnog miješanja u mlinu:

$$\frac{dw_i}{dt} = \sum_{j=1}^{i-1} \sum_{i=1}^n b_{i,j} S_j w_j - S_i w_i \quad (48)$$

Funkcija selekcije i funkcija loma određuju se eksperimentalno što je veliki nedostatak metode, pogotovo u slučaju vrlo sitnih čestica. Kapur je ponudio približno rješenje jednadžbe (48) uvodeći tzv. funkciju ostataka¹³¹, a Berthiaux i Dodds¹³² te Fukunaka i sur.¹³³ pokazali su mogućnost primjene aproksimativnog rješenja za šaržne procese na usitnjavanje u kontinuiranom procesu.

Pojednostavljena funkcija ostataka piše se u obliku:

$$R(x, t) = R(x, 0) \exp\left(\sum_{k=1}^p K^{(k)}(x) \frac{t^k}{k!}\right) \quad (49)$$

gdje je $R(x, t)$ kumulativni udio čestica većih od x u nekom vremenu t , a $K^{(k)}(x)$ su Kapurove funkcije.

$$K_i^{(1)} = -S_i + \sum_{j=1}^{i-1} (S_{j+1} B_{i,j+1} - S_j B_{i,j}) \frac{R_j(0)}{R_i(0)} \quad (50)$$

$$K_i^{(2)} = -S_i + \sum_{j=1}^{i-1} (S_{j+1} B_{i,j+1} - S_j B_{i,j}) [K_j^{(1)} - K_i^{(1)}] \frac{R_j(0)}{R_i(0)} \quad (51)$$

Kapurov izraz može se izvesti tako da sadrži sve $K_i^{(k)}$ članove čime se postiže bolja aproksimacija u slučaju dužeg usitnjavanja. Za kratko vrijeme usitnjavanja članovi se eliminiraju te se koristi samo Kapurova funkcija prvoga reda. Izraz (49) može se tada pisati u sljedećem obliku:

$$f(x, t) = \frac{R(x, t)}{R(x, 0)} = \exp(K^{(1)}(x)t) \quad (52)$$

Uzimajući u obzir aproksimativno rješenje, funkcija selekcije i funkcija loma mogu se izračunati iz sljedećih izraza:

$$S_i = -K^{(1)}(x_i) \quad (53)$$

$$b_{i,j} = \frac{S_{i-1} - S_i}{S_j} \quad (54)$$

Kapurova funkcija prvog reda ovisi o veličini čestica:

$$K^{(1)}(x) = -ax^\alpha \frac{1}{1+(x/\mu)^\beta} \quad (55)$$

gdje su a , α , μ i β parametri modela.

Vrijednosti Kapurove funkcije prvog reda izračunate su na temelju izraza (52) gdje je kao period usitnjavanja uzeto vrijeme od 5 sekundi što je bilo vrijeme zadržavanja uzoraka u mlinu. Na temelju izraza (55) određeni su parametri modela, a , α , μ i β . Veličinski intervali izmjerenih raspodjela veličina čestica podijeljeni su u geometrijski niz kako bi se smanjio broj kinetičkih parametara. Dobiveno je 10 veličinskih intervala (90,00-63,60; 63,60-45,00; 45,00-31,80; 31,80-22,50; 22,50-15,90; 15,90-11,20; 11,20-7,95; 7,95-5,63; 5,63-3,98; i 3,98-0 μm). Za svaki interval izračunate su vrijednosti funkcije selekcije (jedn. 53) i funkcije loma (jedn. 54), a rezultati su prikazani u matričnom zapisu.

$$\mathbf{S} = \begin{bmatrix} S_1 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & S_2 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 0 & S_3 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & S_{10} \end{bmatrix} \quad \mathbf{B} = \begin{bmatrix} b_{1,1} & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ b_{2,1} & b_{2,2} & 0 & \cdots & 0 \\ b_{3,1} & b_{3,2} & b_{3,3} & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ b_{10,1} & b_{10,2} & b_{10,3} & \cdots & b_{10,10} \end{bmatrix}$$

Konačna matrica \mathbf{P} sadrži udio čestica u pojedinom intervalu. Prikazuje konačnu raspodjelu veličina čestica nakon definiranog vremena usitnjavanja, a dobije se na sljedeći način:

$$\mathbf{P} = [\mathbf{B} \cdot \mathbf{S} + (\mathbf{I} - \mathbf{S})] \cdot \mathbf{F} \quad (56)$$

gdje je \mathbf{I} jedinična matrica 10x10 koja na dijagonali ima jedinice, a \mathbf{F} je matrica koja sadrži udjele čestica u pojedinim veličinskim intervalima u ulaznom toku materijala ($q_3(x)$, %).

4. REZULTATI

U ovom poglavlju dan je pregled dobivenih rezultata tijekom provedbe pokusa usitnjavanja u laboratorijskom spiralno strujnom mlinu. Prikazana je obrada rezultata i nekoliko različitih pristupa predviđanju raspodjele veličina čestica.

Rezultati su podijeljeni u nekoliko cjelina.

- U prvom dijelu dana je statistička analiza i faktorski plan te rezultati odziva i doprinos pojedinih faktora. Grafički su prikazani utjecaji procesnih parametara na veličinu x_{90} te ovisnost širine raspodjele o veličini x_{90} .
- Slijedi prikaz rezultata primjene energetskog pristupa u evaluaciji procesa usitnjavanja. Prikazan je odnos između stupnja usitnjavanja i specifične energije usitnjavanja. Shematski je prikazan način predviđanja raspodjele veličina čestica te je dan odnos između eksperimentalno dobivenih vrijednosti i onih procijenjenih na temelju statističkih i energijskih modela.
- Treći dio daje rezultate kinetičkog pristupa analizi procesa usitnjavanja koji uključuje primjenu populacijskih bilanci. Dane su ovisnosti Kapurovih funkcija prvog reda o veličini čestica. Prikazane su usporedbe eksperimentalno dobivenih raspodjela veličina čestica s onima izračunatim na temelju modela.
- U četvrtom dijelu prikazani su difraktogrami, SEM-mikrografije i krivulje tecivosti inicijalnih i odabranih usitnjenih uzoraka.
- Zadnji dio uključuje prikaz *in vitro* oslobađanja inicijalnog i usitnjenog dronedaron hidroklorida.

4.1. Statistička analiza i faktorski plan pokusa

Tablica 5. Prikaz faktorskog plana pokusa

Broj pokusa	Blok	A, bar	B, bar	C, kg h ⁻¹
1	1	2,00	2,25	1,25
2	1	3,00	3,50	0,50
3	1	1,00	2,25	2,00
4	1	2,00	2,25	0,50
5	1	1,00	1,00	0,50
6	1	1,00	3,50	1,25
7	1	2,00	3,50	2,00
8	1	2,00	2,25	1,25
9	2	1,00	2,25	0,50
10	2	2,00	2,25	1,25
11	2	2,00	2,25	1,25
12	2	1,00	3,50	2,00
13	2	3,00	3,50	1,25
14	2	1,00	1,00	1,25
15	2	2,00	3,50	0,50
16	2	2,00	2,25	1,25
17	3	2,00	2,25	1,25
18	3	3,00	3,50	2,00
19	3	2,00	2,25	1,25
20	3	2,00	2,25	2,00
21	3	1,00	1,00	2,00
22	3	1,00	3,50	0,50
23	3	1,00	2,25	1,25
24	3	2,00	3,50	1,25

Tablica 6. Prikaz odziva faktorskog plana za uzorke S2

Oznake uzoraka	Broj pokusa	$x_{10}, \mu\text{m}$	$x_{50}, \mu\text{m}$	$x_{90}, \mu\text{m}$	$S_{\text{BET}}, \text{m}^2 \text{g}^{-1}$
S2	Inicijalno	5,20	15,58	50,36	1,387
S2 1-1	1	3,81	6,34	15,63	3,868
S2 2-1	2	3,52	4,92	9,63	6,160
S2 3-1	3	4,46	10,52	26,36	2,350
S2 4-1	4	3,59	5,27	10,31	5,510
S2 5-1	5	4,03	7,40	16,65	2,378
S2 6-1	6	4,05	8,12	19,50	4,043
S2 7-1	7	3,94	6,94	14,70	3,338
S2 8-1	8	3,83	6,40	14,62	3,848
S2 9-2	9	4,00	7,27	14,22	3,114
S2 10-2	10	3,71	5,69	12,43	4,234
S2 11-2	11	3,68	5,53	10,82	4,374
S2 12-2	12	4,32	9,70	26,05	2,756
S2 13-2	13	3,50	4,92	9,80	6,603
S2 14-2	14	4,37	10,43	28,17	2,227
S2 15-2	15	3,58	5,22	9,83	5,471
S2 16-2	16	3,85	6,38	13,63	3,735
S2 17-3	17	3,81	6,17	12,62	3,256
S2 18-3	18	3,6	5,30	9,77	4,556
S2 19-3	19	3,74	5,78	10,89	3,859
S2 20-3	20	3,81	6,47	14,90	4,100
S2 21-3	21	4,55	11,60	33,18	1,825
S2 22-3	22	3,86	6,63	13,92	3,539
S2 23-3	23	4,18	8,57	21,16	2,566
S2 24-3	24	3,74	5,70	12,14	4,491

Tablica 7. Prikaz odziva faktorskog plana za uzorke S3

Oznake uzoraka	Broj pokusa	$x_{10}, \mu\text{m}$	$x_{50}, \mu\text{m}$	$x_{90}, \mu\text{m}$	$S_{\text{BET}}, \text{m}^2 \text{g}^{-1}$
S3	Inicijalno	5,07	12,43	39,92	1,308
S3 1-1	1	3,81	5,80	10,09	3,061
S3 2-1	2	3,46	4,63	7,17	4,865
S3 3-1	3	4,01	7,31	16,65	2,167
S3 4-1	4	3,58	4,97	7,94	3,611
S3 5-1	5	3,91	6,23	11,00	2,850
S3 6-1	6	3,88	6,31	12,83	2,610
S3 7-1	7	3,62	5,24	9,18	3,462
S3 8-1	8	3,70	5,35	8,88	3,354
S3 9-2	9	3,81	5,88	10,89	2,877
S3 10-2	10	3,63	5,20	8,34	4,732
S3 11-2	11	3,64	5,22	8,38	4,557
S3 12-2	12	3,96	6,95	15,91	3,054
S3 13-2	13	3,53	4,88	7,84	5,231
S3 14-2	14	4,07	7,14	15,18	2,391
S3 15-2	15	3,63	5,09	8,20	3,607
S3 16-2	16	3,67	5,27	8,78	3,173
S3 17-3	17	3,64	5,17	8,09	3,613
S3 18-3	18	3,58	4,98	8,20	3,576
S3 19-3	19	3,91	5,62	9,83	3,046
S3 20-3	20	3,96	5,84	10,92	2,704
S3 21-3	21	4,25	7,86	20,58	2,210
S3 22-3	22	3,99	6,03	10,52	2,674
S3 23-3	23	4,35	7,99	19,13	2,538
S3 24-3	24	3,94	5,73	10,07	3,016

Tablica 8. Prikaz izračunatih parametara na osnovu odziva faktorskog plana za uzorke S2

Oznake uzoraka	<i>SPHT</i> , –	<i>S</i> , –	$x_{90,1}/x_{90,2}$
S2	0,756	2,90	-
S2 1-1	0,767	1,87	3,22
S2 2-1	0,760	1,24	5,23
S2 3-1	0,764	2,08	1,91
S2 4-1	0,764	1,28	4,88
S2 5-1	0,767	1,71	3,02
S2 6-1	0,767	1,90	2,58
S2 7-1	0,767	1,55	3,43
S2 8-1	0,766	1,69	3,44
S2 9-2	0,769	1,40	3,54
S2 10-2	0,765	1,53	4,05
S2 11-2	0,763	1,29	4,65
S2 12-2	0,768	2,24	1,93
S2 13-2	0,759	1,28	5,14
S2 14-2	0,765	2,28	1,79
S2 15-2	0,762	1,20	5,12
S2 16-2	0,767	1,53	3,69
S2 17-3	0,767	1,43	3,99
S2 18-3	0,763	1,16	5,15
S2 19-3	0,767	1,24	4,62
S2 20-3	0,767	1,71	3,38
S2 21-3	0,766	2,47	1,52
S2 22-3	0,769	1,52	3,62
S2 23-3	0,770	1,98	2,38
S2 24-3	0,762	1,48	4,15

Tablica 9. Prikaz izračunatih parametara na osnovu odziva faktorskog plana za uzorke S3

Oznake uzoraka	<i>SPHT</i> , –	<i>S</i> , –	$x_{90,1}/x_{90,2}$
S3	0,754	2,8	
S3 1-1	0,763	1,08	3,96
S3 2-1	0,754	0,8	5,57
S3 3-1	0,766	1,73	2,40
S3 4-1	0,759	0,88	5,03
S3 5-1	0,766	1,78	3,63
S3 6-1	0,766	1,42	3,11
S3 7-1	0,765	1,06	4,35
S3 8-1	0,759	0,97	4,50
S3 9-2	0,762	1,2	3,67
S3 10-2	0,76	0,91	4,79
S3 11-2	0,761	0,91	4,76
S3 12-2	0,762	1,72	2,51
S3 13-2	0,758	0,88	5,09
S3 14-2	0,762	1,56	2,63
S3 15-2	0,759	0,9	4,87
S3 16-2	0,761	0,97	4,55
S3 17-3	0,757	0,86	4,93
S3 18-3	0,757	0,93	4,87
S3 19-3	0,750	1,05	4,06
S3 20-3	0,752	1,19	3,66
S3 21-3	0,756	2,08	1,94
S3 22-3	0,754	1,08	3,79
S3 23-3	0,757	1,85	2,09
S3 24-3	0,751	1,07	3,96

Tablica 10. Statistička obrada rezultata za uzorke S2

	Suma kvadrata SS	Stupnjevi slobode <i>Df</i>	Srednja vrijednost kvadrata MS	<i>F</i> vrijednost	<i>p</i> vrijednost	
Model	924	6	154	47,9	< 0,0001	Značajno
<i>A</i>	368	1	368	114	< 0,0001	Značajno
<i>B</i>	3,84	1	3,84	1,19	0,2919	nije značajno
<i>C</i>	52,3	1	52,3	16,3	0,0011	Značajno
<i>AB</i>	71,2	1	71,2	22,1	0,0003	Značajno
<i>AC</i>	51,4	1	51,4	16,0	0,0012	Značajno
<i>BC</i>	1,30	1	1,30	0,40	0,5344	nije značajno
Ostatak	48,3	15	3,22	-	-	-
Odstupanje	30,4	10	3,03	0,85	0,6158	nije značajno
Pogreška	17,9	5	3,55	-	-	-
Ukupno	989	23	-	-	-	-

Tablica 11. Statistička obrada rezultata za uzorke S3

	Suma kvadrata SS	Stupnjevi slobode <i>Df</i>	Srednja vrijednost kvadrata MS	<i>F</i> vrijednost	<i>p</i> vrijednost	
Model	279	6	46,6	29,0	< 0,0001	Značajno
<i>A</i>	143	1	143	88,8	< 0,0001	Značajno
<i>B</i>	5,88	1	5,88	3,66	0,0716	nije značajno
<i>C</i>	7,45	1	7,45	4,64	0,0450	Značajno
<i>AB</i>	27,2	1	27,2	16,94	0,0006	Značajno
<i>AC</i>	13,2	1	13,2	8,20	0,0103	Značajno
<i>BC</i>	0,20	1	0,20	0,12	0,7282	nije značajno
Ostatak	28,9	18	1,60	-	-	-
Odstupanje	26,5	14	4,89	3,20	0,1348	nije značajno
Pogreška	2,36	4	0,59	-	-	-
Ukupno	324	26	-	-	-	-

Tablica 12. Doprinos pojedinih parametara modela

Parametar	S2	S3
<i>A</i> – Tlak usitnjavanja, bar	49,5	48,2
<i>B</i> – Tlak doziranja, bar	5,41	3,06
<i>C</i> – Protok, kg h ⁻¹	19,5	14,7
<i>AB</i>	3,43	2,77
<i>AC</i>	9,14	8,70
<i>BC</i>	0,132	0,068

Tablica 13. *b* koeficijenti modela

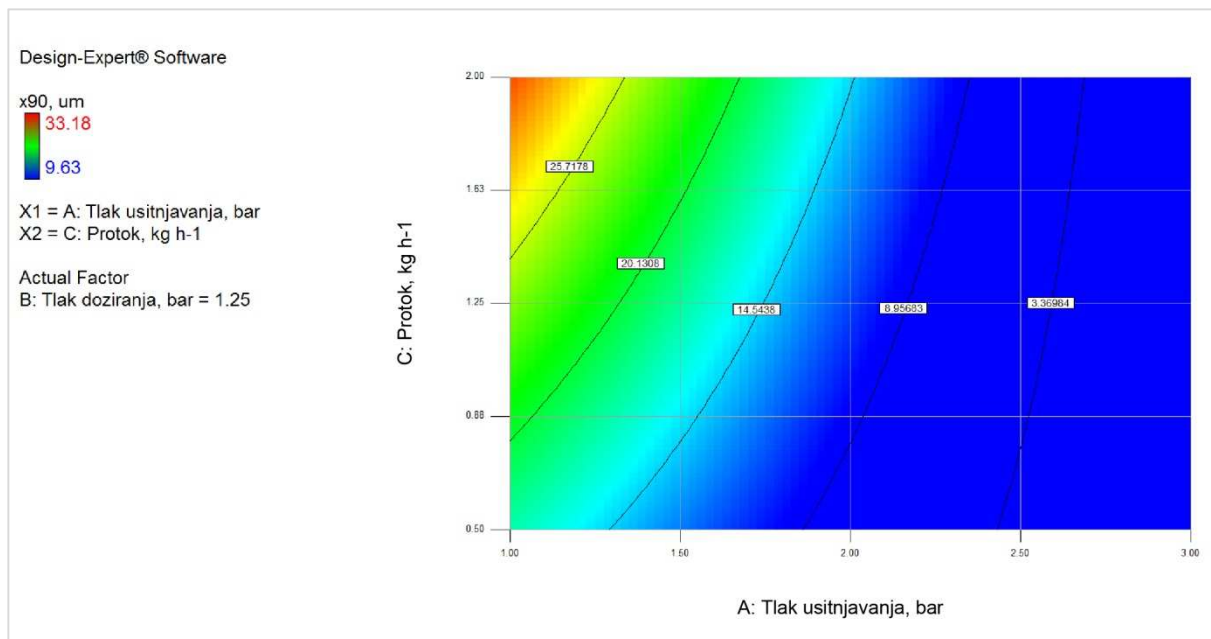
<i>b</i>	S2	S3
0	27,4	17,6
1	-12,2	-6,47
2	-5,68	-2,81
3	14,5	7,54
12	3,71	1,94
13	-4,50	-2,59
23	-0,589	-0,263

Tablica 14. Usporedba eksperimentalnih i predviđenih vrijednosti za uzorke S2

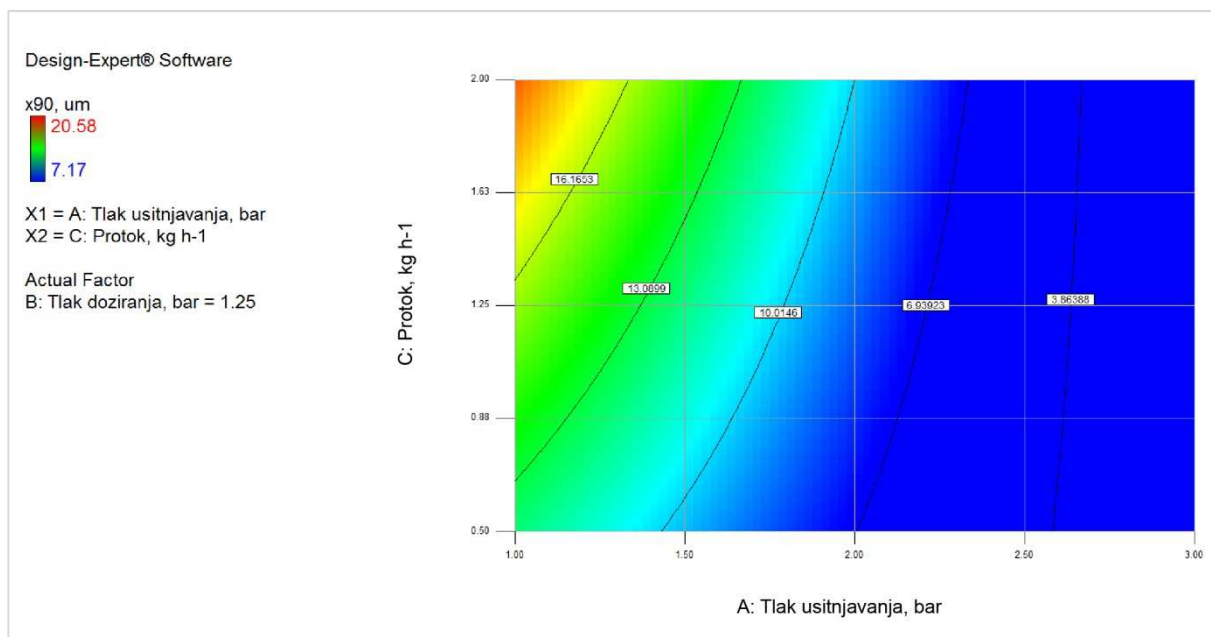
A, bar	B, bar	C, kg h⁻¹	Eksperimentalno, μm	Predviđeno, Mm	Pogreška, %
1,2	3,0	1,00	15,63	16,41	5,0
1,0	3,0	0,85	16,79	16,29	2,6
1,3	1,3	0,80	17,44	16,73	4,1
1,5	2,0	1,50	18,08	18,73	3,6
1,0	3,0	1,40	20,04	20,82	3,9

Tablica 15. Usporedba eksperimentalnih i predviđenih vrijednosti za uzorke S3

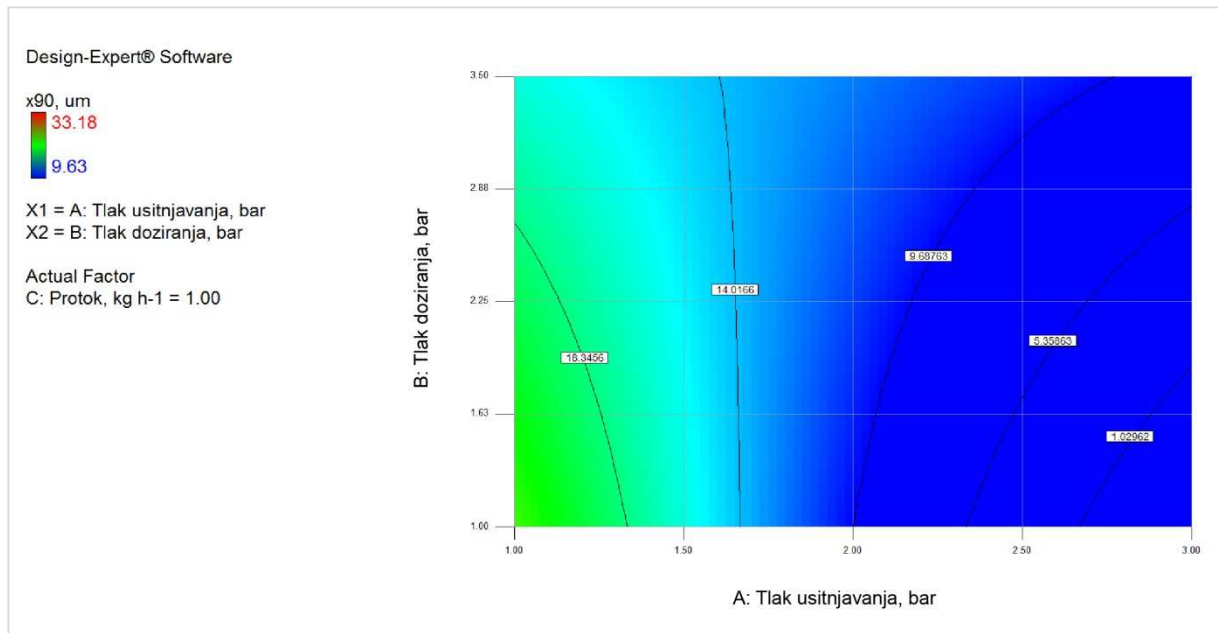
A, bar	B, bar	C, kg h⁻¹	Eksperimentalno, μm	Predviđeno, Mm	Pogreška, %
1,2	3,0	1,00	12,74	12,03	5,5
1,0	3,0	0,85	13,34	12,06	9,6
1,3	1,3	0,80	11,13	11,88	6,7
1,5	2,0	1,50	13,11	12,79	2,5
1,0	3,0	1,40	13,00	14,35	10,3



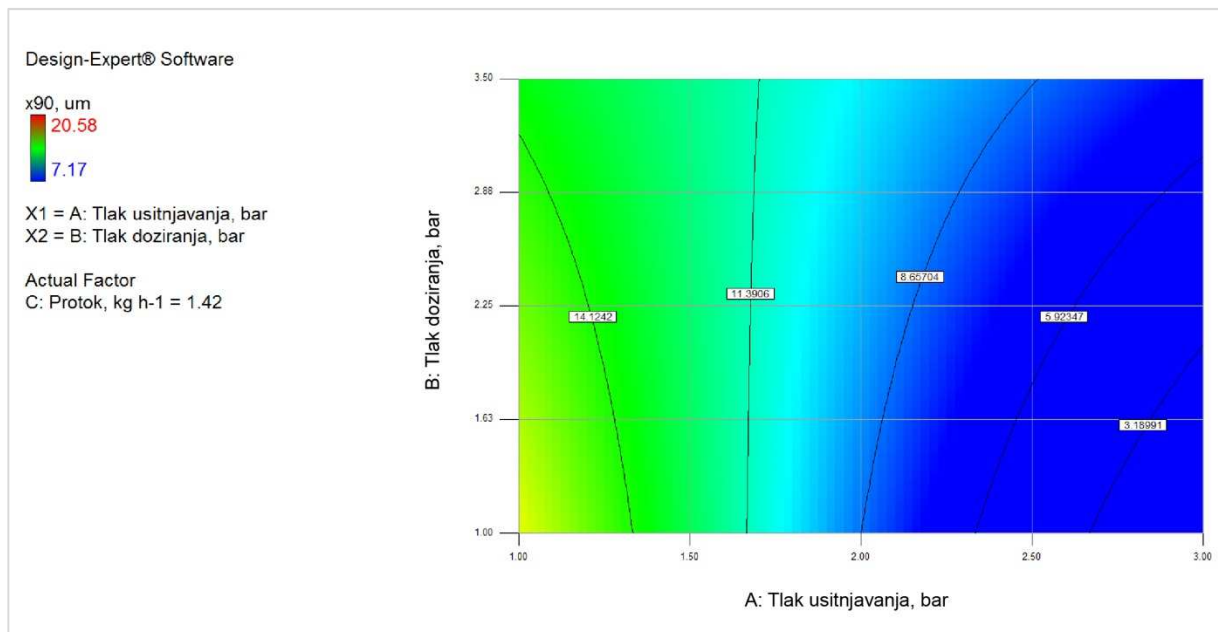
Slika 36. Utjecaj tlaka usitnjavanja i protoka na veličinu x_{90} ; S2; tlak doziranja 1,25 bar



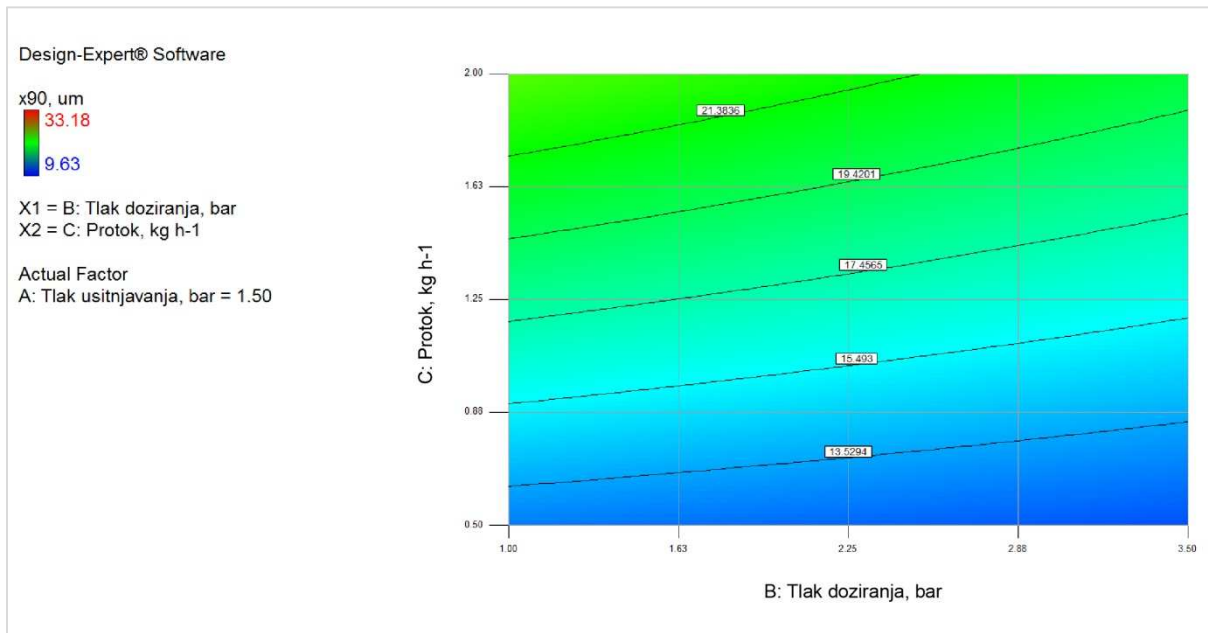
Slika 37. Utjecaj tlaka usitnjavanja i protoka na veličinu x_{90} ; S3; tlak doziranja 1,25 bar



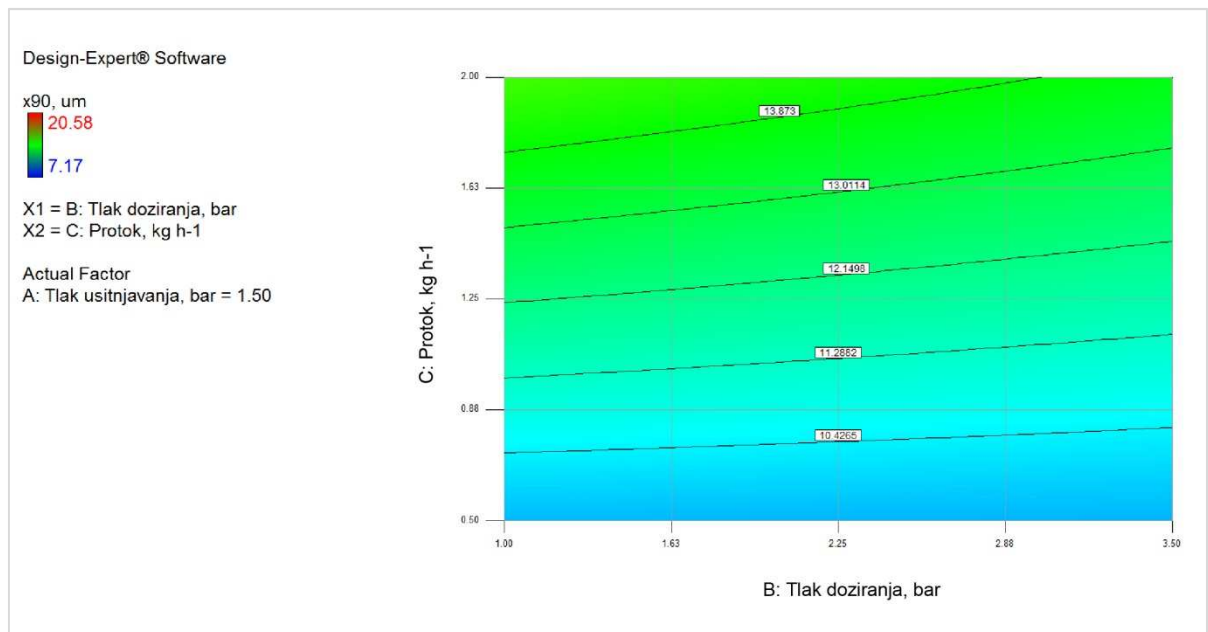
Slika 38. Utjecaj tlaka usitnjavanja i tlaka doziranja na veličinu x_{90} ; S2; protok 1 kg h⁻¹



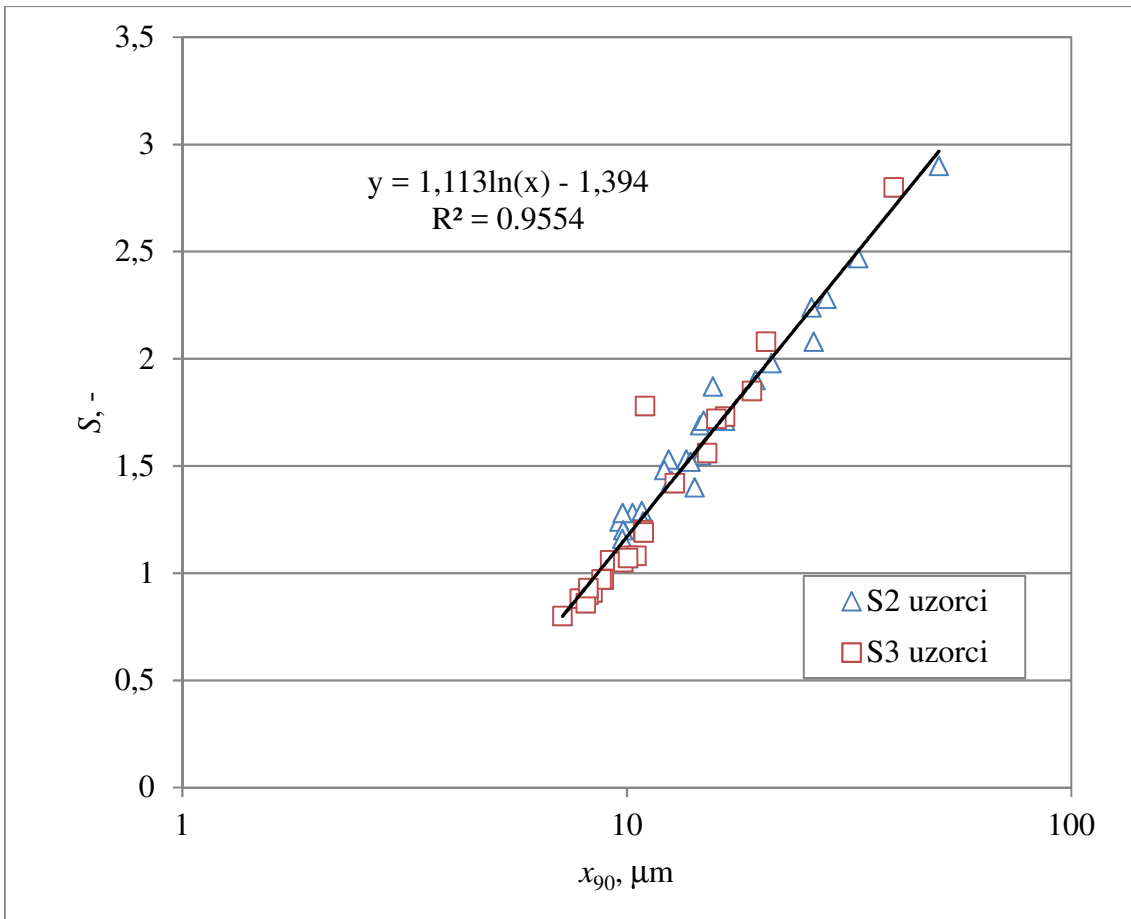
Slika 39. Utjecaj tlaka usitnjavanja i tlaka doziranja na veličinu x_{90} ; S3; protok 1 kg h⁻¹



Slika 40. Utjecaj tlaka doziranja i protoka na veličinu x_{90} ; S2; tlak usitnjavanja 1,5 bar



Slika 41. Utjecaj tlaka doziranja i protoka na veličinu x_{90} ; S3; tlak usitnjavanja 1,5 bar



Slika 42. Grafički prikaz širine raspodjele i parametra x_{90}

4.2. Energetski pristup

Tablica 16. Izračun specifične energije usitnjavanja

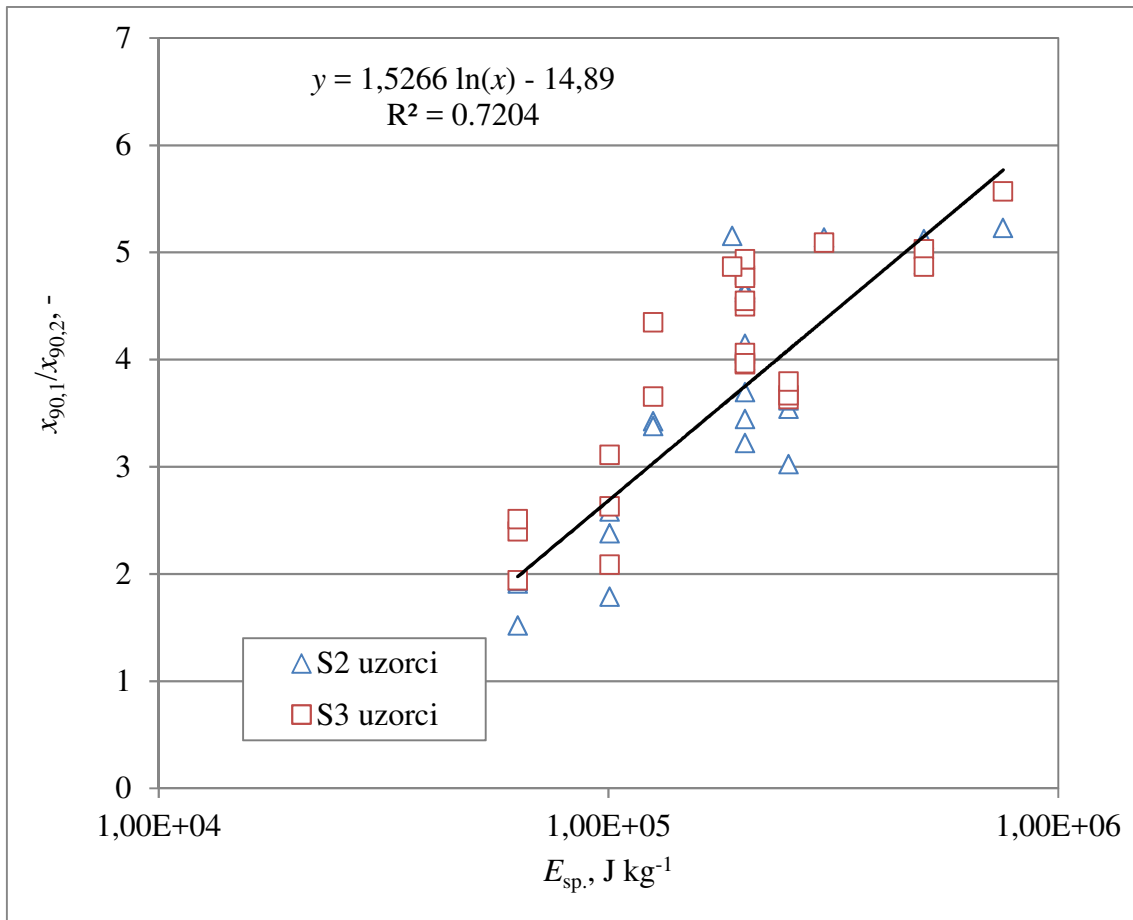
Broj pokusa	$p_{\text{doz.}}$, bar	\dot{M}_S , kg s ⁻¹	ρ_G , kg m ⁻³	\dot{M}_G , kg s ⁻¹	v_S , m s ⁻¹	$\dot{E}_{\text{kin.}}$, J s ⁻¹	$E_{\text{sp.}}$, J kg ⁻¹
1	2,25	0,000347	2,675	0,00148	307,61	69,83	201123,03
2	3,50	0,000139	4,161	0,00221	307,61	104,75	754211,36
3	2,25	0,000556	2,675	0,00074	307,61	34,92	62850,95
4	2,25	0,000139	2,675	0,00148	307,61	69,83	502807,57
5	1,00	0,000139	1,189	0,00074	307,61	34,92	251403,79
6	3,50	0,000347	4,161	0,00074	307,61	34,92	100561,51
7	3,50	0,000556	4,161	0,00148	307,61	69,83	125701,89
8	2,25	0,000347	2,675	0,00148	307,61	69,83	201123,03
9	2,25	0,000139	2,675	0,00074	307,61	34,92	251403,79
10	2,25	0,000347	2,675	0,00148	307,61	69,83	201123,03
11	2,25	0,000347	2,675	0,00148	307,61	69,83	201123,03
12	3,50	0,000556	4,161	0,00074	307,61	34,92	62850,95
13	3,50	0,000347	4,161	0,00221	307,61	104,75	301684,54
14	1,00	0,000347	1,189	0,00074	307,61	34,92	100561,51
15	3,50	0,000139	4,161	0,00148	307,61	69,83	502807,57
16	2,25	0,000347	2,675	0,00148	307,61	69,83	201123,03
17	2,25	0,000347	2,675	0,00148	307,61	69,83	201123,03
18	3,50	0,000556	4,161	0,00221	307,61	104,75	188552,84
19	2,25	0,000347	2,675	0,00148	307,61	69,83	201123,03
20	2,25	0,000556	2,675	0,00148	307,61	69,83	125701,89
21	1,00	0,000556	1,189	0,00074	307,61	34,92	62850,95
22	3,50	0,000139	4,161	0,00074	307,61	34,92	251403,79
23	2,25	0,000347	2,675	0,00074	307,61	34,92	100561,51
24	3,50	0,000347	4,161	0,00148	307,61	69,83	201123,03

Tablica 17. Usporedba eksperimentalnih i predviđenih vrijednosti x_{90} preko specifične energije mljevenja (S2)

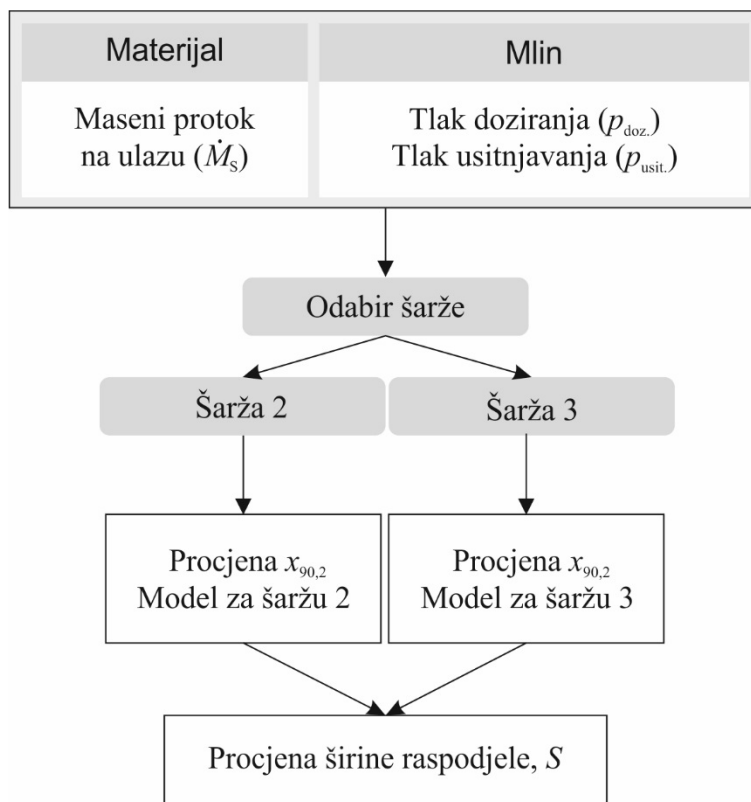
A, bar	B, bar	C, kg h⁻¹	$E_{sp.},$ J kg⁻¹	Eksperimentalno, μm	Predviđeno, μm	Pogreška, %
1,2	3,0	1,00	1,51E+05	15,63	14,38	8,0
1,0	3,0	0,85	1,48E+05	16,79	14,50	13,3
1,3	1,3	0,80	2,04E+05	17,44	12,79	26,6
1,5	2,0	1,50	1,26E+05	18,08	15,55	14,0
1,0	3,0	1,40	8,98E+04	20,04	18,28	8,8

Tablica 18. Usporedba eksperimentalnih i predviđenih vrijednosti x_{90} preko specifične energije mljevenja (S3)

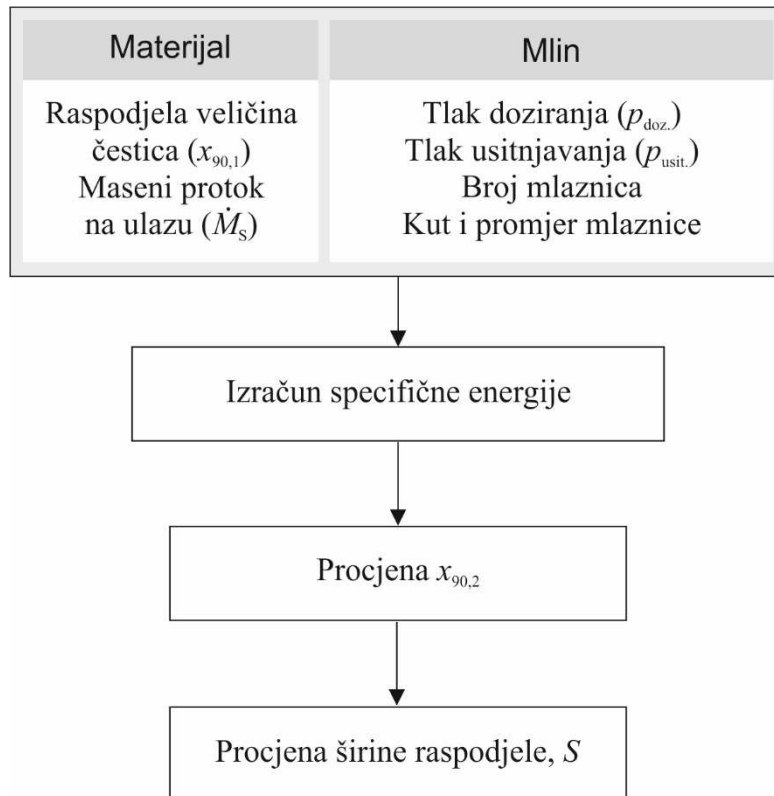
A, bar	B, bar	C, kg h⁻¹	$E_{sp.},$ J kg⁻¹	Eksperimentalno, μm	Predviđeno, μm	Pogreška, %
1,2	3,0	1,00	1,51E+05	12,74	11,40	10,5
1,0	3,0	0,85	1,48E+05	13,34	11,50	13,8
1,3	1,3	0,80	2,04E+05	11,13	10,14	8,9
1,5	2,0	1,50	1,26E+05	13,11	12,33	6,0
1,0	3,0	1,40	8,98E+04	13,00	14,49	11,5



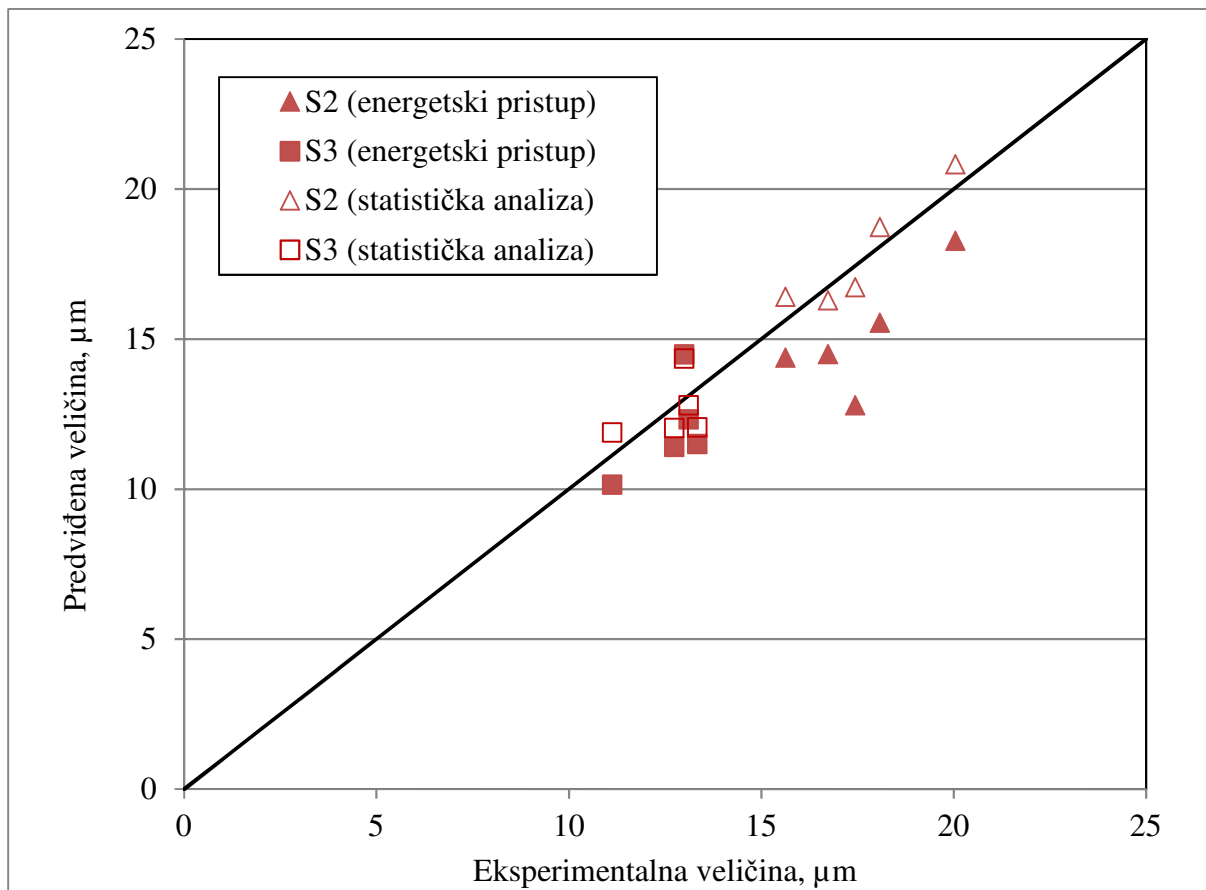
Slika 43. Odnos stupnja i specifične energije usitnjavanja



Slika 44. Shematski prikaz načina predviđanja raspodjela veličina čestica na temelju statističke analize

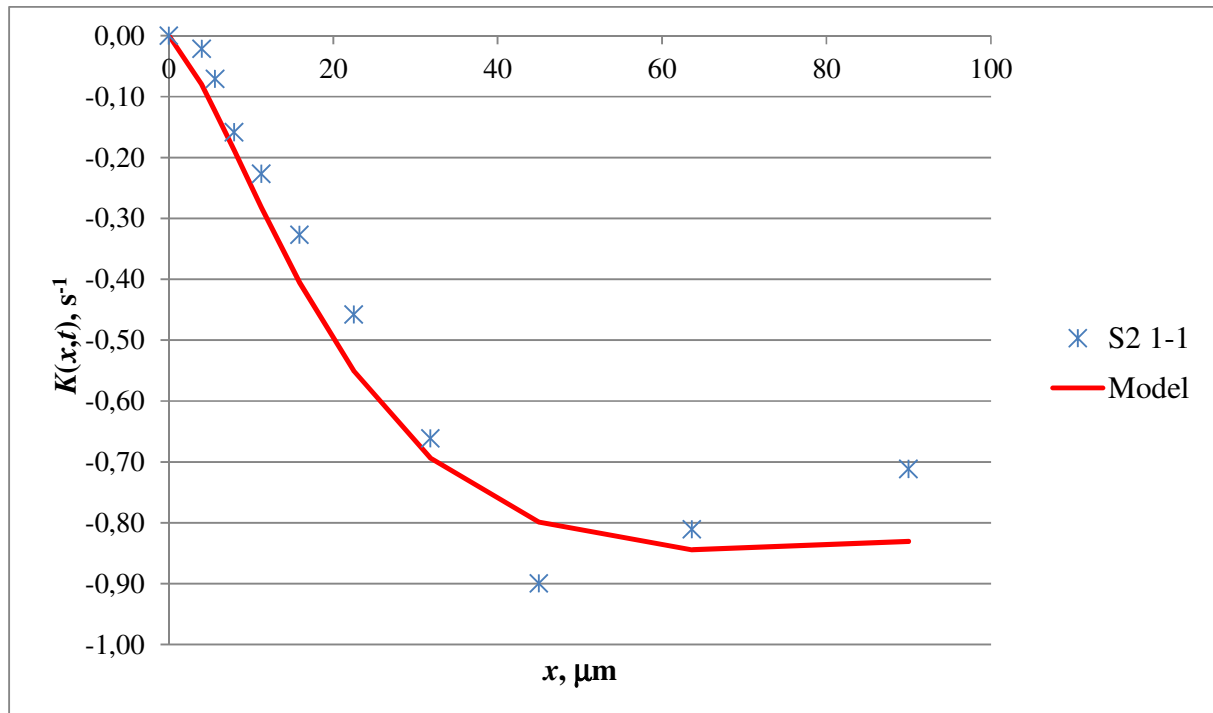


Slika 45. Shematski prikaz načina predviđanja raspodjela veličina čestica na temelju specifične energije

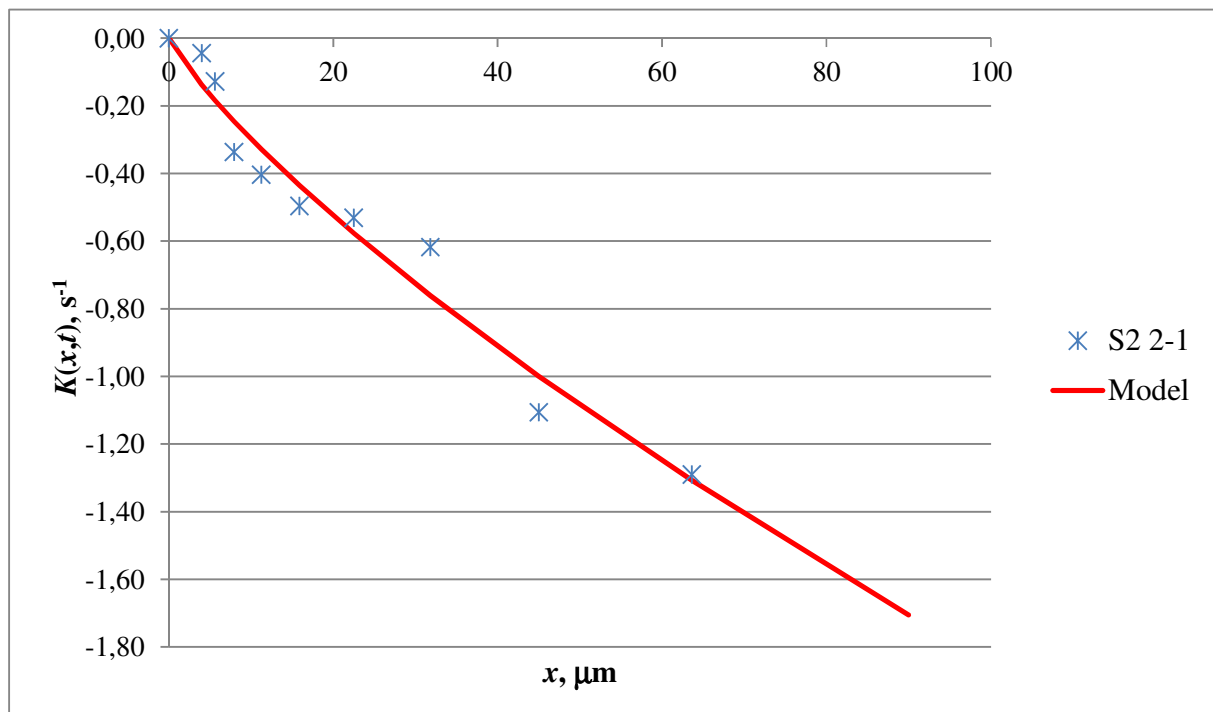


Slika 46. Grafički prikaz usporedbe predviđenih i eksperimentalnih vrijednosti raspodjela veličina čestica nakon mljevenja

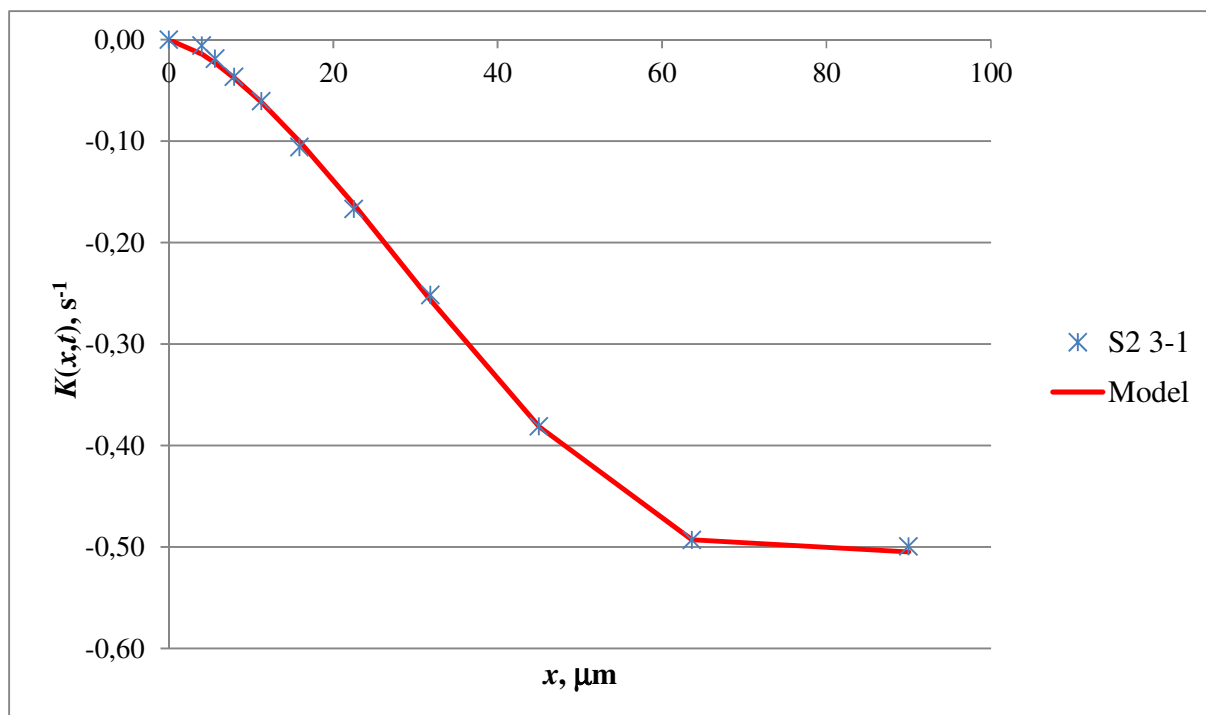
4.3. Populacijske bilance i matrice



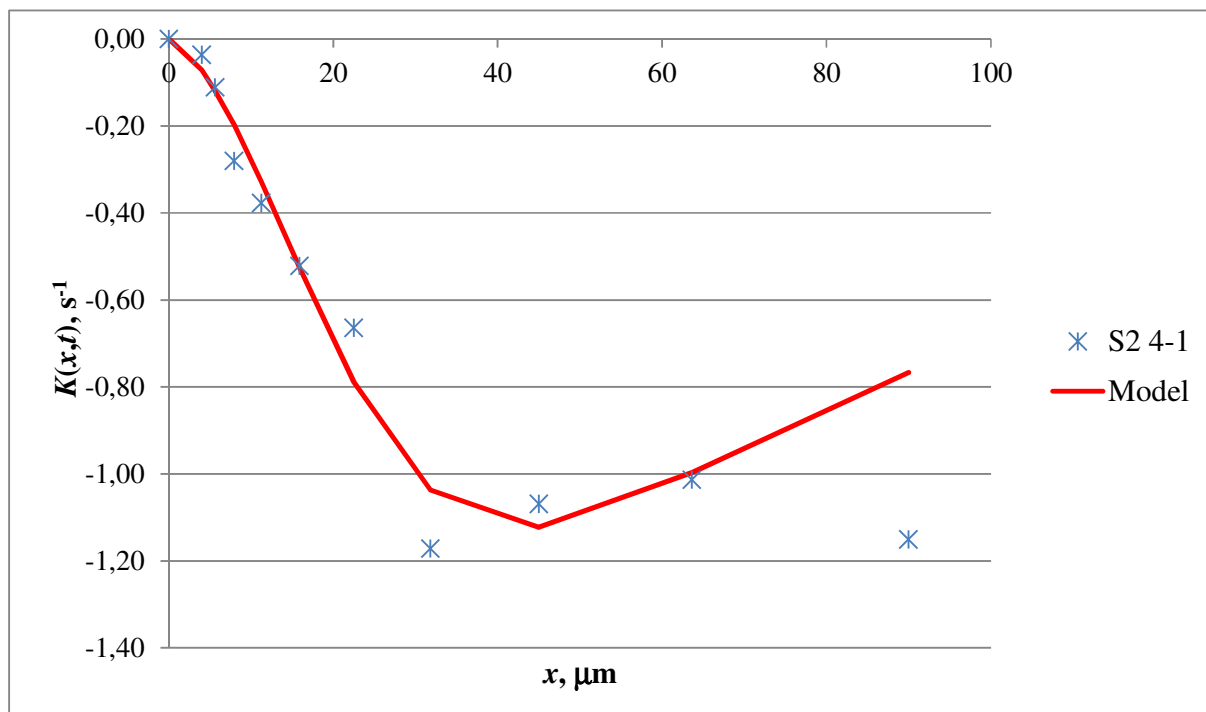
Slika 47. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S2 1-1



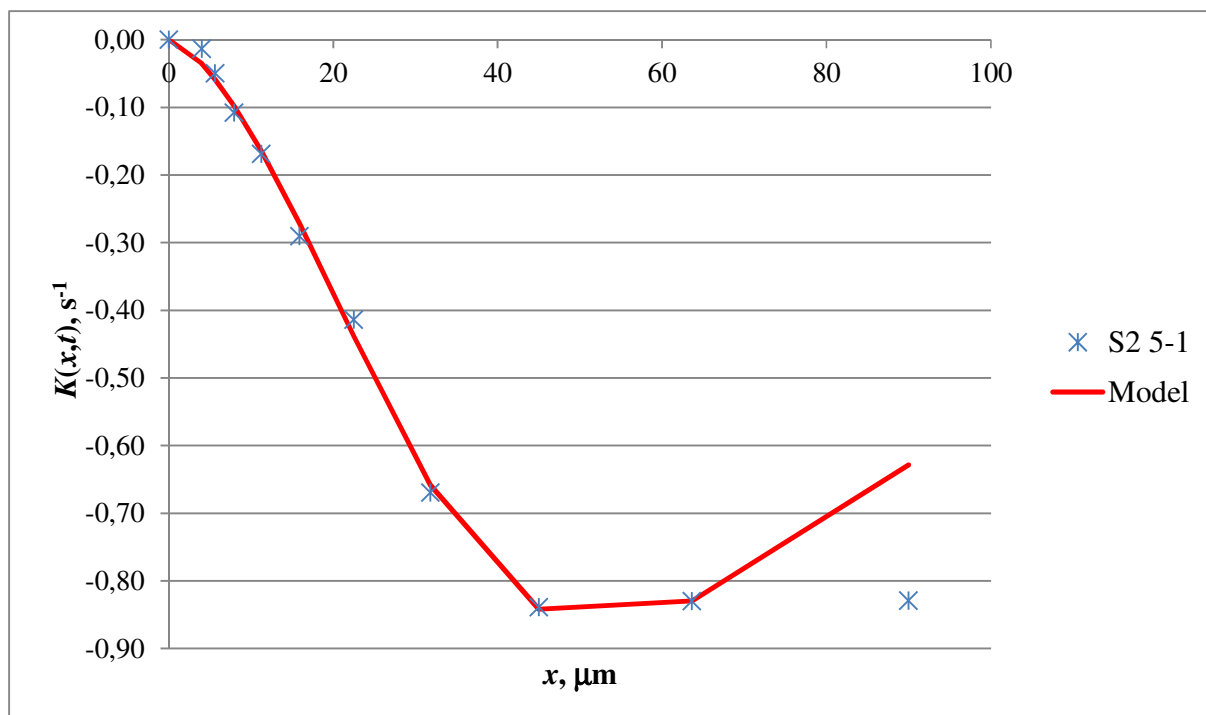
Slika 48. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S2 2-1



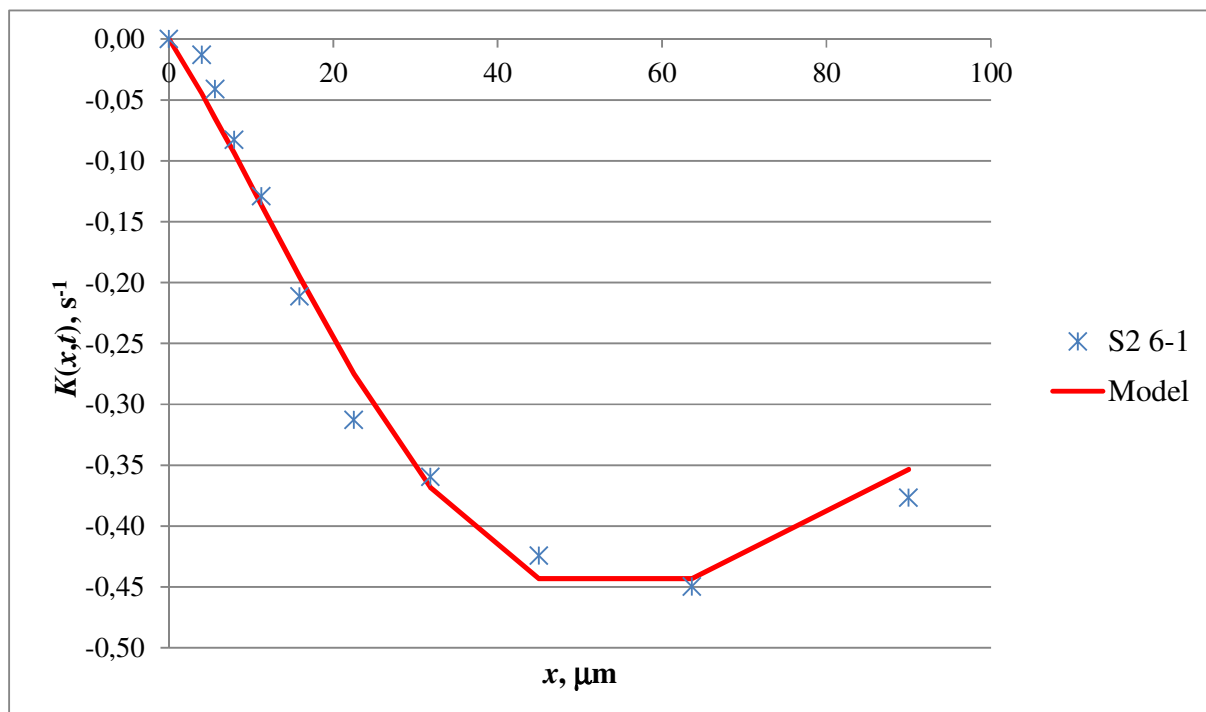
Slika 49. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S2 3-1



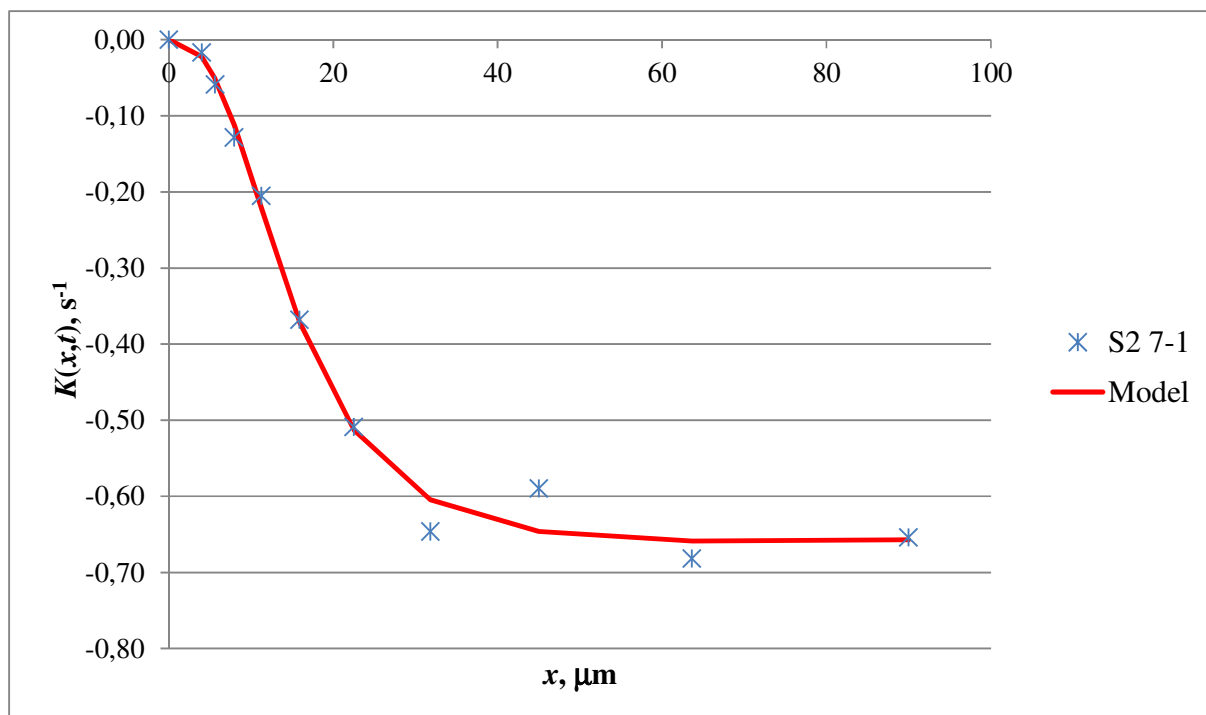
Slika 50. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S2 4-1



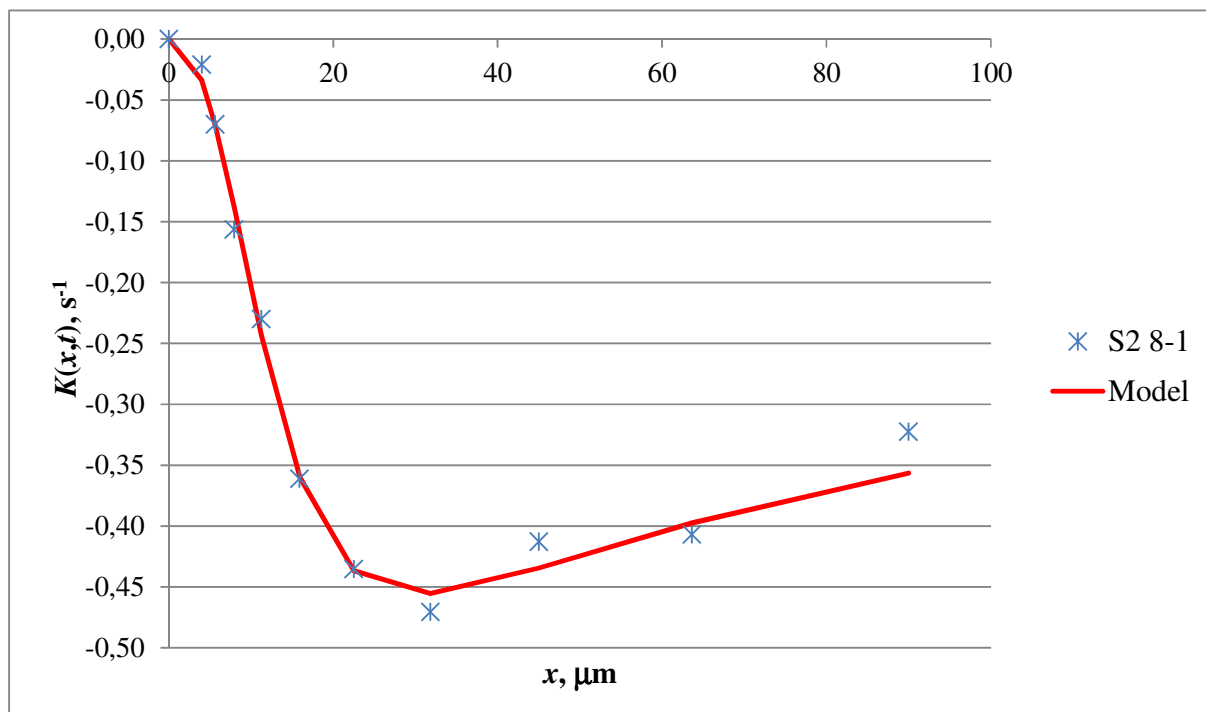
Slika 51. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S2 5-1



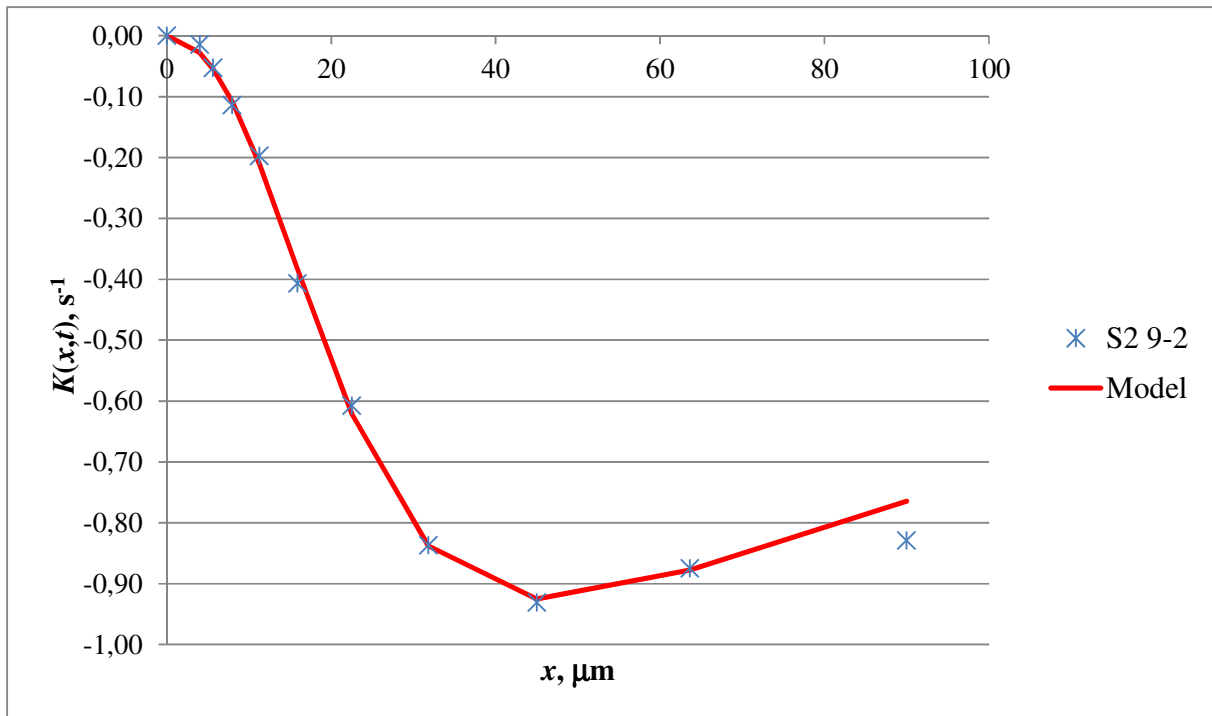
Slika 52. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S2 6-1



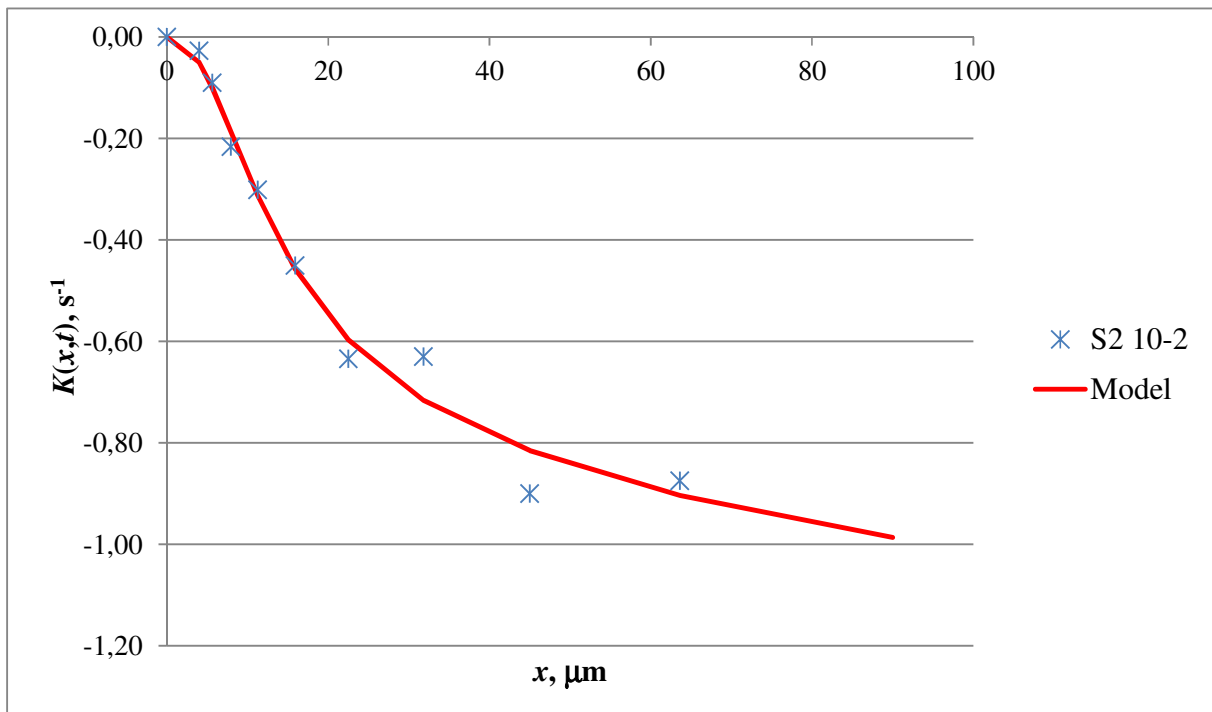
Slika 53. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S2 7-1



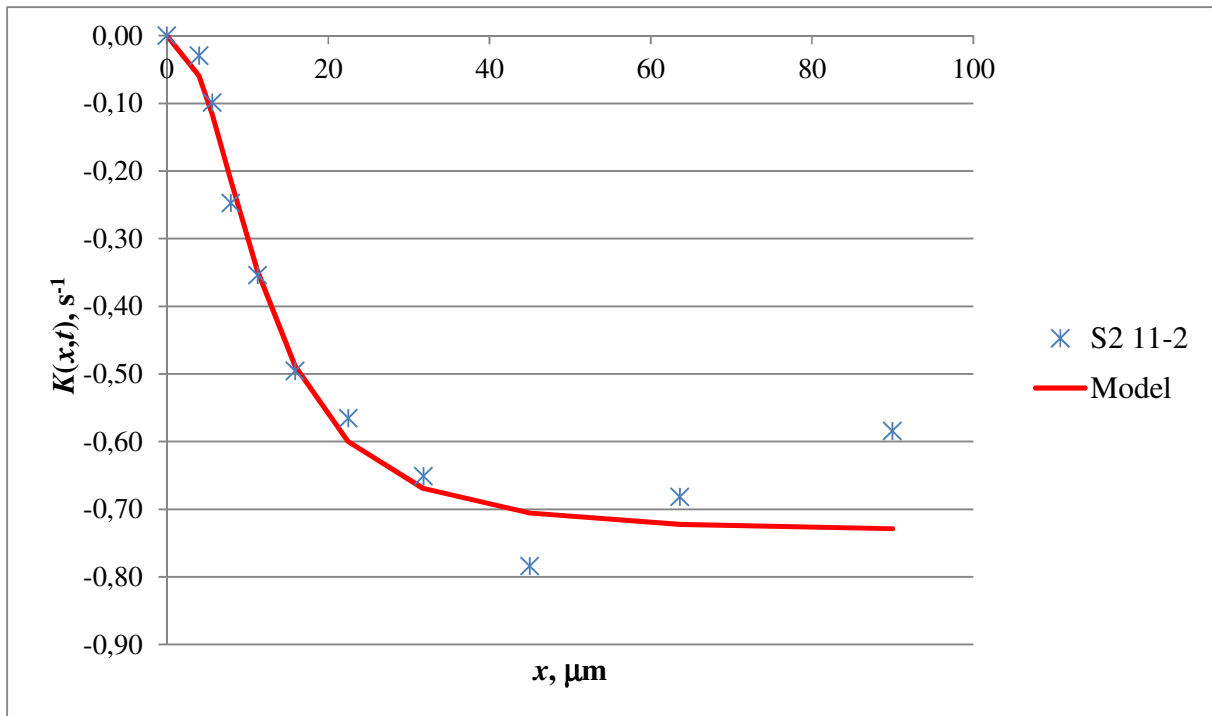
Slika 54. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S2 8-1



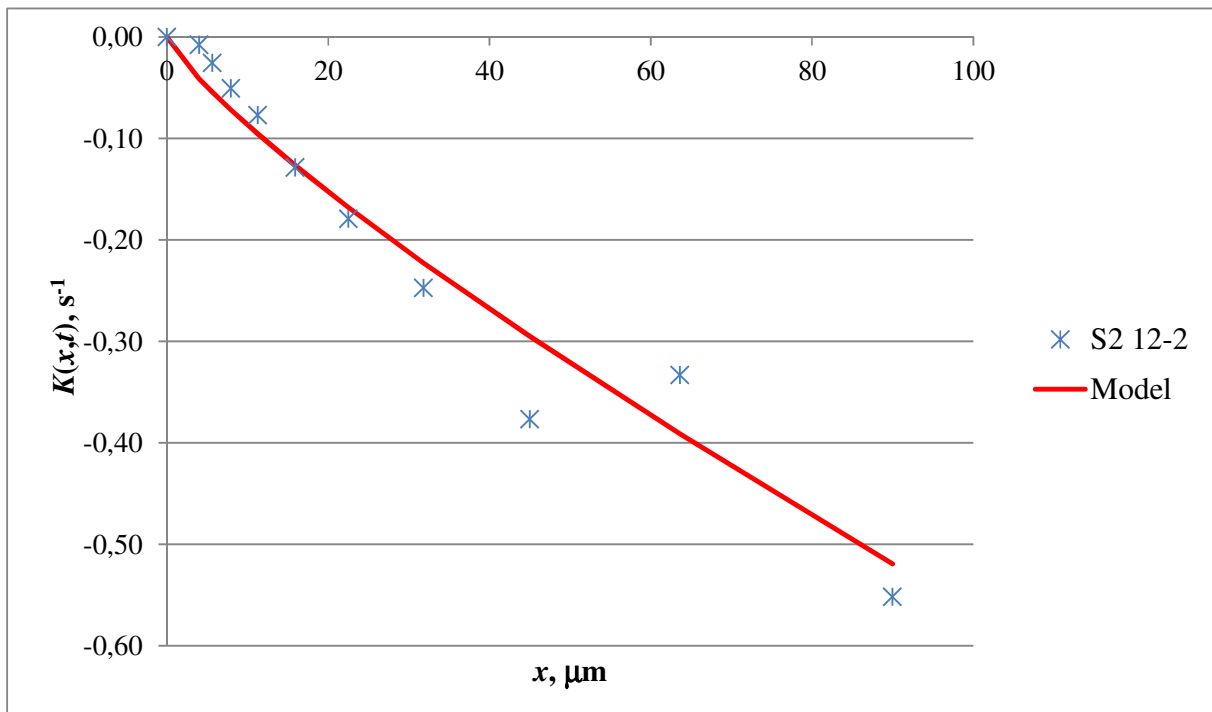
Slika 55. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S2 9-2



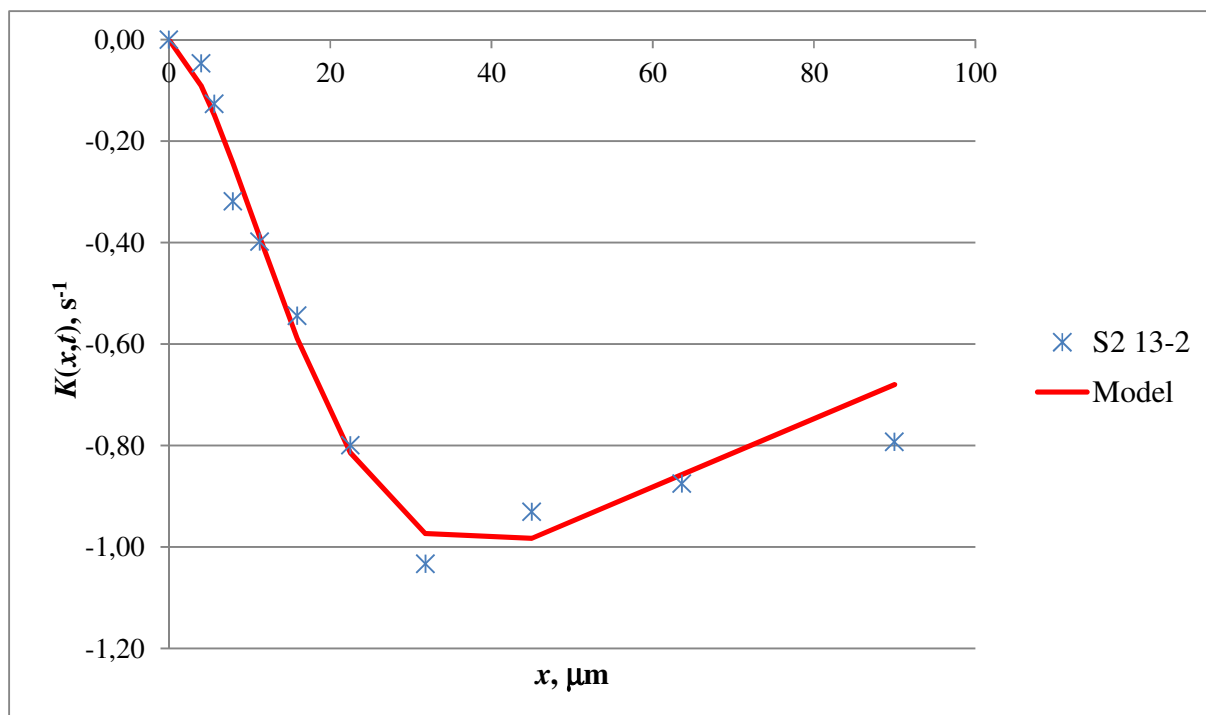
Slika 56. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S2 10-2



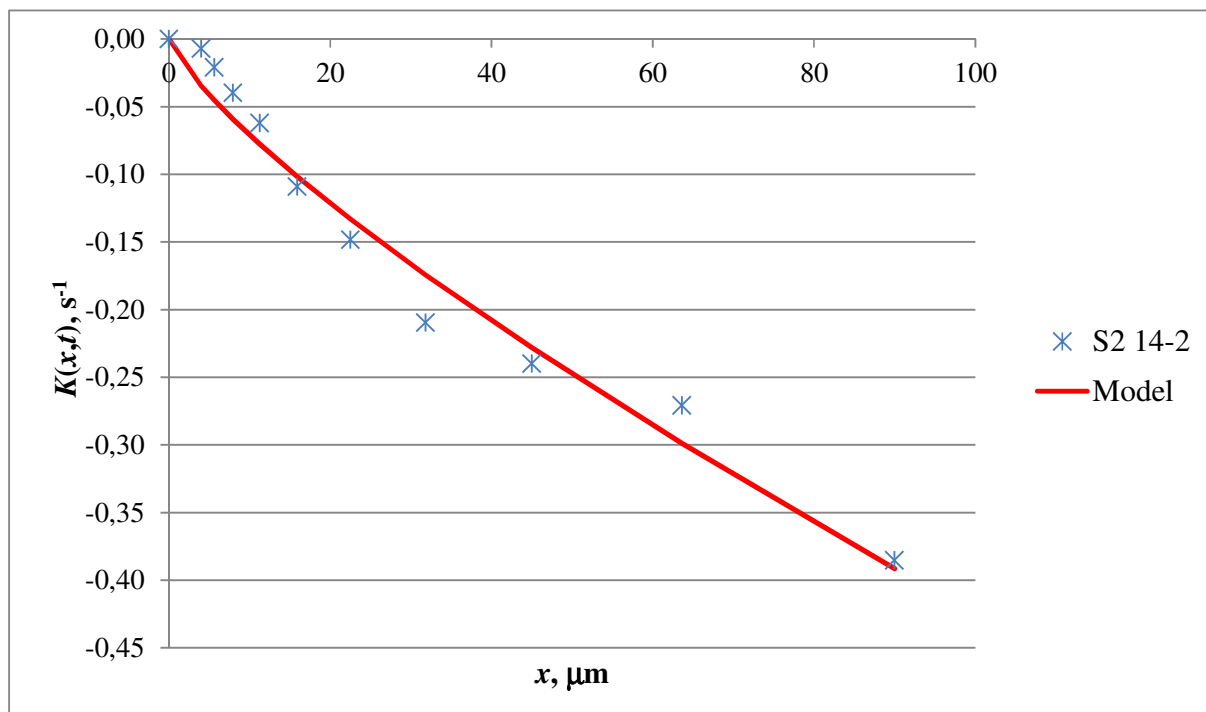
Slika 57. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S2 11-2



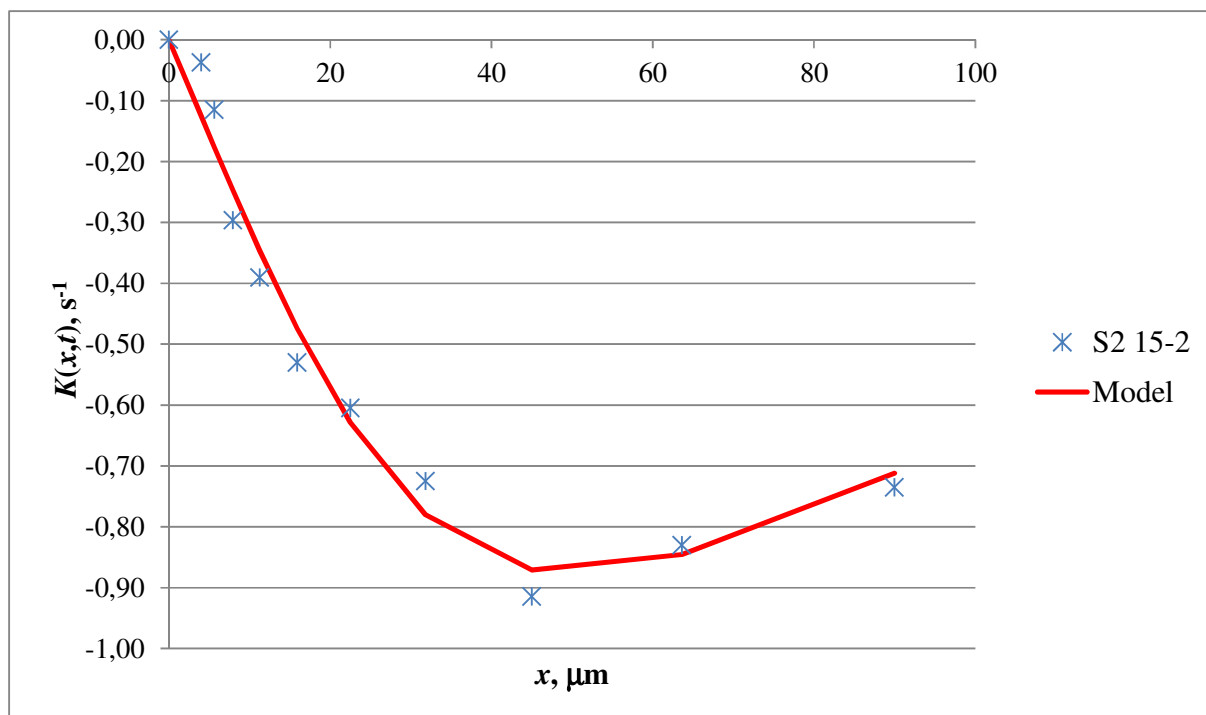
Slika 58. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S2 12-2



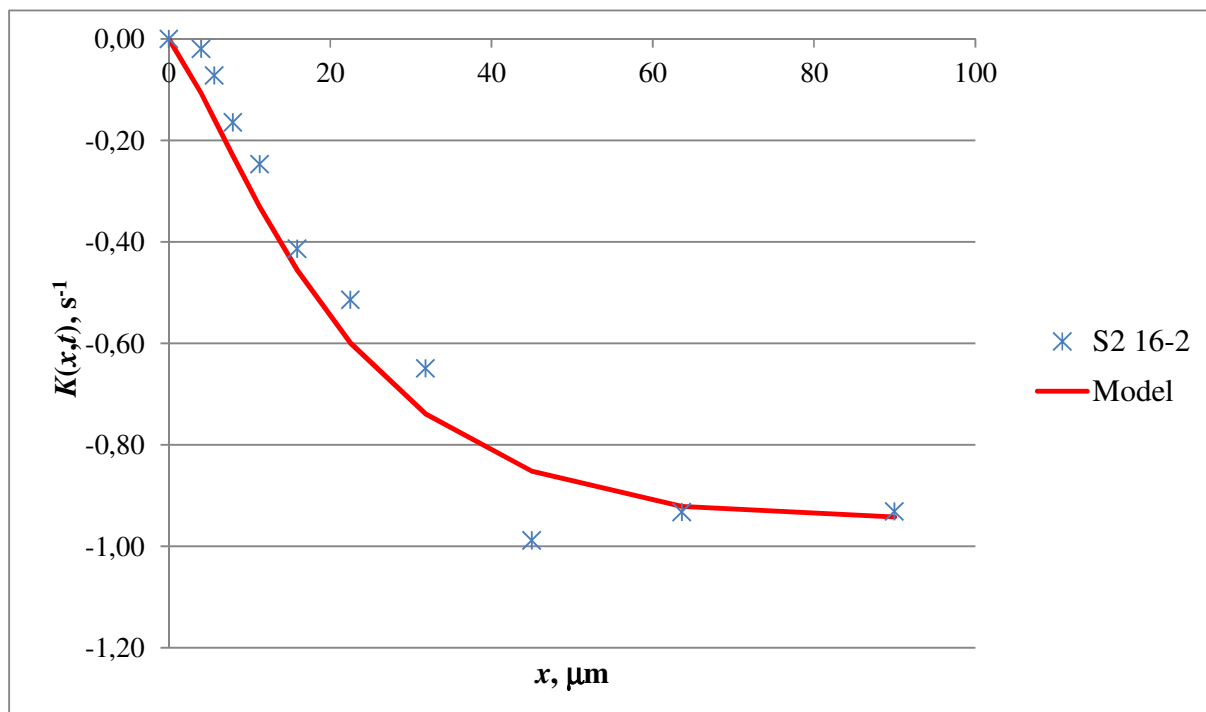
Slika 59. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S2 13-2



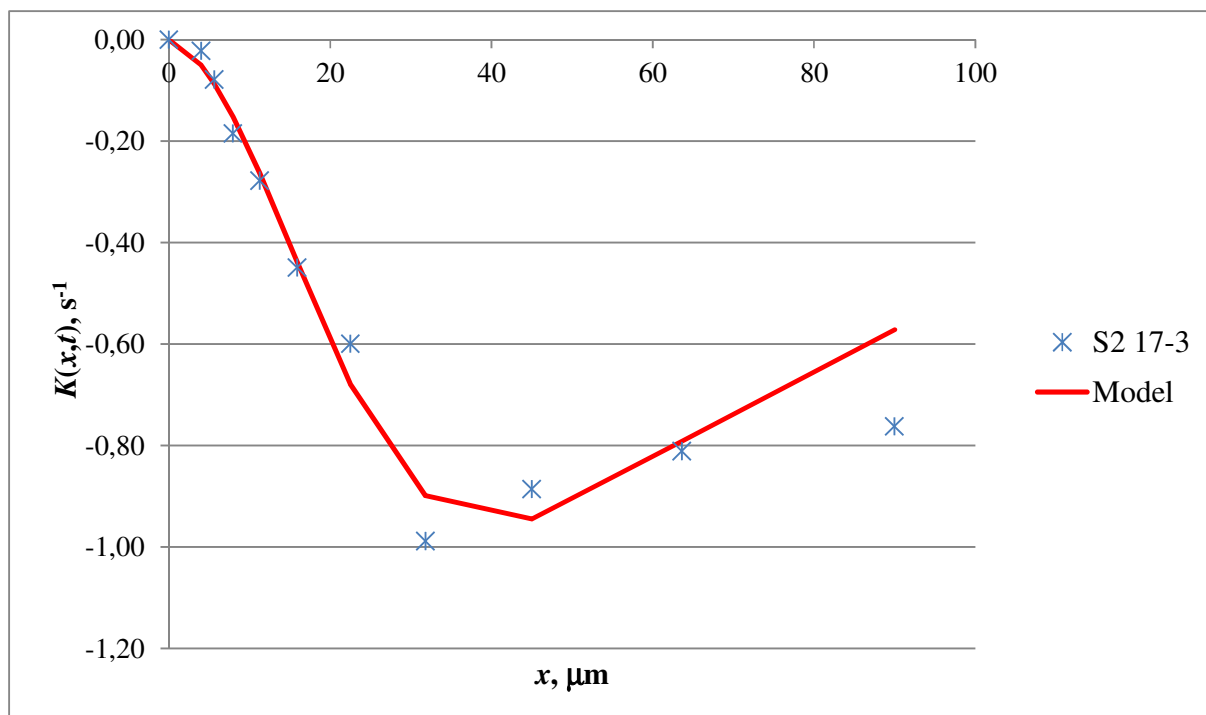
Slika 60. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S2 14-2



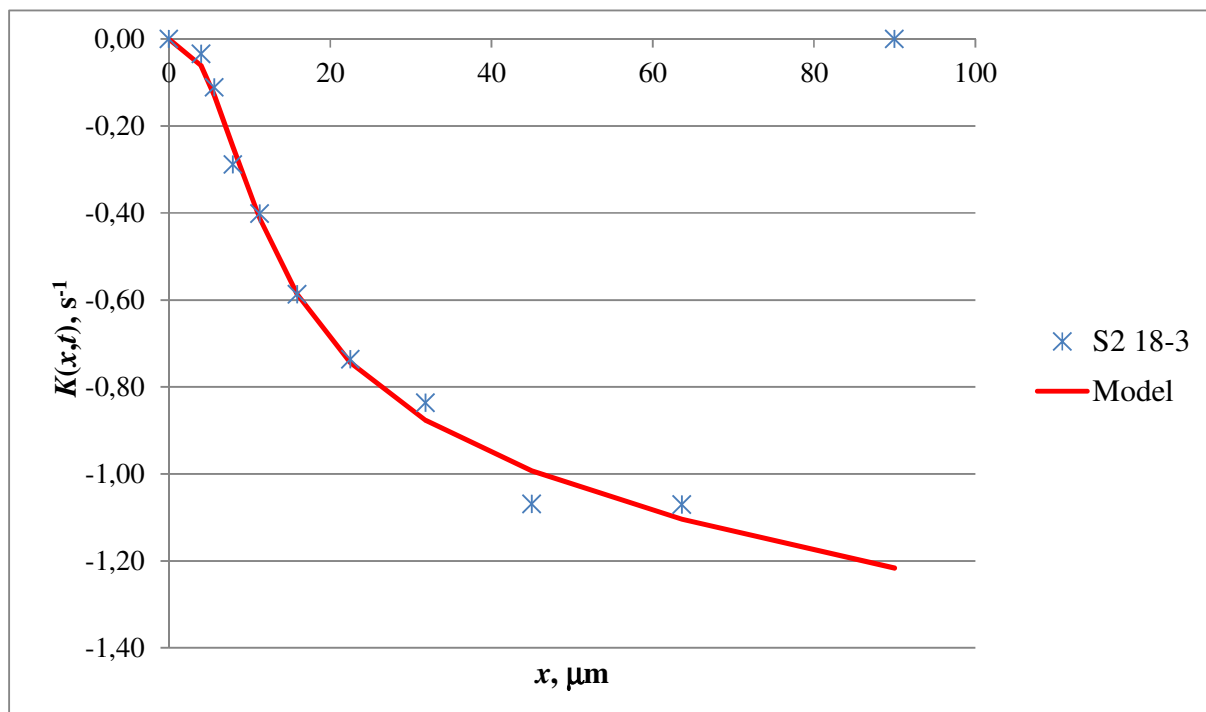
Slika 61. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S2 15-2



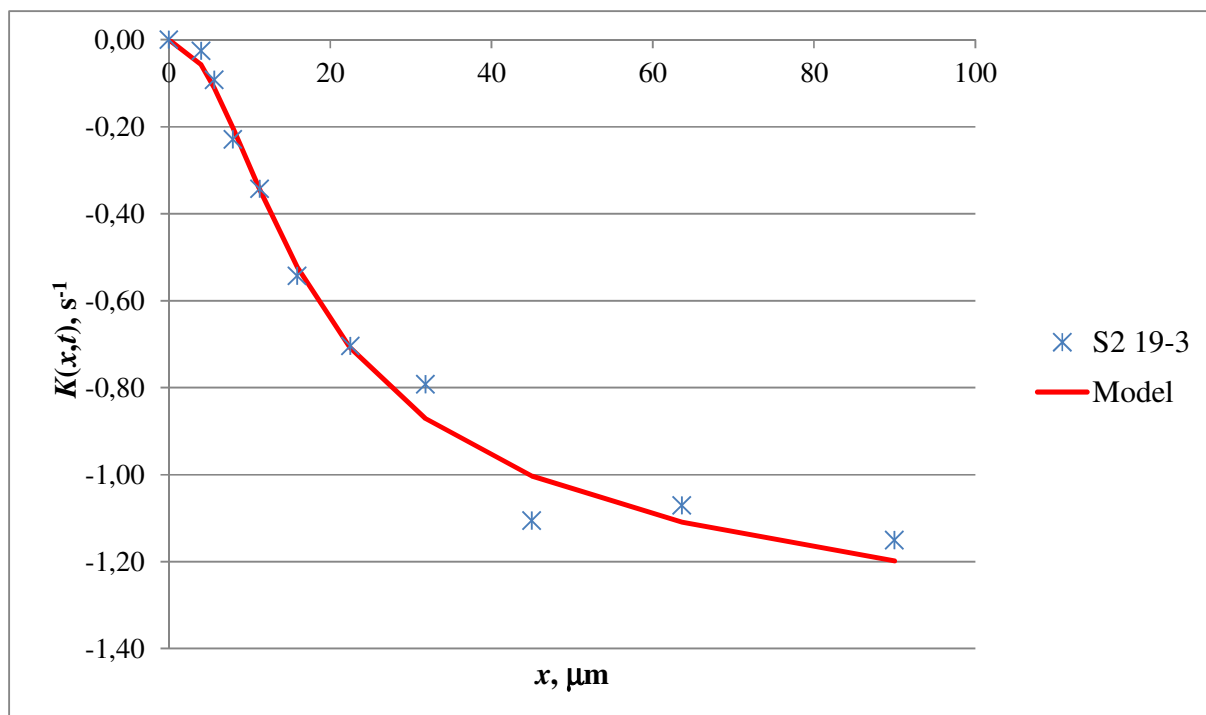
Slika 62. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S2 16-2



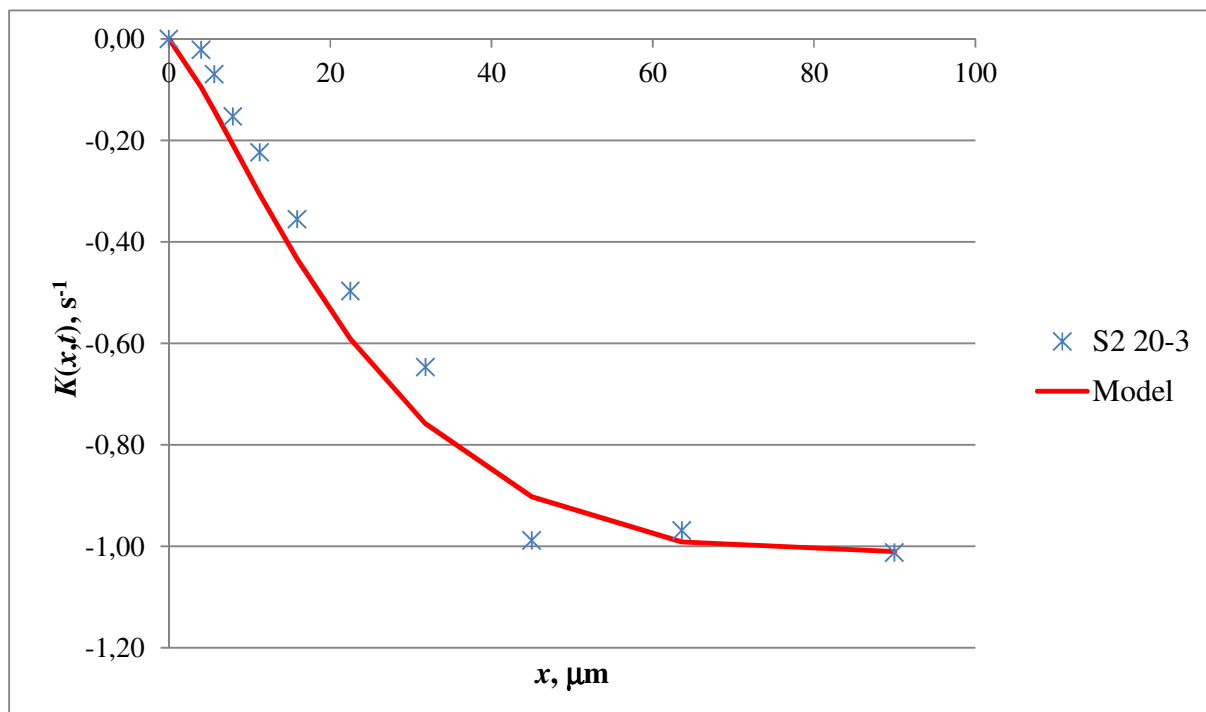
Slika 63. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S2 17-3



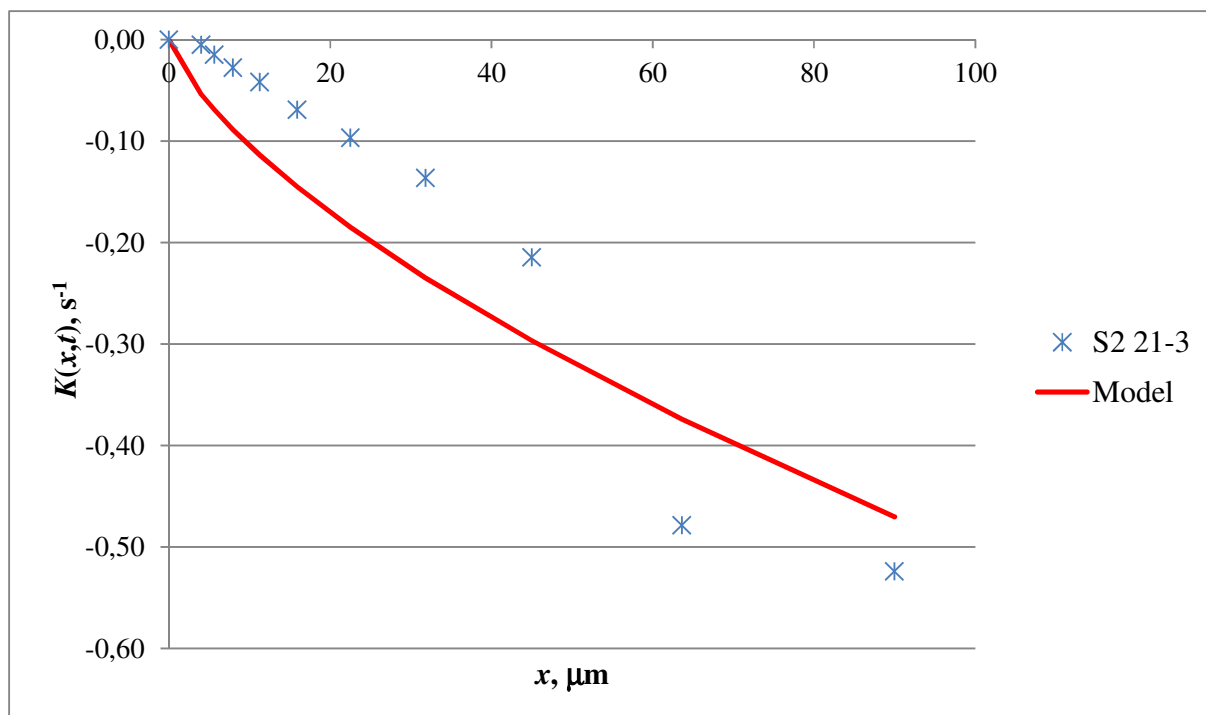
Slika 64. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S2 18-3



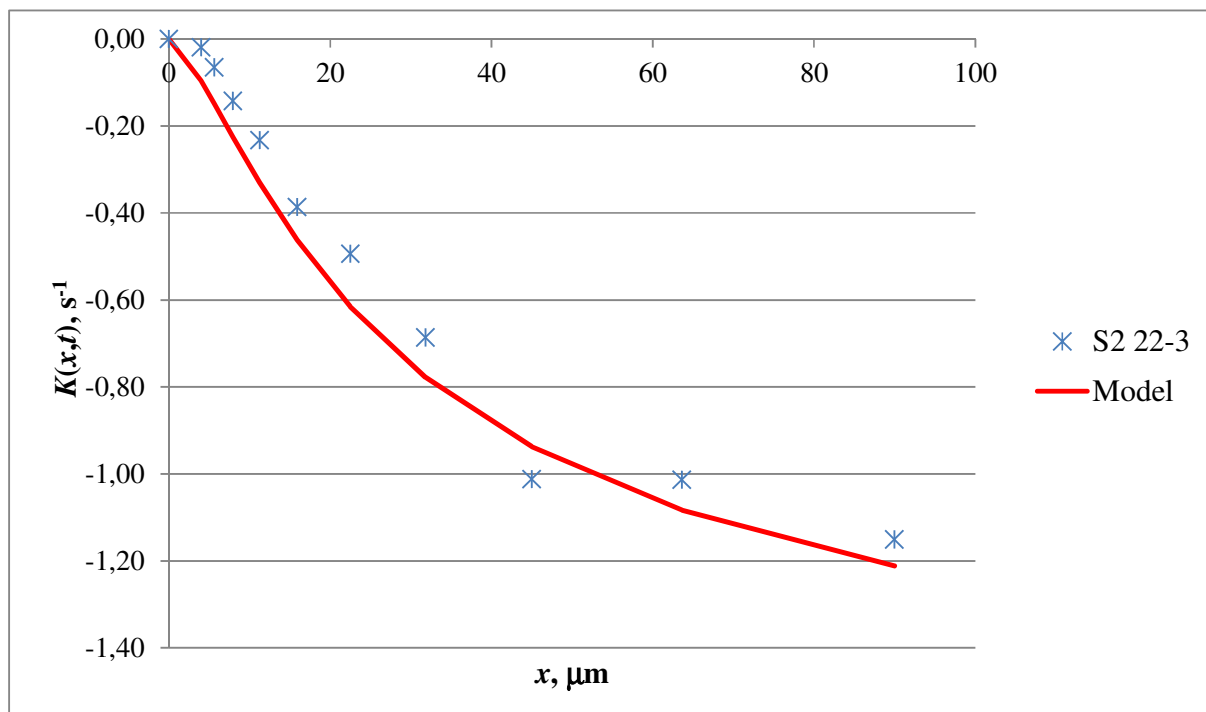
Slika 65. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S2 19-3



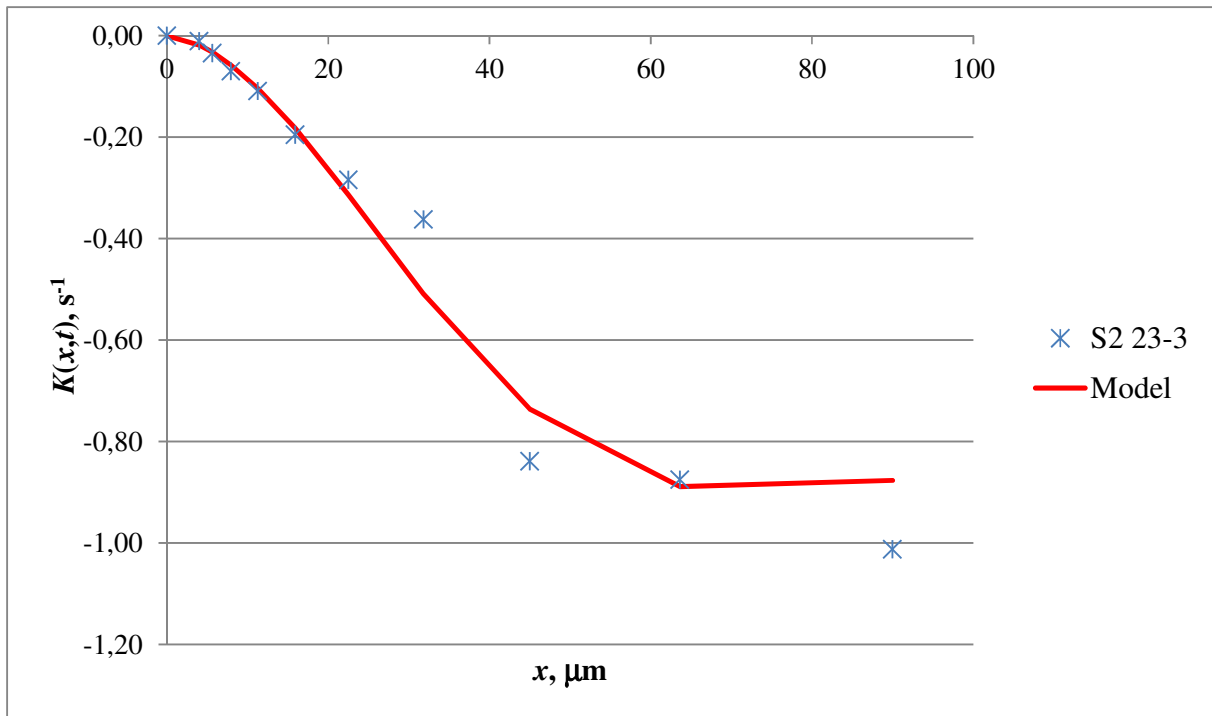
Slika 66. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S2 20-3



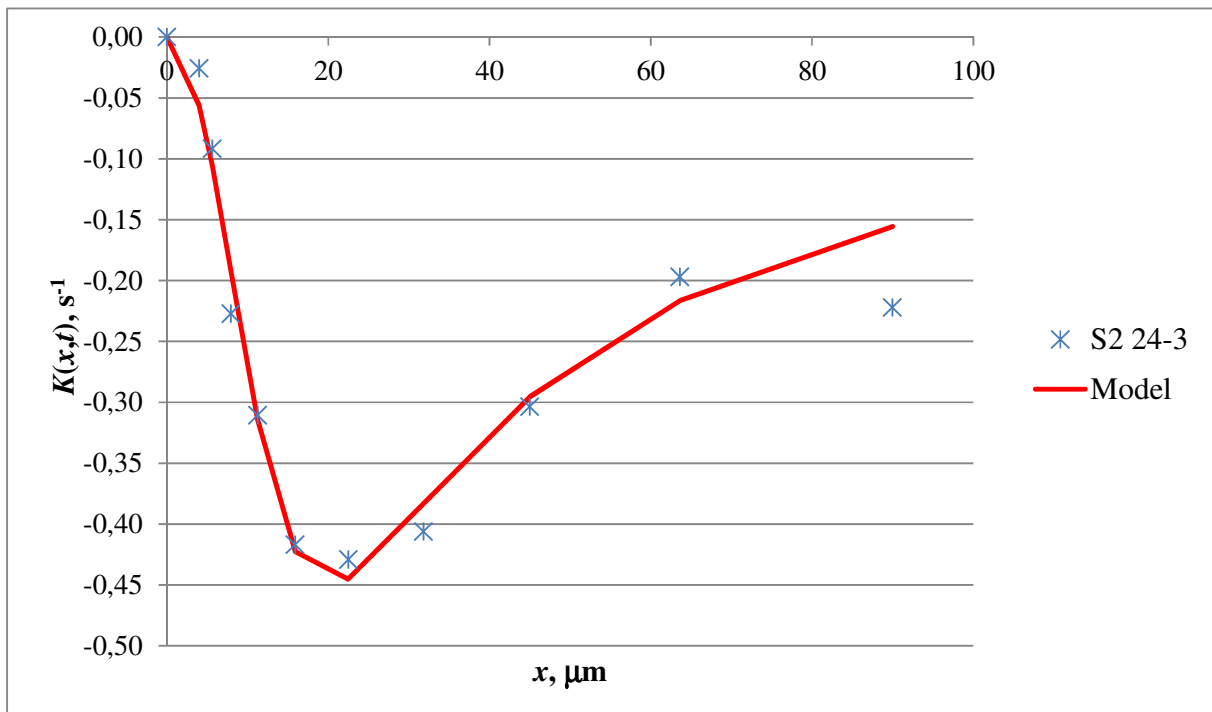
Slika 67. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S2 21-3



Slika 68. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S2 22-3



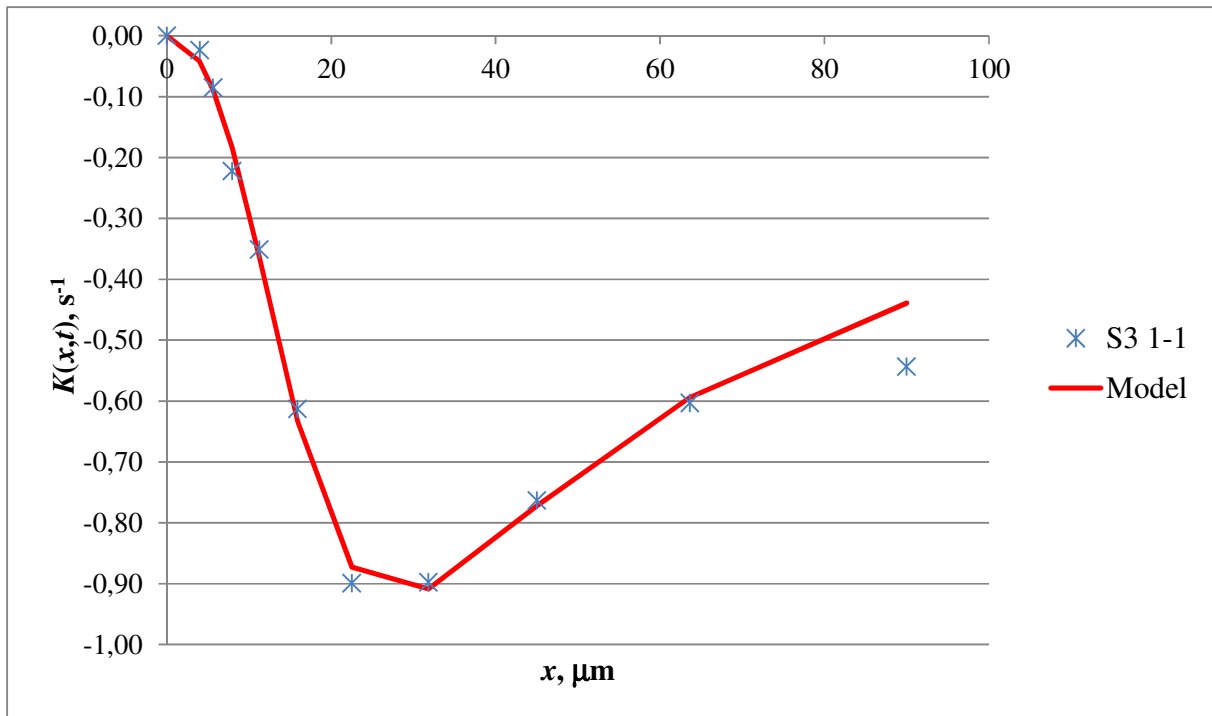
Slika 69. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S2 23-3



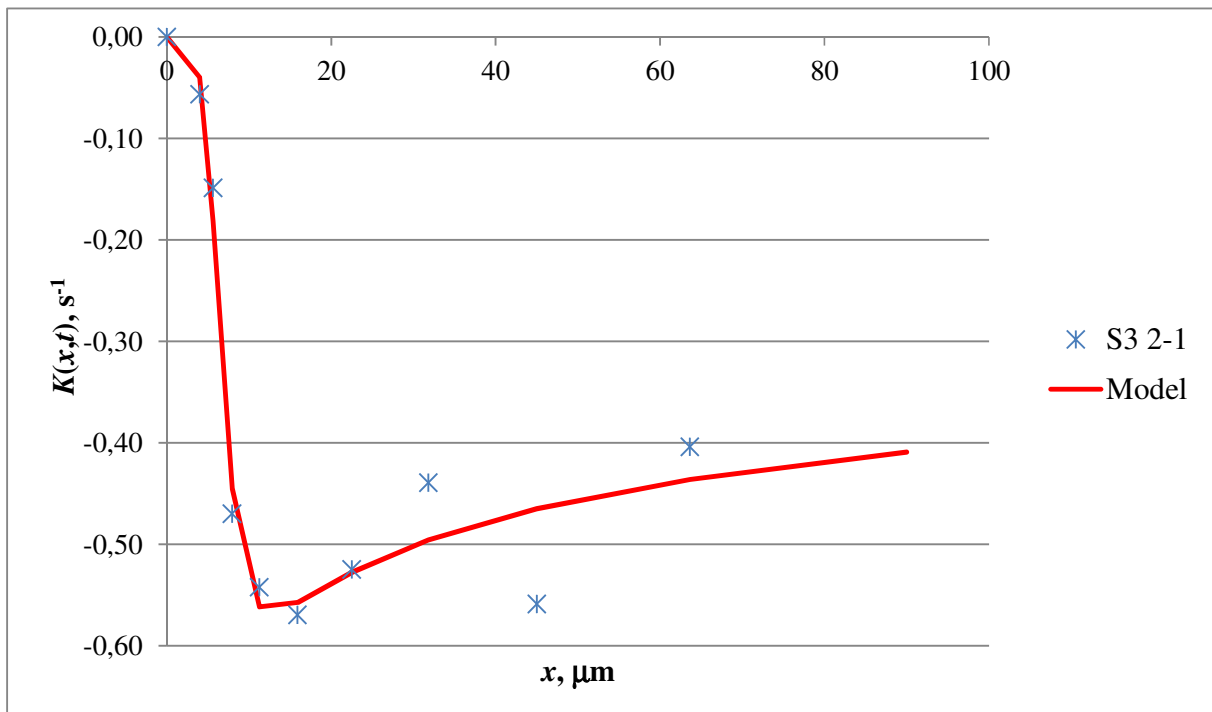
Slika 70. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S2 23-4

Tablica 19. Vrijednosti parametara modela jednadžbe (55) i R² vrijednosti; S2

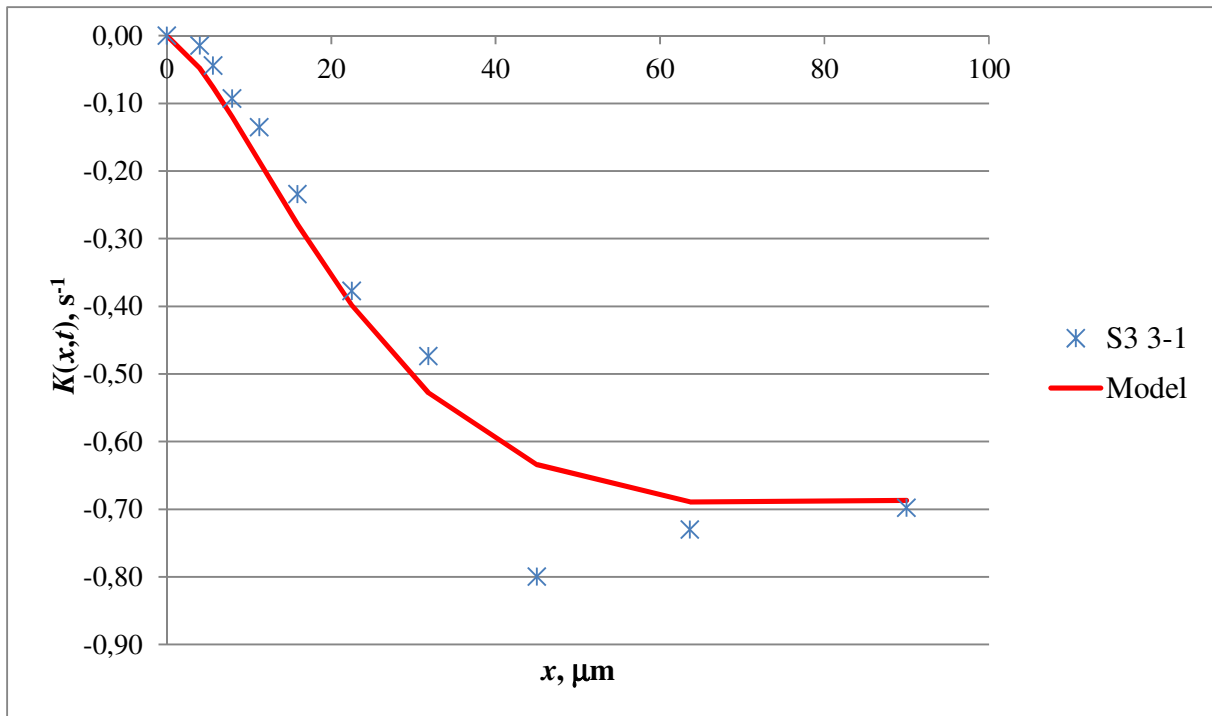
Oznake uzoraka	$\alpha, \mu\text{m}^{-1} \text{s}^{-1}$	$\alpha, -$	$\beta, -$	$\mu, \mu\text{m}$	R ²
S2 1-1	1,33E-02	1,31	1,74	36,10	0,970
S2 2-1	5,05E-02	0,95	0,36	65,98	0,961
S2 3-1	1,97E-03	1,42	3,03	81,30	1,000
S2 4-1	8,68E-03	1,52	2,67	38,87	0,917
S2 5-1	4,41E-03	1,50	3,12	53,97	0,971
S2 6-1	9,99E-03	1,08	2,79	63,24	0,987
S2 7-1	6,88E-04	2,53	2,58	15,64	0,992
S2 8-1	1,54E-03	2,26	2,61	14,84	0,992
S2 9-2	1,63E-03	2,04	2,64	29,05	0,997
S2 10-2	2,27E-03	2,31	2,10	11,54	0,982
S2 11-2	2,99E-03	2,22	2,23	12,06	0,963
S2 12-2	2,60E-02	0,82	0,01	52,50	0,960
S2 13-2	1,19E-02	1,47	2,41	31,97	0,980
S2 14-2	2,26E-02	0,79	0,02	55,00	0,974
S2 15-2	3,12E-02	1,01	2,23	8,00	0,977
S2 16-2	2,04E-02	1,22	1,51	34,50	0,974
S2 17-3	5,27E-03	1,63	2,90	37,26	0,961
S2 18-3	2,03E-03	2,55	2,29	9,87	0,993
S2 19-3	3,25E-03	2,13	1,98	14,24	0,989
S2 20-3	1,80E-02	1,21	1,65	45,10	0,982
S2 21-3	2,50E-02	0,85	0,33	30,00	0,911
S2 22-3	1,47E-02	1,43	1,32	21,60	0,985
S2 23-3	1,75E-03	1,69	2,65	59,43	0,968
S2 24-3	3,93E-03	1,93	2,92	16,15	0,966



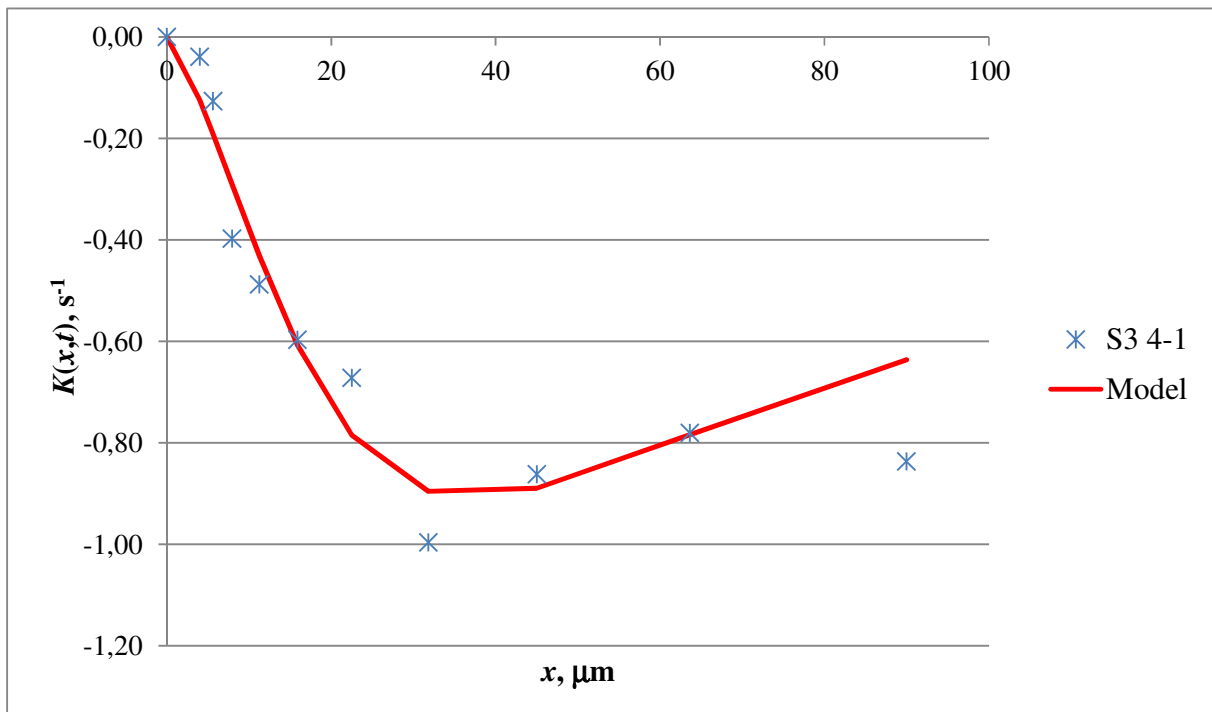
Slika 71. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S3 1-1



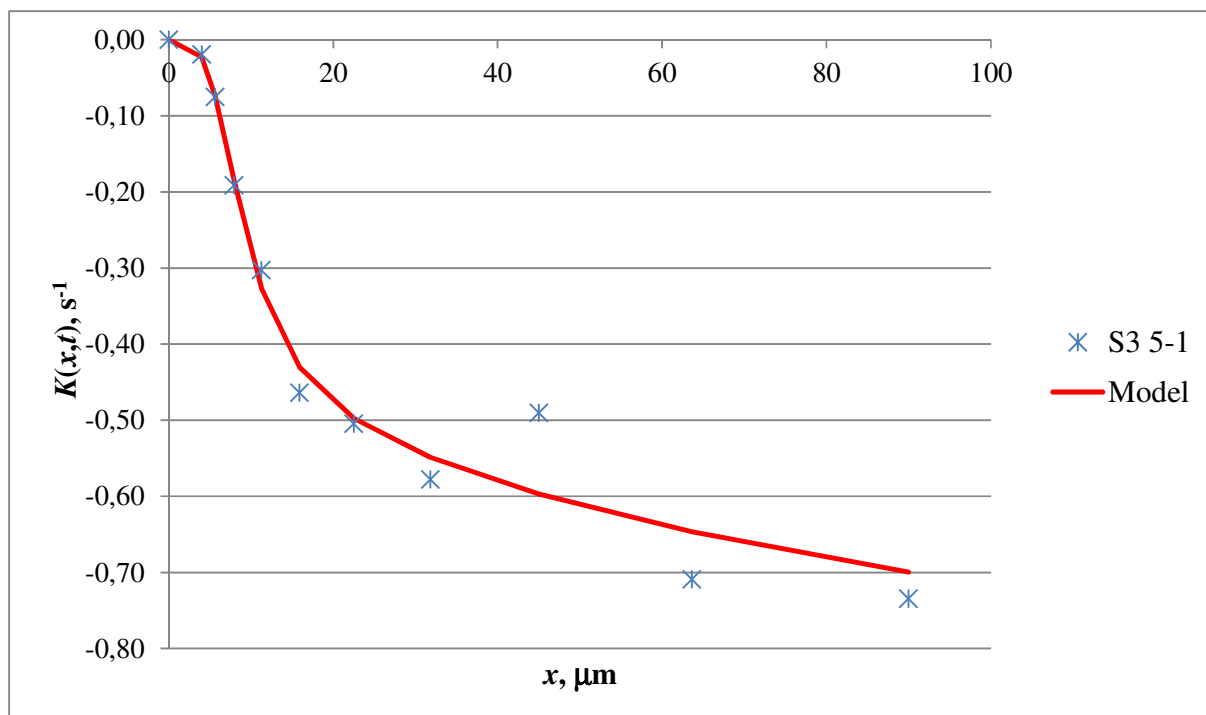
Slika 72. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S3 2-1



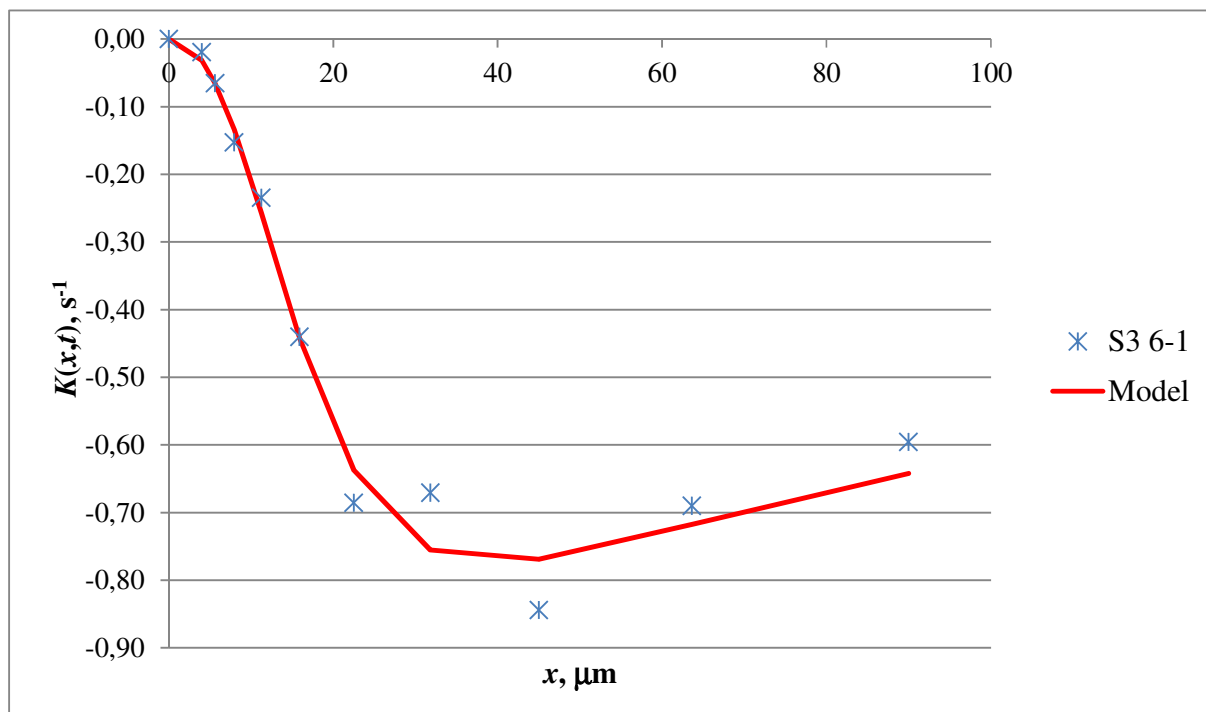
Slika 73. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S3 3-1



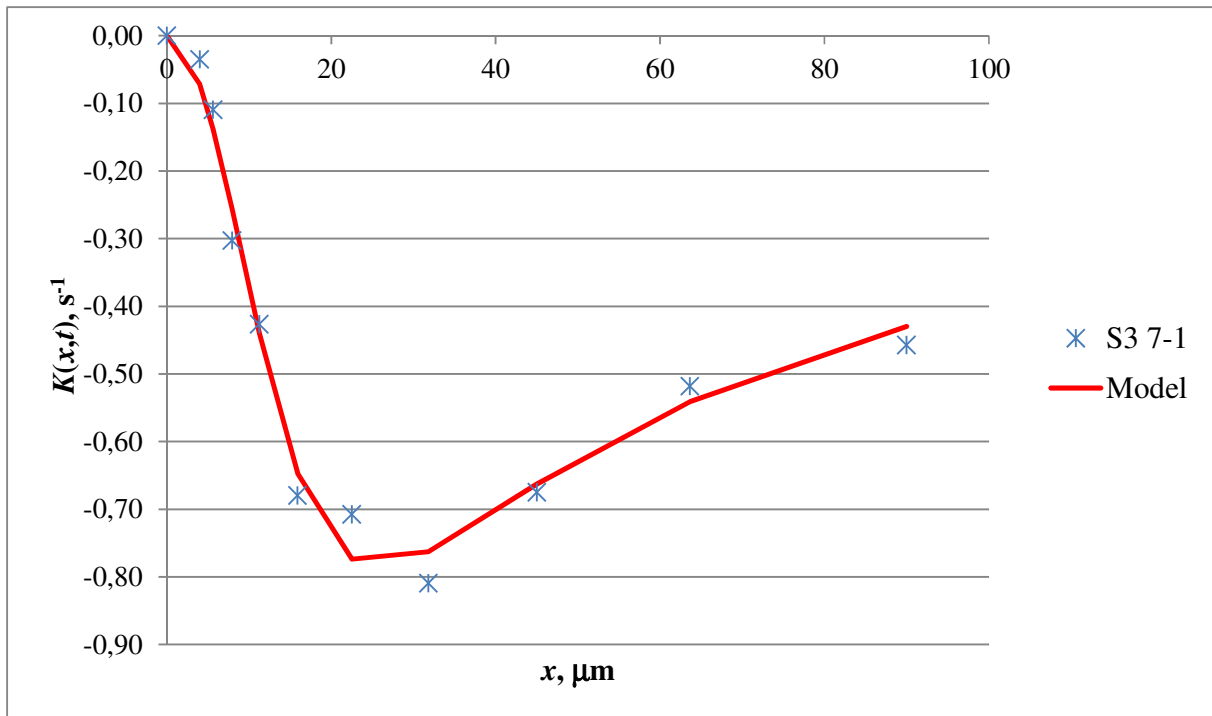
Slika 74. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S3 4-1



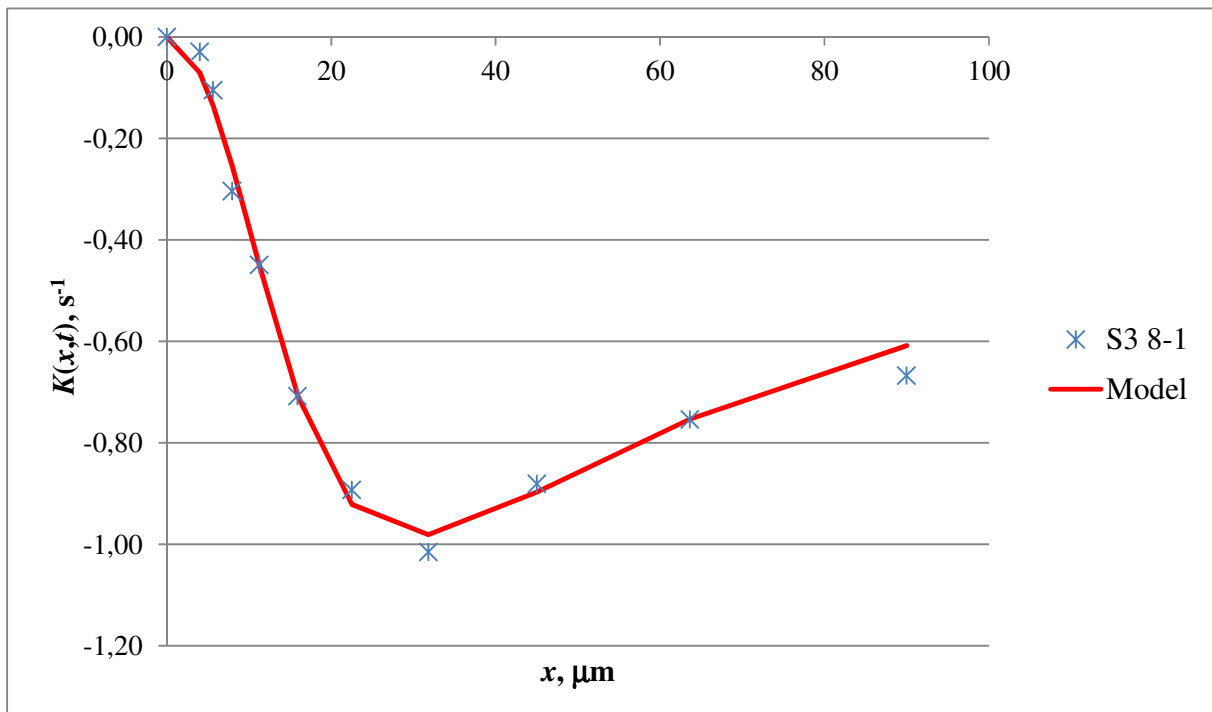
Slika 75. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S3 5-1



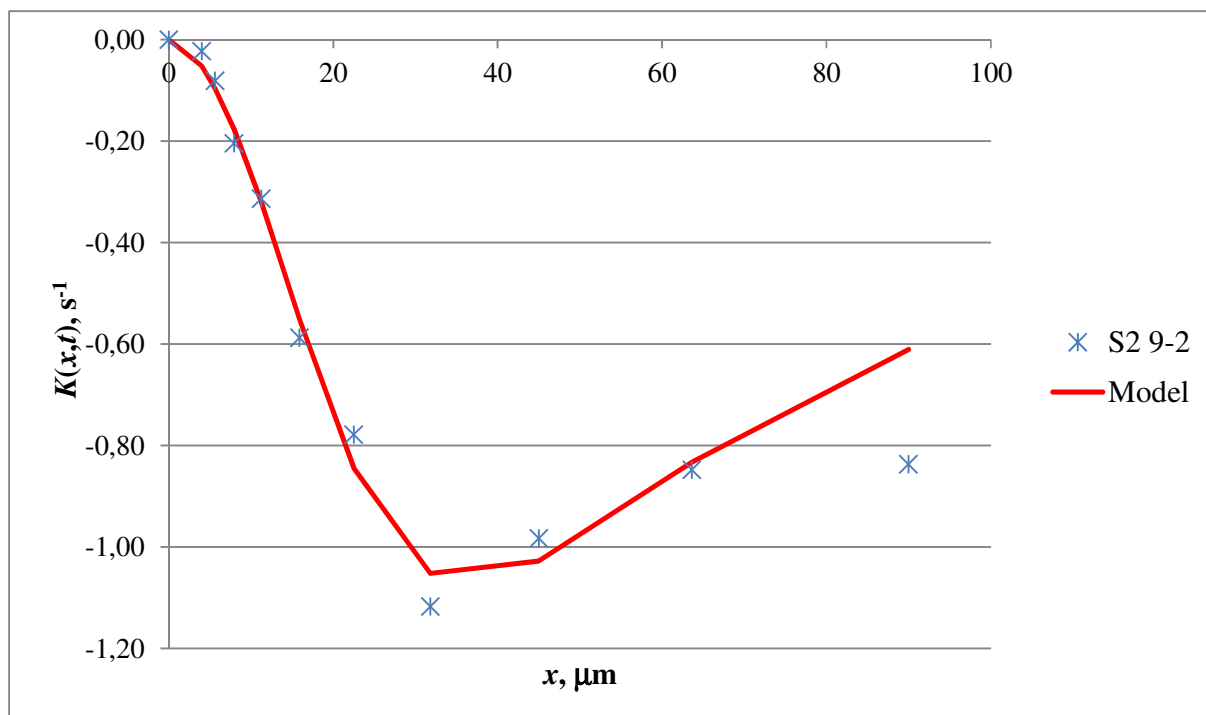
Slika 76. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S3 6-1



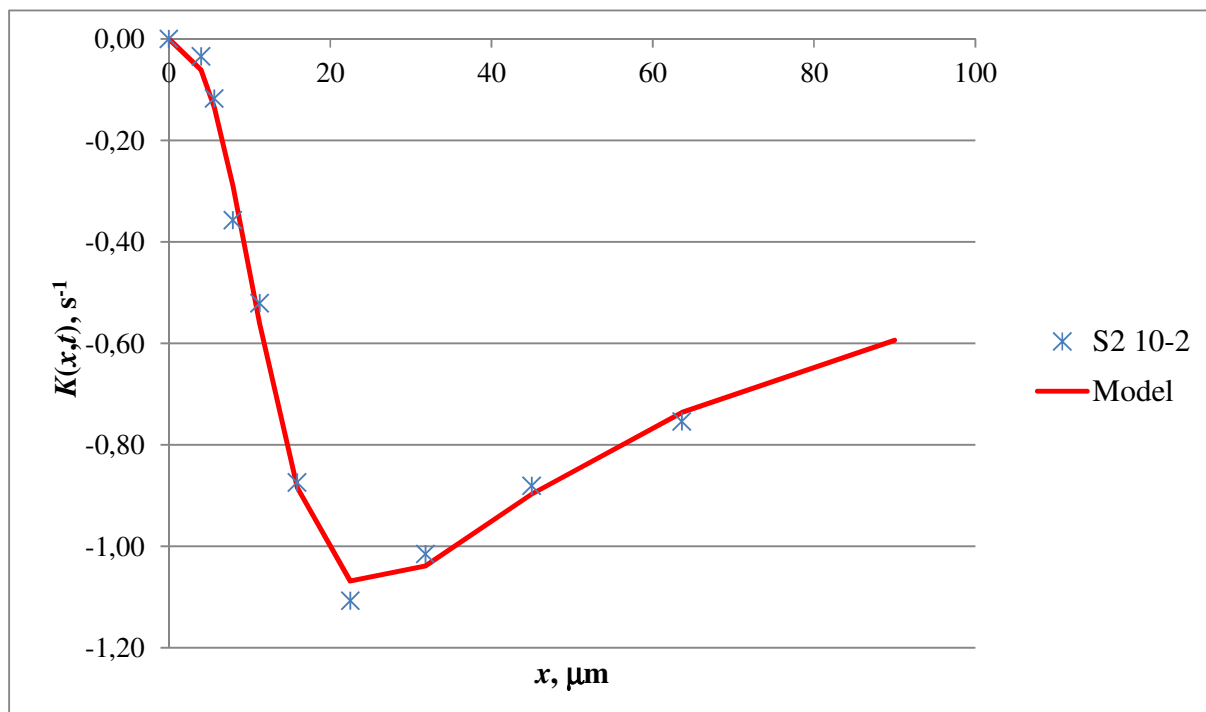
Slika 77. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S3 7-1



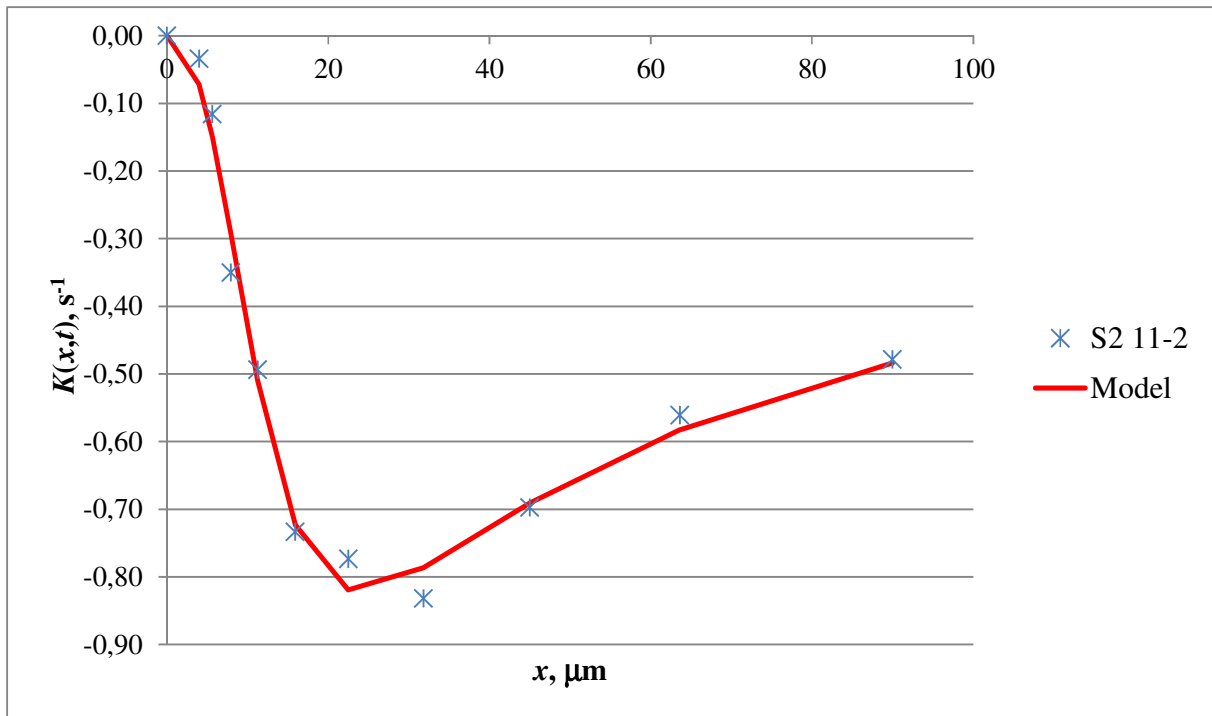
Slika 78. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S3 8-1



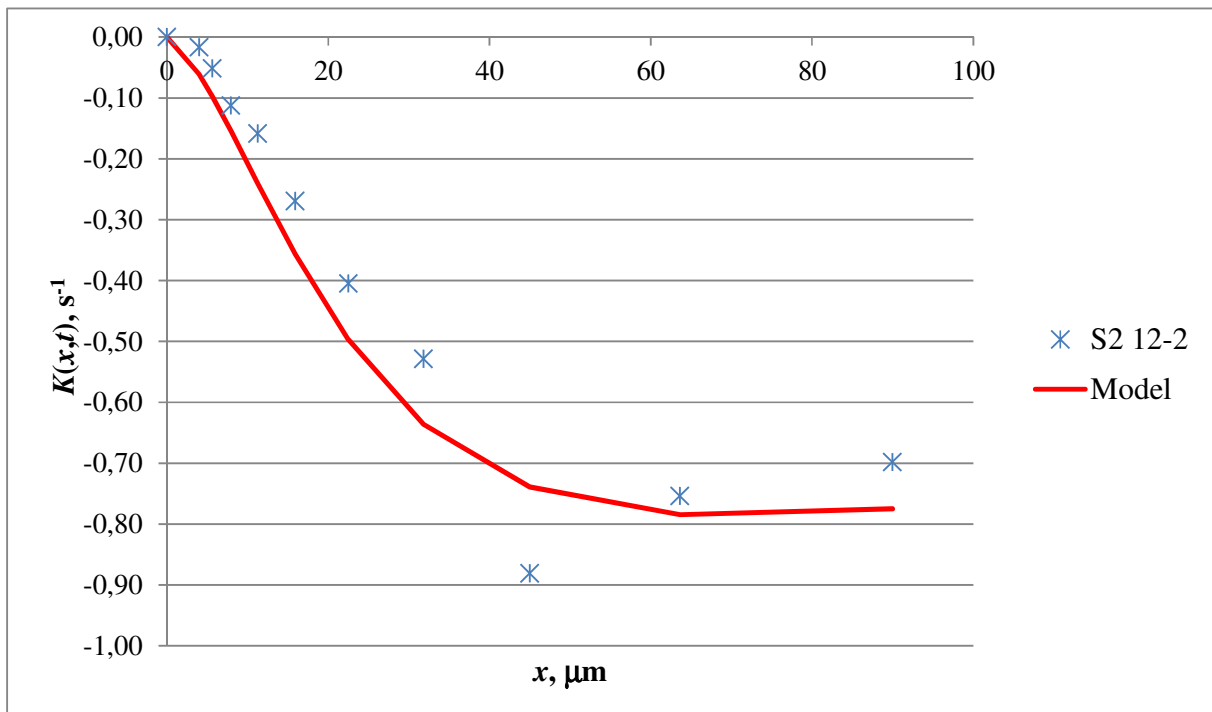
Slika 79. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S3 9-2



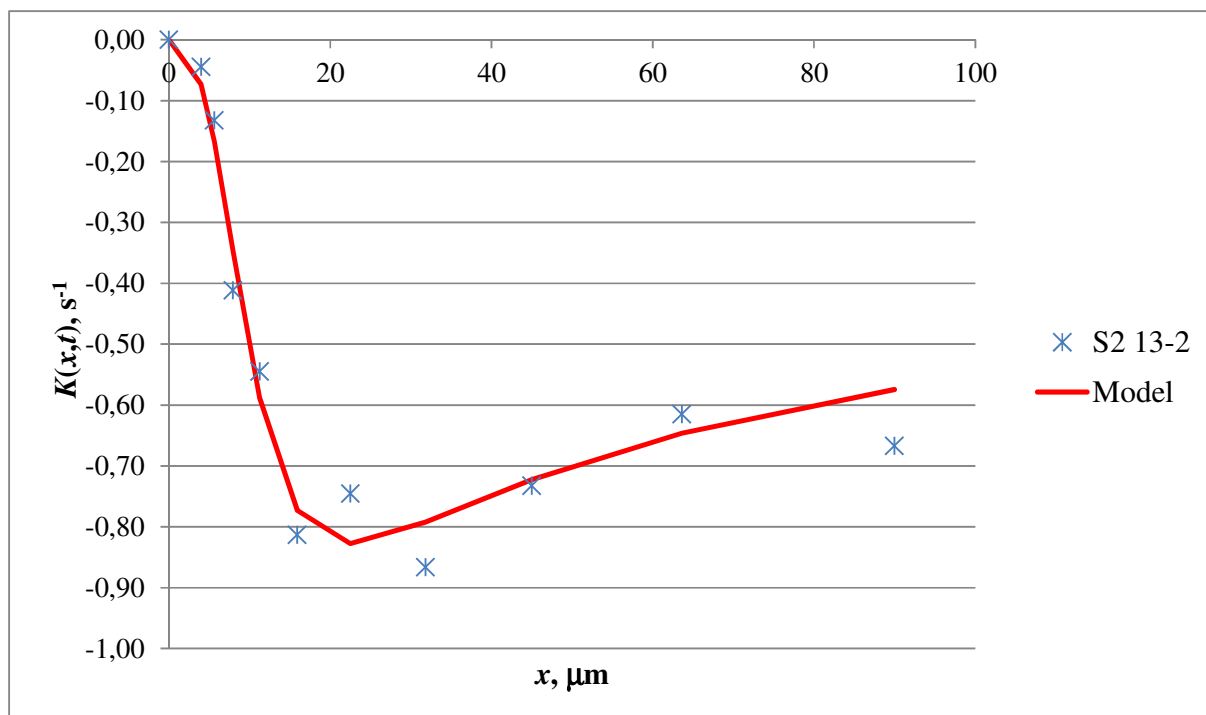
Slika 80. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S3 10-2



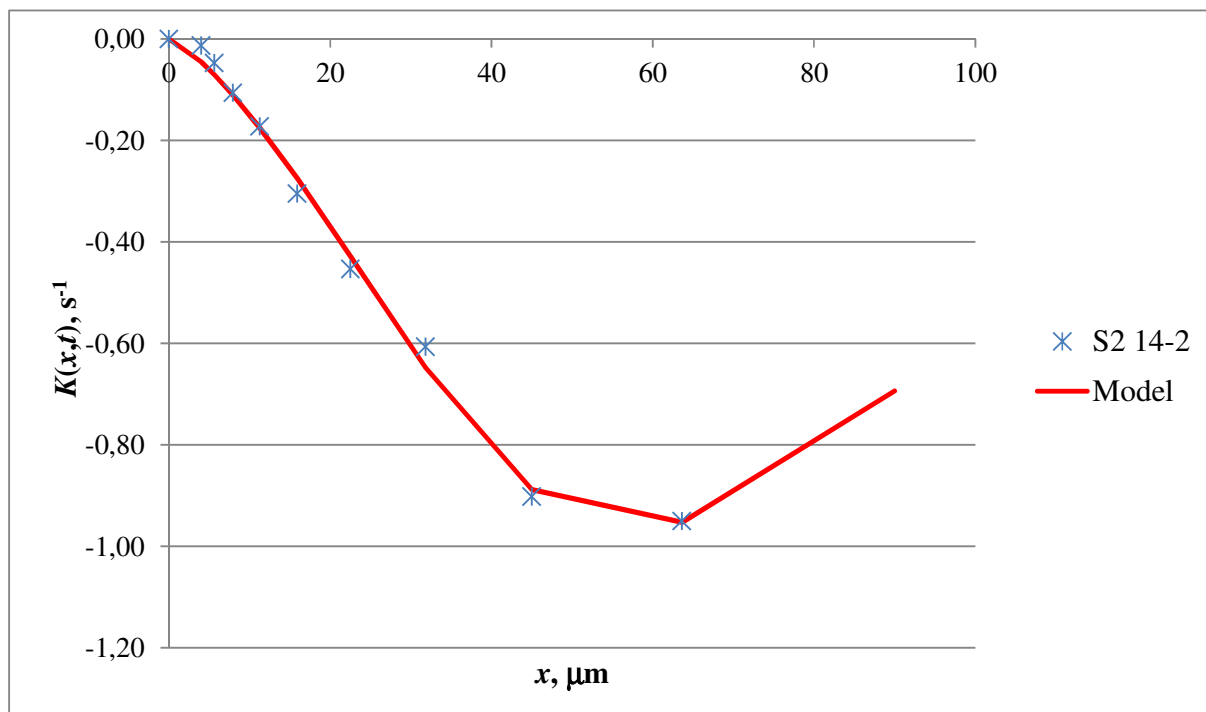
Slika 81. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S3 11-2



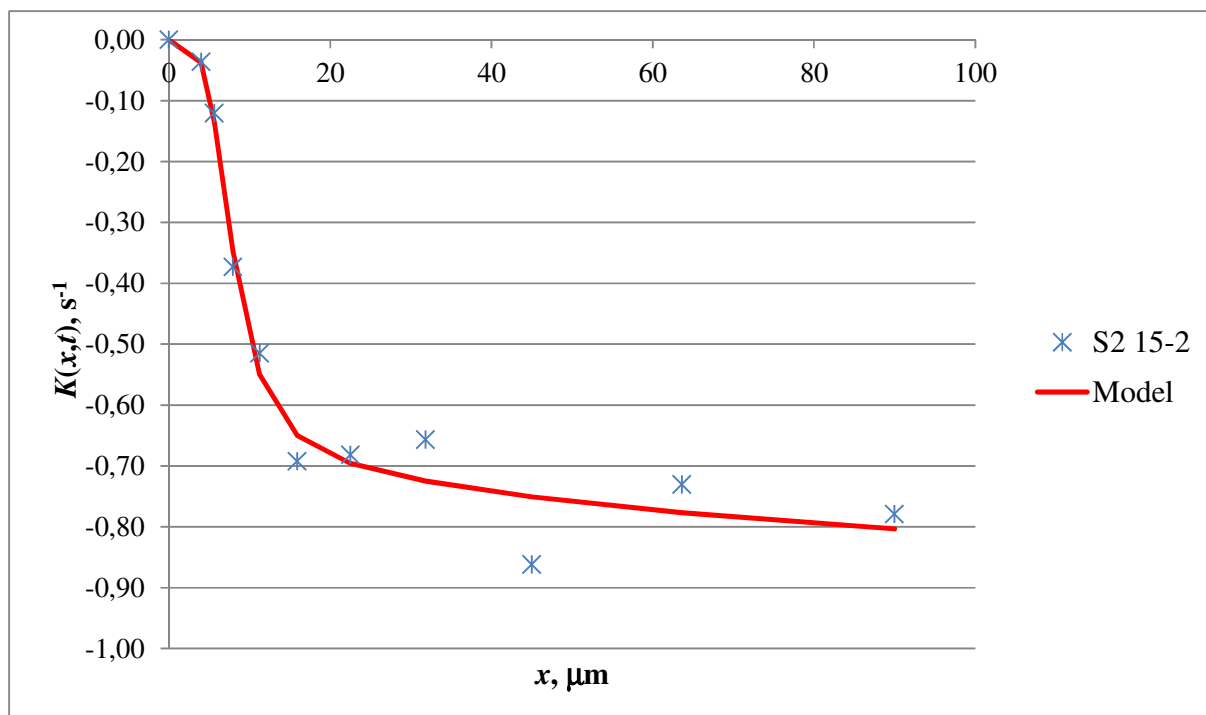
Slika 82. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S3 12-2



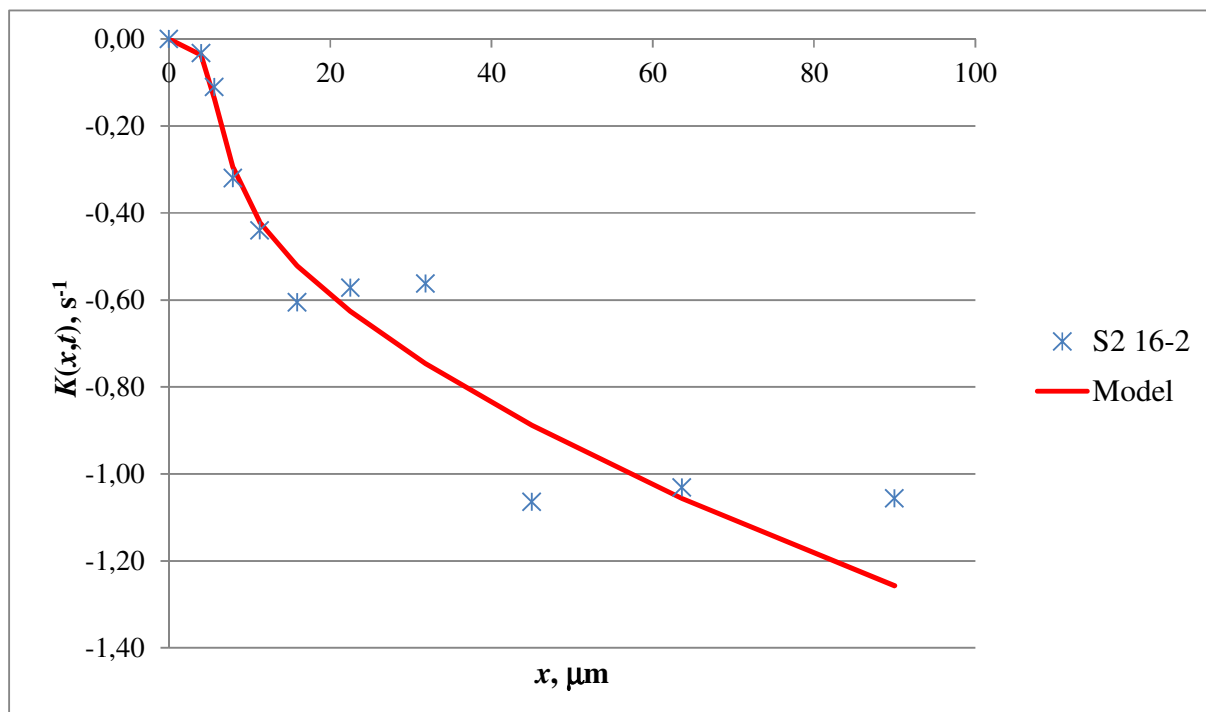
Slika 83. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S3 13-2



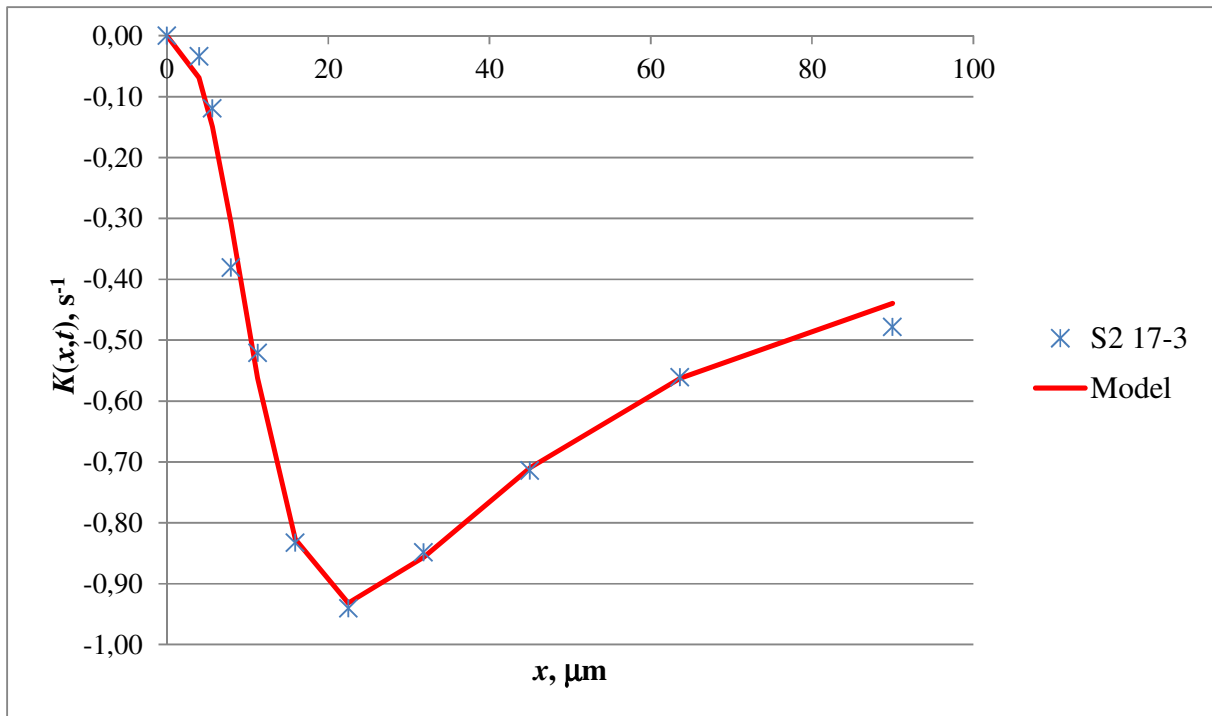
Slika 84. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S3 14-2



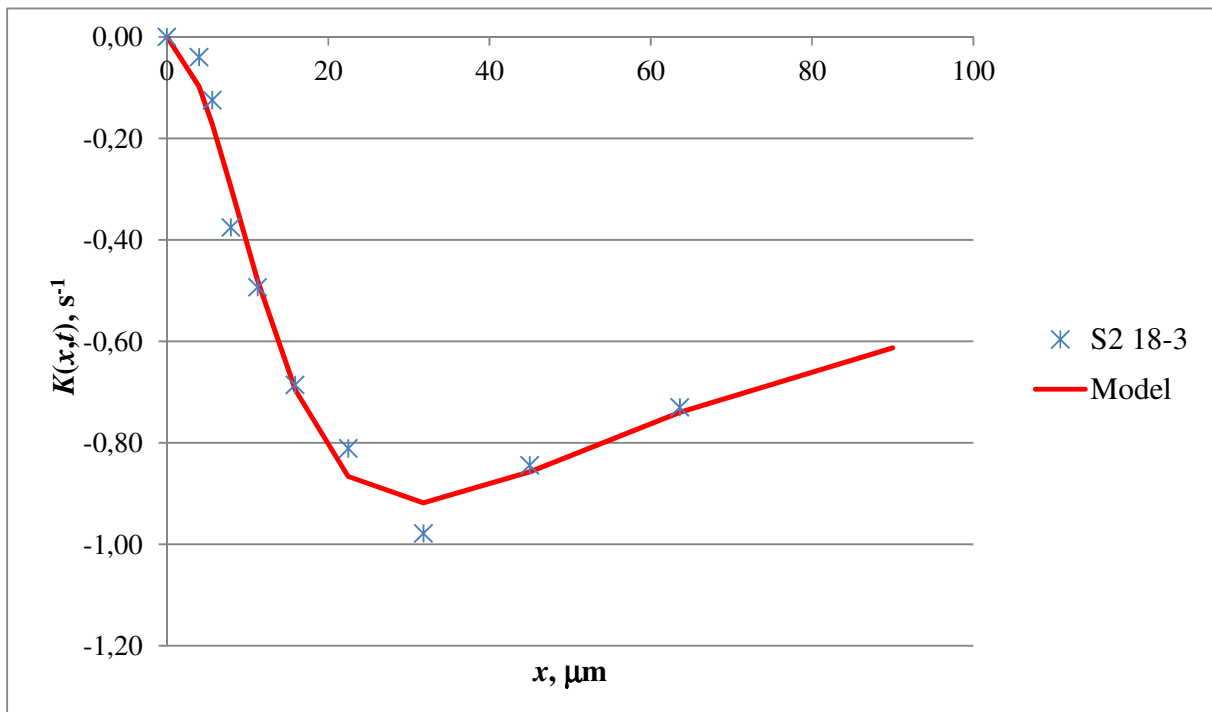
Slika 85. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S3 15-2



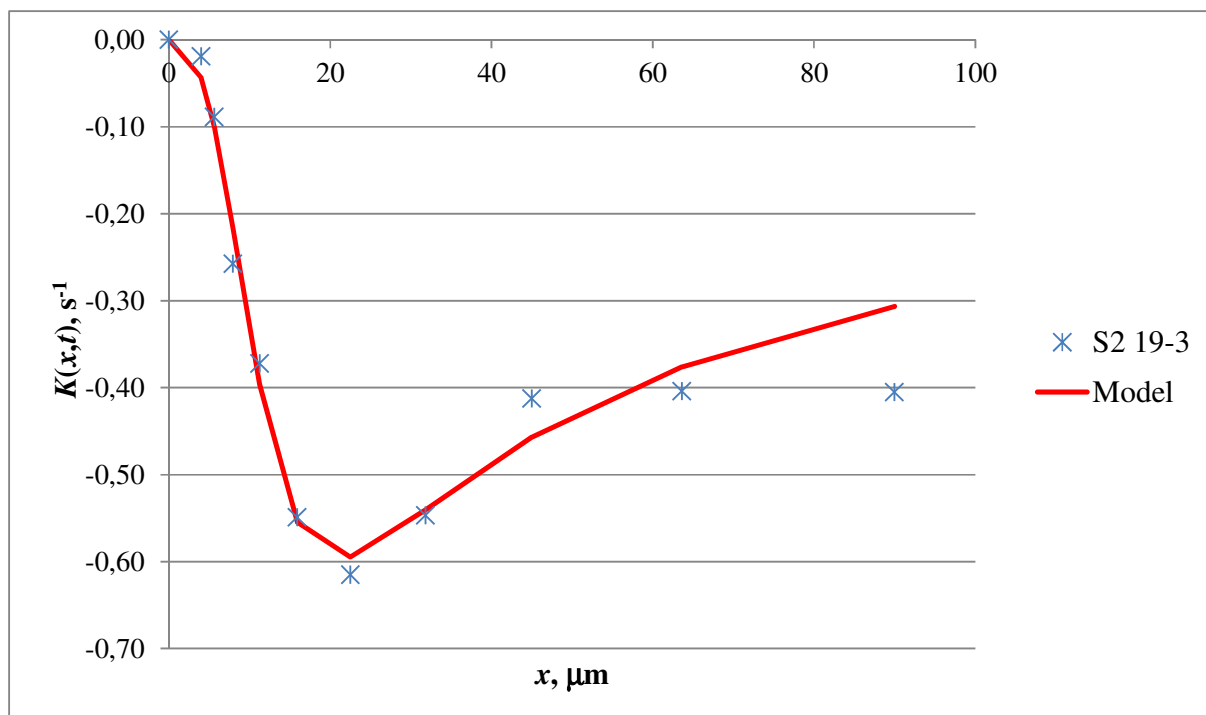
Slika 86. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S3 16-2



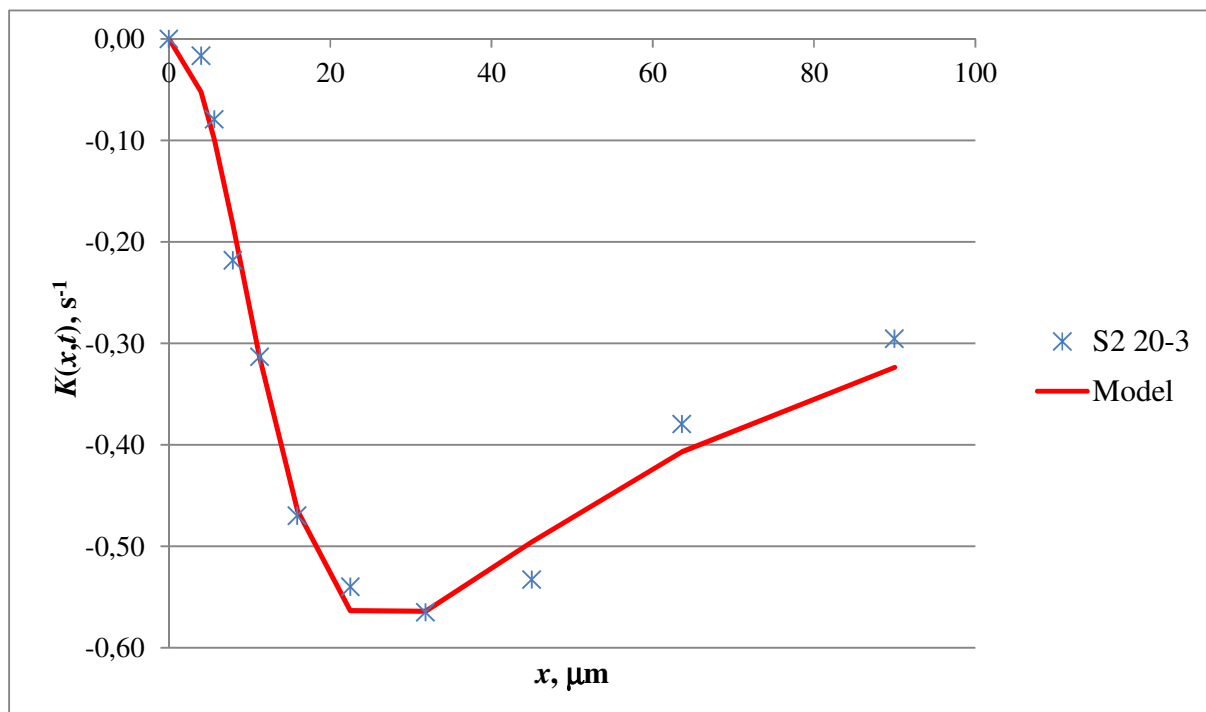
Slika 87. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S3 17-3



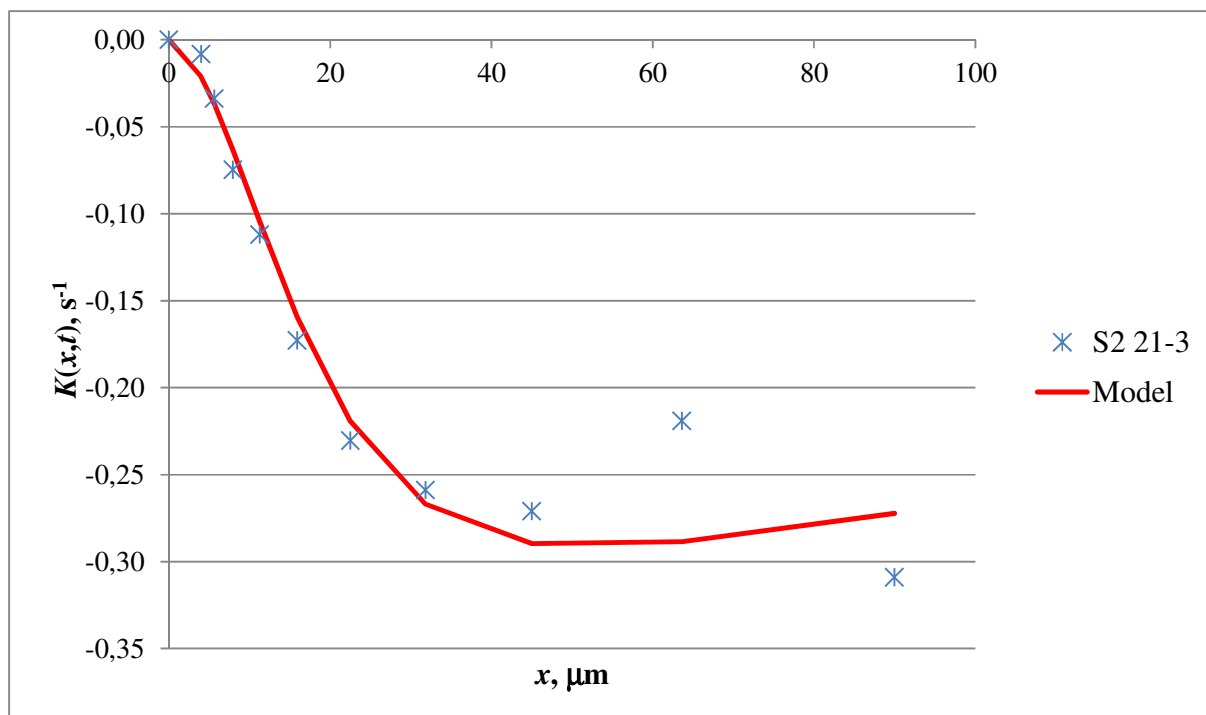
Slika 88. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S3 18-3



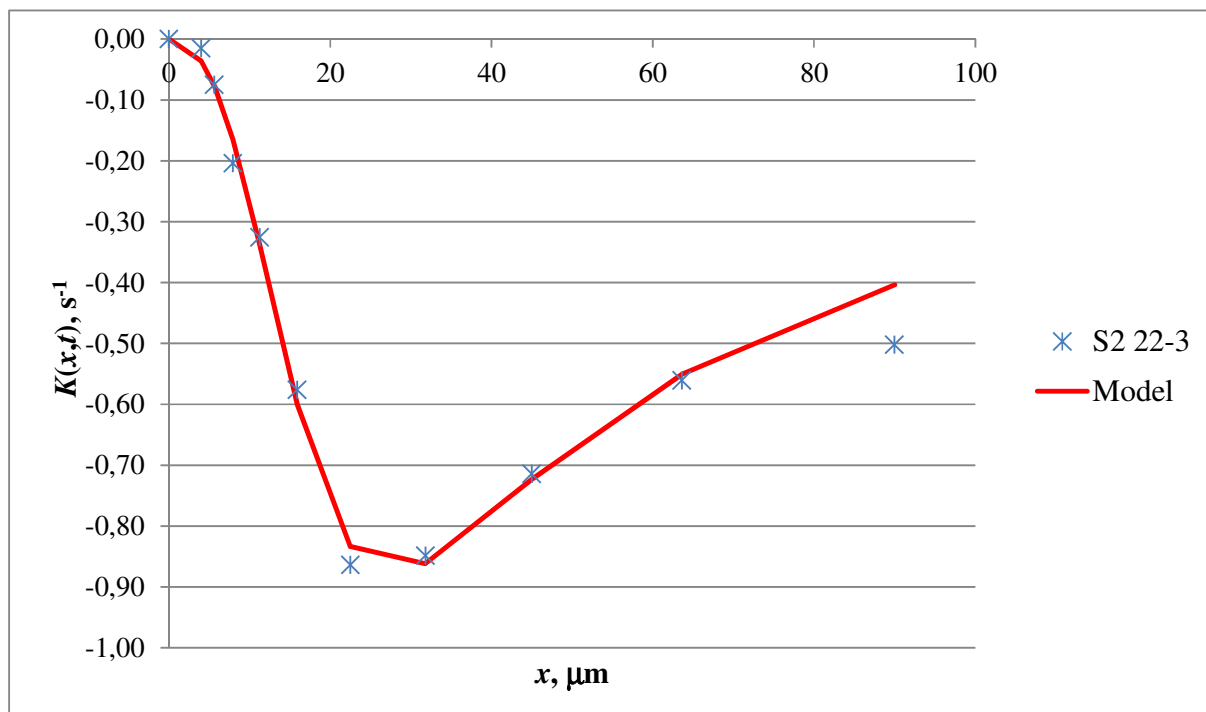
Slika 89. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S3 19-3



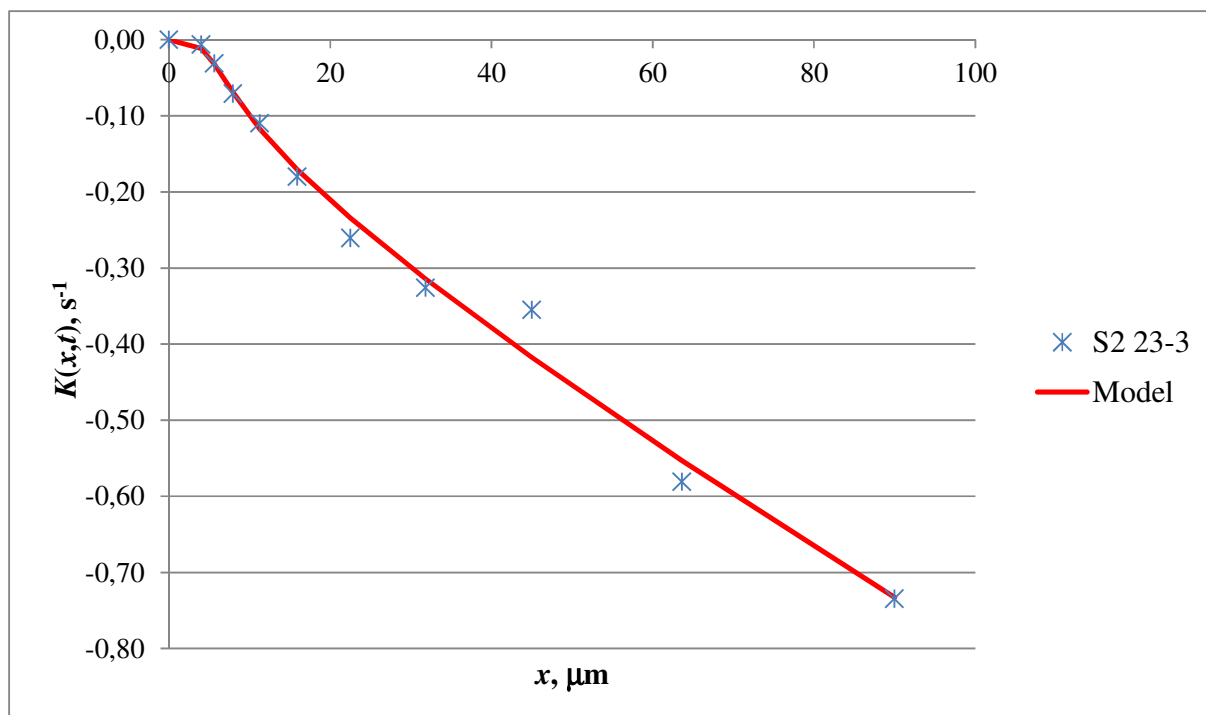
Slika 90. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S3 20-3



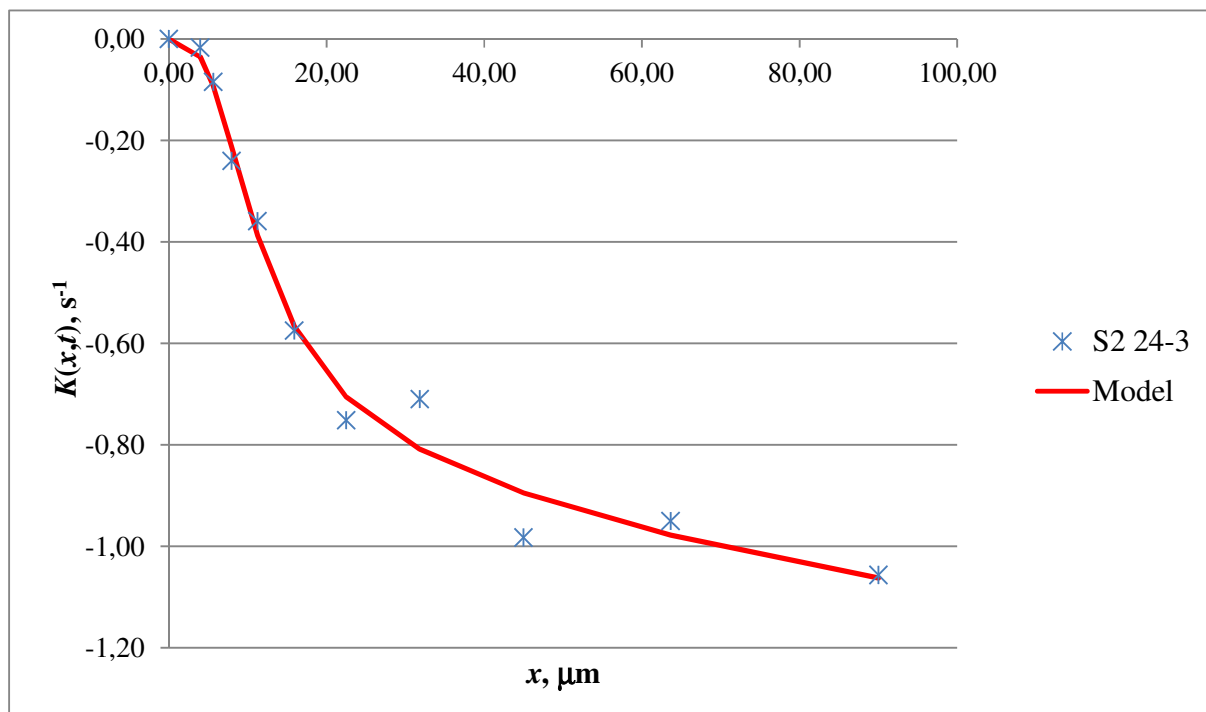
Slika 91. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S3 21-3



Slika 92. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S3 22-3



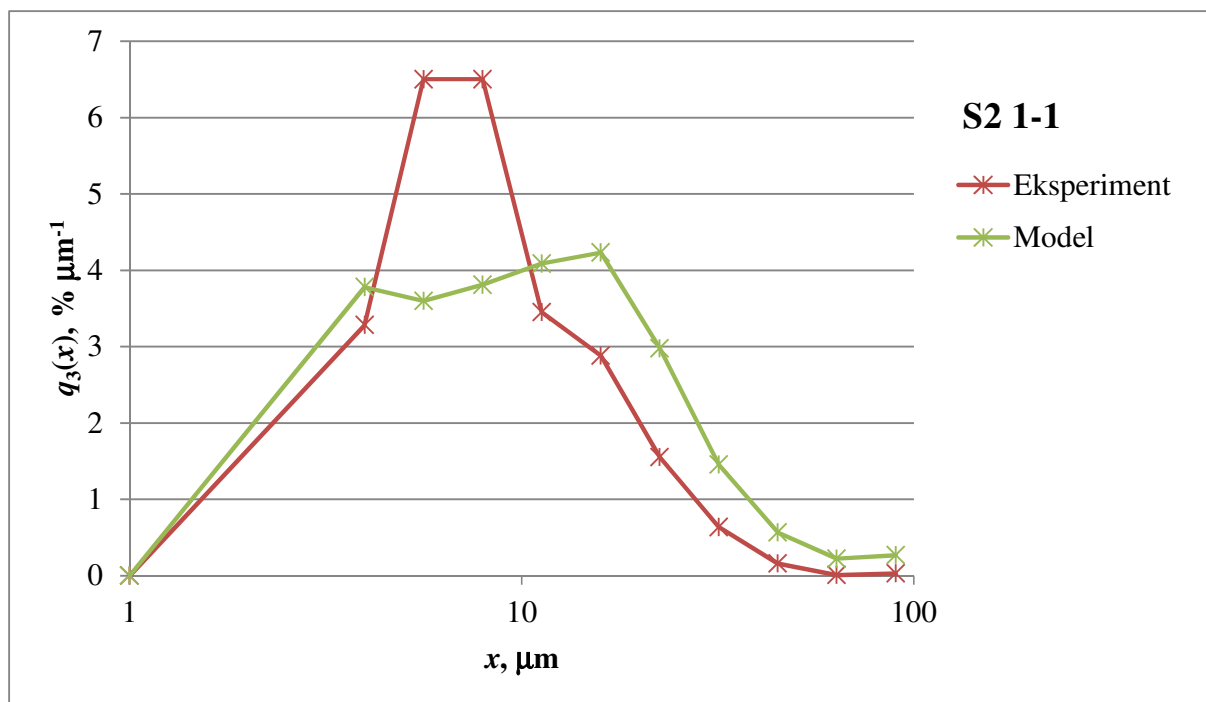
Slika 93. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S3 23-3



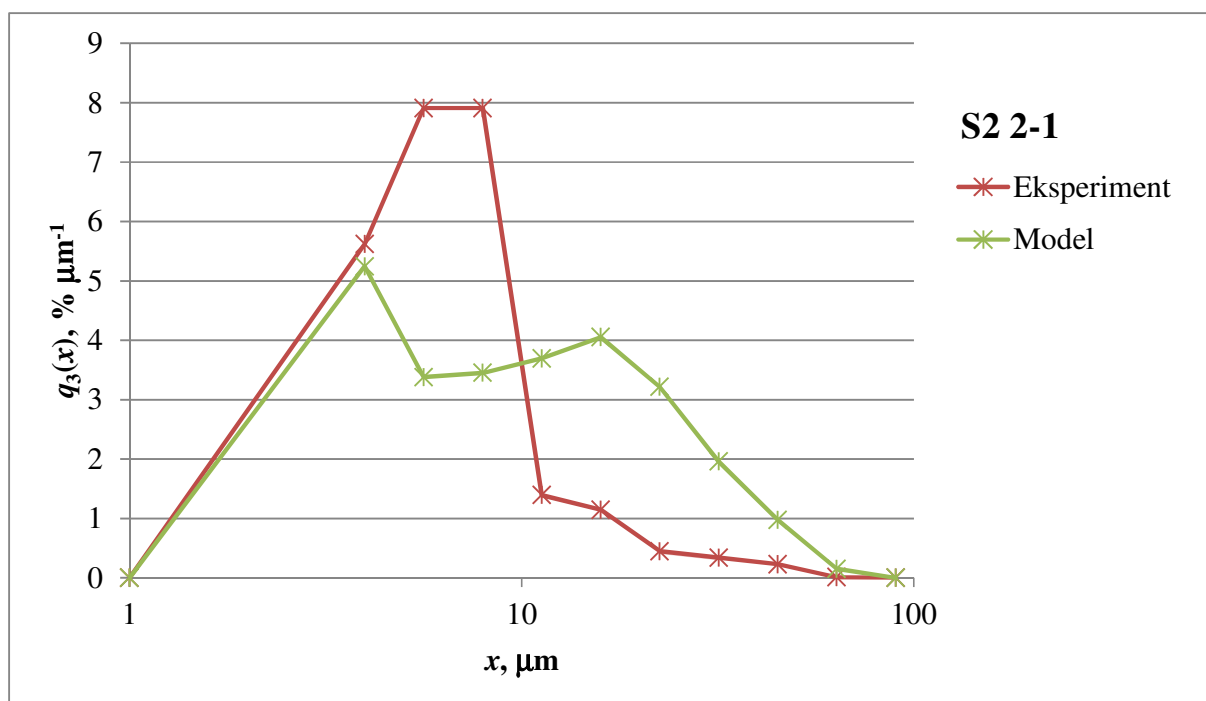
Slika 94. Ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica; prikaz eksperimentalnih podataka i modela (jedn. 55); uzorak S3 23-4

Tablica 20. Vrijednosti parametara modela jednadžbe (55) i R² vrijednosti; S3

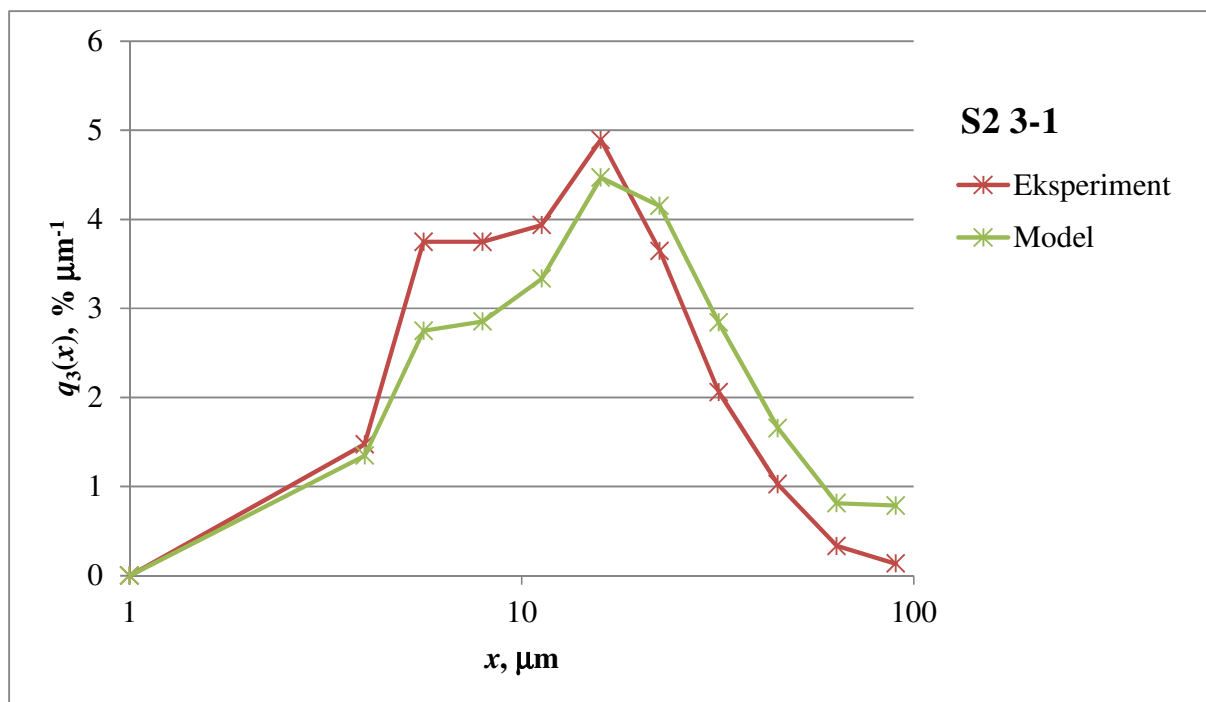
Oznake uzoraka	$\alpha, \mu\text{m}^{-1} \text{s}^{-1}$	$\alpha, -$	$\beta, -$	$\mu, \mu\text{m}$	R ²
S3 1-1	2,01E-03	2,20	3,13	21,38	0,988
S3 2-1	3,52E-05	5,13	5,31	6,81	0,964
S3 3-1	7,19E-03	1,38	1,85	41,40	0,969
S3 4-1	2,10E-02	1,29	2,18	31,20	0,929
S3 5-1	1,27E-04	3,81	3,58	8,33	0,974
S3 6-1	1,51E-03	2,20	2,61	20,81	0,981
S3 7-1	4,72E-03	1,98	2,70	17,74	0,984
S3 8-1	4,71E-03	1,96	2,66	20,42	0,992
S3 9-2	4,20E-03	1,81	2,91	30,63	0,964
S3 10-2	2,24E-03	2,40	3,05	16,36	0,994
S3 11-2	3,35E-03	2,24	2,80	14,66	0,988
S3 12-2	8,56E-03	1,43	1,81	33,80	0,955
S3 13-2	2,04E-03	2,62	2,97	11,38	0,969
S3 14-2	7,28E-03	1,31	3,73	67,85	0,996
S3 15-2	1,09E-04	4,27	4,17	8,00	0,976
S3 16-2	3,61E-05	5,11	4,61	5,93	0,935
S3 17-3	2,89E-03	2,31	3,05	15,50	0,990
S3 18-3	9,18E-03	1,73	2,37	20,23	0,984
S3 19-3	1,31E-03	2,55	3,15	13,37	0,967
S3 20-3	3,62E-03	1,94	2,66	18,37	0,987
S3 21-3	2,06E-03	1,70	2,05	24,10	0,946
S3 22-3	1,52E-03	2,28	3,23	21,16	0,988
S3 23-3	6,72E-05	3,88	3,07	6,31	0,990
S3 24-3	5,22E-04	3,10	2,87	9,93	0,986



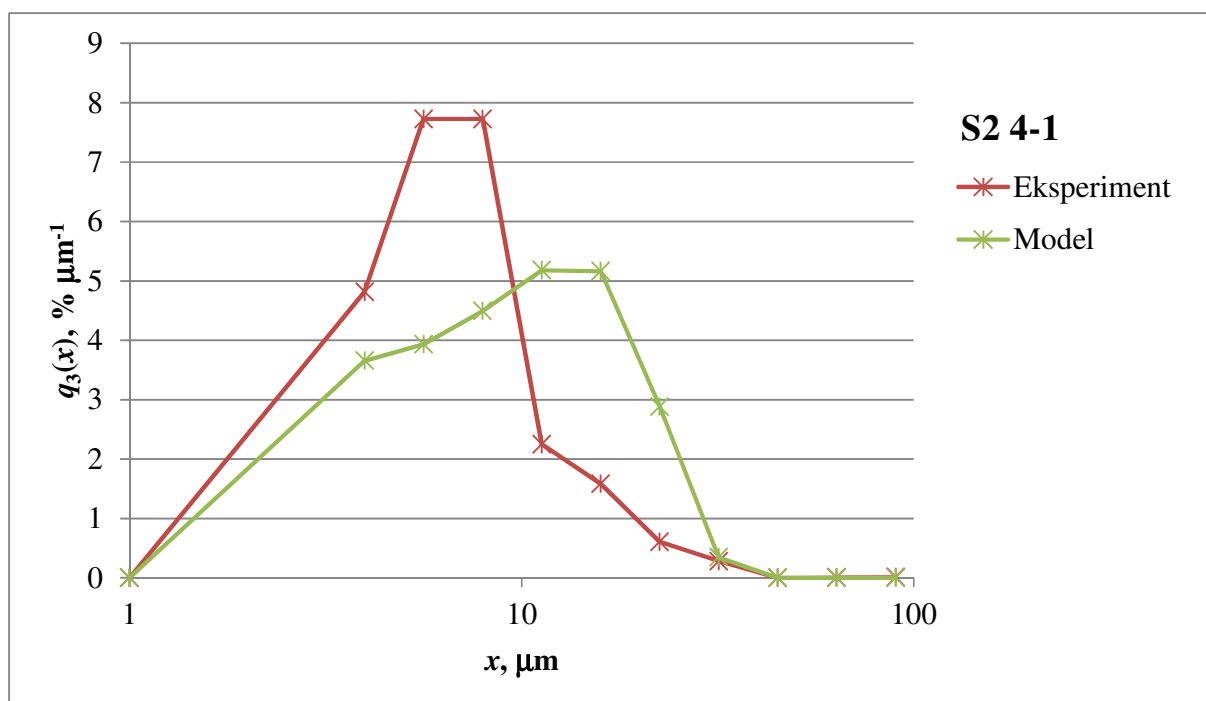
Slika 95. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S2 1-1



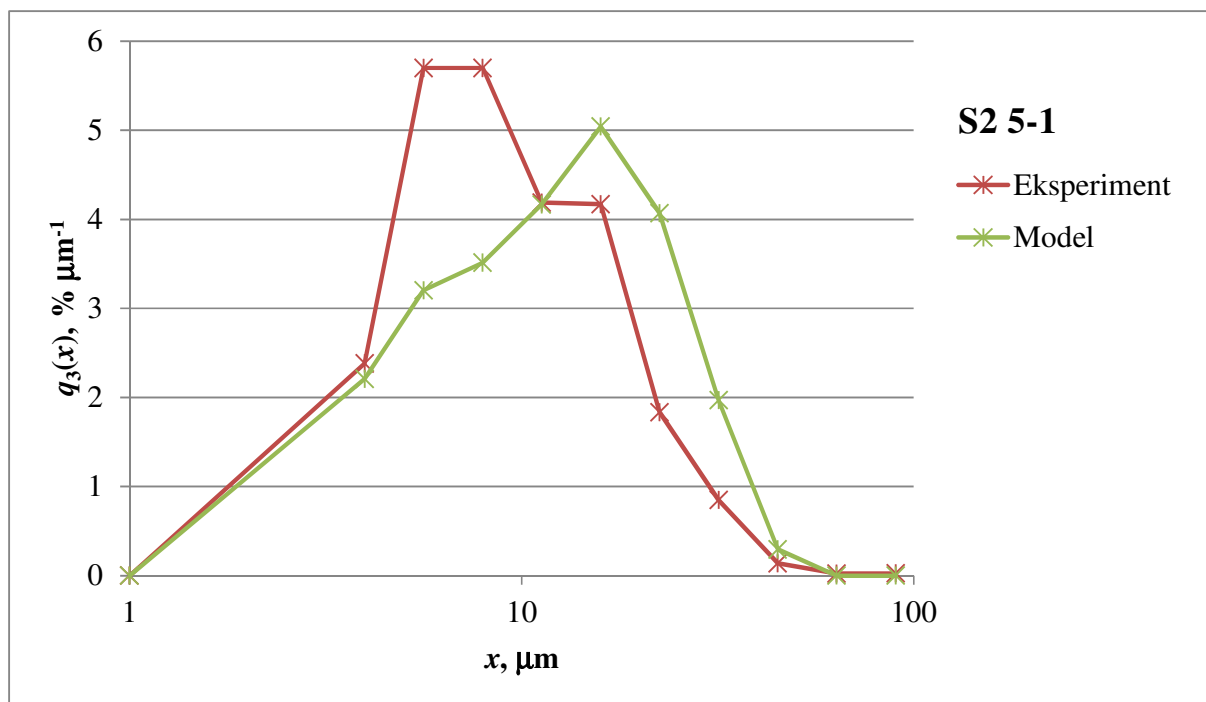
Slika 96. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S2 2-1



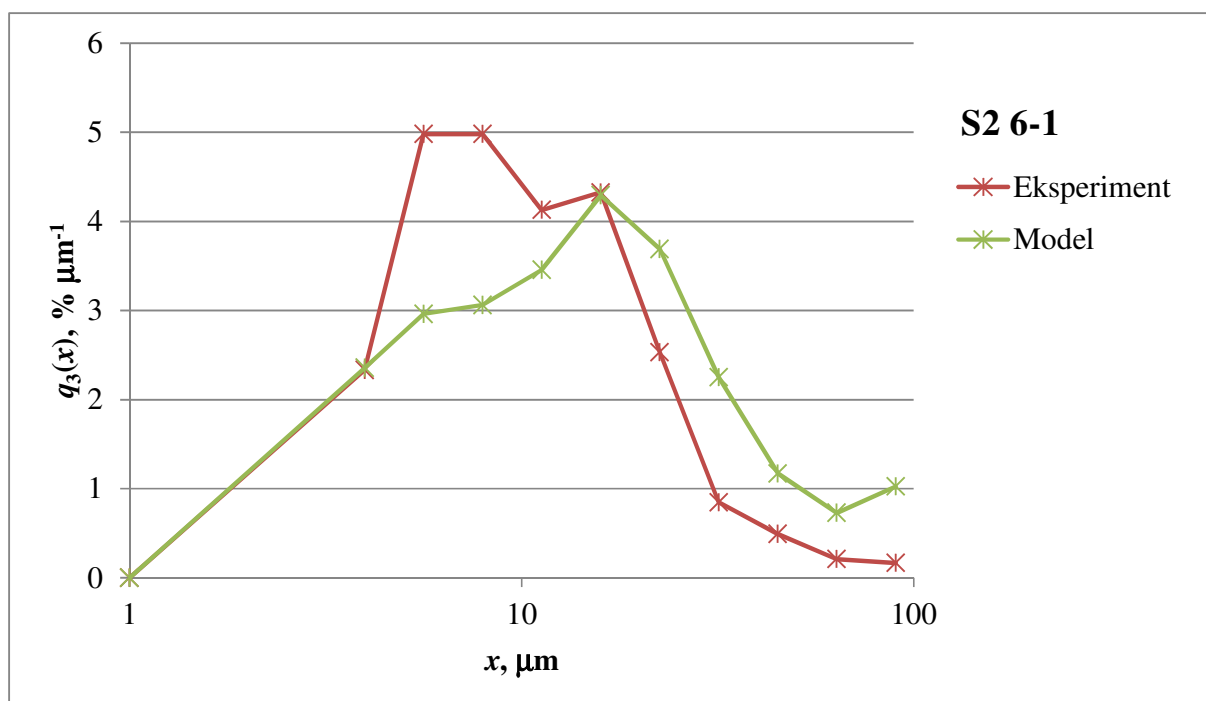
Slika 97. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S2 3-1



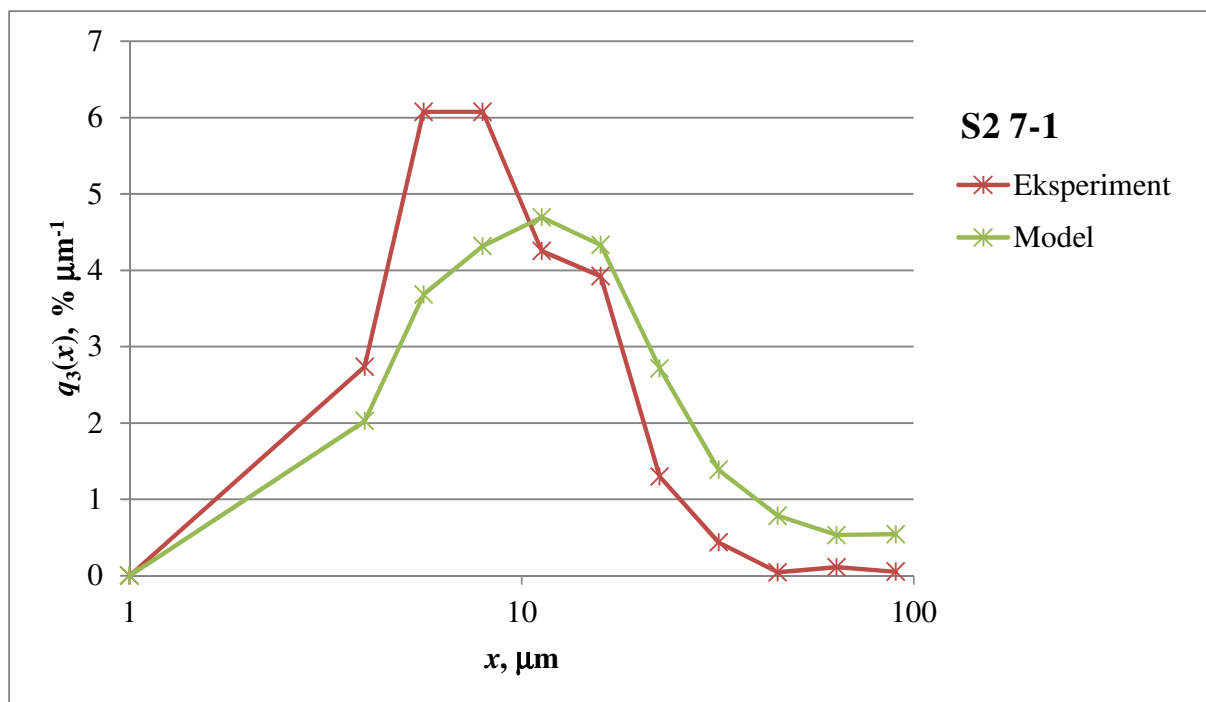
Slika 98. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S2 4-1



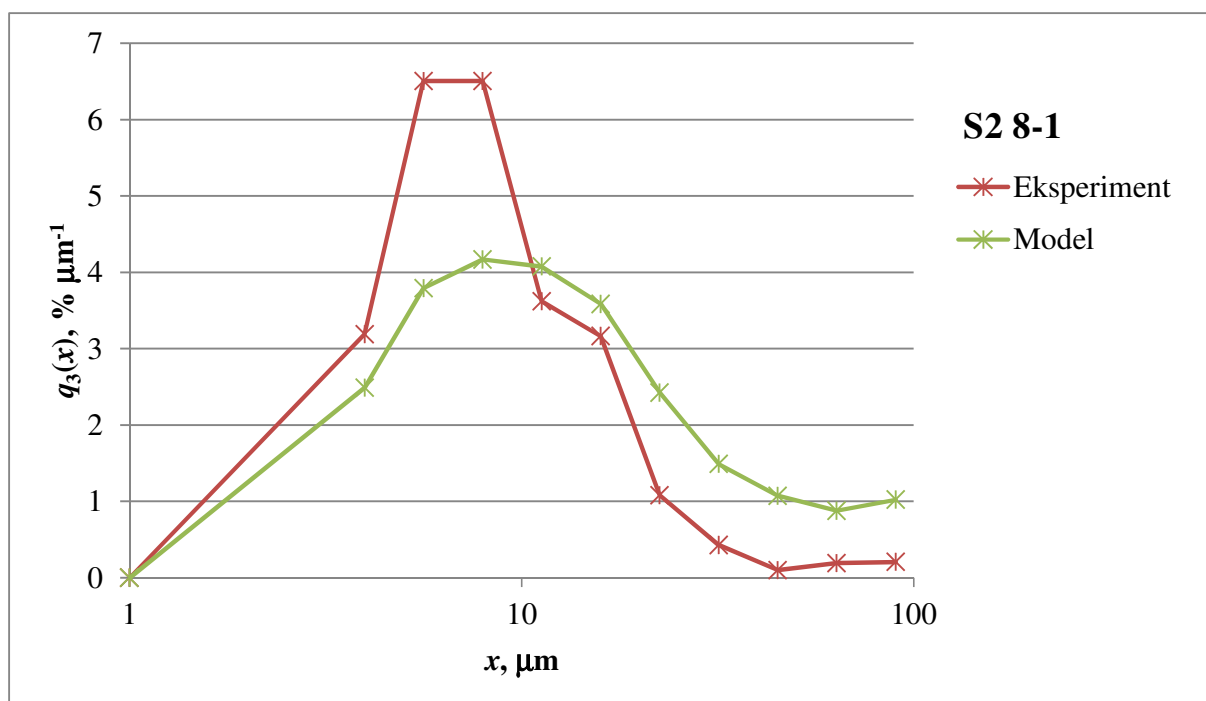
Slika 99. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S2 5-1



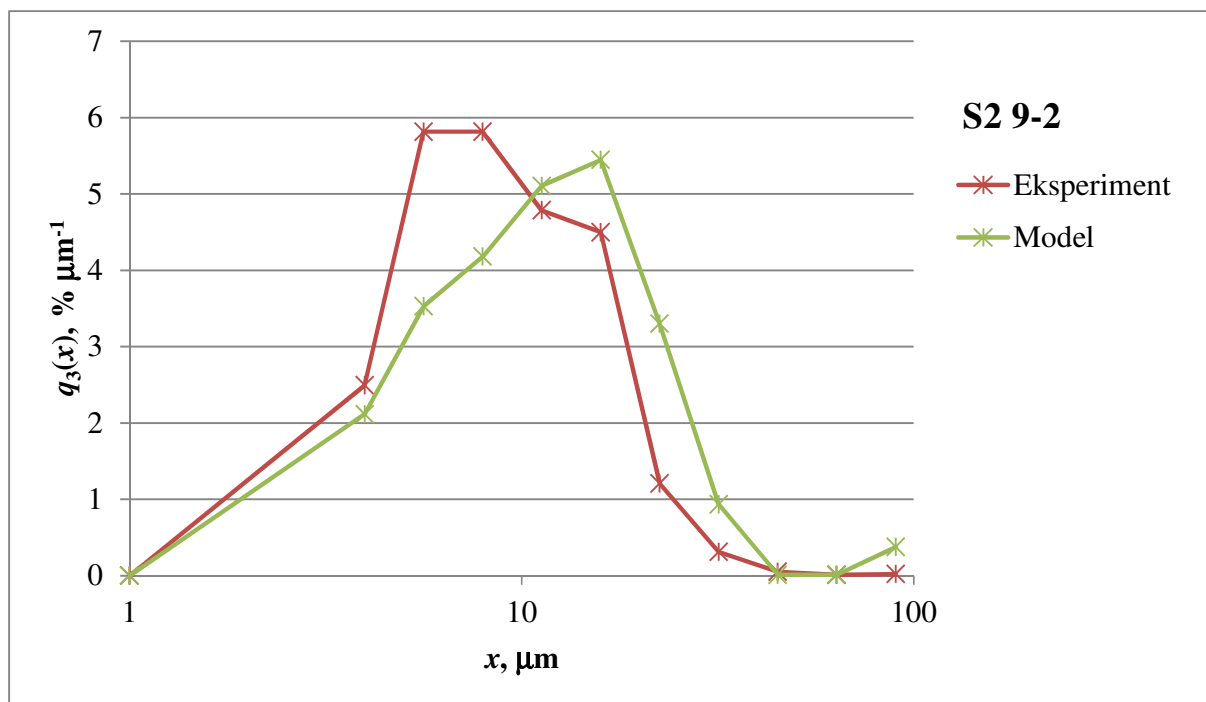
Slika 100. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S2 6-1



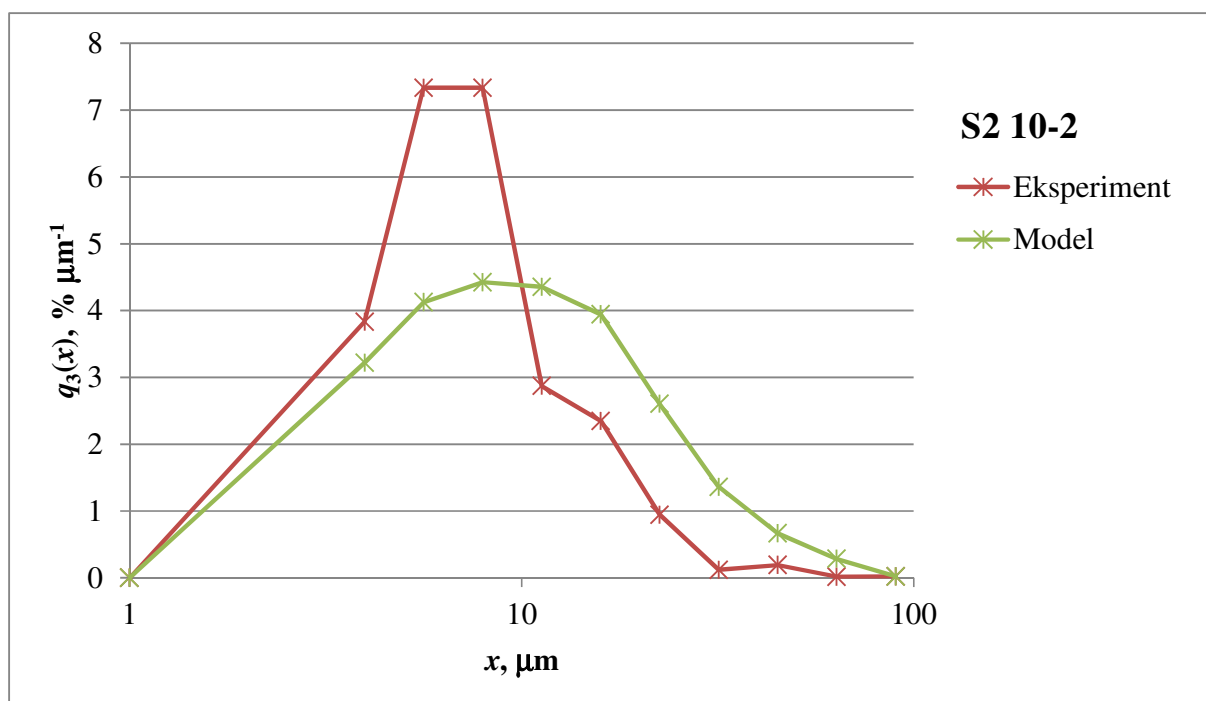
Slika 101. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S2 7-1



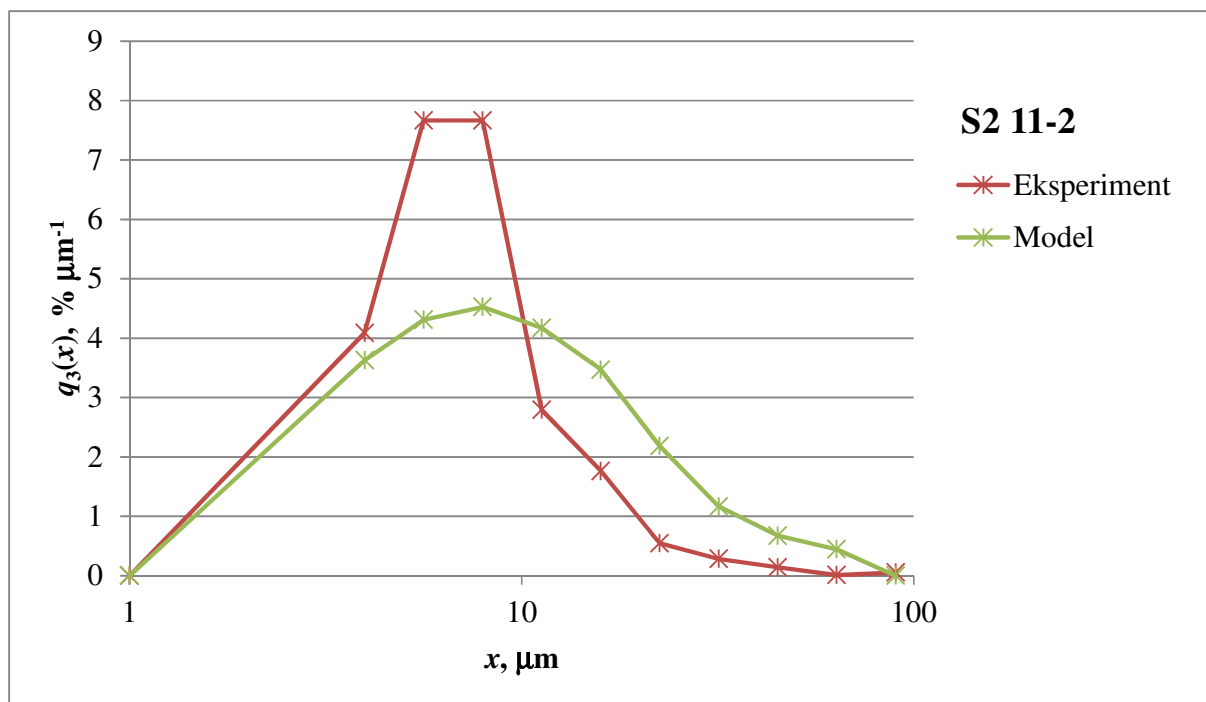
Slika 102. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S2 8-1



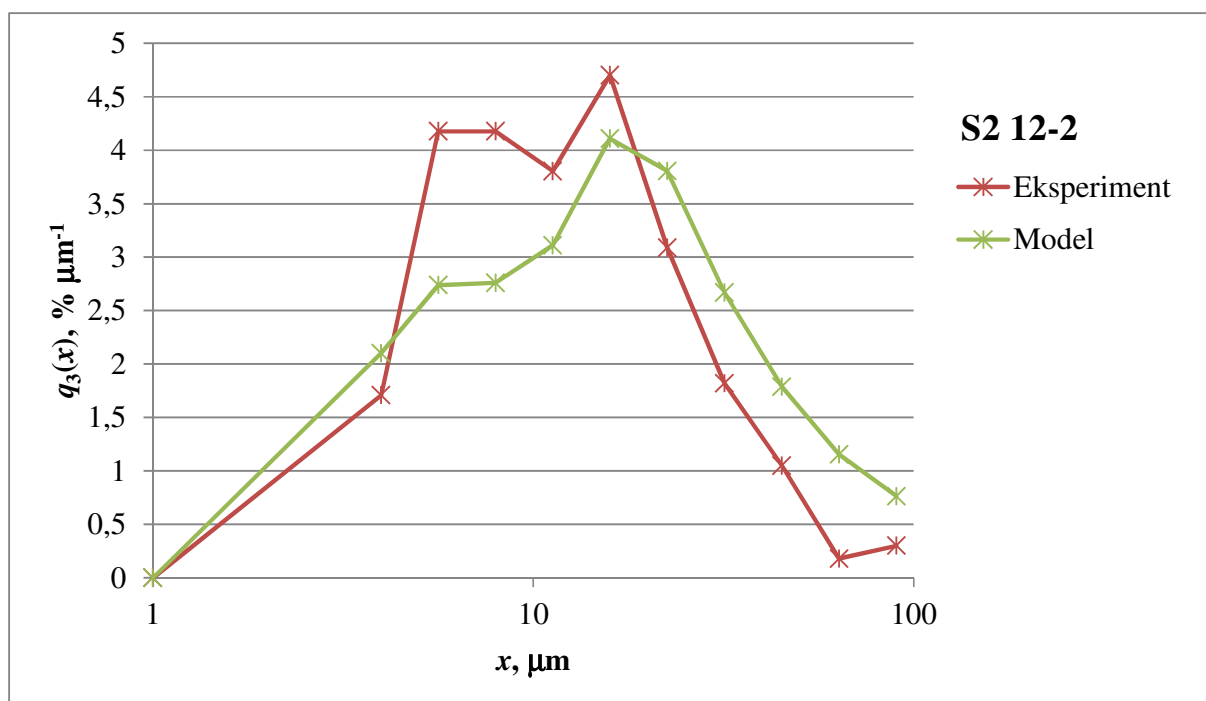
Slika 103. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S2 9-2



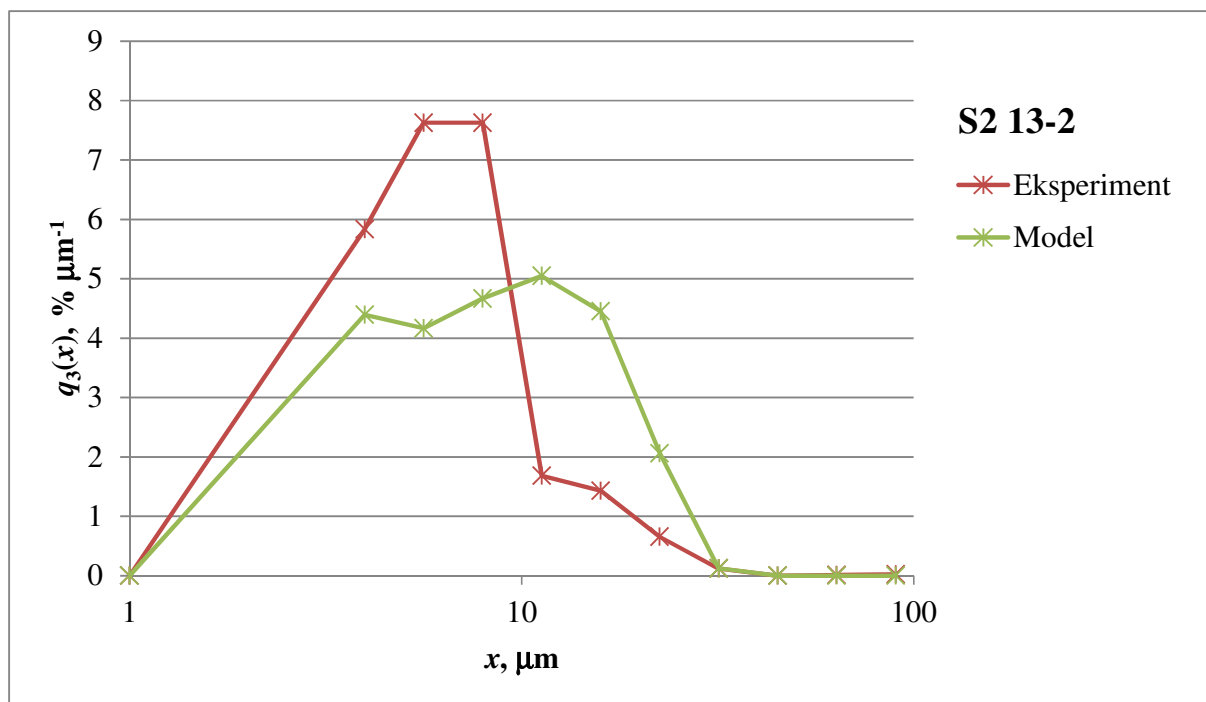
Slika 104. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S2 10-2



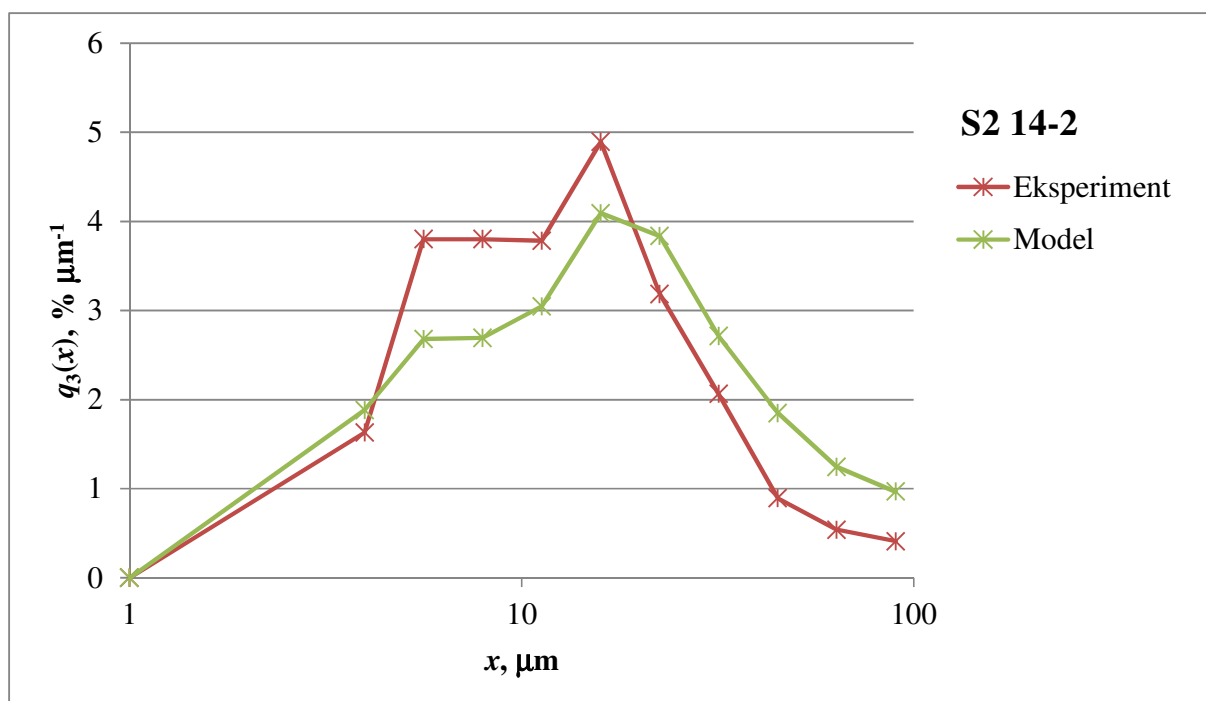
Slika 105. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S2 11-2



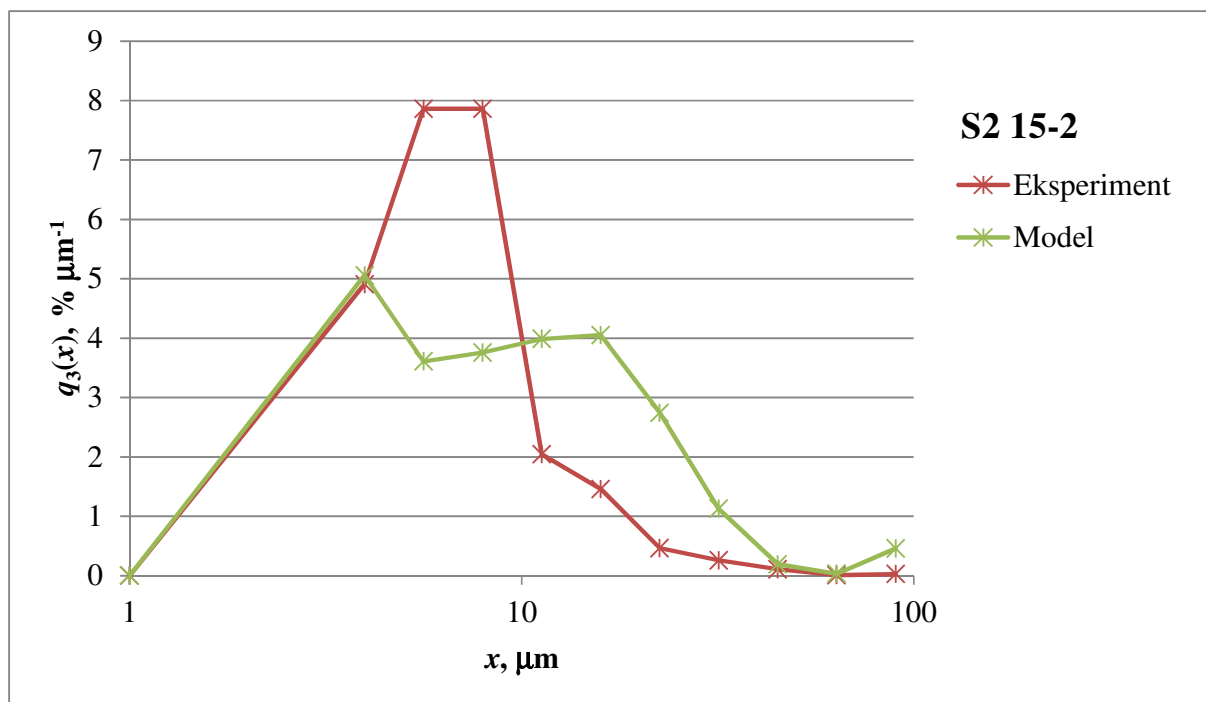
Slika 106. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S2 12-2



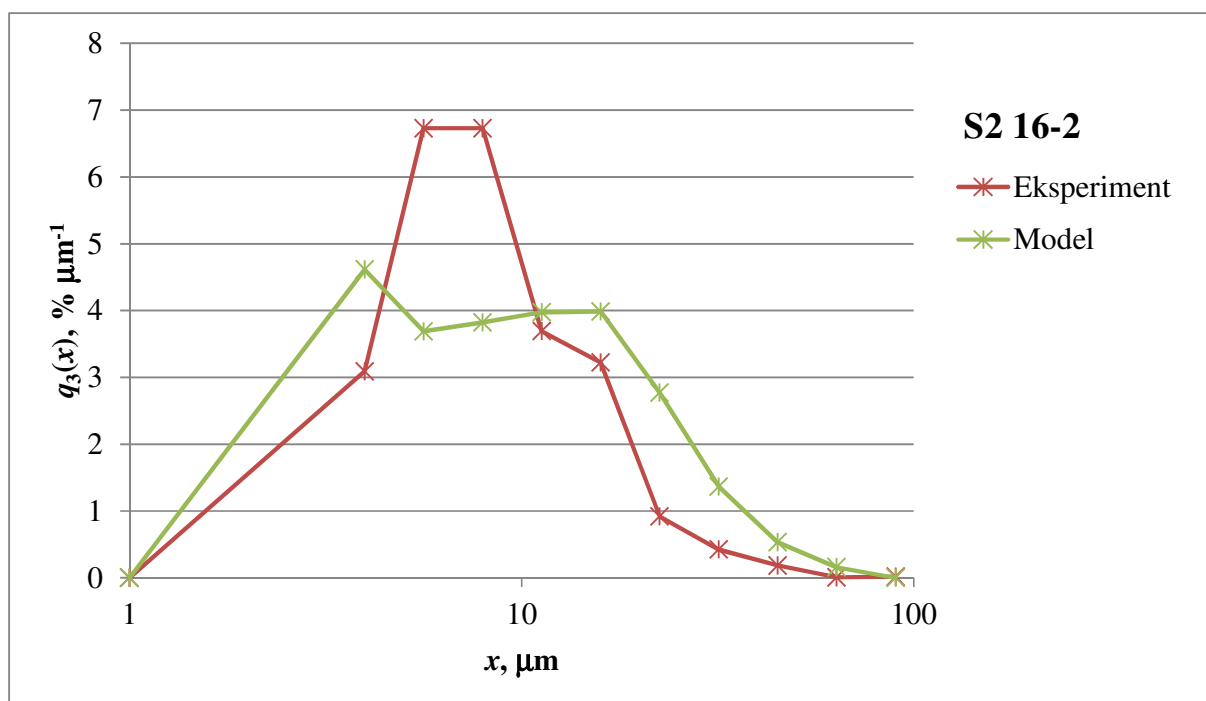
Slika 107. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S2 13-2



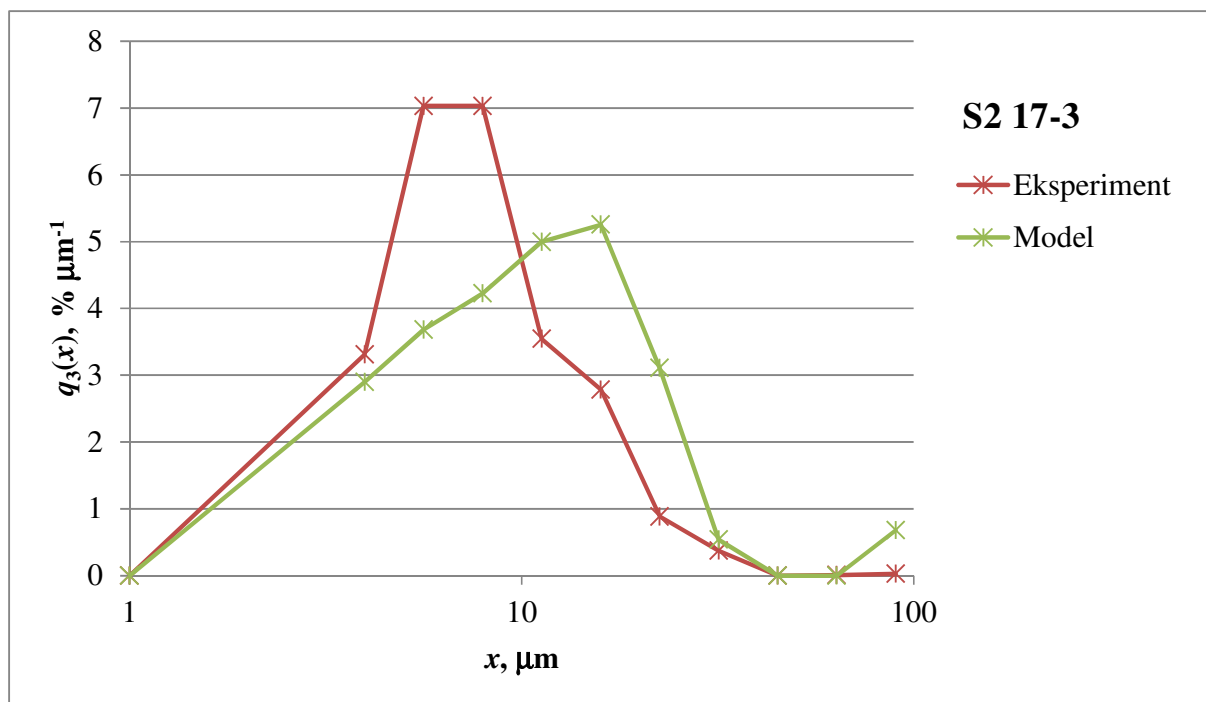
Slika 108. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S2 14-2



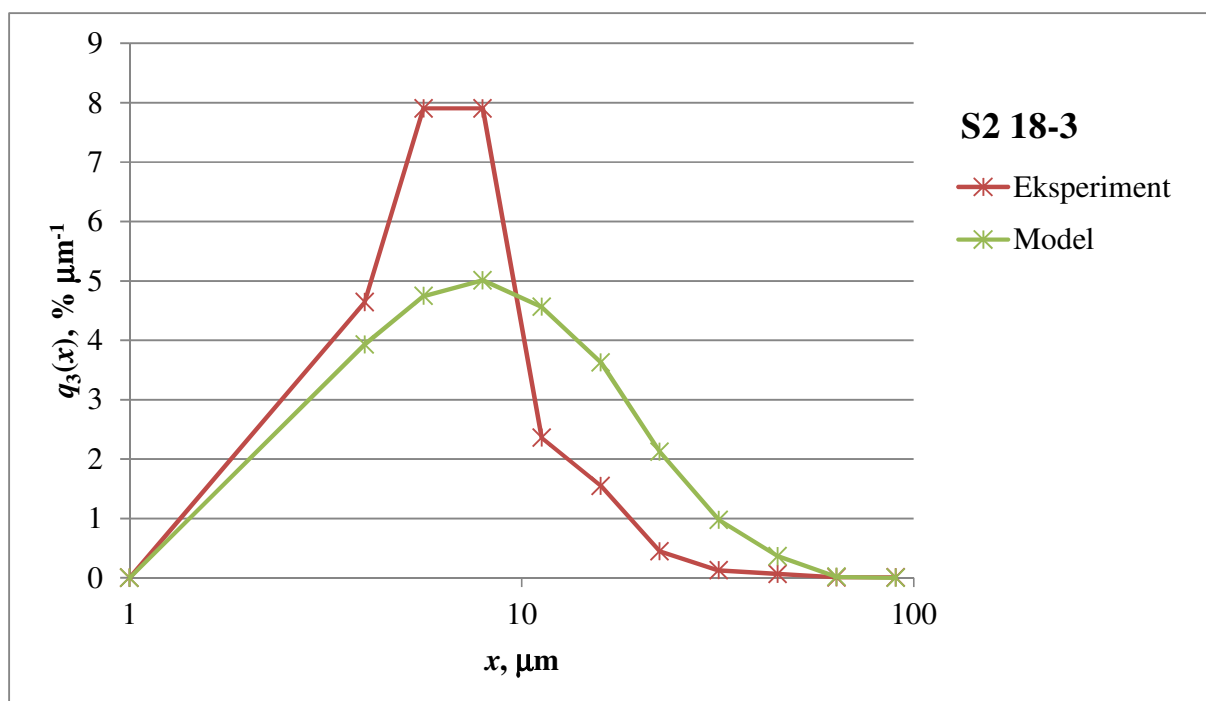
Slika 109. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S2 15-2



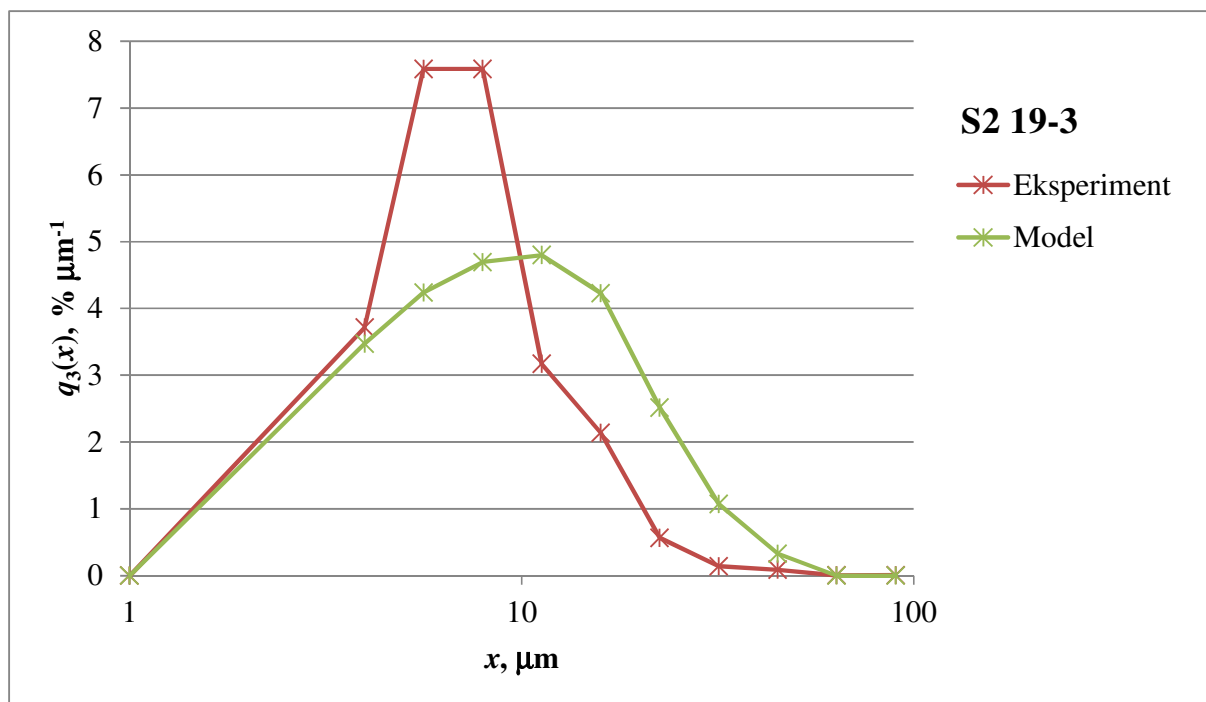
Slika 110. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S2 16-2



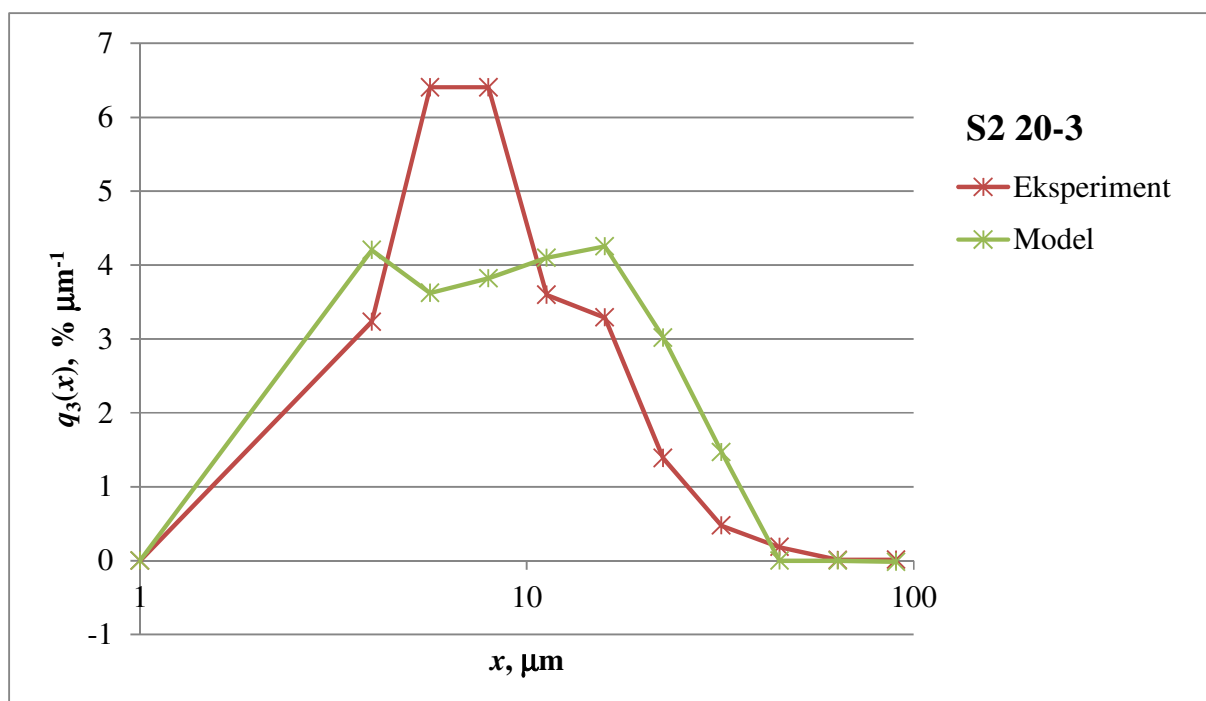
Slika 111. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S2 17-3



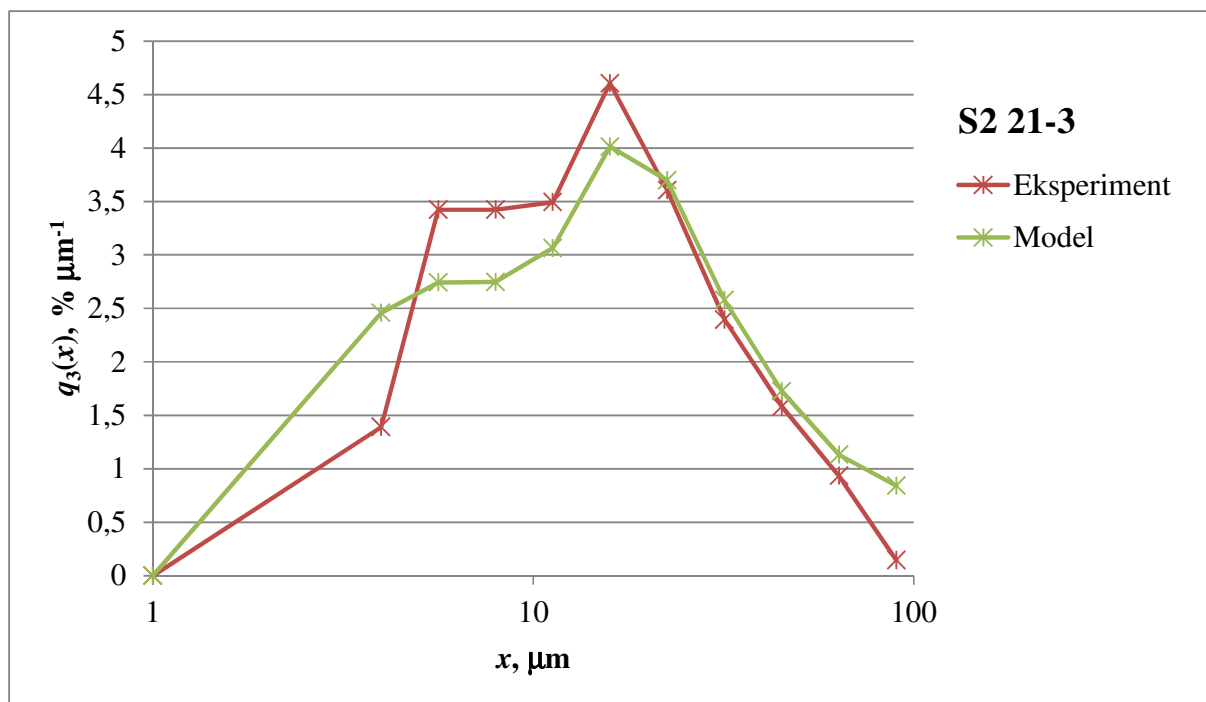
Slika 112. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S2 18-3



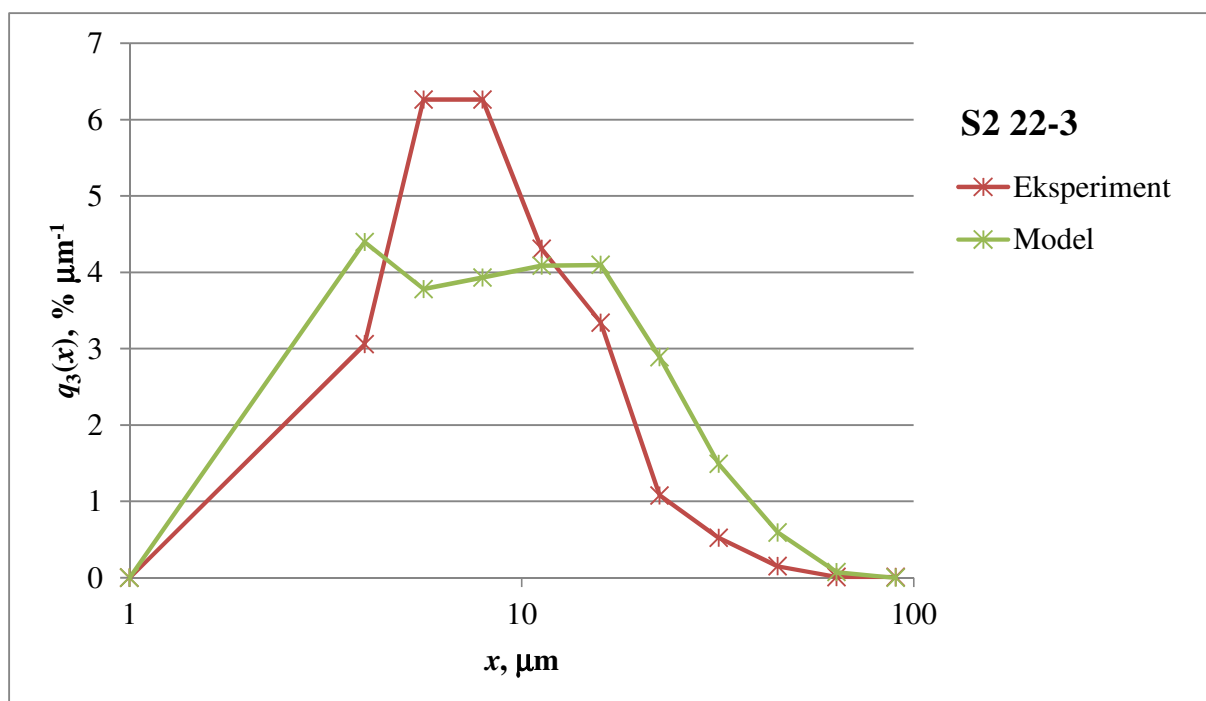
Slika 113. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S2 19-3



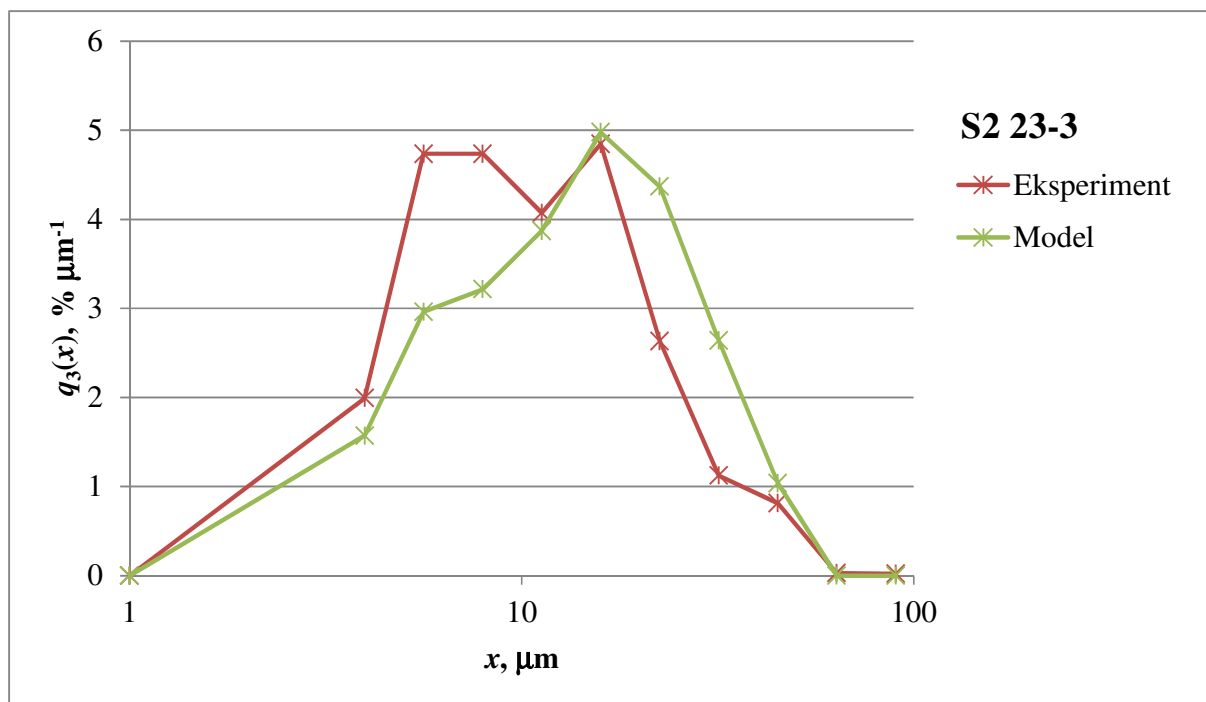
Slika 114. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S2 20-3



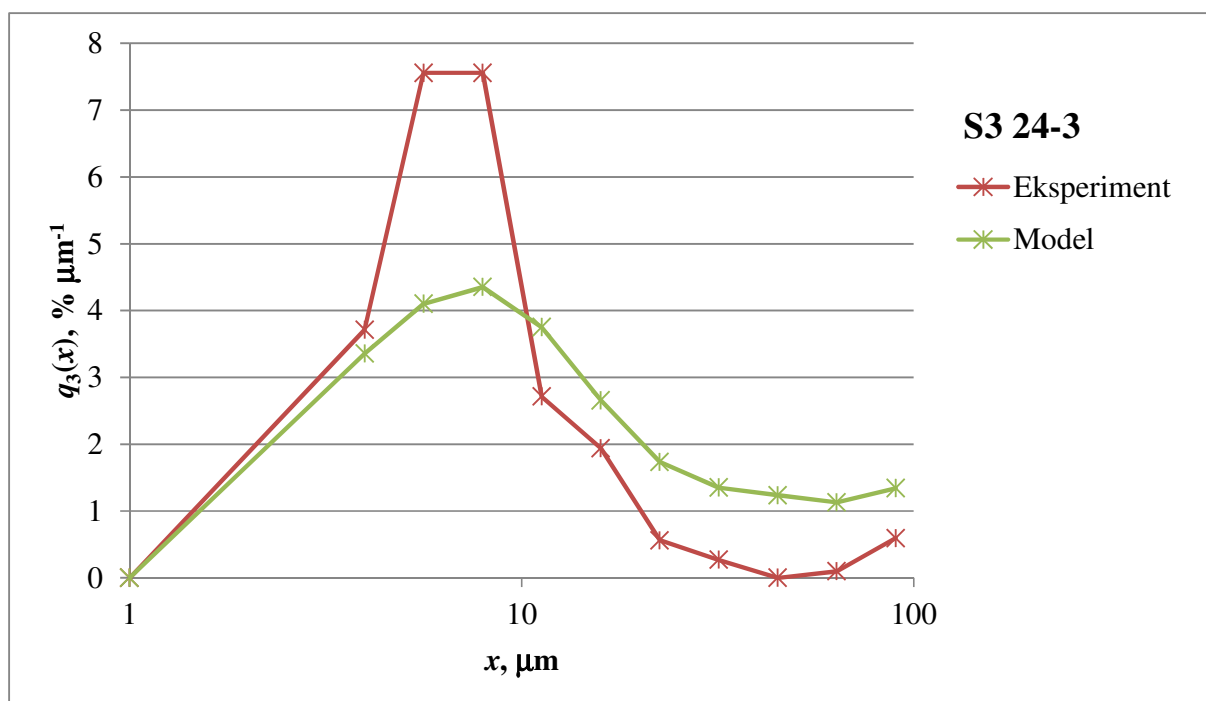
Slika 115. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S2 21-3



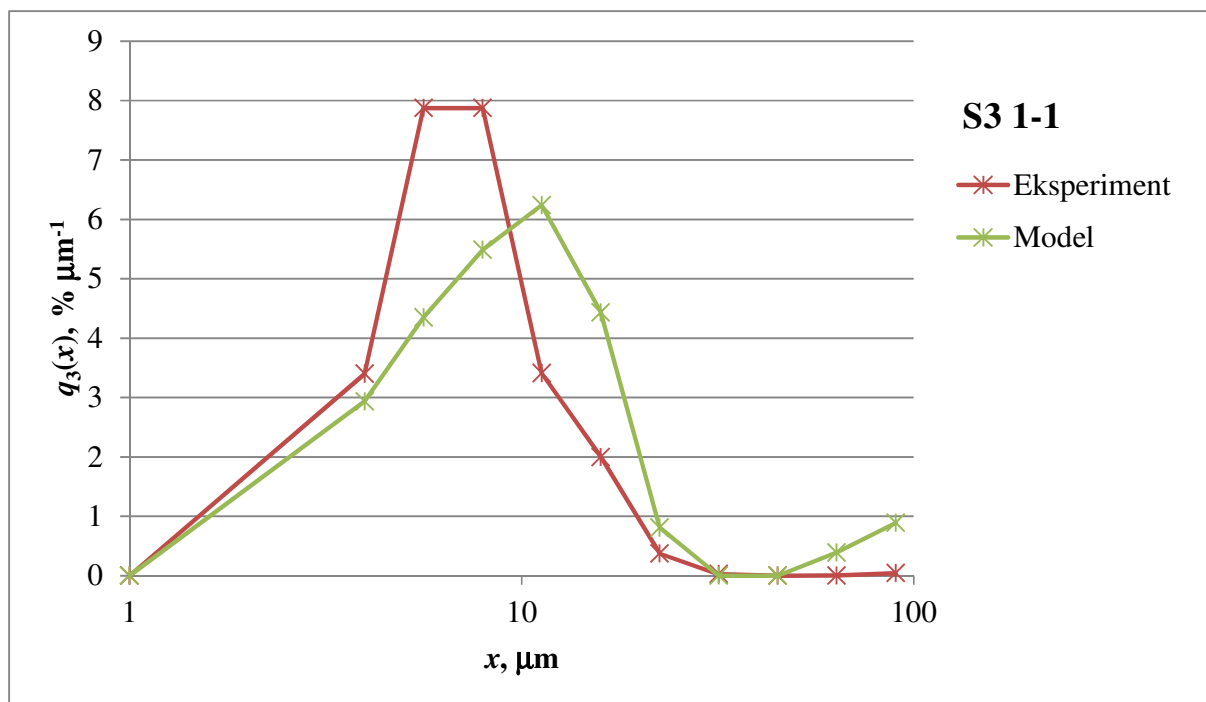
Slika 116. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S2 22-3



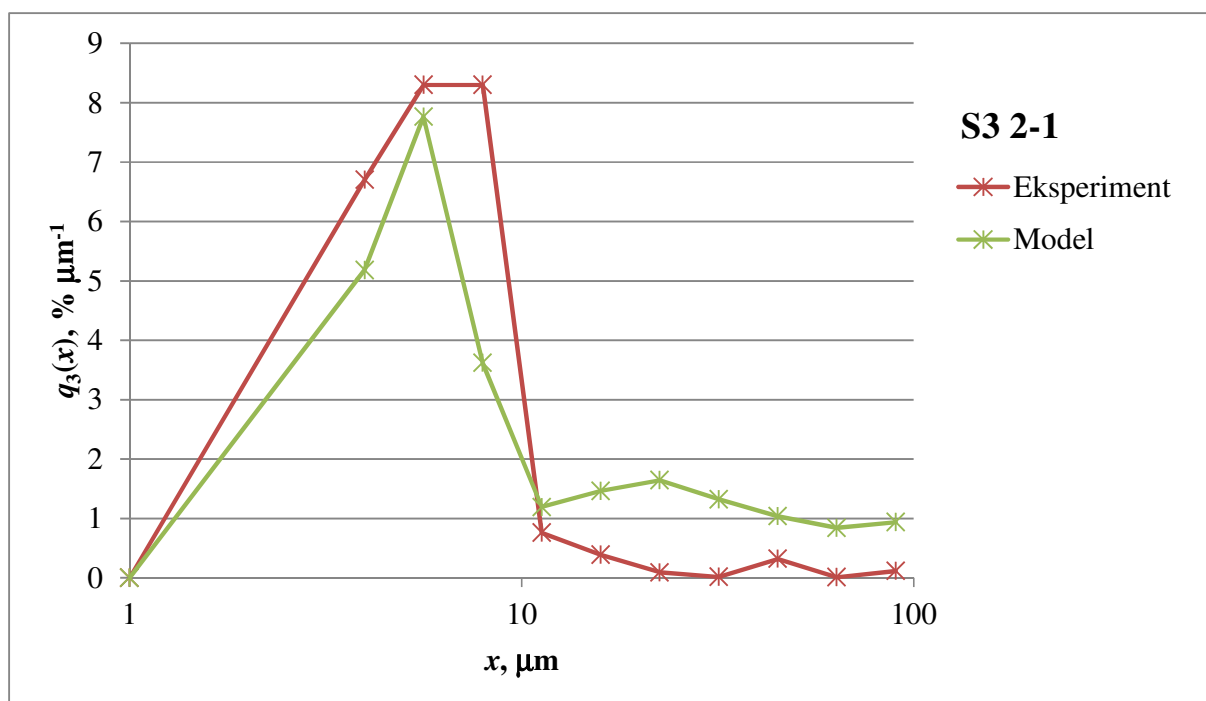
Slika 117. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S2 23-3



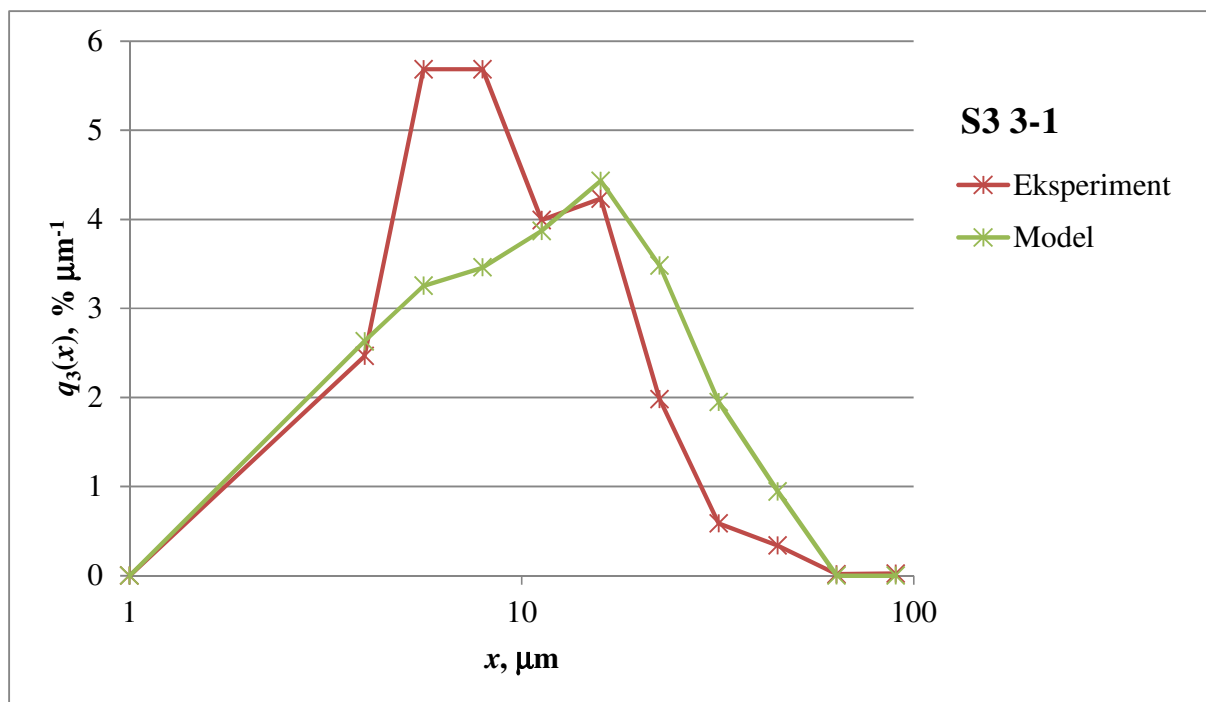
Slika 118. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S2 24-3



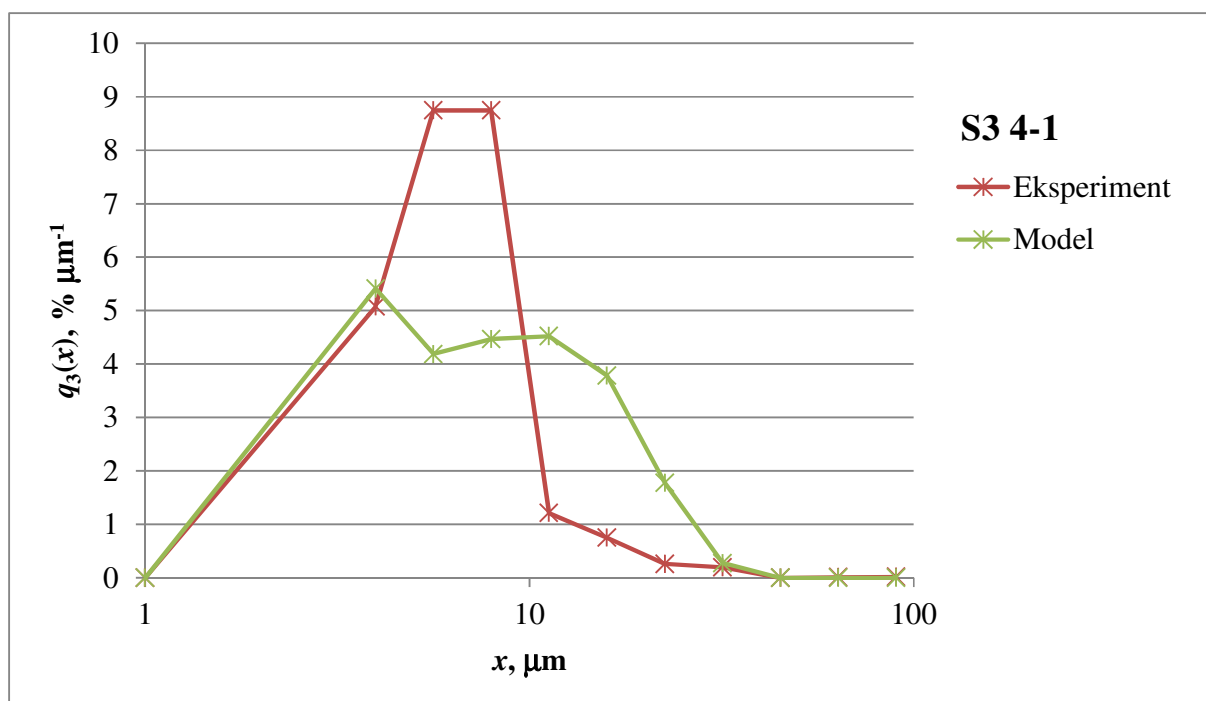
Slika 119. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S3 1-1



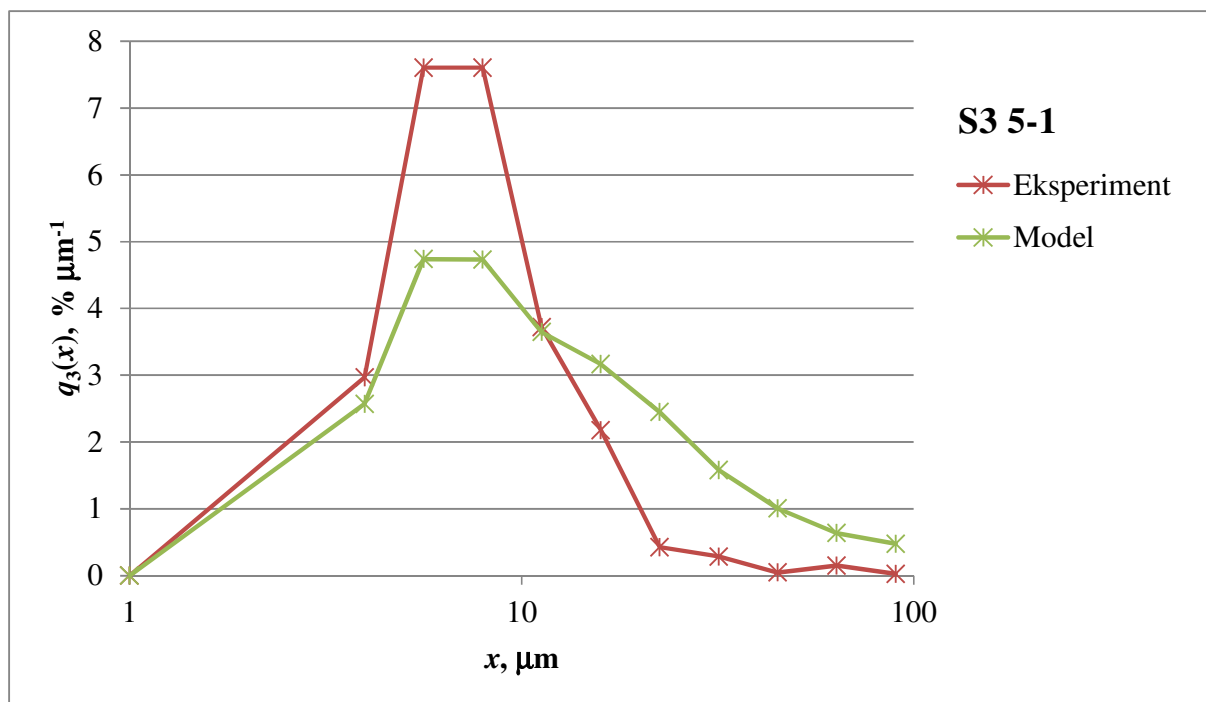
Slika 120. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S3 2-1



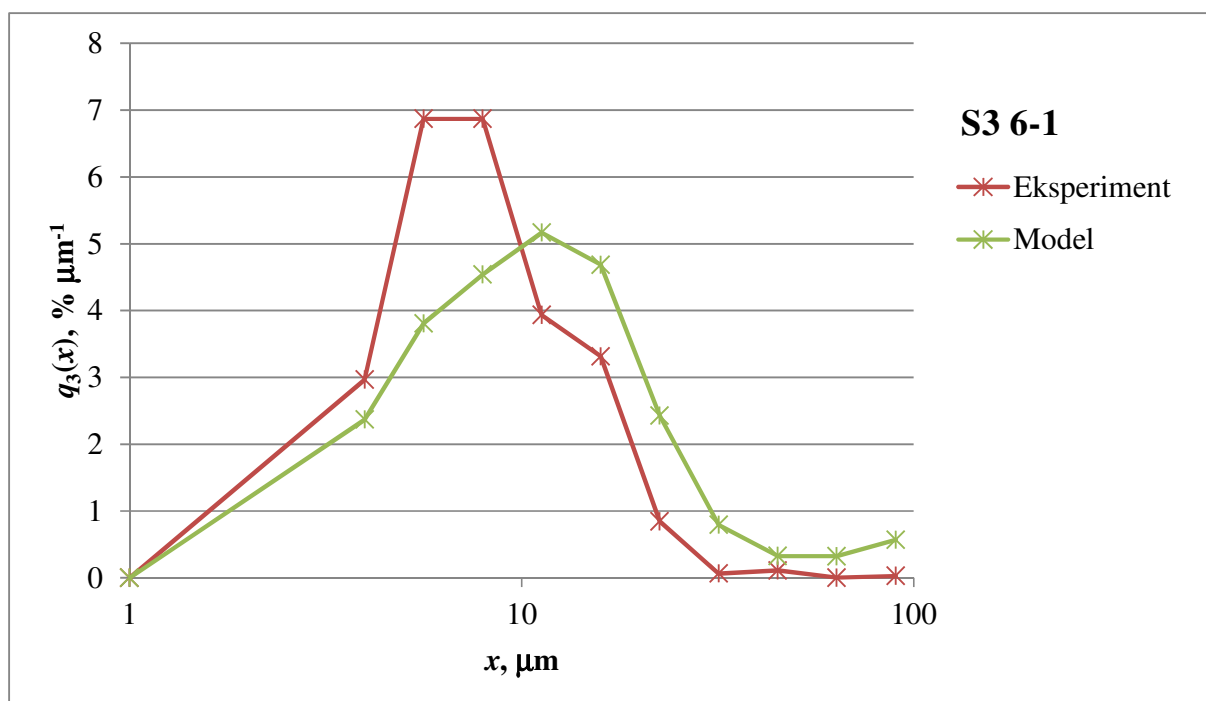
Slika 121. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S3 3-1



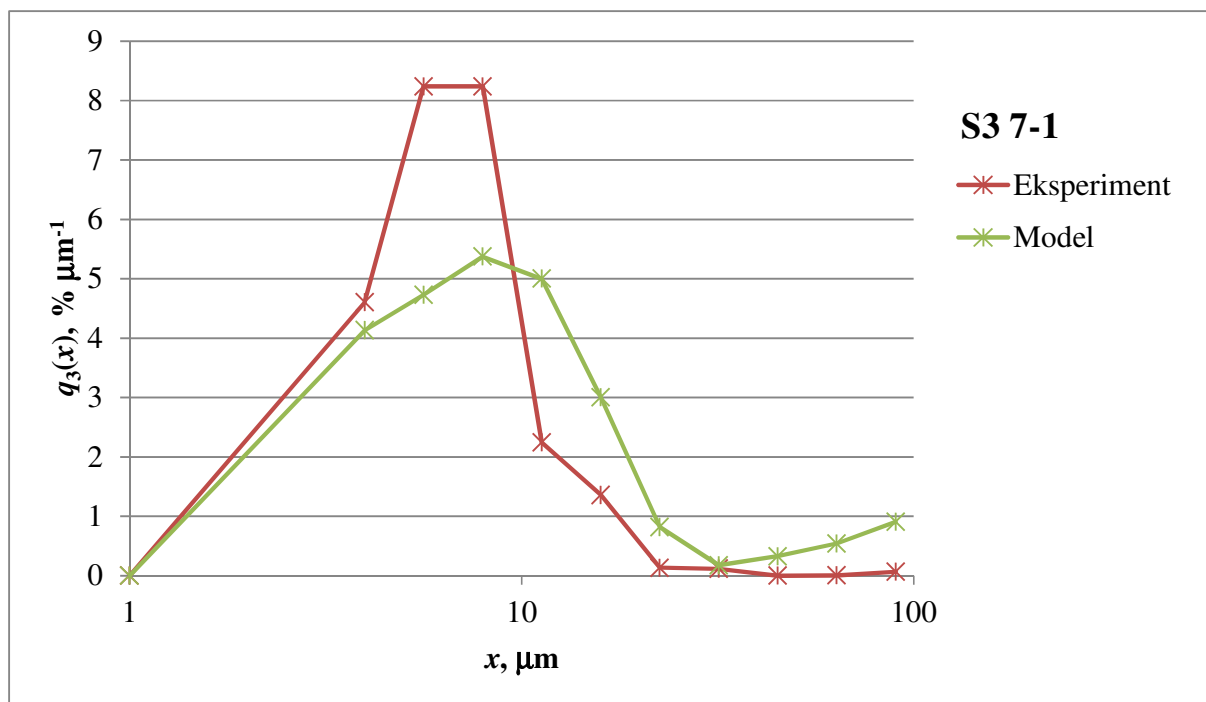
Slika 122. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S3 4-1



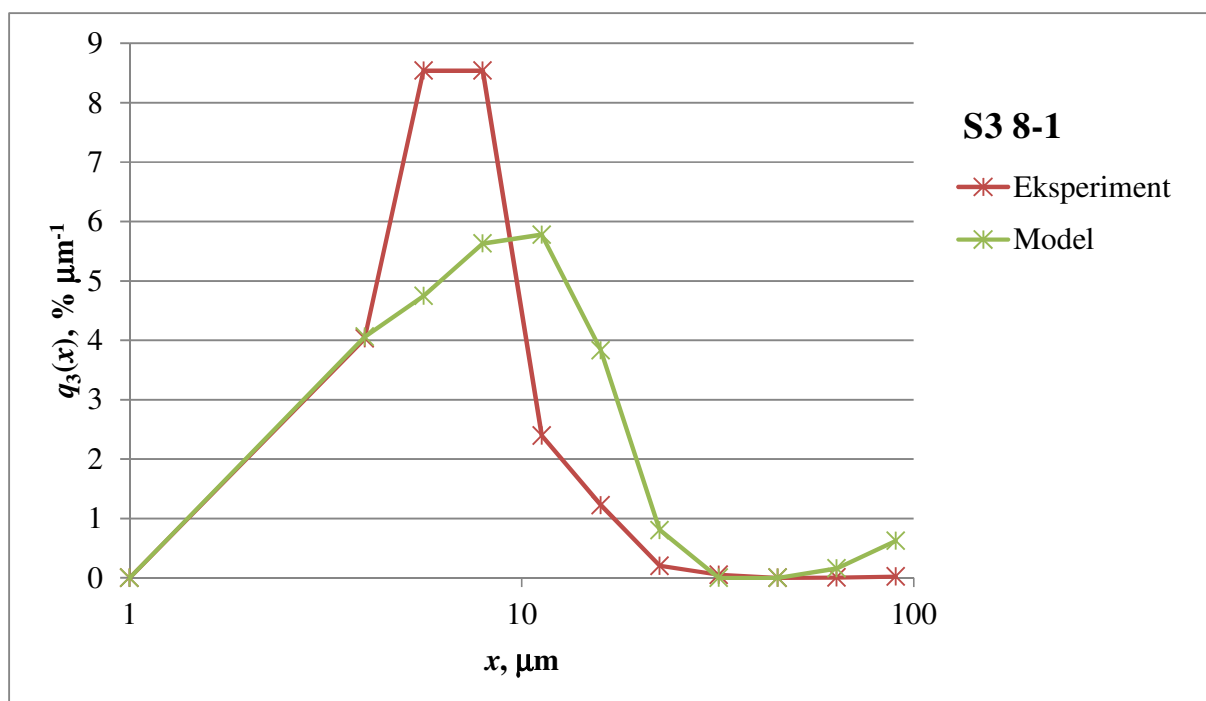
Slika 123. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S3 5-1



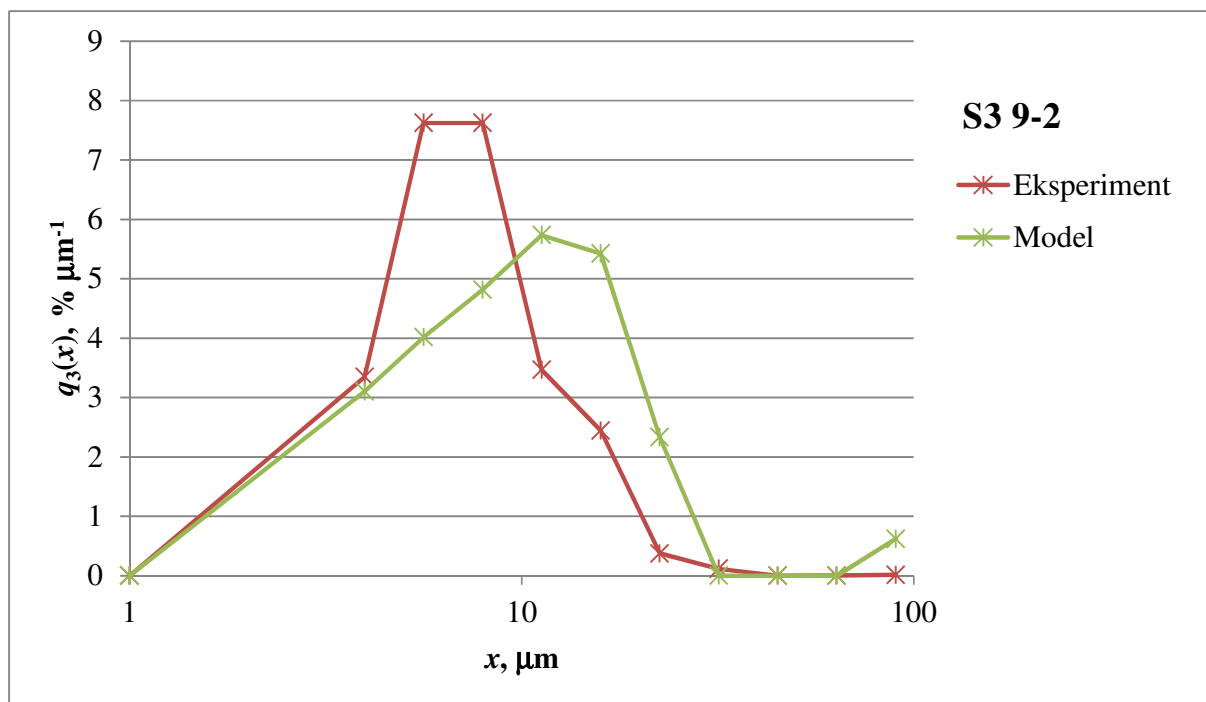
Slika 124. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S3 6-1



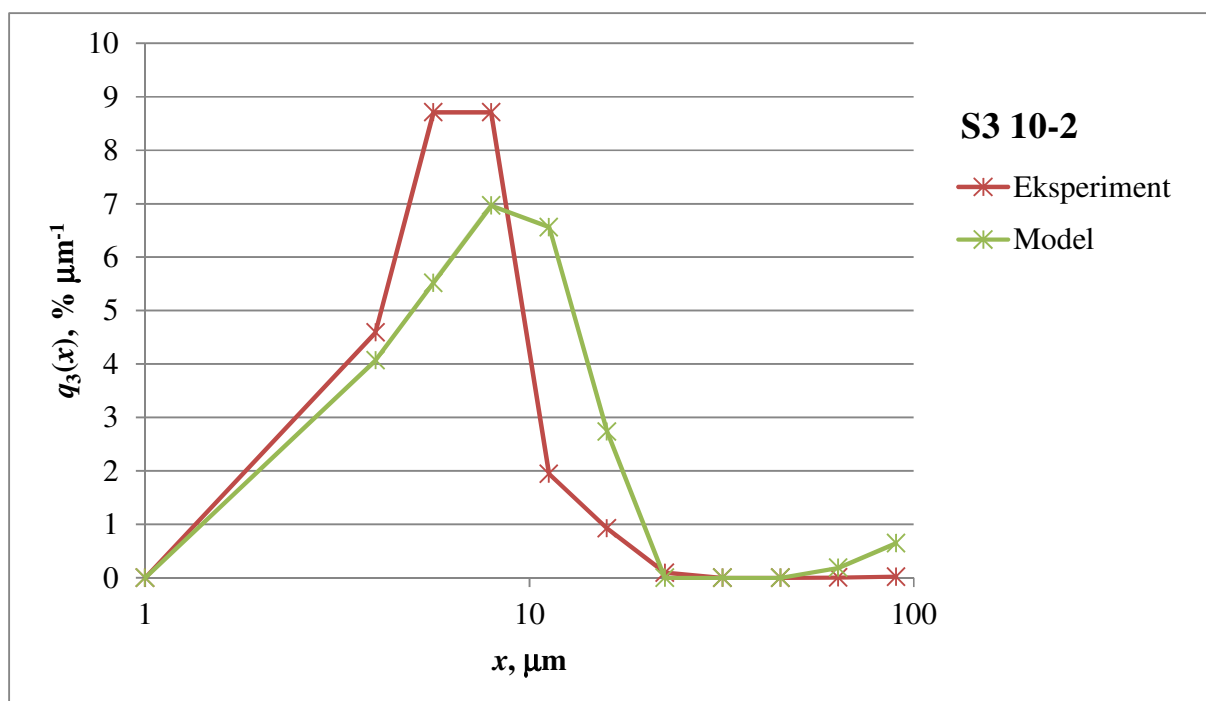
Slika 125. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S3 7-1



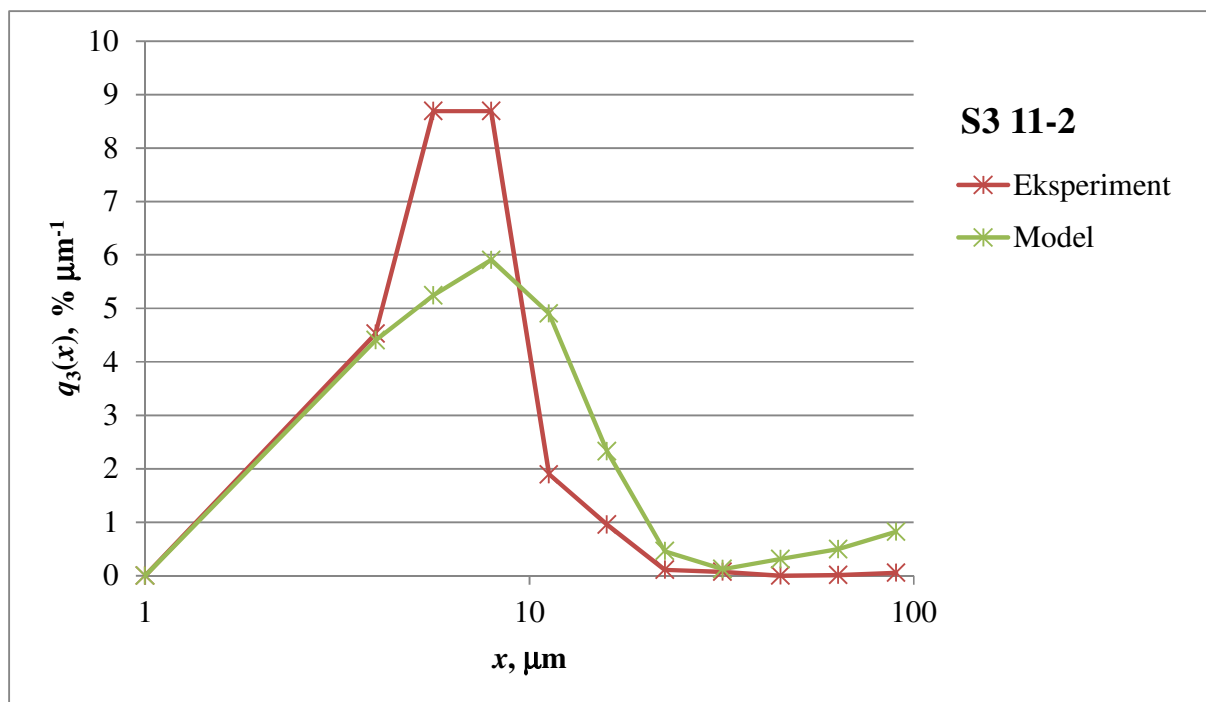
Slika 126. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S3 8-1



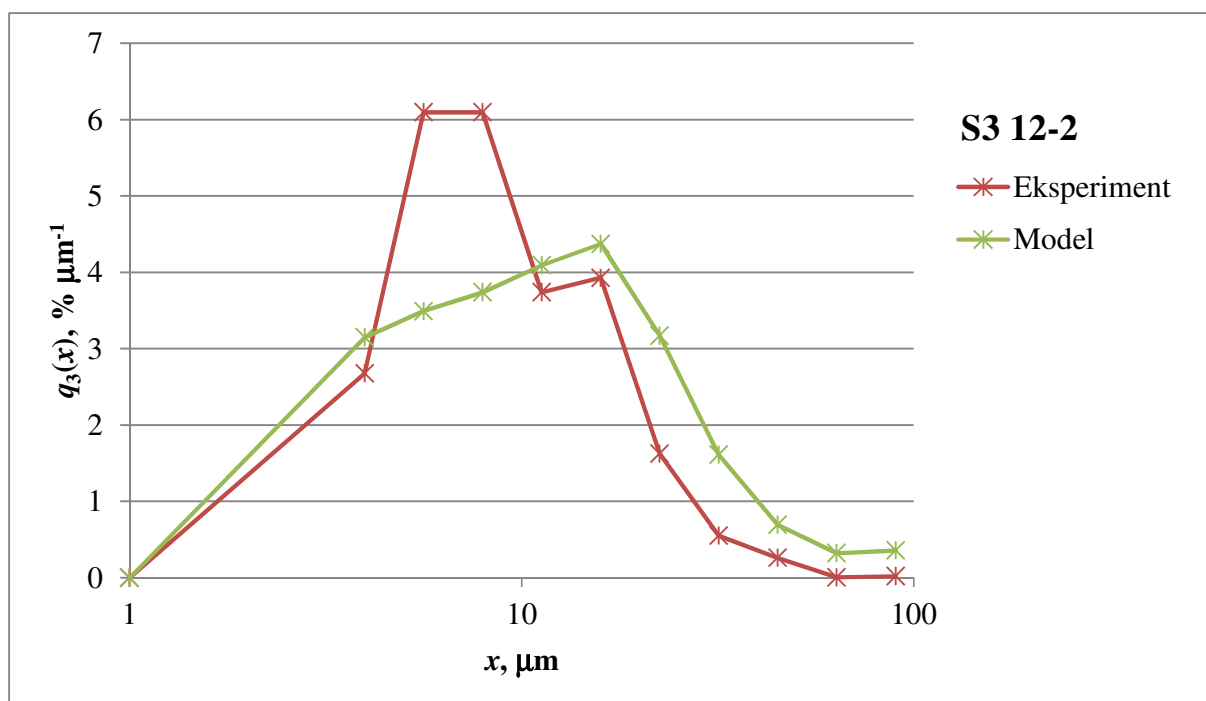
Slika 127. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S3 9-2



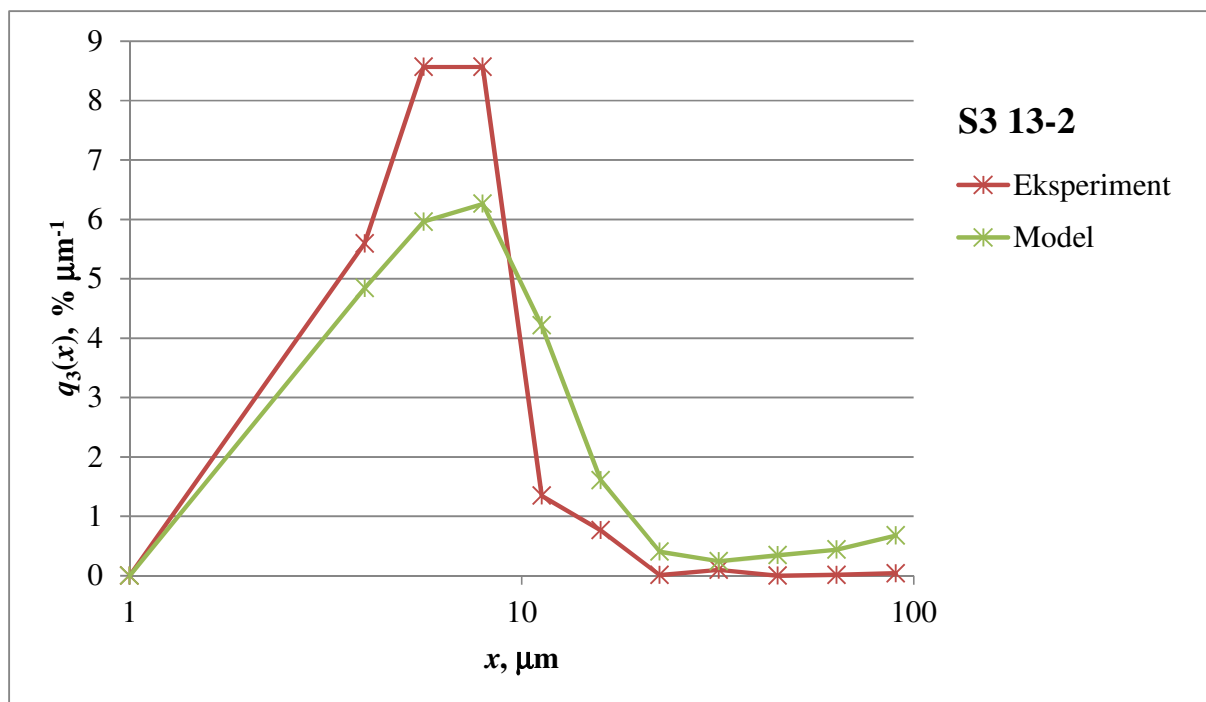
Slika 128. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S3 10-2



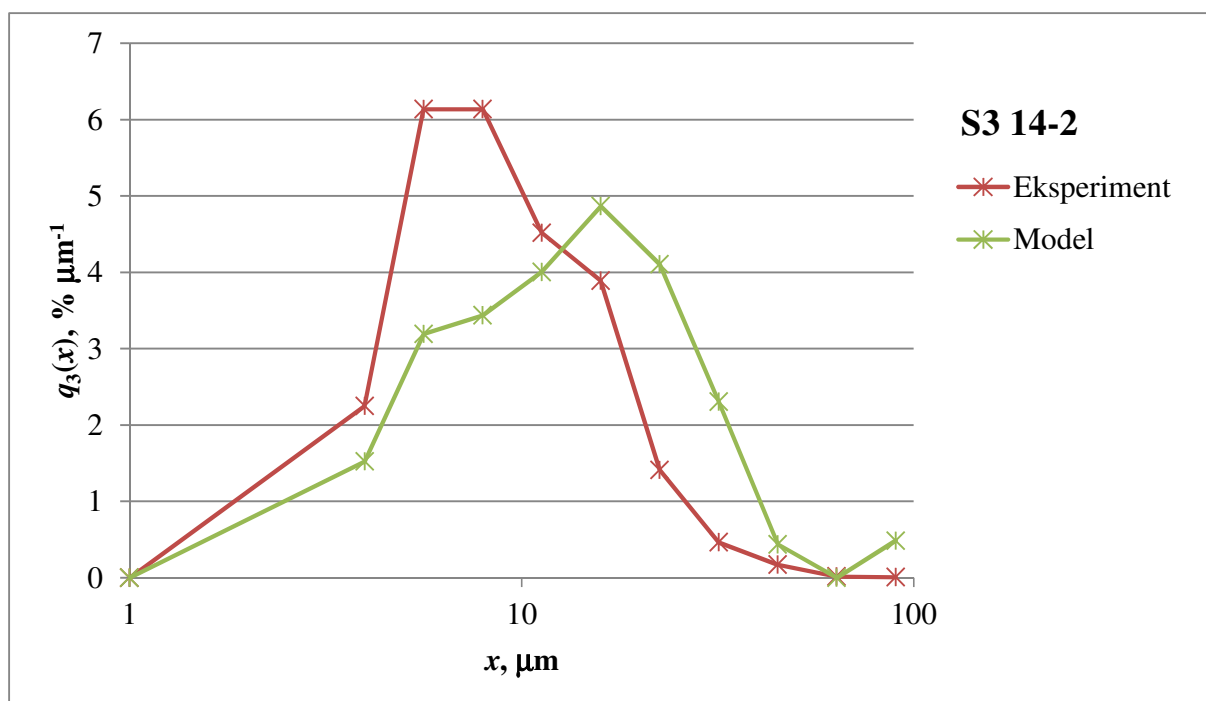
Slika 129. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S3 11-2



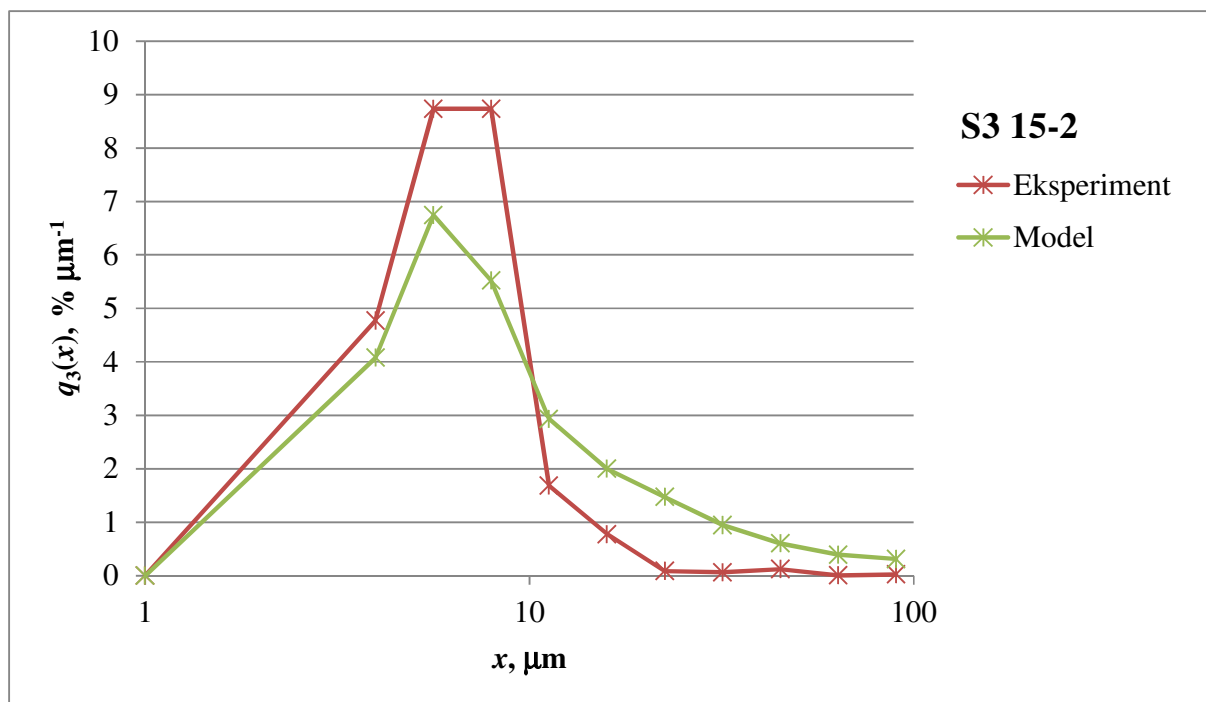
Slika 130. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S3 12-2



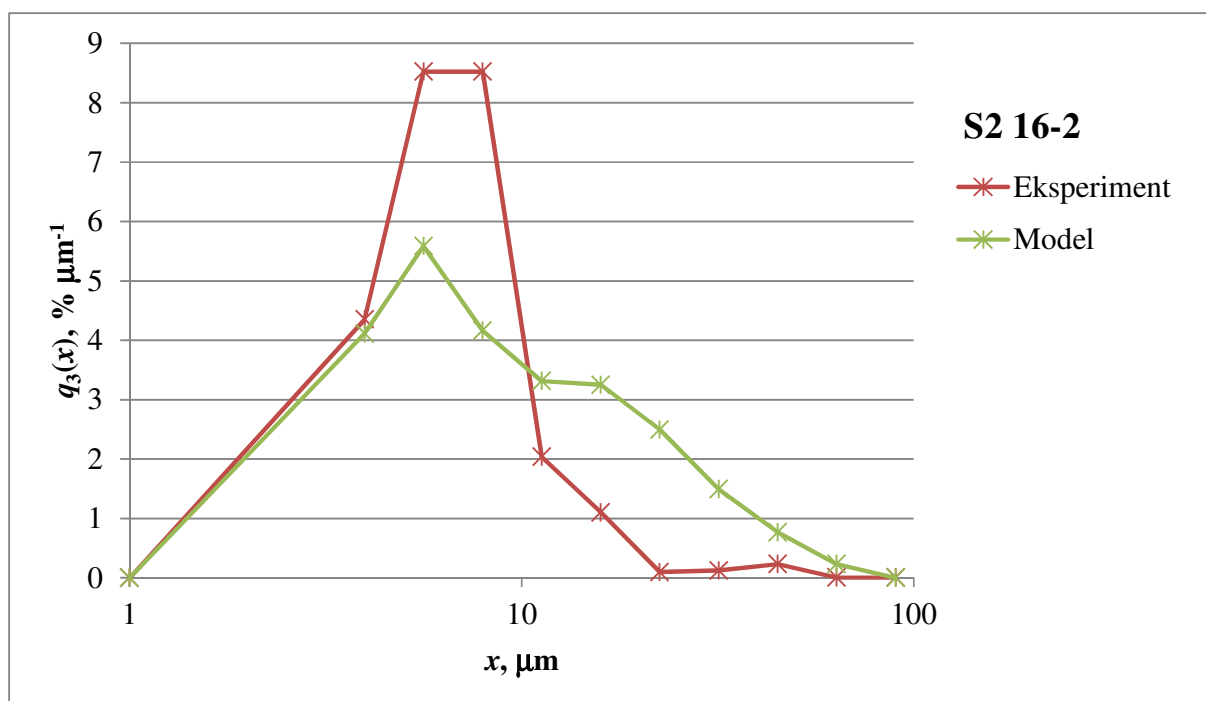
Slika 131. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S3 13-2



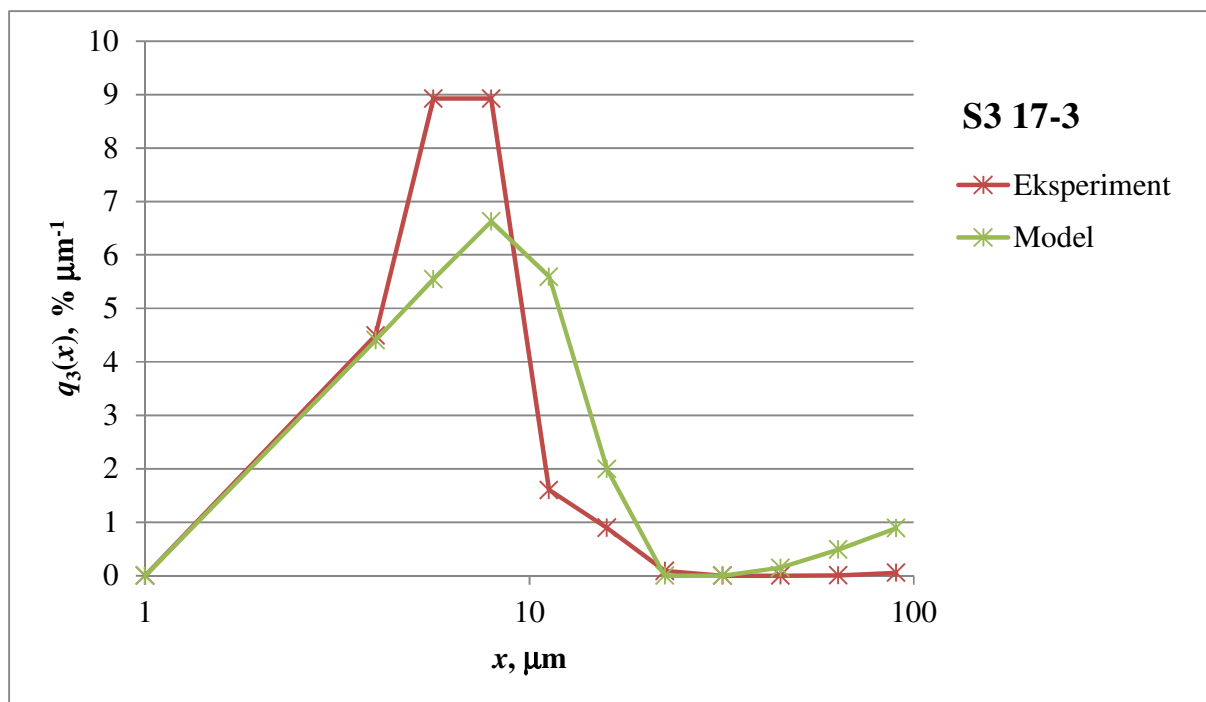
Slika 132. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S3 14-2



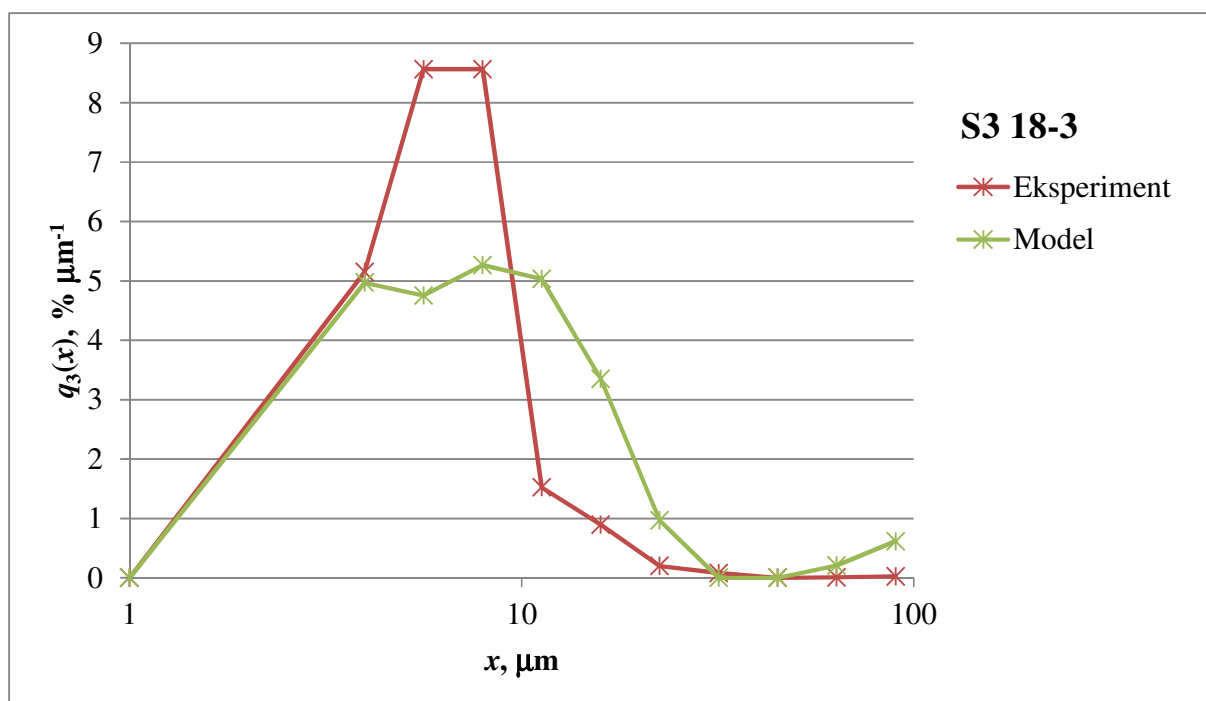
Slika 133. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S3 15-2



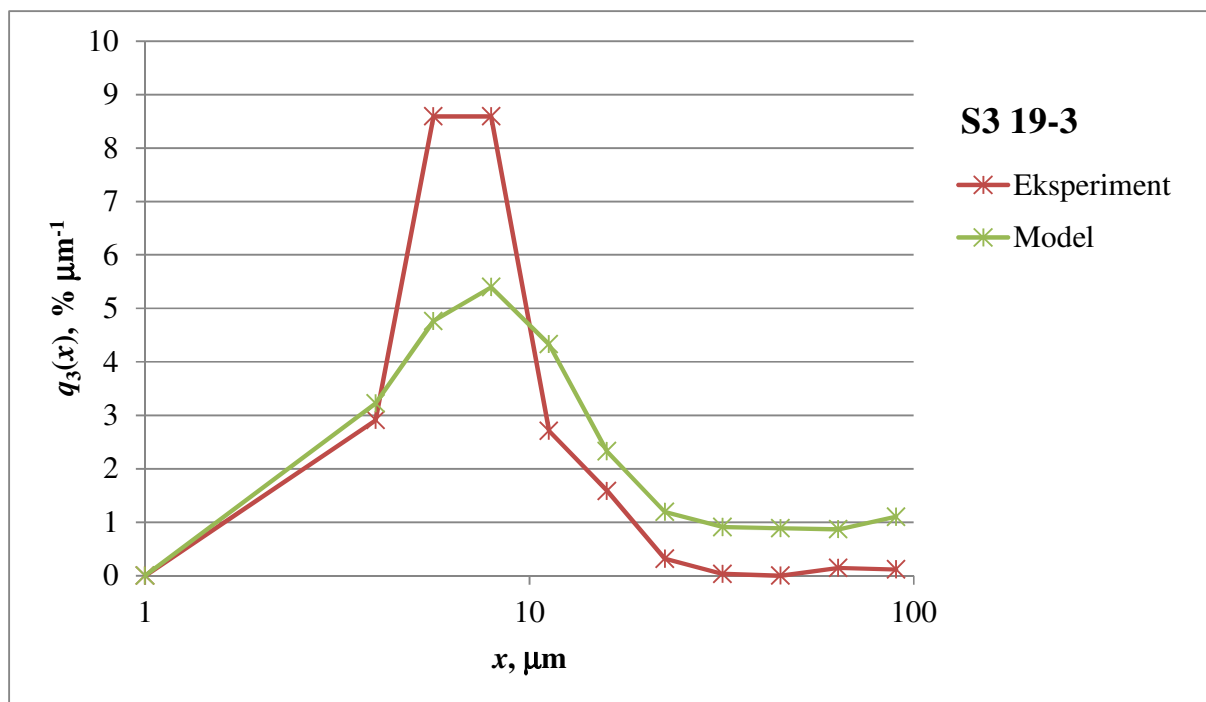
Slika 134. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S3 16-2



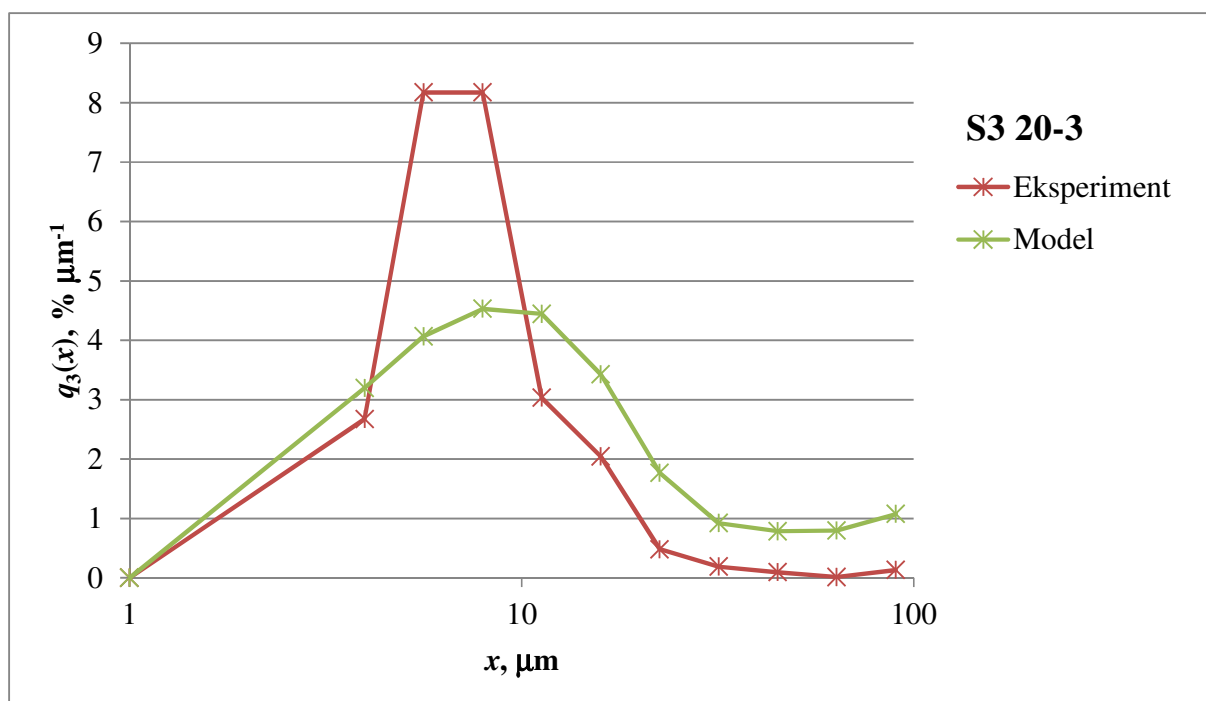
Slika 135. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S3 17-3



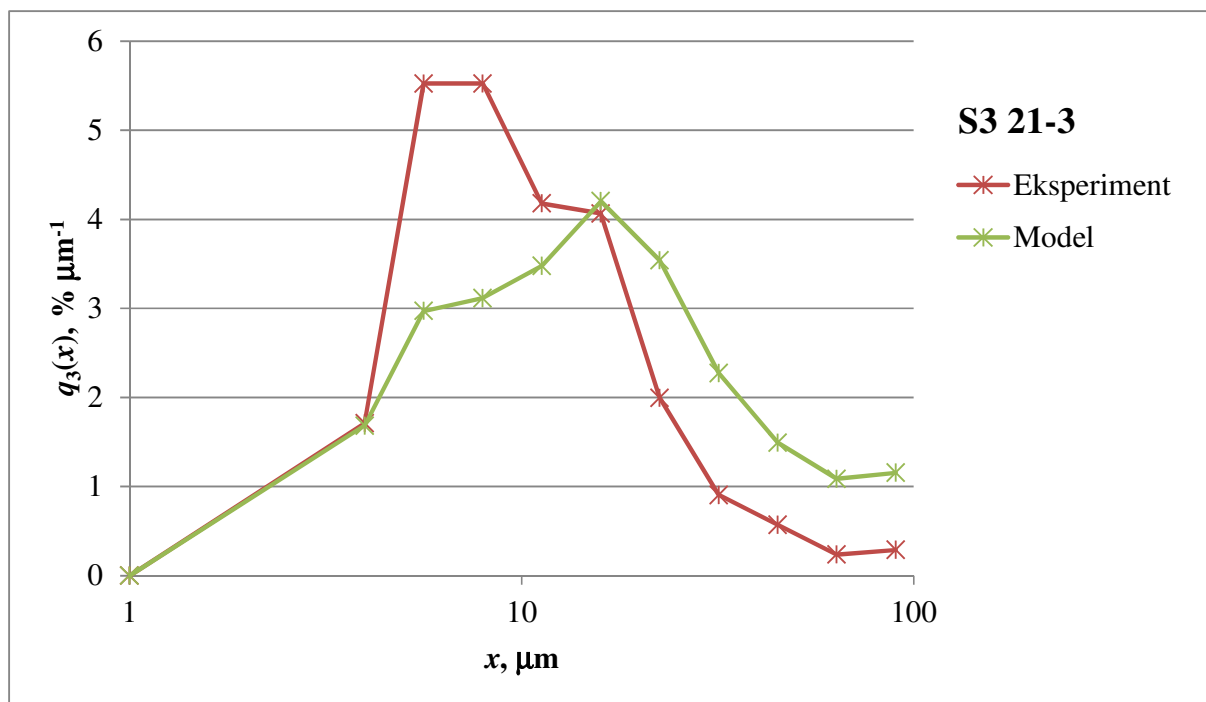
Slika 136. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S3 18-3



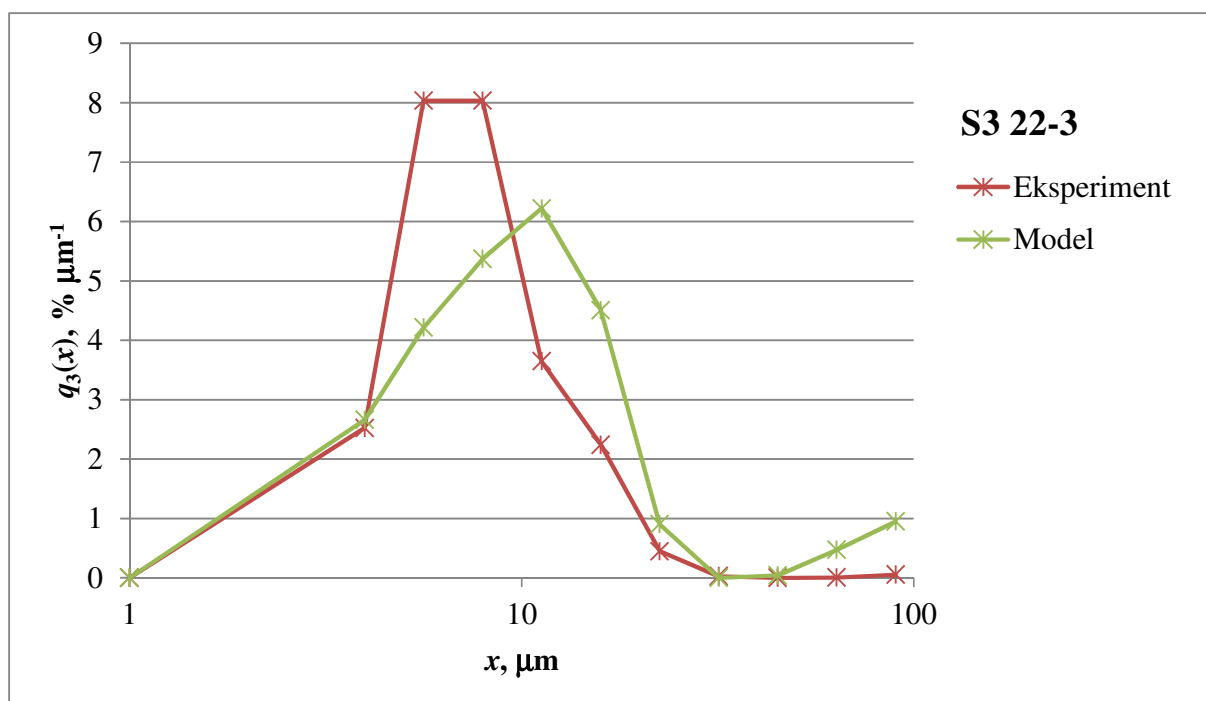
Slika 137. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S3 19-3



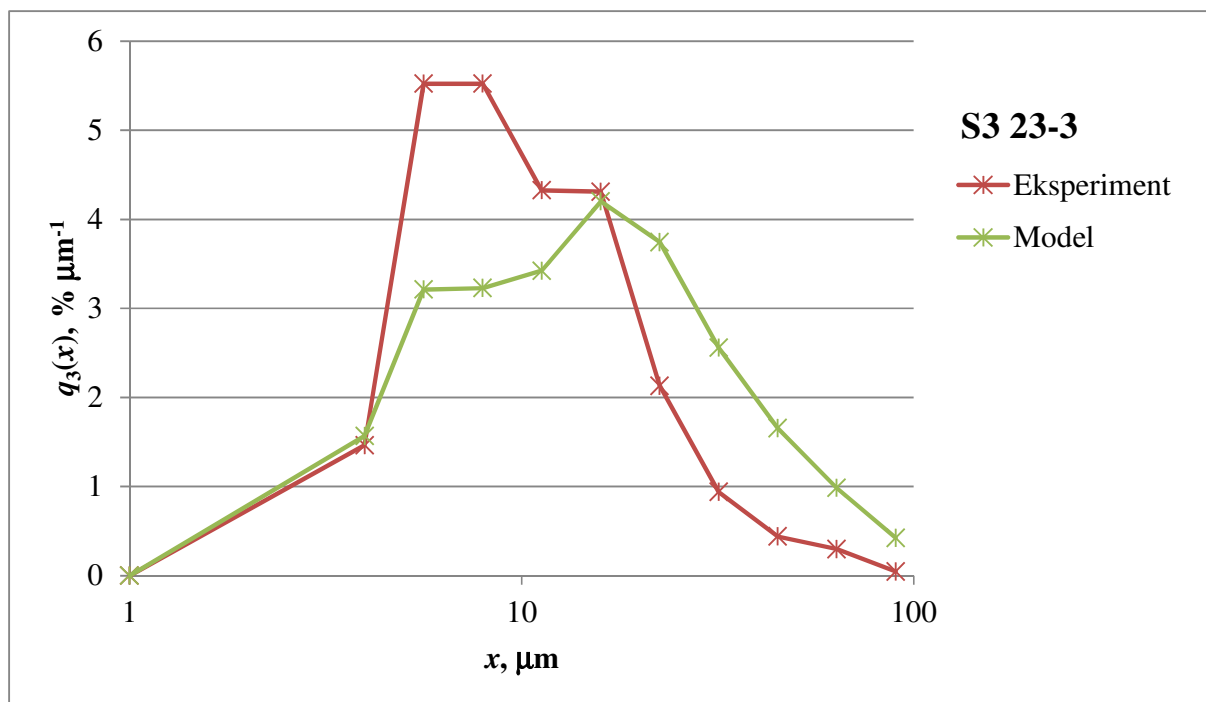
Slika 138. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S3 20-3



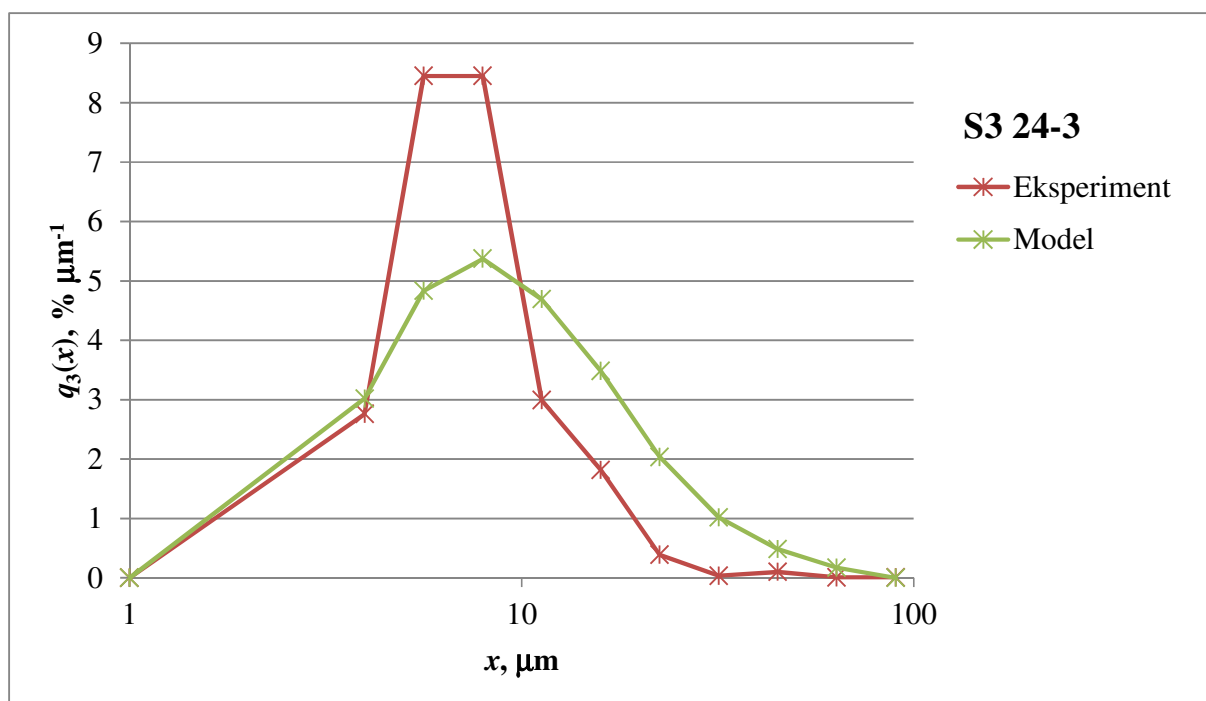
Slika 139. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S3 21-3



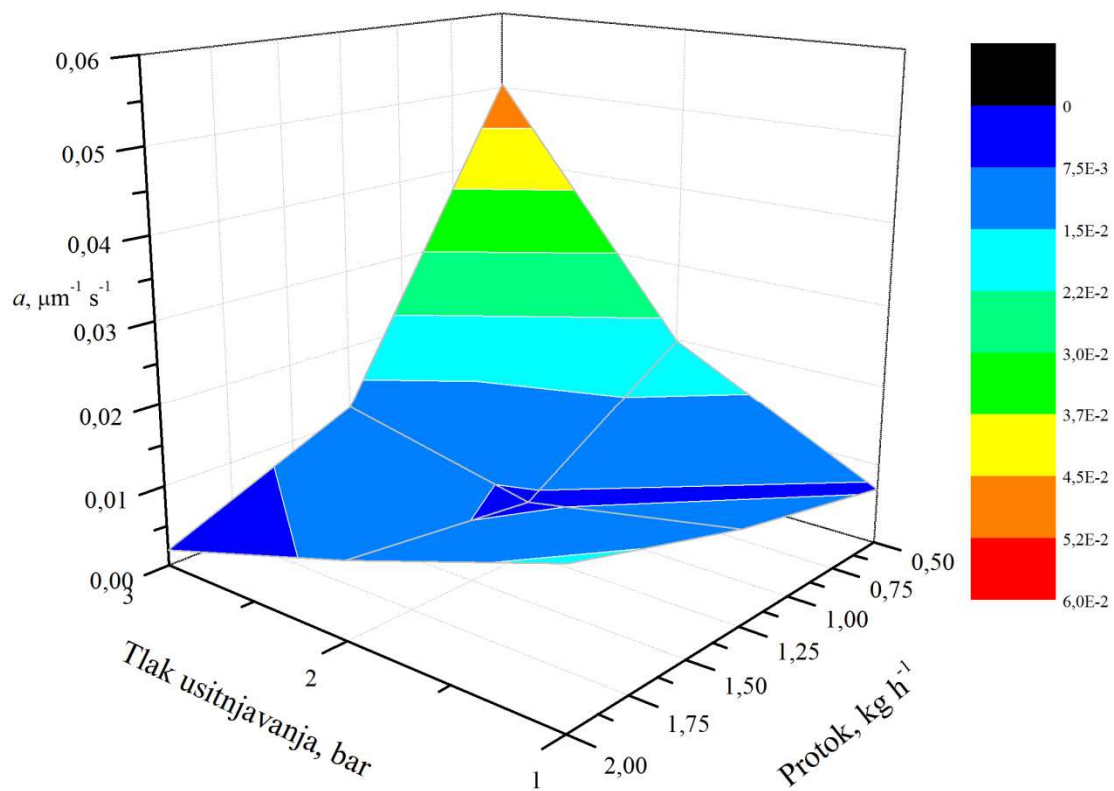
Slika 140. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S3 22-3



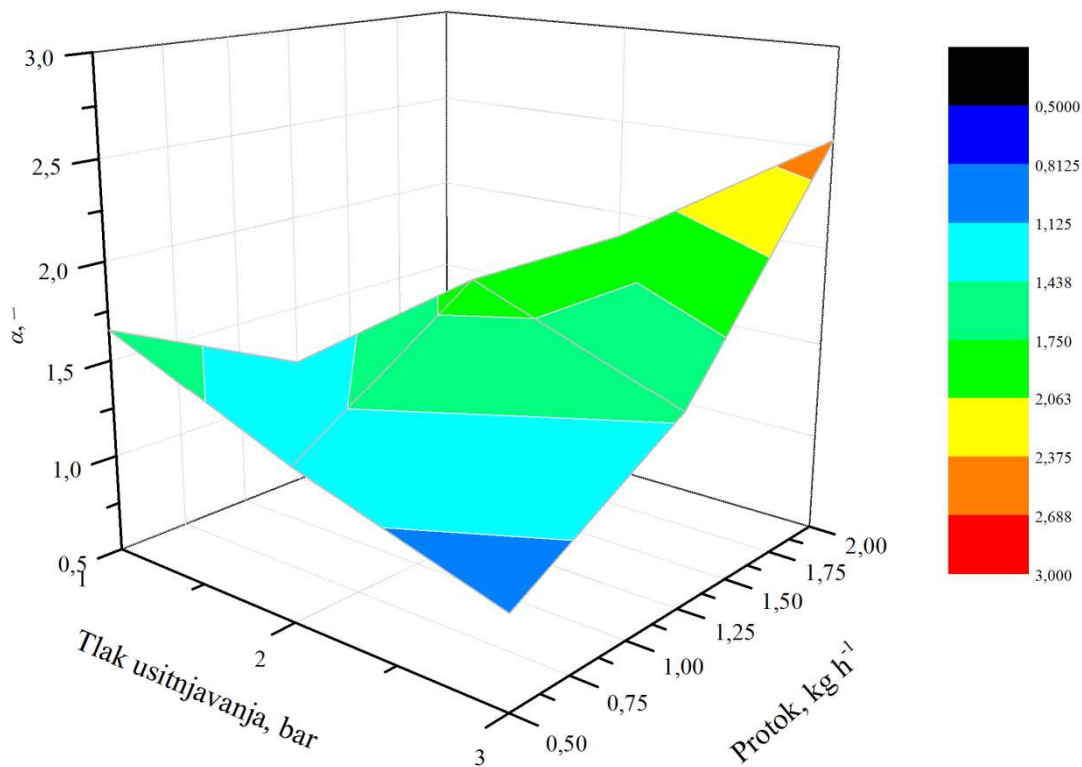
Slika 141. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S3 23-3



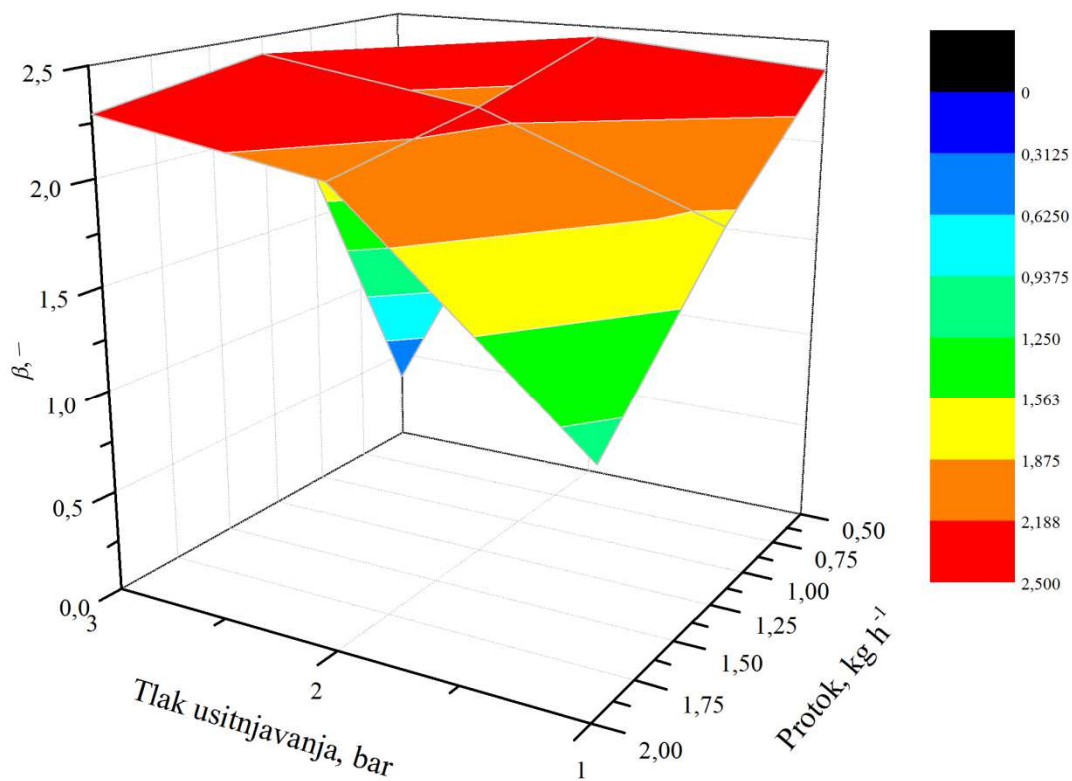
Slika 142. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S3 24-3



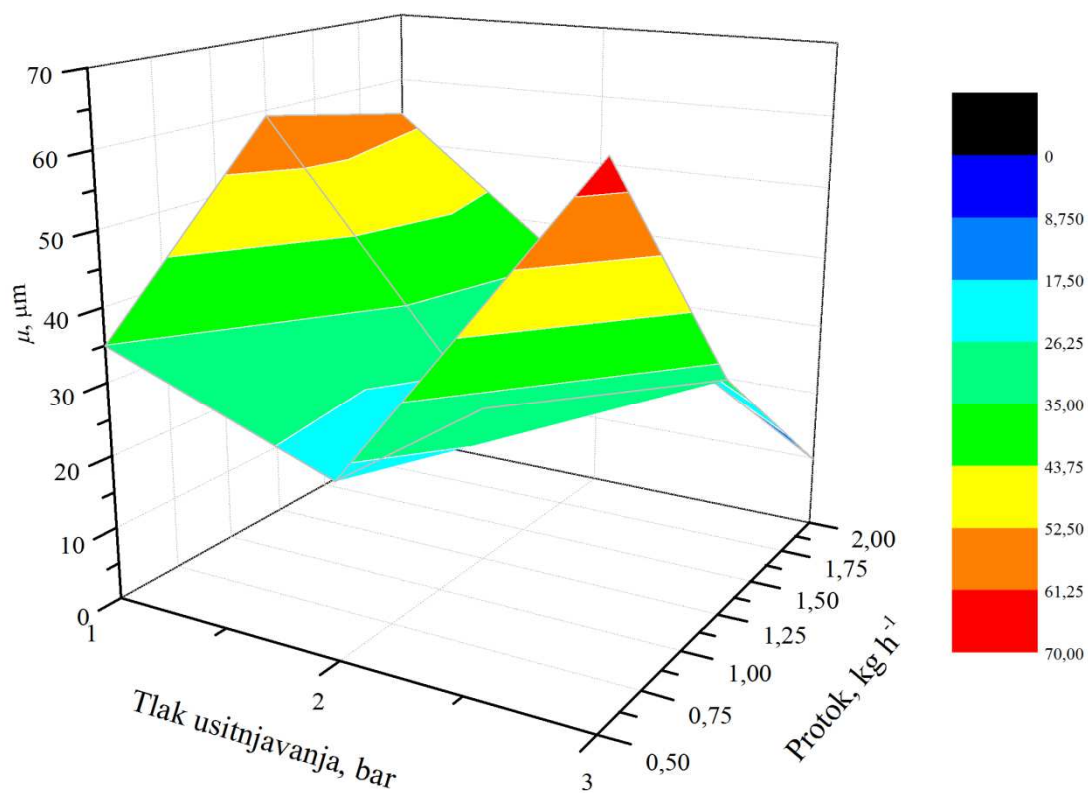
Slika 143. Promjena parametra a s tlakom usitnjavanja i doziranja; uzorci S2



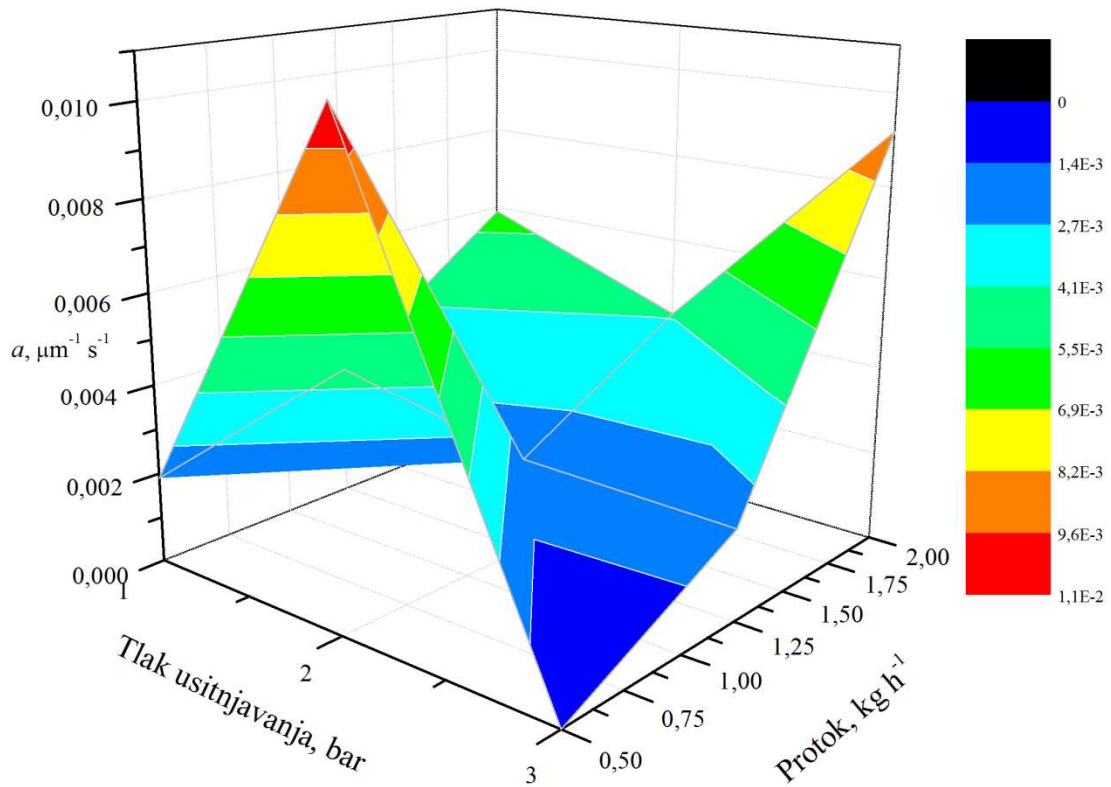
Slika 144. Promjena parametra α_s s tlakom usitnjavanja i doziranja; uzorci S2



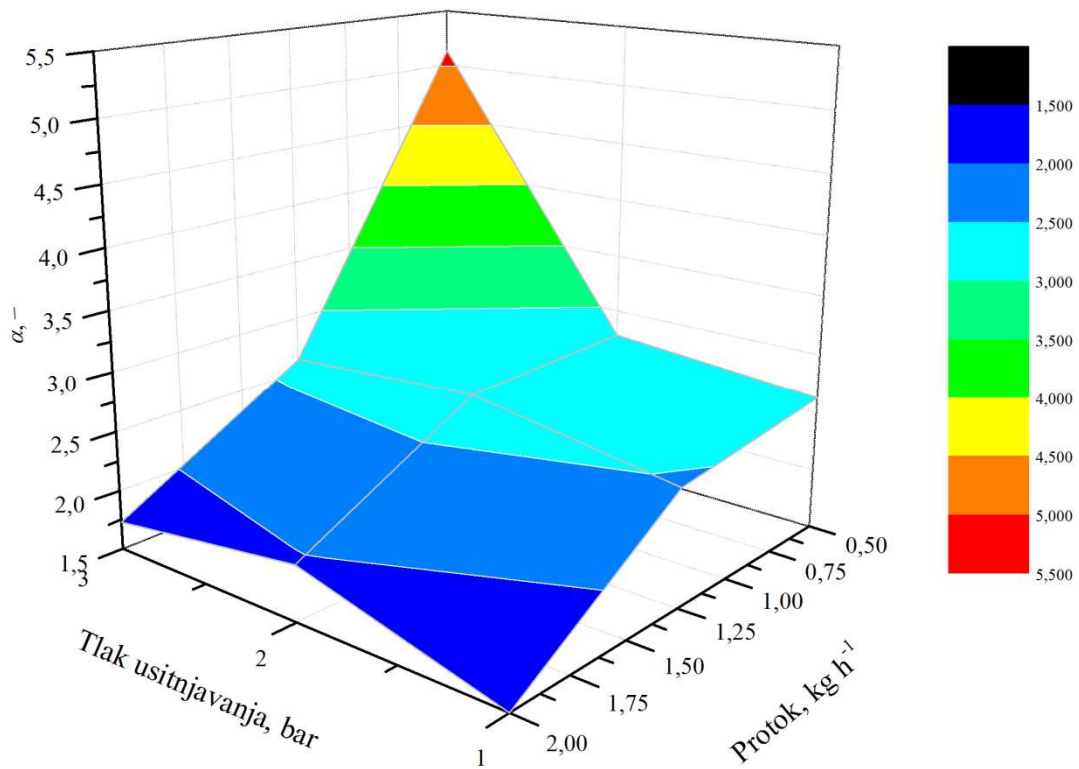
Slika 145. Promjena parametra β_s s tlakom usitnjavanja i doziranja; uzorci S2



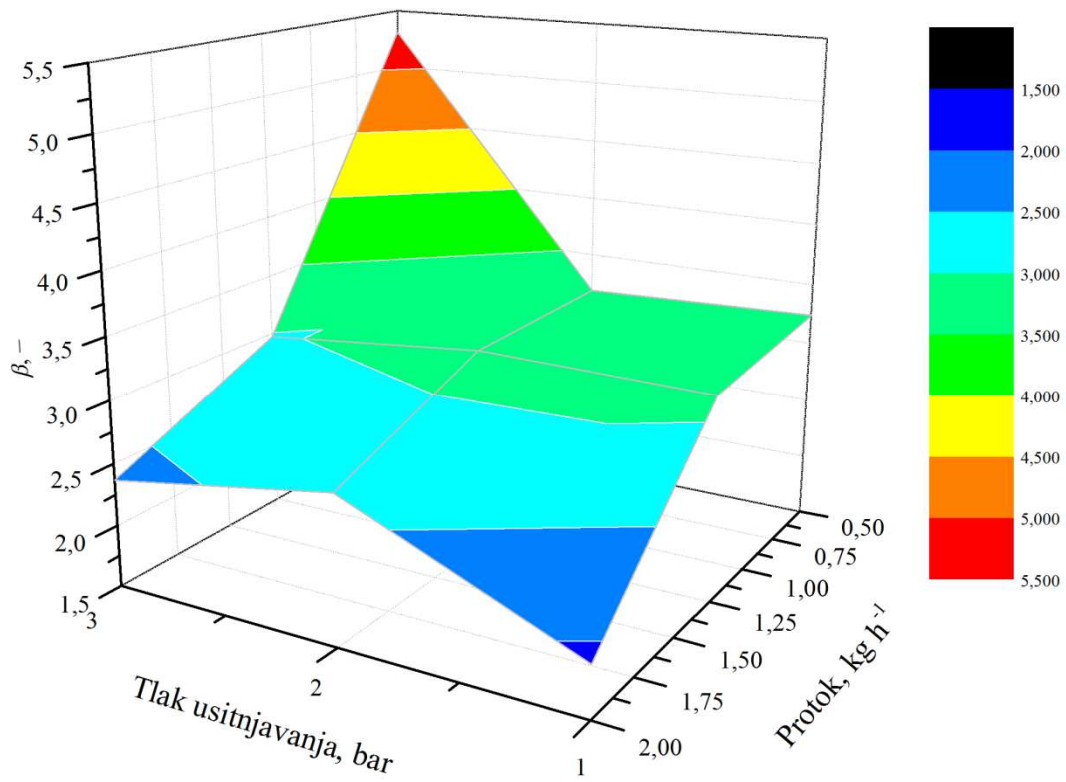
Slika 146. Promjena parametra μ_s s tlakom usitnjavanja i doziranja; uzorci S2



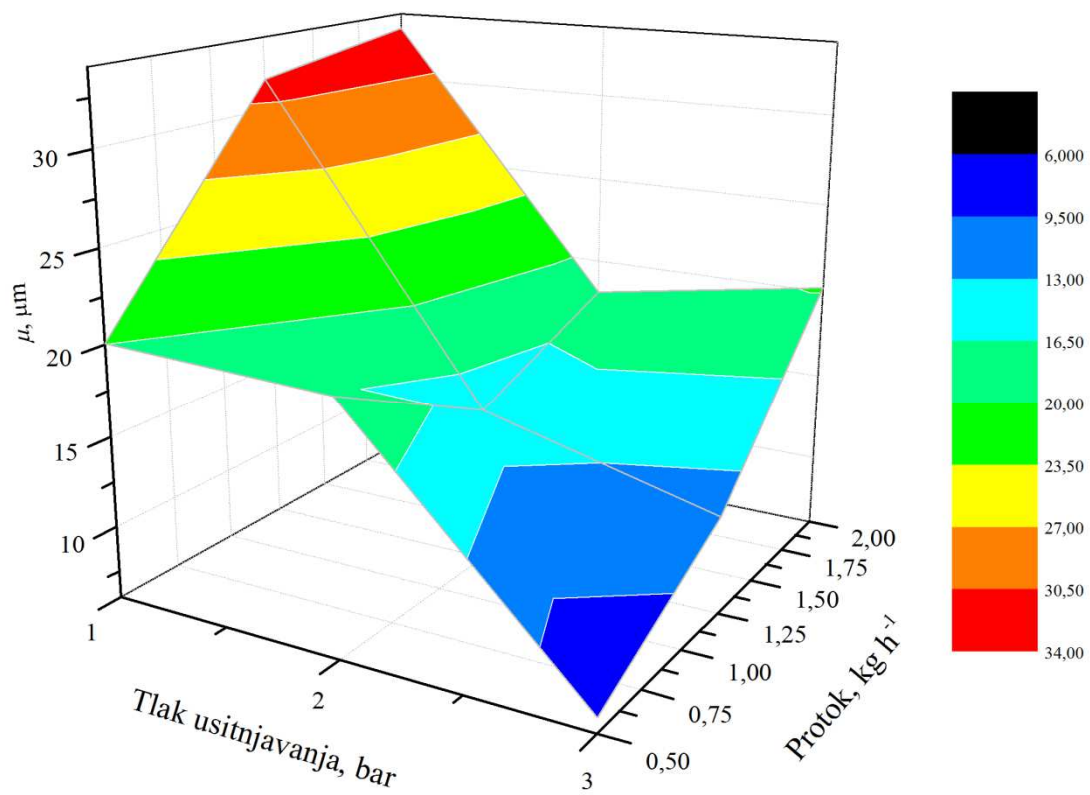
Slika 147. Promjena parametra a s tlakom usitnjavanja i doziranja; uzorci S3



Slika 148. Promjena parametra α s tlakom usitnjavanja i doziranja; uzorci S3



Slika 149. Promjena parametra β s tlakom usitnjavanja i doziranja; uzorci S3



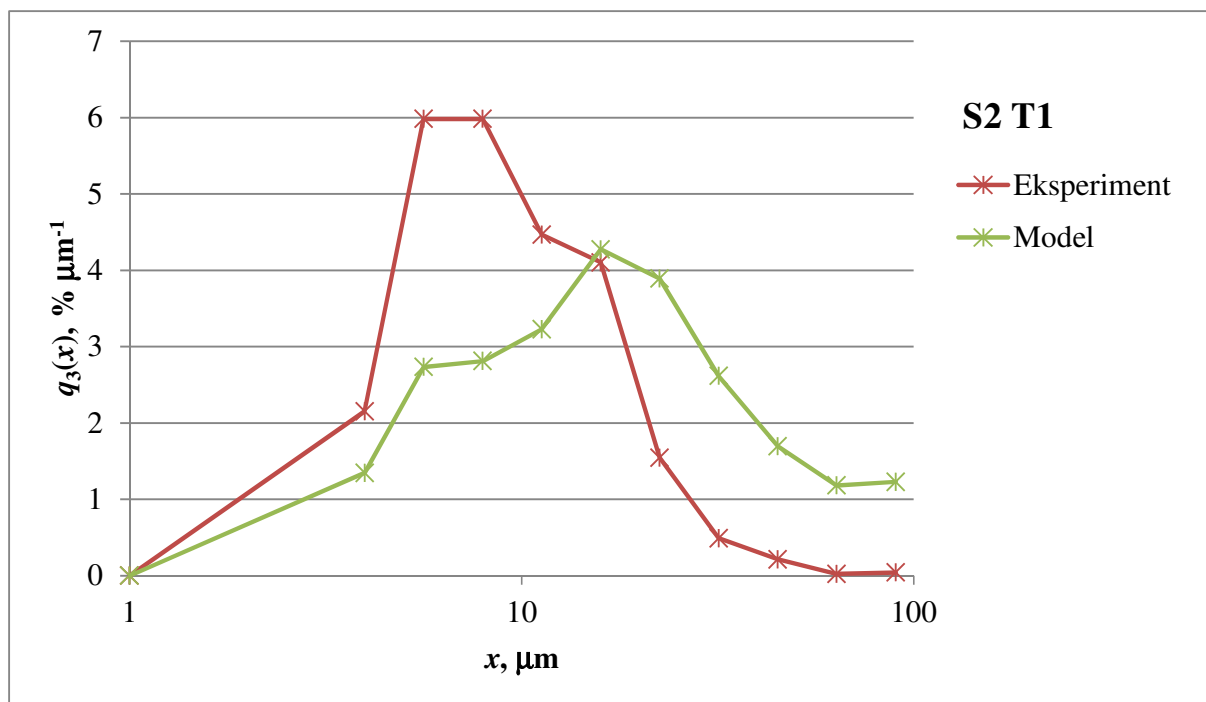
Slika 150. Promjena parametra μ s tlakom usitnjavanja i doziranja; uzorci S3

Tablica 21. Interpolirane vrijednosti parametara Kapurove funkcije za uvjete testiranja modela (S2)

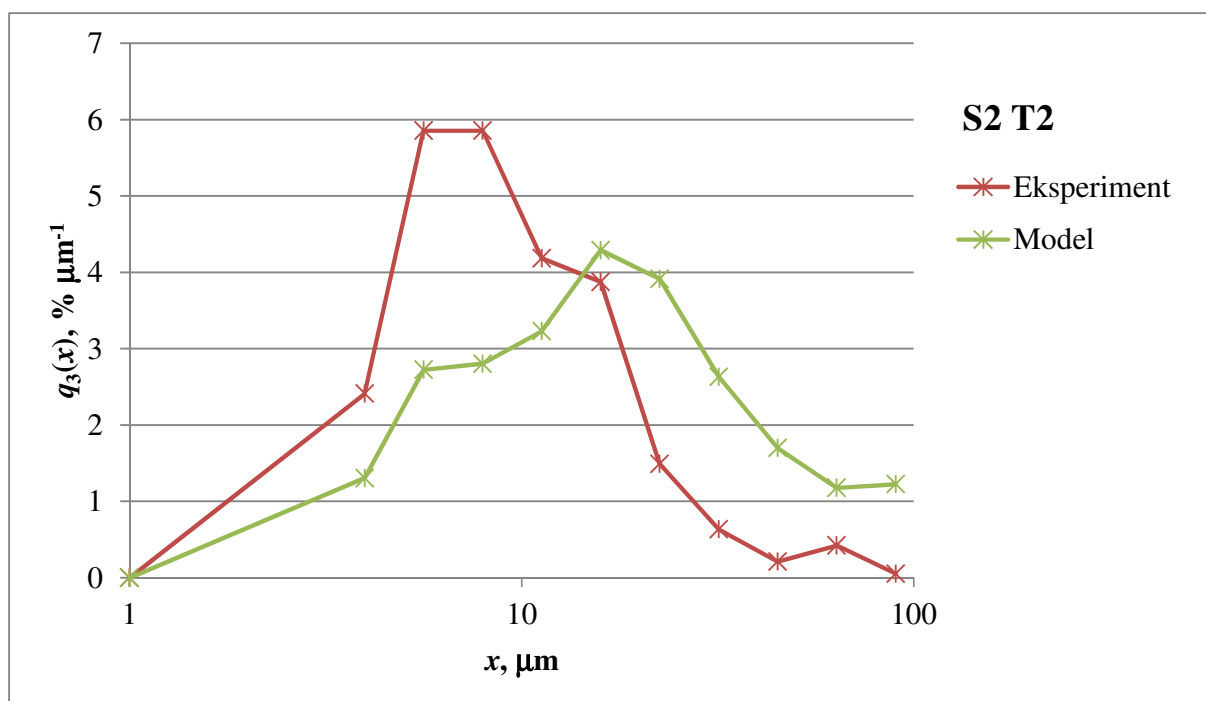
<i>Uzorak</i>	<i>A, bar</i>	<i>C, kg h⁻¹</i>	<i>a, μm⁻¹ s⁻¹</i>	<i>α, –</i>	<i>β, –</i>	<i>μ, μm</i>
S2 T1	1,2	1,00	1,02E-02	1,41	2,06	45,39
S2 T2	1,0	0,85	0,90E-02	1,44	2,11	46,24
S2 T3	1,3	0,80	1,05E-02	1,48	2,21	38,10
S2 T4	1,5	1,50	1,05E-02	1,51	1,90	41,27
S2 T5	1,0	1,40	1,27E-02	1,16	1,68	58,30

Tablica 22. Interpolirane vrijednosti parametara Kapurove funkcije za uvjete testiranja modela (S3)

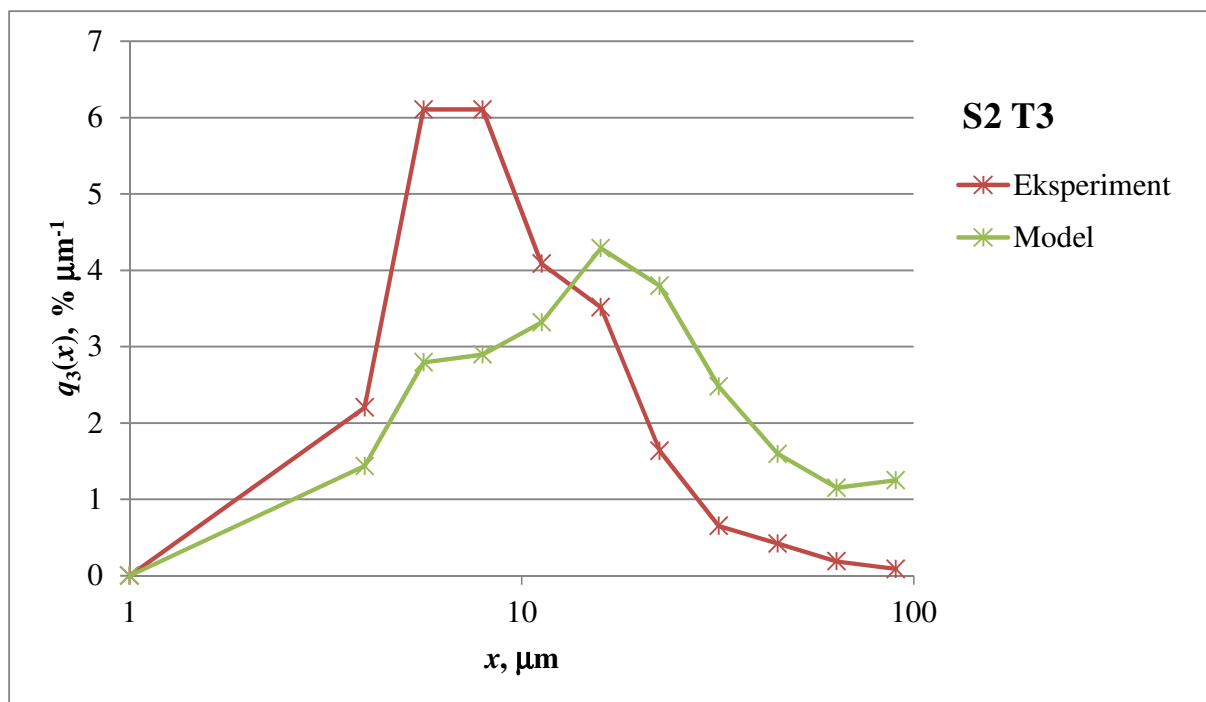
<i>Uzorak</i>	<i>A, bar</i>	<i>C, kg h⁻¹</i>	<i>a, μm⁻¹ s⁻¹</i>	<i>α, –</i>	<i>β, –</i>	<i>μ, μm</i>
S3 T1	1,2	1,00	3,08E-03	2,57	3,17	25,49
S3 T2	1,0	0,85	2,42E-03	2,55	3,19	25,46
S3 T3	1,3	0,80	3,80E-03	2,62	3,19	22,57
S3 T4	1,5	1,50	3,38E-03	2,31	2,86	23,98
S3 T5	1,0	1,40	3,55E-03	2,27	2,89	31,95



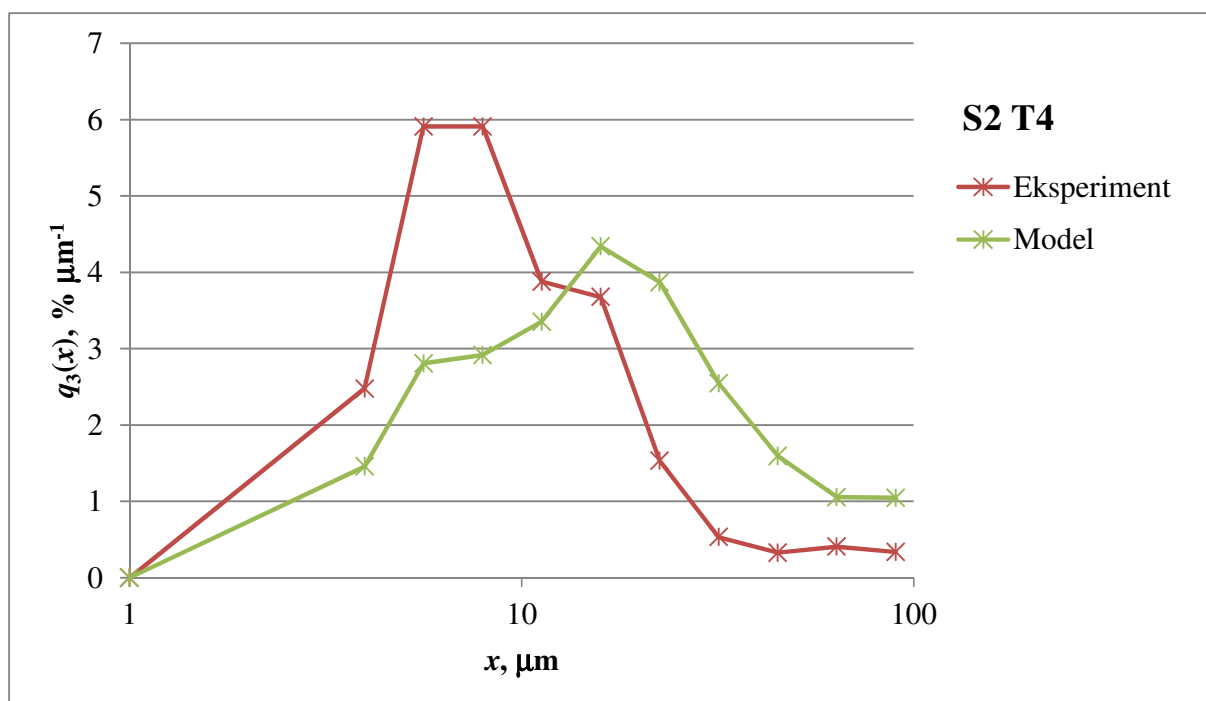
Slika 151. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S2 T1



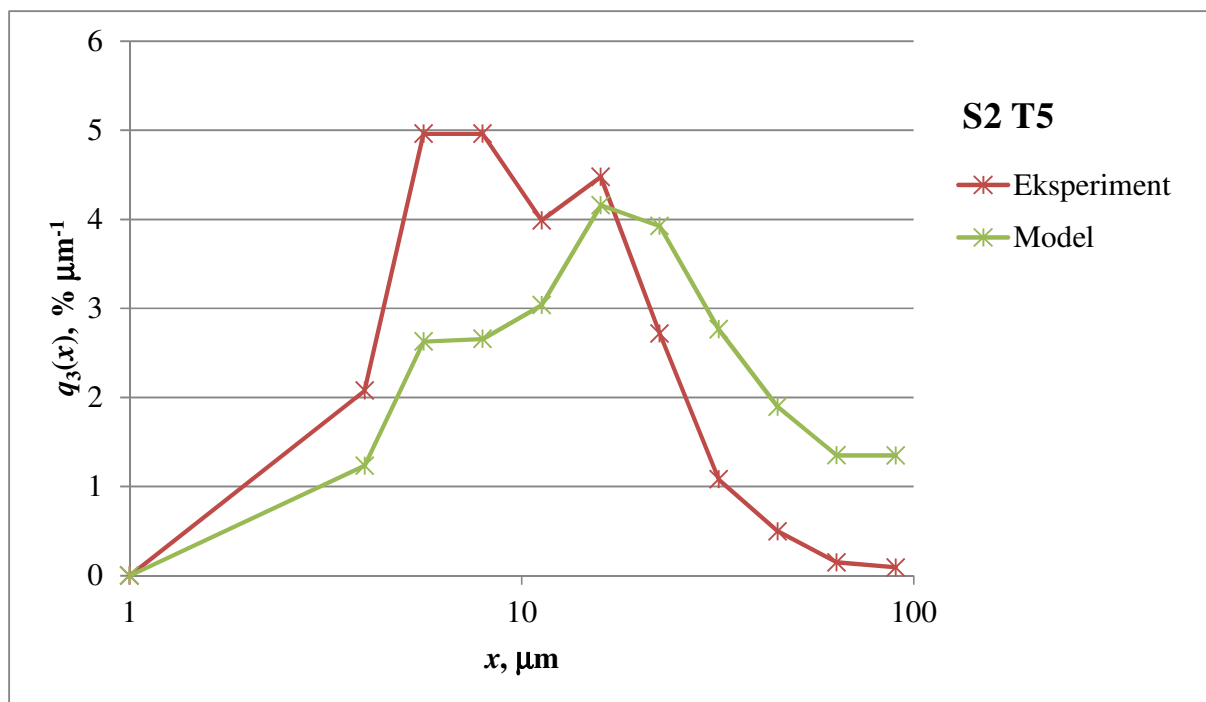
Slika 152. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S2 T2



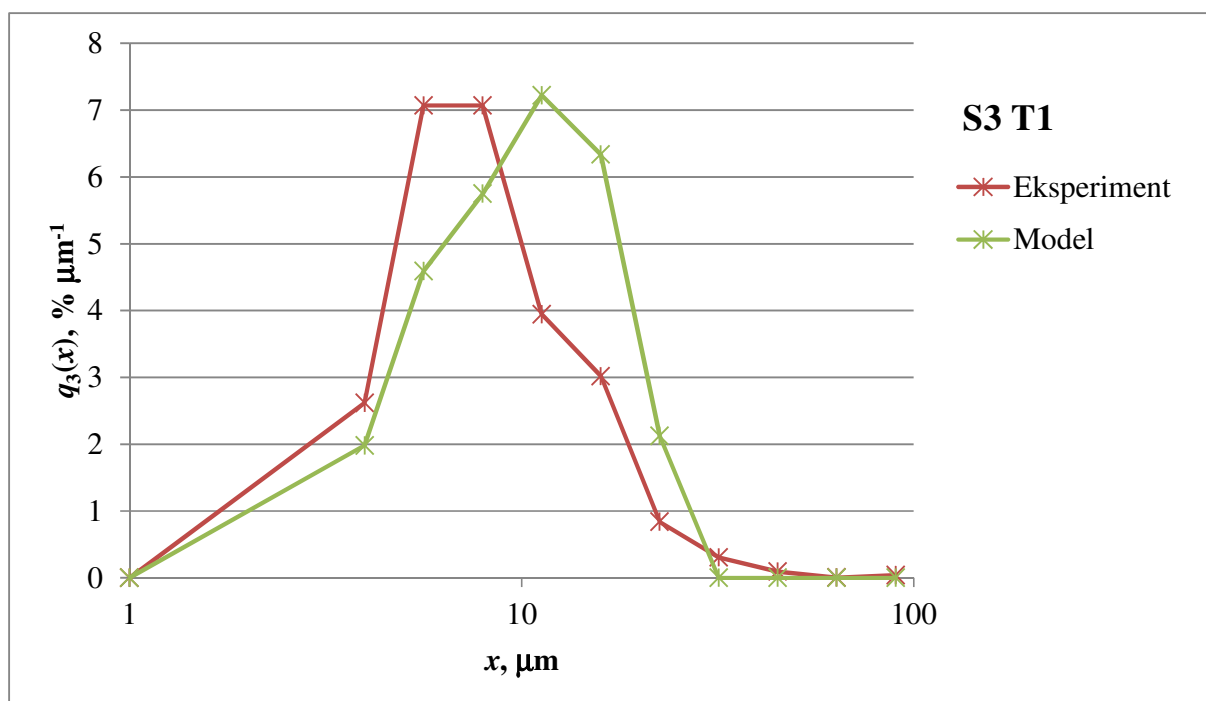
Slika 153. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S2 T3



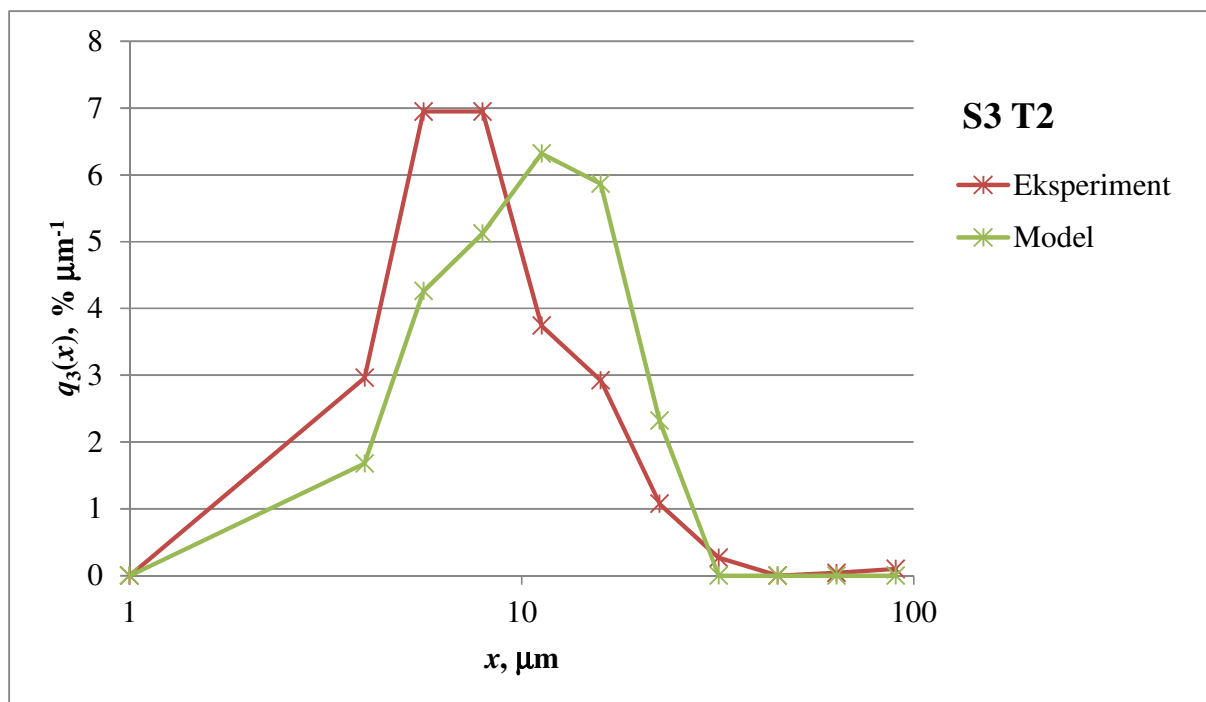
Slika 154. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S2 T4



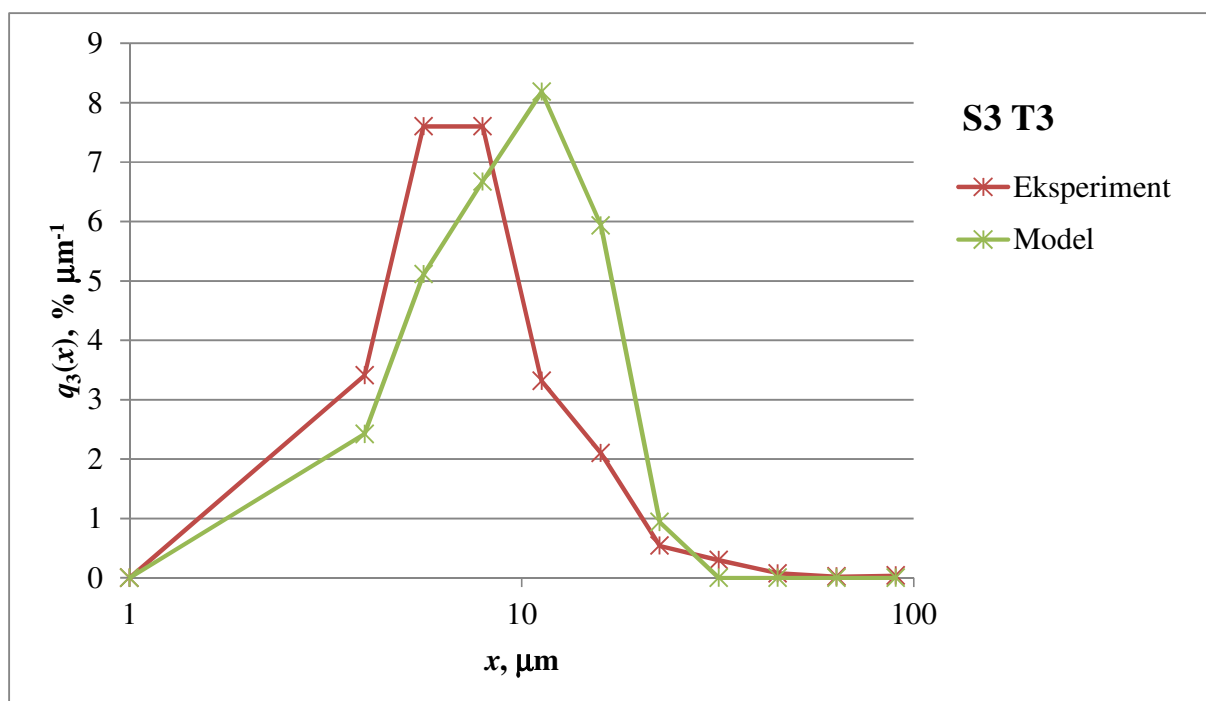
Slika 155. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S2 T5



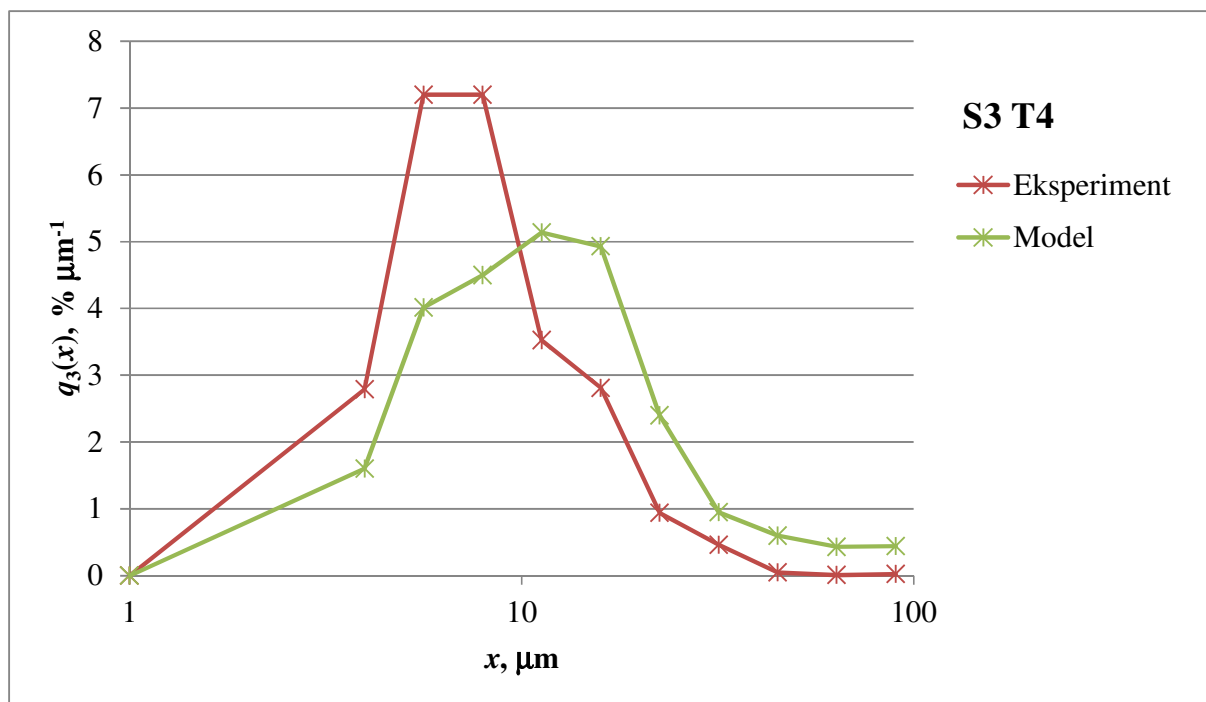
Slika 156. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S3 T1



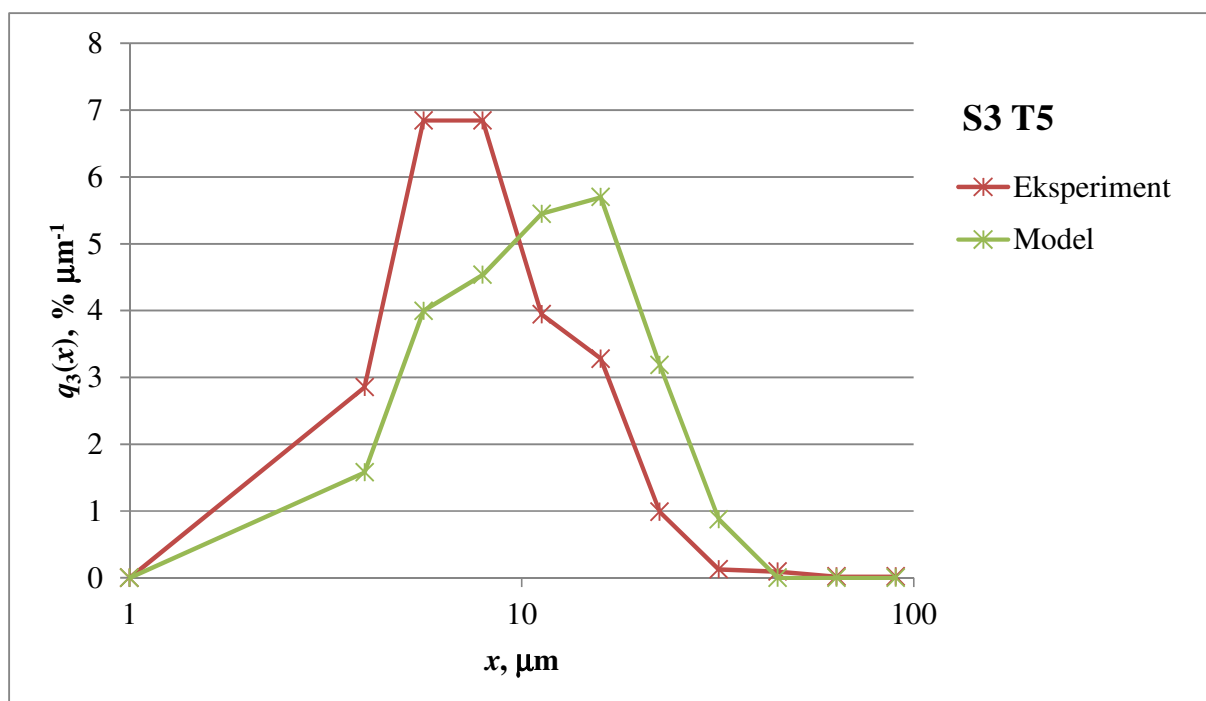
Slika 157. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S3 T2



Slika 158. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S3 T3

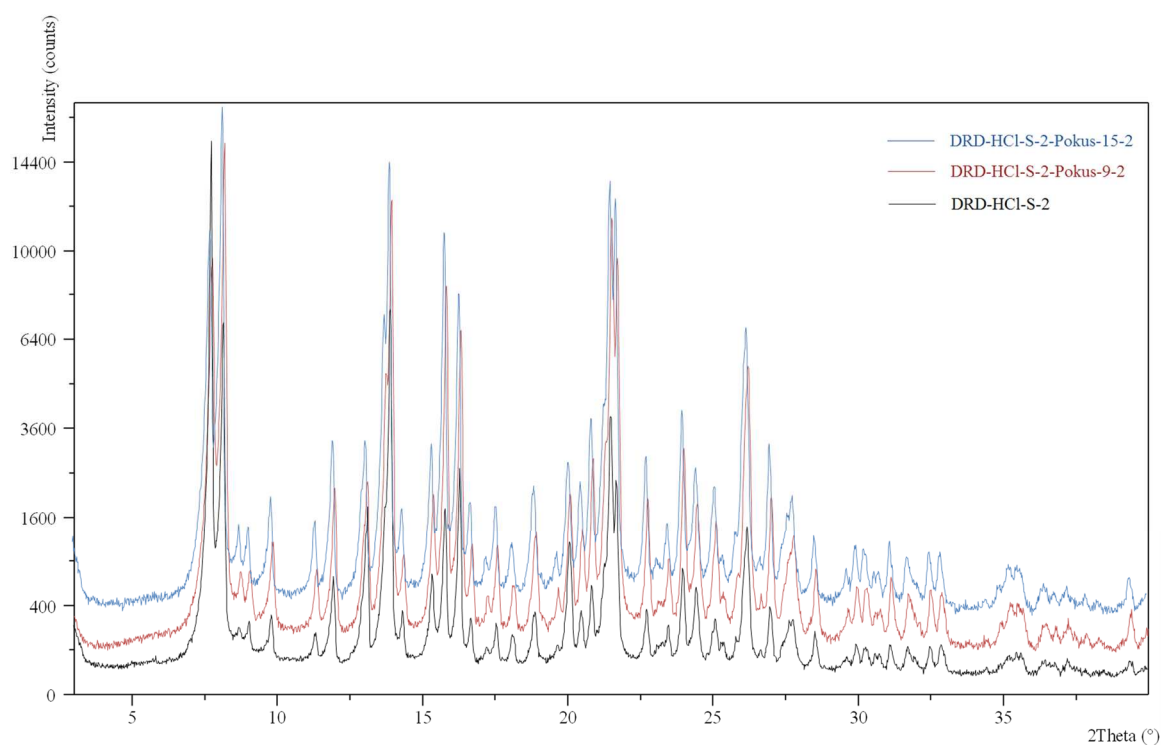


Slika 159. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S3 T4

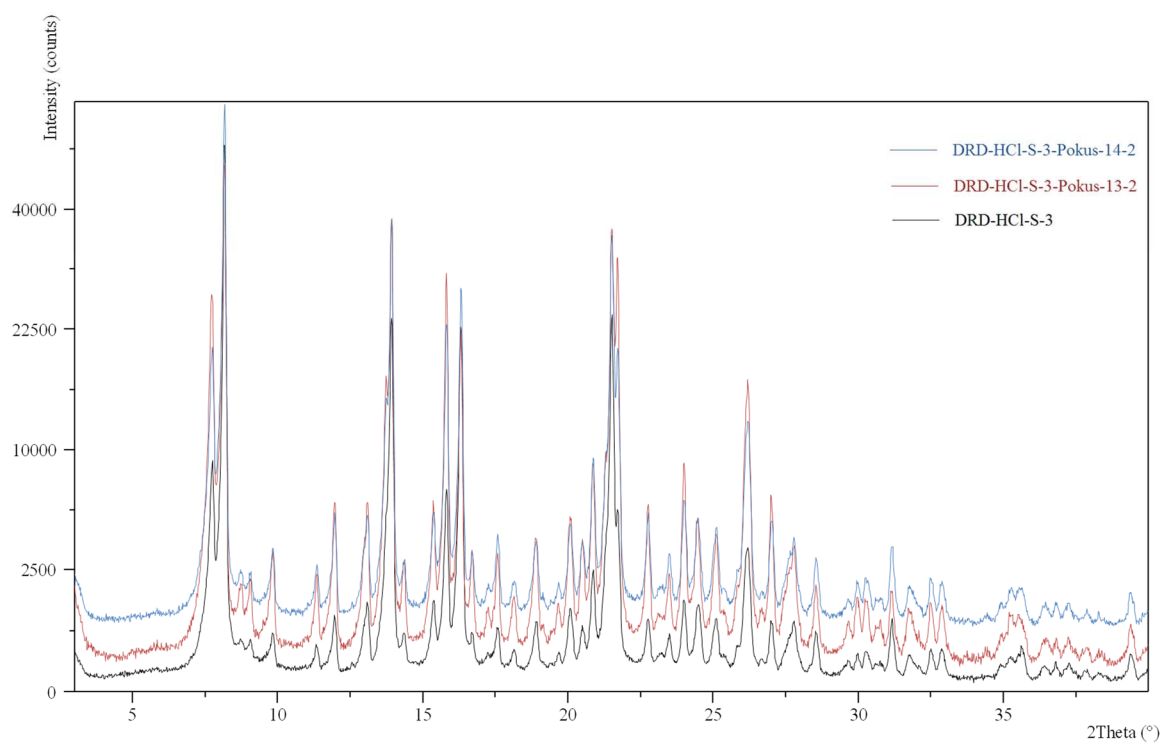


Slika 160. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s onim dobivenim temeljem matričnog računa; uzorak S3 T5

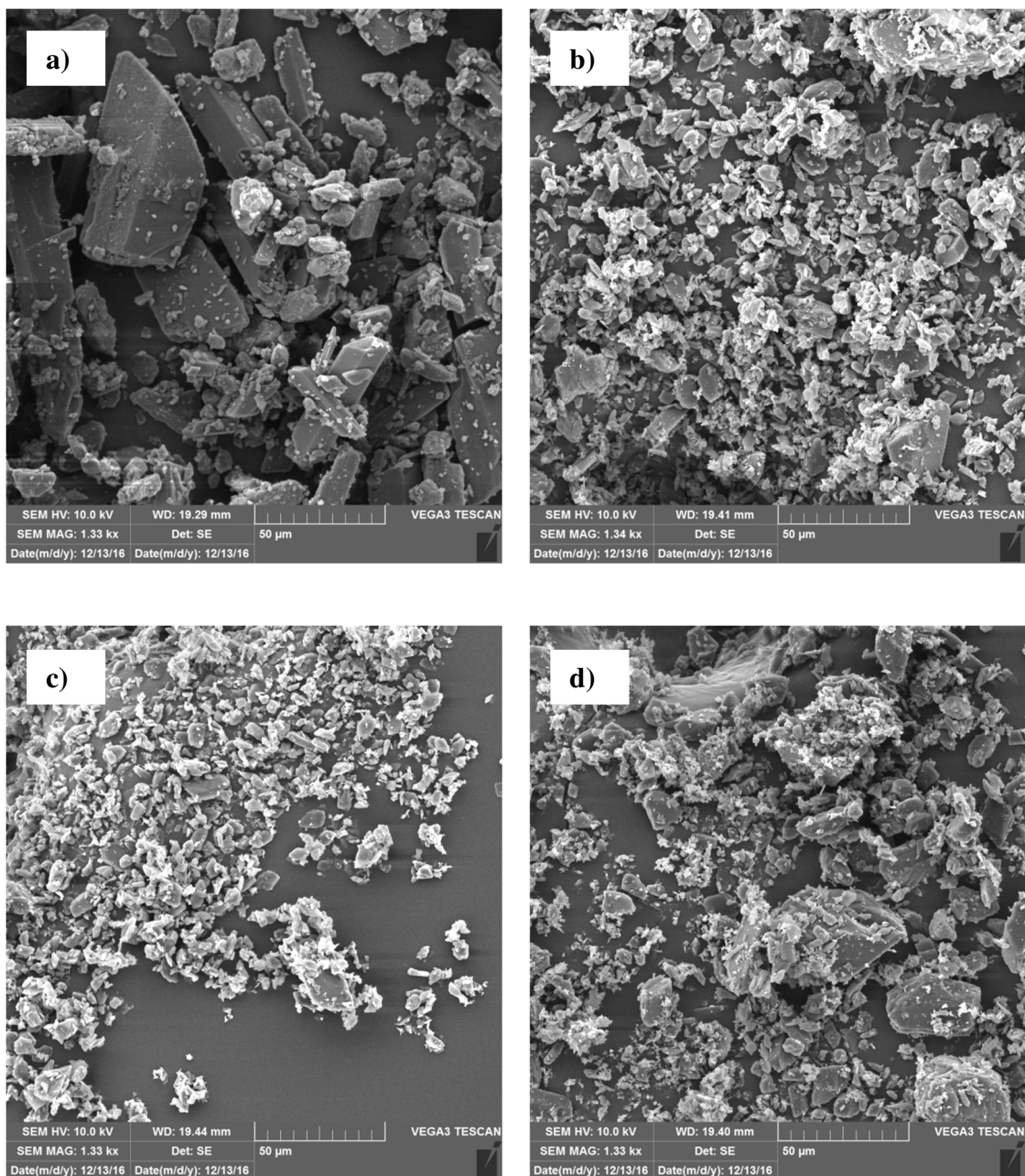
4.4. Karakteristike usitnjenih uzoraka



Slika 161. XRPD-difraktogram inicijalnog uzorka S2 i mikroniziranih uzoraka S2 9-2 i S2 15-2

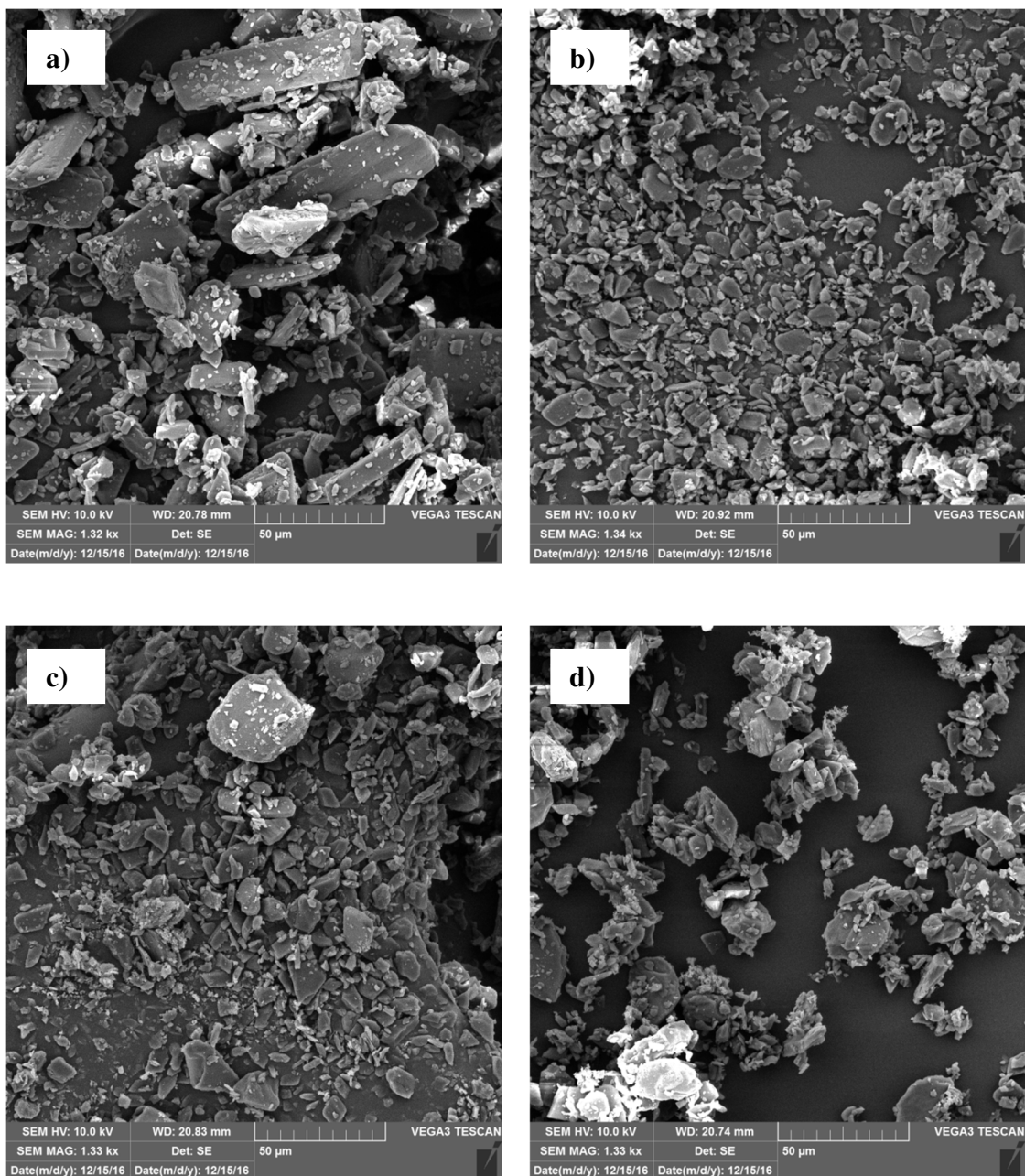


Slika 162. XRPD-difraktogram inicijalnog uzorka S3 i mikroniziranih uzoraka S3 13-2 i S3 14-2



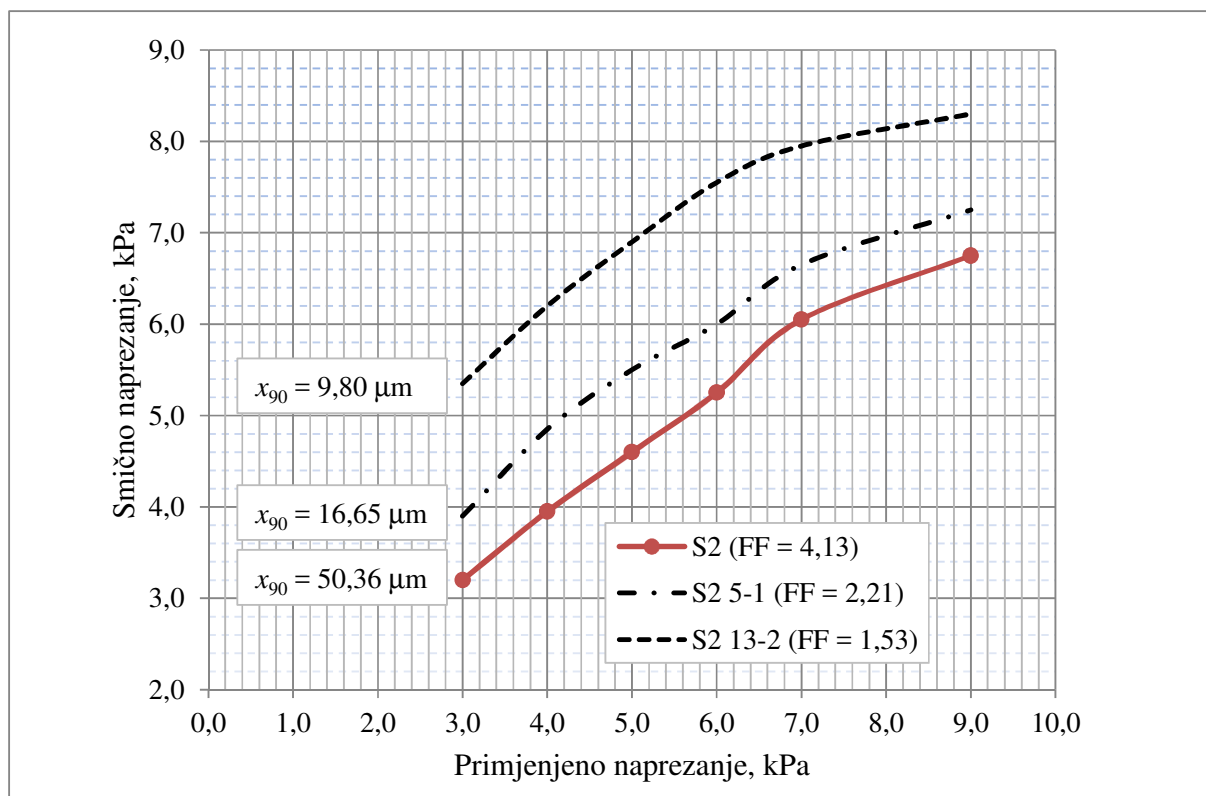
Slika 163. Usporedba SEM-mikrografija inicijalnog i mikroniziranih uzoraka S2

a) inicijalni uzorak S2, b) S2 1-1, c) S2 4-1, d) S2 6-1, uvećanje 1000X

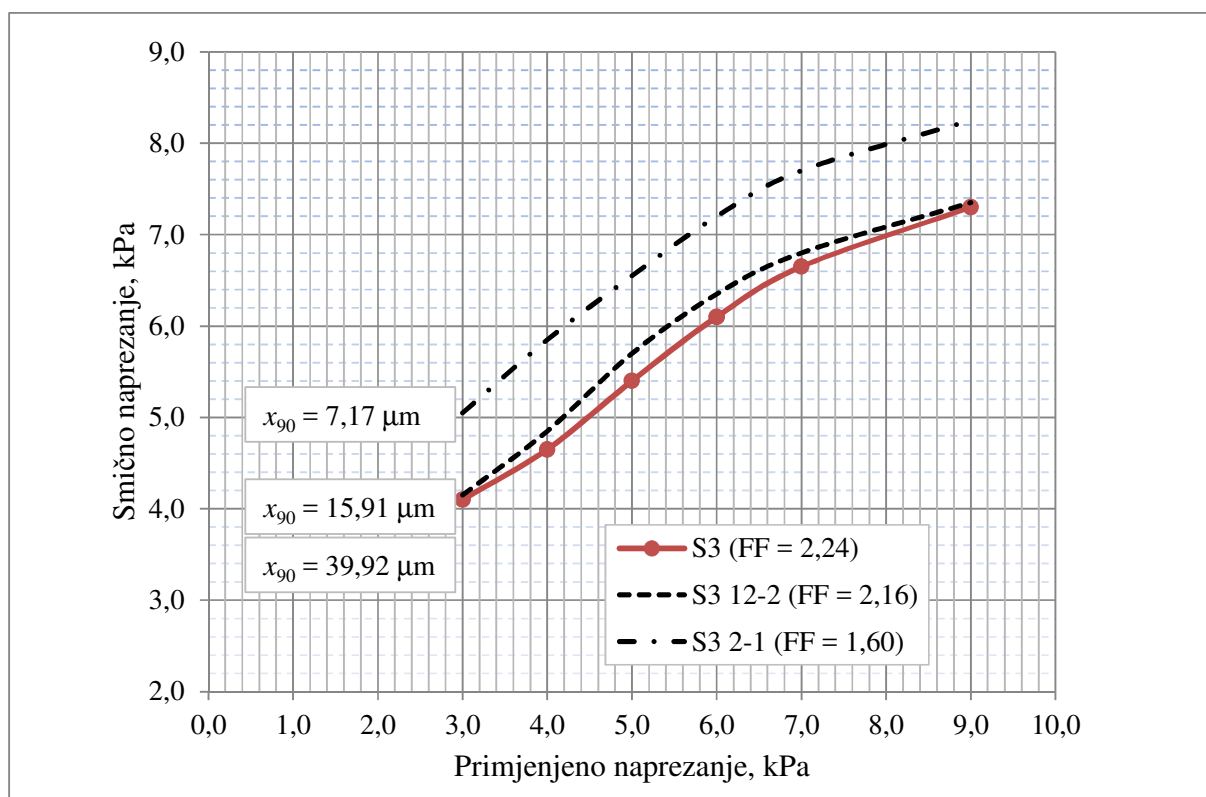


Slika 164. Usporedba SEM-mikrografija inicijalnog i mikroniziranih uzoraka S3

a) inicijalni uzorak S3, b) S3 1-1, c) S3 14-2, d) S3 23-3, uvećanje 1000X



Slika 165. Utjecaj veličina čestica na tecivost uzoraka S2

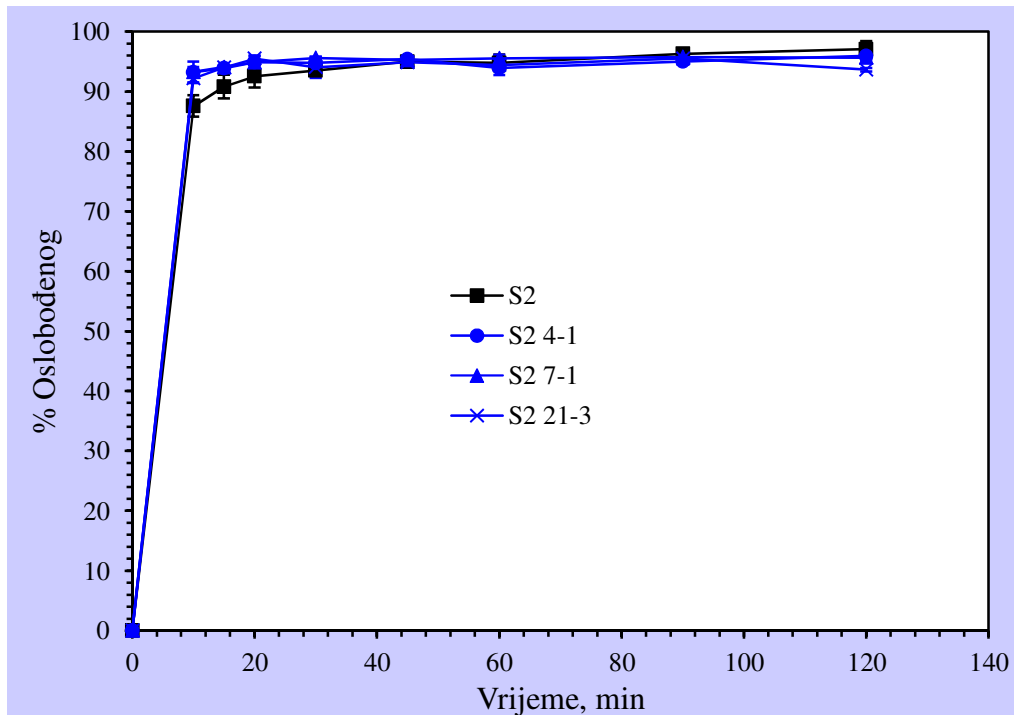


Slika 166. Utjecaj veličina čestica na tecivost uzoraka S3

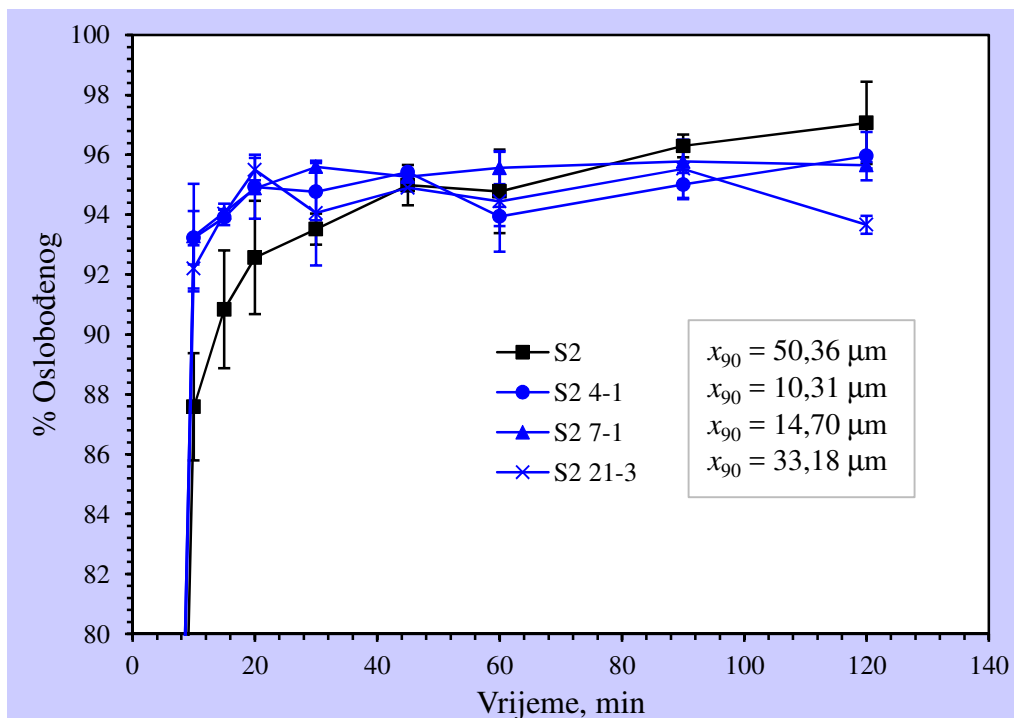
Tablica 23. Prikaz parametara tecivosti za ispitane uzorke S2 i S3

Oznake uzoraka	Faktor tecivosti	Nasipni kut, °	x_{90}, μm
S2	4,13	35,18	50,36
S2 5-1	2,21	33,52	16,65
S2 13-2	1,53	33,88	9,80
S2 21-3	2,91	30,98	33,18
S3	2,24	33,45	39,92
S3 2-1	1,60	33,46	7,17
S3 12-2	2,16	34,39	15,91
S3 23-3	2,14	31,61	19,13

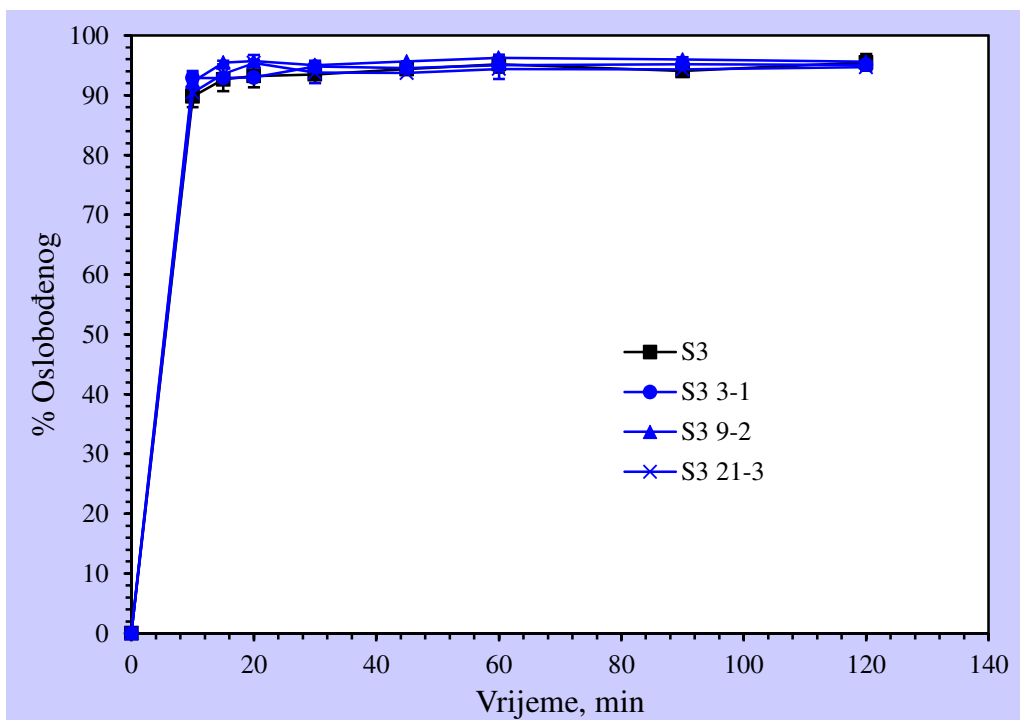
4.5. In vitro oslobađanje dronedarona hidroklorida



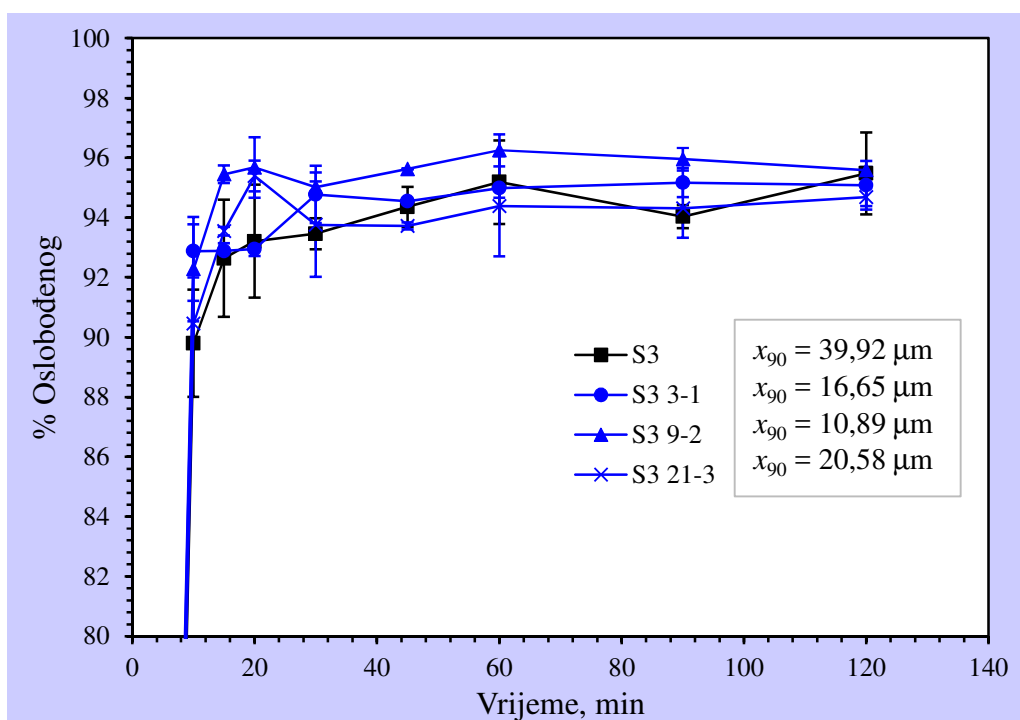
Slika 167. Usporedba profila oslobađanja dronedarona iz inicijalnog uzorka S2 i usitnjenih uzoraka



Slika 168. Usporedba profila oslobađanja dronedarona iz inicijalnog uzorka S2 i usitnjenih uzoraka - UVEĆANJE



Slika 169. Usporedba profila oslobađanja dronedarona iz inicijalnog uzorka S3 i usitnjenih uzoraka



Slika 170. Usporedba profila oslobađanja dronedarona iz inicijalnog uzorka S3 i usitnjenih uzoraka - UVEĆANJE

5. RASPRAVA

Raspodjela veličina čestica aktivne farmaceutske tvari uvelike određuje djelotvornost gotovog dozirnog oblika. Varijacije u svojstvima aktivnih tvari ovise o specifičnostima procesnih uvjeta tijekom faze kristalizacije. Kinetika kristalizacije određuje konačnu raspodjelu veličina čestica¹³⁴. Aktivne tvari vrlo rijetko su spremne za upotrebu direktno nakon kristalizacije pa je često potrebno smanjiti veličinu čestica do određene granice.

Postoji nekoliko različitih načina dobivanja vrlo sitnih čestica, međutim mikronizacija u strujnom mlinu je preferirana opcija u farmaceutskoj industriji. Spiralno strujni mlin česta je prva opcija izbora jer nema pokretnih dijelova i lako se čisti između različitih mljevenja^{135,103}. Kako bi se ispitale mogućnosti usitnjavanja i postizanja željene raspodjele veličina čestica dronedaron hidroklorida, izrađen je plan pokusa mikronizacije te su prema planu provedeni pokusi usitnjavanja na laboratorijskom spiralno strujnom mlinu. Mikronizacija u spiralno strujnom mlinu ovisi o raspodjeli veličina čestica inicijalnog uzorka, o geometrijskim karakteristikama mlina (promjeru i obliku komore, broju i nagibu mlaznica), ali svakako ovisi i o procesnim uvjetima (protoku, tlaku usitnjavanja i doziranja).

Pokusi mikronizacije provedeni su s dvije šarže dronedaron hidroklorida koje su pripravljene istim proizvodnim postupkom na istoj procesnoj opremi. Poznato je da rezultati mljevenja mogu ovisiti o karakteristikama ulaznog materijala iako se procesni uvjeti mljevenja održavaju istovjetnima¹³⁶. Upravo su iz tog razloga provedeni pokusi s dvije šarže kako bi se ispitalo i utjecaj inicijalnog materijala.

Za evaluaciju procesa mikronizacije potrebno je ispitati karakteristike ulaznih šarži dronedaron hidroklorida. Rezultati mjerenja raspodjele veličina čestica mogu se iskazati na različite načine, a često se to čini upotrebom karakterističnih parametara raspodjele, tzv. kvantila¹³⁷. Tijekom analize rezultata, raspodjela veličina čestica dronedaron hidroklorida izražena je parametrom raspodjele x_{90} . To je kvantila koja pokazuje veličinu od koje je 90 % čestica u sustavu manje veličine. Raspodjela veličina čestica jedan je od važnijih faktora tijekom proizvodnje, obrade i prodaje dronedaron hidroklorida. Za proces tabletiranja dronedaron hidroklorida preporučuje se da veličina x_{90} bude manja od $20 \mu\text{m}$ ¹³⁸. Uz parametar x_{90} promatrane su i kvantile x_{50} i x_{10} . Slika 20 prikazuje raspodjelu veličina čestica šarže 2

(S2) i šarže 3 (S3) dronedaron hidroklorida. Raspodjele su prikazane na logaritamskoj skali da bi se osigurala bolja vidljivost. Vidljivo je da obje inicijalne šarže dronedaron hidroklorida imaju monomodalnu raspodjelu veličina čestica. Krivulje su slične širine, a prema grafičkom prikazu je vidljivo da šarža 3 ima veći intenzitet i medijan (12,43 μm) u području sitnijih čestica u odnosu na šaržu 2 (15,58 μm). Tablica 2 prikazuje parametre raspodjele iz čega je vidljivo da postoji razlika u šaržama, šarža 3 sastoji od nešto sitnijih čestica, ali ona nije ekstremna. Šarža 3 ima nešto užu raspodjelu dok je sferičnost čestica ista, a nema ni značajne razlike u specifičnoj površini uzoraka. Na slikama 21 i 22 prikazani su XRPD difraktogrami uzoraka S2 i S3, a raspored dobivenih pikova odgovara u oba slučaja kristalnom obliku dronedaron hidroklorida forme I. SEM mikrografije početnih uzoraka S2 i S3 prikazane su na slici 23. Analizom morfoloških karakteristika materijala vidljivo je da kristali imaju oblik nepravilne prizme. Što su kristali veći njihov oblik postaje izduženiji. Na površini kristala vidljive su submikronske čestice koje ne doprinose rezultatu mjerenja raspodjele veličina čestica, ali mogu utjecati na specifičnu površinu^{139,140}.

Reološka su svojstva farmaceutskih prahova vrlo važna te je poznato da mogu izravno utjecati na nastanak problema u procesima (začepljenje, lijepljenje) i/ili kvalitetu proizvoda^{130,141}. Slika 24 daje grafički prikaz određivanja tecivosti uzoraka S2 i S3. Izračunat je faktor tecivosti iz čega je vidljivo da uzorak S2 (FF 4,13) ima znatno bolju tecivost od uzorka S3 (FF 2,24). Na tecivost utječe veličina i oblik čestica. S obzirom da je raspodjela veličina čestica slična za oba uzorka, postavlja se pitanje što je uzrok značajne razlike u tecivosti. Prema SEM-mikrografijama (slika 2) vidljivo je da su čestice uzorka S2 prekrivene submikronskim česticama koje mogu poboljšati tecivost cjelokupnog praha. Na tom principu oblaganja čestica temelji se i funkcionalnost poboljšivača tecivosti (engl. *glidant*) u suhim praškastim formulacijama. Dobar primjer za to je upotreba koloidnog silicijevog dioksida koji ima vrlo sitne čestice i veliku specifičnu površinu^{142,143}. Uz ovu činjenicu te činjenicu da uzorak S2 ima nešto krupnije čestice, očekivana je značajno bolja tecivost ovog uzorka.

5.1. Statistička analiza i faktorski plan pokusa

Tijekom razmatranja procesa mikronizacije aktivnih tvari pristupilo se izradi faktorskog plana pokusa kako bi se odredili osnovni uzroci varijacije pri mjerenju odziva, kako bi se ispitaio utjecaj kontroliranih ulaznih varijabli na odziv procesa te u konačnici dobili statistički matematički modeli za predviđanje budućih odziva¹¹⁵.

Tijekom provedbe faktorskog plana, podrazumijeva se da se provode eksperimenti sa svim mogućim kombinacijama pretpostavljenih faktora i njihovih razina za svako pojedino ispitivanje ili za ponovljena ispitivanja unutar eksperimenta. Takav pristup zahtijeva relativno puno eksperimentalnog rada i potrošnje materijala. U slučaju ograničenosti vremenom, cijenom ili količinom materijala mogu se provoditi i djelomični faktorski planovi, međutim u tom slučaju ne može se sa sigurnošću tvrditi da su obuhvaćene sve interakcije parametara¹¹⁶.

U tablici 5 prikazan je faktorski plan pokusa u kojem su tlak usitnjavanja (*A*), tlak doziranja (*B*) i maseni protoka ulaznog materijala (*C*) ulazne varijable. Svaka od tri varijable je promatrana na tri razine dajući 27 mogućih kombinacija eksperimenata uz ukupno 26 stupnjeva slobode. Kada se promatra 3^k faktorski plan, zbog velikog broja eksperimenata teško je pretpostaviti da se svi mogu provesti vrlo brzo i pri potpuno jednakim uvjetima. Zbog toga je potrebno rasporediti eksperimente u blokove imajući na umu da je eksperimente jednog bloka potrebno provesti pri istim uvjetima u istom danu. 3^k faktorski plan može se razdvojiti na 3^p bloka, gdje je $p < k$ ¹⁰⁷. Napravljeno je pet ponavljanja centralne točke što je važno da bi se ispitala međusobna interakcija promatranih varijabli i razdvojili stvarni doprinosi pogreške¹¹⁷. Takav plan značio bi provedbu 32 pokusa za svaku šaržu. Međutim, uzimajući u obzir ograničenje da tlak usitnjavanja mora biti jednak ili manji od tlaka doziranja, neki eksperimenti su eliminirani te je konačan broj eksperimenata po pojedinoj šarži 24. Odabir uvjeta faktorskog modela temeljen je na prethodnom iskustvu. U slučaju odabira preširokog raspona vrijednosti inicijalnih parametara ne dobije se detaljna slika procesa. S druge strane, preuski raspon parametra može dovesti do toga da neki efekti ili interakcije budu izostavljene.

Tlak mljevenja je kontinuirana varijabla koja je promatrana na tri razine: 1,0; 2,0 i 3,0 bara. Donja granica od 1,0 bar odabrana je prema preporuci proizvođača opreme, a to je ujedno i donja granica preporučenog tlaka mljevenja za većinu spiralno strujnih mlinova. Gornja

granica od 3,0 bara odabrana je prema prethodnom iskustvu mikroniziranja dronedaron hidroklorida i predstavlja područje kada daljnje povećanje tlaka mljevenja ne daje značajno sitniji materijal budući da se time dolazi u područje kritične veličine čestica kada naprezanje materijala umjesto poželjnog loma uzrokuje njegovu plastičnu deformaciju^{47,48}.

Tlak doziranja je kontinuirana varijabla promatrana na tri razine: 1,0; 2,25 i 3,5 bara. Tlak doziranja i tlak usitnjavanja sličnog su raspona, ali tijekom provedbe samih pokusa mikronizacije važno je uzeti u obzir ograničenje da tlak doziranja mora biti veći ili jednak tlaku usitnjavanja. Tlak doziranja je glavni procesni parametar koji omogućuje ulazak materijala u komoru za mljevenje. Kada je tlak doziranja niži od tlaka usitnjavanja postoji mogućnost otežanog doziranja ili čak izbacivanja materijala iz komore za mljevenje zbog nemogućnosti stvaranja podtlaka na otvoru za doziranje materijala. S druge strane, ako je tlak doziranja puno viši od tlaka mljevenja, može negativno utjecati na sam postupak mljevenja i klasifikaciju u komori za mljevenje. Preveliki tlak doziranja može utjecati na vrtlog u komori za mljevenje. Za pravilan je rad i učinkovito mljevenje važno da je vrtlog pravilnog oblika i centriran u komori za mljevenje. Ako dođe do narušavanja vrtloga može doći do poremećaja zone mljevenja i zone klasifikacije čestica što rezultira neučinkovitim mljevenjem i izlaznim materijalom široke raspodjele veličina čestica^{104,108}.

Protok ulaznog materijala (brzina doziranja) također je kontinuirana varijabla promatrana na razinama 0,50; 1,25 i 2,00 kg h⁻¹. Brzina doziranja je vrlo važan parametar mikronizacije jer osim što može utjecati na konačna svojstva mikroniziranog materijala utječe i na sam kapacitet mlina. Raspon varijabli za provedbu faktorskog plana odabran je na osnovu iskustva u provedbi mikronizacije aktivnih farmaceutskih tvari. S obzirom da brzina strujanja fluida, a time i čestica, ovisi o udjelu čestica, veći udio čestica znači manju brzinu, bitno je odabrati raspon koji omogućuje djelotvornu mikronizaciju. Raspon brzina doziranja uvelike ovisi o promjeru komore za mljevenje^{102,144,145}.

Faktorski plan pokusa izveden je u tri bloka. Svi pokusi iz istog bloka provedeni su isti dan da bi se smanjio utjecaj vanjskih nekontroliranih varijacija na provedbu eksperimenta.

U tablicama 6 i 7 prikazani su odzivi provedenog faktorskog plana pokusa za uzorke S2 i S3. Odziv koji govori o raspodjeli veličina čestica mikroniziranog uzorka prikazan je parametrima raspodjele x_{10} , x_{50} i x_{90} , a odziv koji govori o novonastaloj površini usitnjavanjem je

specifična površina S_{BET} . Iz tablice 6 (uzorak S2) vidljivo je da se vrijednost parametra x_{10} nije značajno promijenila tijekom svih pokusa, kreće se u rasponu od 3,50 – 4,55 μm , dok je inicijalna vrijednost 5,20 μm . Prema tablici 7 raspon parametra x_{10} za uzorak S3 je od 3,46 – 4,35 μm , inicijalna vrijednost je 5,07 μm . Na temelju ovih vrijednosti može se zaključiti da nije došlo do značajnih promjena u udjelu sitnijih čestica. Vrijednosti parametra raspodjele x_{50} za uzorak S2 kreću se u rasponu od 4,94 – 11,60 μm , dok je inicijalna vrijednost 15,58 μm . Raspon parametra x_{50} za uzorak S3 je od 4,63 – 7,99 μm , a inicijalna vrijednost je 12,43 μm . Parametar raspodjele x_{50} značajnije se smanjuje u odnosu na početnu vrijednost, ali najveće se smanjenje uočava u parametru raspodjele x_{90} . Vrijednosti se parametra raspodjele x_{90} za uzorak S2 kreću u rasponu od 9,63 – 33,18 μm , dok je inicijalna vrijednost 50,36 μm . Raspon parametra x_{90} za uzorak S3 je od 7,17 – 20,58 μm , a inicijalna vrijednost je 39,92 μm . Iz prikazanih parametara raspodjele jasno je vidljivo da se mikronizacijom u spiralno strujnom mlinu brže usitnjavaju krupnije čestice.

Prikazana specifična površina (tablica 2 i tablica 3) mjerena je adsorpcijsko-desorpcijskom porozimetrijom te predstavlja ukupnu površinu uzorka uključujući i pore. Specifična površina kreće se u rasponu od 1,825 – 6,603 $\text{m}^2 \text{g}^{-1}$ za uzorak S2 i 2,167 – 5,231 $\text{m}^2 \text{g}^{-1}$ za uzorak S3. Smanjenjem veličine čestica očekivano se povećala specifična površina uzoraka, a najveći stupanj povećanja kod oba uzorka je oko 4 puta.

Iako su oba inicijalna uzorka proizvedena istim proizvodnim postupkom i upotrebom iste procesne opreme, vidljivo je da se uzorak S2 i S3 (slika 20) razlikuju po raspodjeli veličina čestica. Iz dobivenih odziva (parametri raspodjele i specifična površina) vidljivo je da raspodjela veličina čestica ulaznog materijala utječe na krajnju raspodjelu nakon mikronizacije. Inicijalno sitniji materijal rezultirat će sitnijim česticama nakon mikronizacije pri istim procesnim uvjetima.

Sferičnost čestica, širina raspodjele i stupanj usitnjavanja prikazani su u tablicama 8 i 9. Sferičnost čestica izračunata je iz perimetra projekcije čestice i površine koju projekcija pokriva, a izražena je kao srednja vrijednost mjerenja svih čestica. Vrijednosti sferičnosti mogu se kretati u rasponu od 0 do 1 gdje vrijednost 1 označava sferičnu česticu¹⁴⁶. Sferičnost za kocku iznosi 0,81¹⁴⁷. Inicijalni uzorci imaju relativno visoke vrijednosti sferičnosti: 0,756 za uzorak S2 i 0,754 za uzorak S3, što pokazuje da nema značajne razlike u obliku čestica inicijalnih uzoraka. Na taj se način može eliminirati utjecaj oblika čestica na ishod

mikronizacije, a najvažnije svojstvo inicijalnih uzoraka postaje upravo raspodjela veličina čestica. Mikronizacijom dolazi do relativno malog povećanja sferičnosti što je očekivano kada dođe do pucanja većih čestica oblika prizme.

Širina raspodjele (engl. *span*) je podatak koji daje odnos između parametara raspodjele x_{10} , x_{50} i x_{90} te govori o širini krivulje raspodjele veličina čestica. Mikronizacijom uzoraka S2 i S3 dolazi do smanjenja raspona odnosno do sužavanja cjelokupne raspodjele veličina čestica. Uzorak S3 rezultirao je užim raspodjelama veličina čestica od uzorka S2 što je u skladu s raspodjelom veličina čestica inicijalnih uzoraka. Stupanj usitnjavanja prikazuje omjer parametara x_{90} polaznog materijala i mikroniziranih uzoraka. Promjena stupnja usitnjavanja ukazuje na utjecaj procesnih parametara. Veći stupanj usitnjavanja dobiven je kod najvišeg tlaka usitnjavanja od 3 bara. Vrijednosti se kreću od 5,14 do 5,23 za uzorak S2, odnosno 4,87 do 5,57 za uzorak S3. znači da parametri mikronizacije doprinose nastanku sitnijeg materijala. Međutim, promatranje utjecaja samo jednog parametra na odziv procesa ne može dati kompletan uvid u vezu ulaznih i izlaznih varijabli zbog čega je neophodna statistička analiza rezultata.

Dobiveni odzivi analizirani su statistički koristeći 2FI model koji uključuje i interakcije dvaju faktora prema izrazu (jedn. 57).

$$Y = b_0 + b_1A + b_2B + b_3C + b_{12}AB + b_{13}AC + b_{23}BC \quad (57)$$

gdje je Y mjereni odziv, A , B i C su neovisni faktori, b_0 je odsječak, a b_i predstavlja koeficijente doprinosa pojedinih faktora. Upotrebom programskog paketa *Design-Expert*[®] 7 (*Stat-Ease Inc.*) provedena je statistička analiza varijance (ANOVA) koja daje sve relevantne podatke za procjenu statističkog značaja modela i optimiranje rezultata. Rezultati su prikazani u tablicama 10 i 11. Ispitivanje značajnih utjecaja i doprinosa ulaznih faktora provedeno je na osnovu statističkog F -testa s 95 %-tnim intervalom pouzdanosti¹⁴⁸. Cilj je bio pronaći optimalne procesne uvjete koji će dati vrijednost parametra x_{90} između 10 i 20 μm .

F -vrijednosti modela za oba uzorka (47,9 za S2 i 29,0 za S3) pokazuju da je model statistički značajan. Prema F -vrijednosti modela samo je 0,01 % vjerojatnost da tako visoke vrijednosti mogu nastati kao posljedica šuma. Svi značajni parametri imaju p vrijednost ispod 0,05. F -vrijednost za odstupanje je 0,85 za S2 i 3,20 za S3 što ukazuje na to da odstupanje nije

statistički značajno u odnosu na pogrešku. Postoji 61,58 % vjerojatnost za uzorak S2 i 13,48 % za uzorak S3 da je pojavljivanje velike F -vrijednosti odstupanja posljedica eksperimentalnog šuma.

Na temelju rezultata prikazanih u tablicama 10 i 11 vidljivo je da su statistički značajni faktori u modelu tlak usitnjavanja (A), protok ulaznog materijala (C) te interakcije između tlaka usitnjavanja i tlaka doziranja (AB) i tlaka usitnjavanja i protoka (AC). Tlak doziranja (B) ima mali utjecaj na parametar raspodjele x_{90} .

Izračunata je prilagođena vrijednost R^2 (0,931 za S2 i 0,874 za S3) koja je mjera varijacije oko srednje vrijednosti podešene za broj uvjeta u modelu. Odgovarajuća preciznost je mjera omjera signala i šuma. Omjer veći od 4 označava adekvatan signal i predviđanje odziva. Pokazana je odgovarajuća preciznost (22,4 za S2 i 16,56 za S3) za oba modela što potvrđuje adekvatan signal u usporedbi sa šumom.

Doprinos pojedinih parametara modela prikazan je postotno u tablici 12 te potvrđuje da su tlak usitnjavanja (A) i protok (C) značajni ulazni parametri. Utjecaj tlaka usitnjavanja čini gotovo polovicu ukupnog utjecaja na odziv (49,5 % za S2 i 48,2 % za S3). Doprinos protoka iznosi 19,5 % za uzorak S2 i 14,7 % za uzorak S3. Slijedi doprinos međudjelovanja dvaju navedenih parametara (AC); 9,14 % za S2 i 8,70 % za S3. Zanimljivo je da utjecaj pokazalo je međudjelovanje tlaka doziranja i protoka (BC); 0,132 % za S2 i 0,068 % za S3. Statistička analiza dala je modele primjenjive za izračunavanje parametra raspodjele veličina čestica x_{90} za obje šarže unutar raspona primijenjenih procesnih parametara. Vrijednosti koeficijenata b prema jednadžbi (57) prikazani su u tablici 13.

Nakon provedene statističke analize potrebno je pristupiti provjeri dobivenih modela. Odabrana je ciljana vrijednost parametra raspodjele x_{90} . Za proces tabletiranja dronedaron hidroklorida preporučuje se da parametar x_{90} bude manji od $20 \mu\text{m}^{128}$. Ispitano je pet kombinacija procesnih uvjeta koje bi prema modelu trebale dati vrijednost parametra x_{90} u području između 10 i $20 \mu\text{m}$. Provedeni su eksperimenti te su uspoređene eksperimentalno dobivene vrijednosti s onima izračunatim temeljem statističkih modela. Rezultati su prikazani u tablici 14 (uzorak S2) i tablici 15 (uzorak S3). Eksperimentalno dobiveni rezultati vrlo dobro se slažu s predviđenim vrijednostima. Za uzorak S2 pogreška se kreće u rasponu od 2,6 do 5,0 %, a za uzorak S3 od 2,5 do 10,3 %. Pogreška od 10,3 % spadala bi u grupu većeg

odstupanja, međutim, kada se promotri razlika izražena u mikrometrima, vrijednost odstupanja je $1,35 \mu\text{m}$ što je u mjerenju raspodjele veličina čestica neznatno. Mjerenje raspodjela provedeno je u tripletima, a srednje vrijednosti prikazane su u tablicama 14 i 15. Razlika pojedinih mjerenja za isti uzorak često je veća od jednog mikrometra. S obzirom na navedeno, vrijednosti dobivene modelima su prihvatljive, a dobiveni statistički modeli mogu se koristiti za uspješnu procjenu parametra x_{90} .

Na slici 36 prikazan je utjecaj tlaka usitnjavanja i brzine doziranja (masenog protoka), pri tlaku doziranja od 1,25 bar, na parametar raspodjele x_{90} za uzorak S2 prema dobivenom statističkom modelu. Linijama je označeno područje odziva veličine x_{90} . Vidljiva je jasna ovisnost parametra x_{90} o tlaku usitnjavanja i brzini doziranja. Smanjenjem brzine doziranja moguće je i pri nižem tlaku usitnjavanja postići iste vrijednosti parametra x_{90} . Pri tlakovima usitnjavanja većim od 2 bara smanjuje se utjecaj brzine doziranja, a materijal se usitnjava ispod $10 \mu\text{m}$. Slična ovisnost parametara dobivena je i za uzorak S3 (slika 37) jedino je utjecaj brzine doziranja na nižim tlakovima usitnjavanja manji pa dolazi do većeg smanjenja veličine čestica. Razlog tome može biti i inicijalno sitniji uzorak S3.

Utjecaj tlaka usitnjavanja i tlaka doziranja na parametar raspodjele x_{90} prikazan je na slici 38 za uzorak S2, a na slici 39 za uzorak S3 uz konstantnu brzinu doziranja od 1 kg h^{-1} . Vidljivo je da tlak doziranja nema veliki utjecaj na parametar x_{90} i da je većina doprinosa određena tlakom usitnjavanja. Utjecaj tlaka doziranja vidi se tek pri višim tlakovima gdje zbog veće brzine ulaza čestica i mogućih međusobnih sudara dolazi do dodatnog usitnjavanja materijala u struji fluida.

Slike 40 i 41 prikazuju utjecaj tlaka doziranja i brzine doziranja na parametar raspodjele x_{90} pri konstantnom tlaku usitnjavanja od 1,5 bar. Jasno je vidljiv utjecaj brzine doziranja te njenim povećanjem raste vrijednost parametra x_{90} za sve vrijednosti tlaka doziranja. Povećanjem tlaka doziranja dolazi do laganog smanjenja parametra x_{90} za određenu brzinu doziranja.

Upotrebom grafičkih prikaza poput prikazanih na slikama 37 – 41 moguće je na jednostavan način pronaći optimalne uvjete koji će dati željeno područje veličina usitnjenog dronedaron hidroklorida.

Slika 42 daje grafički prikaz odnosa širine raspodjele i parametra raspodjele x_{90} . Iz dobivenog empirijskog modela može se na temelju parametra x_{90} procijeniti širina raspodjele.

$$S = 1,113 \ln(x_{90,2}) - 1,394 \quad (58)$$

Jednadžba (58) predstavlja empirijski model koji može poslužiti za brzu procjenu širine raspodjele uz poznatu vrijednost parametra $x_{90,2}$ (x_{90} nakon usitnjavanja), a kojeg je moguće izračunati iz dobivenih statističkih modela.

5.2. Energetski pristup

Energetski pristup mikronizaciji temelji se na analizi specifične energije usitnjavanja i stupnja usitnjavanja materijala. Važan faktor za sve procese pa tako i za mikronizaciju je količina energija potrebna za željenu pretvorbu, odnosno lom čestica⁵. Ako je primijenjena energija prevelika može doći do značajnog povećanja udjela sitnijih čestica čime su izraženije kohezivne sile, a to u konačnici može uzrokovati i neželjenu aglomeraciju. S druge strane, ako je razine energije preniska dolazi do neefikasnih sudara i gubitka energije u obliku topline, a djelotvornost mikronizacije je mala. Stoga je jasno da je cilj postići optimalnu razinu energije negdje između te dvije krajnosti.¹⁴⁹ Optimalna razine energije može se odrediti na osnovu iskorištene energije koja je omjer nastanka površine i unesene energije¹⁵⁰. Povećanjem razine energije smanjuje se udio korisne energije zbog čega je neophodno optimizirati proces mikronizacije^{151,152}.

U tablici 16 prikazani su rezultati izračuna specifične energije usitnjavanja za provedene eksperimente. Maseni protok doziranja izražen je u kg s^{-1} za potrebe računanja specifične energije (jedn. 43). Prilikom mikronizacije u spiralno strujnom mlinu postoji optimalna brzina doziranja materijala u komoru za mljevenje⁹⁸. Problematično je što optimalna brzina doziranja ovisi o tipu materijala koji se usitjava pa ju je potrebno odrediti eksperimentalnim putem¹⁵³. Svako povećanje iznad optimalne vrijednosti brzine doziranja doprinosi povećanju veličine čestica proizvoda i uzrokuje širu raspodjelu. Prema literaturi postoji tzv. prijelazno područje gdje dolazi do eksponencijalne promjene¹⁵⁴. Moguće je definirati područje brzine doziranja u kojem dolazi do uvjeta zagušenja unutar mlina. To područje odgovara nestabilnosti protoka

fluida i materijala u komori za mljevenje, što može uzrokovati neujednačeno pražnjenje mlina, a posljedica je nastajanje materijala velike širine raspodjele s većim udjelom nemikroniziranih čestica¹⁵⁵.

Gustoća je fluida izračunata iz jednadžbe stanja idealnog plina (jedn. 47) za primijenjene tlakove doziranja. Dobivene su vrijednosti gustoće u rasponu od 1,189 – 4,161 kg m⁻³. Nakon određene gustoće izračunata je brzina čestica (jedn. 46) iz tlaka doziranja i gustoće. Vrlo važan parametar za mikronizaciju je tlak mljevenja koji je odgovoran za maseni protok fluida. Ako se pretpostavi da je tok na mlaznici izentropski, tlak mljevenja i tlak doziranja mogu se povezati Barre de Saint Venanovom jednadžbom (jedn. 59)¹¹⁰

$$\frac{P}{p_t} = \left(1 + \frac{k-1}{2} M_t^2 \right)^{\frac{k}{k-1}} \quad (59)$$

Primjena Barre de Saint Venanove jednadžbe vodi do definiranja kritičnog tlaka koji predstavlja minimalni potrebnii tlak da bi se dobila zvučna brzina na izlazu mlaznice (jedn. 60)¹¹⁰.

$$\frac{p_c}{p_t} = \left(\frac{k+1}{2} \right)^{\frac{k}{k-1}} \quad (60)$$

Za provedene eksperimente, omjer kritičnog tlaka i tlaka na rubu mlaznice iznosi 0,89. Iznad vrijednosti kritičnog tlaka maseni protok fluida može se izraziti pomoću jednadžbe (jedn. 45). Na osnovu izračunate brzine i masenog protoka fluida moguće je izračunati kinetičku energiju fluida prema izrazu (44). Kinetička energija za pokuse mikronizacije dronedaron hidroklorida kreće se u rasponu od 34,92 – 104,75 J s⁻¹.

Prilikom provođenja eksperimenata mikronizacije i razvijanja modela predviđanja potrebno je dobro razumjeti sve glavne čimbenike. Glavni parametri koji utječu na stupanj usitnjavanja u spiralno strujnom mlinu mogu se podijeliti u dvije grupe. Prva grupa su geometrijski parametri koji su prvenstveno povezani s dizajnom mlina kao što je promjer i oblik komore za mljevenje, oblik, broj, nagib i vrsta mlaznica. Druga grupa su procesni uvjeti poput brzine doziranja, tlaka mljevenja i doziranja i svakako karakteristike materijala koji se usitnjava.

Za mikronizaciju u spiralno strujnom mlinu koriste se dva tipa mlaznica¹¹⁰. Najčešće korišteni tip je abruptivna mlaznica koja postiže brzinu zvuka na izlazu. Izlazni tlak mlaznice je oko 50 % manji od inicijalnog tlaka fluida. Daljnja ekspanzije fluida događa se nakon izlaza i uzrokuje mali podtlak oko otvora mlaznice koji uzrokuje dodatne sudare čestice. Drugi tip mlaznica je lavalni tip u kojem fluid ekspandira u divergentnom dijelu mlaznice i postiže nadzvučnu brzinu koja produžuje mlaz fluida i povećava brzinu cirkulacije. Posljedica toga je povećanje kapaciteta mlina i mogućnost dobivanja sitnijeg produkta^{98,110}. Laboratorijski mlin korišten za pokuse mikronizacije dronedaron hidroklorida ima četiri abruptivne mlaznice koje su postavljene od kutom od 62°.

Nagib mlaznice je odgovoran za širinu zone mljevenja i širinu zone klasifikacije tijekom mikronizacije. Kut mlaznice utječe na dubinu penetracije fluida u vrtlog čime se određuje kinetička energija prenesena na čestice i utječe na intenzitet sudara¹⁵⁶.

Kada se kinetička energija izrazi po masenom protoku materijala koji se usitnjava govori se o specifičnoj energiji usitnjavanja. Specifična energija usitnjavanja računa se prema izrazu (jedm. 43).

Za provedeni plan pokusa specifična energija usitnjavanja kreće se u rasponu od 100 do 754 kJ kg⁻¹.

Mikronizacija u spiralno strujnom mlinu ovisi o raspodjeli veličina i obliku čestica inicijalnog uzorka te također i o procesnim parametrima (brzina doziranja, tlak mljevenja i doziranja). Inicijalnu raspodjelu veličina čestica predstavlja parametar raspodjele $x_{90,1}$ dok su karakteristike mlina i procesni uvjeti sadržani u specifičnoj energiji.

Na slici 38 grafički je prikazan odnos stupnja usitnjavanja i specifične energije usitnjavanja iz čega se izvodi empirijski model (jedm. 61) koji je poslužio za predviđanje veličine x_{90} mikroniziranog dronedaron hidroklorida.

$$x_{90,2} = \frac{x_{90,1}}{1,527 \ln(E_{sp.}) - 14,89} \quad (61)$$

Za provjeru modela korišteno je istih pet kombinacija procesnih uvjeta kao i za validaciju statističkih modela, a očekivane vrijednosti parametra x_{90} trebale bi biti u području između 10 i 20 μm . Provedeni su eksperimenti te su uspoređene eksperimentalno dobivene vrijednosti s onima izračunatim temeljem empirijskog modela (jedn. 61).

Rezultati usporedbe prikazani su u tablici 17 za inicijalni uzorak S2 i u tablici 18 za inicijalni uzorak S3. Odstupanja vrijednosti dobivenih na temelju modela i onih određenih eksperimentalno kreće se u rasponu od 8,0 do 26,6 % za uzorak S2 i od 6,0 do 13,8 % za uzorak S3. Srednja vrijednost pogreške modela u odnosu na provedeni eksperiment iznosi 14,1 % za uzorak S2 i 10,1 % za uzorak S3. Promotri li se odstupanje rezultata dobivenih tzv. energetskim modelom od onih dobivenih eksperimentom, srednja vrijednost od 14,1 % (uzorak S2) i 10,1 % (uzorak S3) veća je od onih dobivenih na temelju statističkih modela. Općenito, energetski pristup daje nešto niže vrijednosti predviđenog parametra x_{90} od onih koje daju statistički modeli, a značajnije odstupanje posljedica je manje vrijednosti R^2 kojom je opisana funkcionalna ovisnost stupnja usitnjavanja i specifične energije (slika 43). Međutim, promotre li se apsolutne vrijednosti odstupanja, maksimalno odstupanje za uzorak S2 iznosi 4,65 μm , a za uzorak S3 samo 1,84 μm što u konačnici ne predstavlja loš rezultat uzimajući u obzir moguće pogreške prilikom uzorkovanja i pogreške mjerenja raspodjele veličine čestica.

Kada se promotre procesni parametri koji su odabrani za usporedbu energetskog modela i eksperimenta vidljivo je da je moguće različitim procesnim uvjetima doći do proizvoda sličnih svojstava. Postavlja se pitanje koje uvjete odabrati za daljnje razmatranje kao dobar potencijal za komercijalnu mikronizaciju? Kao prvo kriterij odabira procesnih uvjeta uvijek se postavlja tražena specifikacija uzorka imajući na umu da se dobije proizvod veličine što bliže centralnoj točki zadane specifikacije za obje ulazne šarže. Uz to je potrebno analizirati kapacitet mlina i njegovu radnu učinkovitost koji trebaju biti maksimalni. Prema tome, za dalje promatranje i potencijalno uvećanje procesa optimalno bi bilo odabrati tlak usitnjavanja od 1,5 bar (maksimalna djelotvornost), brzinu doziranja od 1,50 kg h^{-1} (maksimalan kapacitet) te tlak doziranja u rasponu od 1,0 do 3,0 bara.

Upotrebom statističke analize i energetskog pristupa moguće je predviđanje karakterističnih parametara raspodjele. Naglasak u analizi dan je na parametar raspodjele x_{90} koji predstavlja najznačajniju veličinu dronedaron hidroklorida, a i drugih farmaceutski aktivnih tvari, u

procesima pretvorbe te kao specifikacija kupaca. Na temelju vrijednosti x_{90} moguće je predvidjeti i širinu raspodjele usitnjenog dronedaron hidroklorida. Dakle, ovim su načinom razvijena dva pristupa koji omogućuju *krojenje* raspodjele veličina čestica prema traženim specifikacijama.

Na slikama 44 i 45 dani su shematski prikazi načina predviđanja raspodjele veličina čestica (x_{90} i S). Ukoliko se raspodjela veličina čestica procjenjuje na temelju statističkih modela, prvi korak predstavlja odabir masenog protoka, tlaka doziranja i tlaka usitnjavanja, a potom inicijalnog uzorka koji je korišten u modeliranju (uzorak S2 ili S3). Nakon odabira inicijalnog uzorka slijedi upotreba statističkog modela izvedenog za taj uzorak na temelju koje se dobije parametar $x_{90,2}$, a nakon čega se širina raspodjele procjenjuje iz izraza (58).

Shematski prikaz načina predviđanja raspodjele veličina čestica na temelju specifične potrošnje energije prikazan je slici 45. U ovom pristupu prvi korak predstavlja karakterizacija inicijalnog uzorka određivanjem parametra raspodjele $x_{90,1}$ te odabir masenog protoka materijala. Potom je potrebno definirati karakteristike mlina (tlak doziranja, tlak usitnjavanja, broj mlaznica te kut i promjer mlaznica. Na temelju ulaznih parametara izračuna se specifična energija usitnjavanja (jedn. 43), a potom parametar $x_{90,2}$ (jedn. 61) te širina raspodjele (jedn. 58).

Na slici 41 grafički je prikazana usporedba predviđenih i eksperimentalnih vrijednosti raspodjele veličina čestica izražene parametrom x_{90} . Na istom grafu prikazana je usporedba statističkog i energetskog pristupa procjene raspodjele veličine čestica. Prikazani podatci ilustracija su vrijednosti sadržanih u tablicama 14, 15, 17 i 18 te potvrđuju nešto veće odstupanje vrijednosti procijenjenih temeljem energetskog modela.

Analiziraju li se pristupi ilustrirani slikama 44. i 45. te odstupanja vrijednosti dobivenih prema modelu i eksperimentalno dobivenih vrijednosti mogu se uočiti prednosti i nedostaci za svaki od pristupa. Naime, odstupanja, kako je već navedeno, su manja upotrebom statističkih modela zbog čega bi bilo opravdano koristiti ove modele. Međutim, upotreba statističkih modela ograničena je isključivo na inicijalne uzorke korištene u ovom radu (šarža 2 (S2) i šarža 3 (S3)). Ukoliko tijekom proizvodnje dronedaron hidroklorida dođe do odstupanja u karakteristikama inicijalnog uzorka, statistički modeli postaju neupotrebljivi. S druge strane, energetski pristup dao je značajnije odstupanje modelnih od eksperimentalnih

vrijednosti, ali apsolutno promatrano razlike su prihvatljive pa se ovo ne ističe nužno kao nedostatak. Velika prednost ovog pristupa je u činjenici da se može upotrijebiti i prilikom promjene karakteristika (raspodjele veličina čestica) inicijalnog uzorka. Naime, prije modeliranja potrebno je odrediti karakterističan parametar raspodjele inicijalnog uzorka $x_{90,1}$ nakon čega je procedura ista za bilo koji uzorak. Prikazan energetski pristup svakako se može upotrijebiti za predviđanje raspodjele veličina čestica mikroniziranih uzoraka dronedaron hidroklorida dobivenih iz inicijalnih uzoraka S2 i S3, ali primjenjivost nije ograničena samo na ove inicijalne uzorke i model bi se mogao primijeniti kod manjih varijacija karakteristika početnog materijala.

5.3. Populacijske bilance i matrice

Tradicionalan pristup u modeliranju procesa usitnjavanja podrazumijeva upotrebu populacijske bilance koja od svojeg općeg oblika, uz odgovarajuća pojednostavljenja, prelazi u tzv. model idealnog miješanja u mlinu (jedn. 48). Pri tome se specifična brzina loma (S_i) i funkcija raspodjele produkata loma ($b_{i,j}$) određuju eksperimentalno usitnjavanjem zasebnih veličinskih intervala uzorka dobivenih geometrijskom diskretizacijom i sitenom analizom. Za mikronizirane uzorke ovakvo određivanje funkcije raspodjele produkata loma i specifične brzine loma nije praktično jer nije moguće jednostavno odvajanje veličinskih intervala, a pogotovo za praškaste materijale koji su sitniji od 75 μm gdje se javljaju velike poteškoće pri prosijavanju. Budući da je 90 % čestica u inicijalnom uzorku S2 manje od 50,36 μm , a u uzorku S3 manje od 39,92 μm , ovaj pristup nije bilo moguće primijeniti.

Na osnovu Kapurovog¹³¹ modela šaržnog usitnjavanja razvijena je pojednostavljena jednačina koja omogućuje upotrebu kontinuirane raspodjele veličina čestica bez potrebe za diskretizacijom intervala iz prethodno navedenih razloga.

$$\left(\sum_{k=1}^p K^{(k)}(x) \frac{t^k}{k!} \right) \quad (62)$$

Izraz (62) predstavlja sumu Kapurovih funkcija koje se upotrebljavaju za duže vrijeme usitnjavanja čime se postiže bolja aproksimacija. U slučaju kraćeg vremena zadržavanja u mlinu, cjelokupna suma reducirana je na Kapurovu funkciju prvoga reda. Budući da je vrijeme zadržavanja uzorka u mlinu u provedenim eksperimentima bilo do 5 sekundi, te uz činjenicu da su Berthiaux i Dodds¹⁵⁷ te Fukunaka i sur.¹⁵⁸ pokazali mogućnost primjene Kapurovog aproksimativnog rješenja za šaržne procese na usitnjavanje u kontinuiranom procesu, upotrijebljen je izraz (52) za izračun vrijednosti Kapurove funkcije prvog reda. Upotrebom ovog izraza pretpostavlja se da je proces mikronizacije dronedaron hidroklorida prvoga reda te da se brzina usitnjavanja ne mijenja s vremenom.

Na temelju dobivenih vrijednosti Kapurove funkcije izračunate su vrijednosti funkcije selekcije (jedn. 53), a potom iz funkcije selekcije i vrijednosti funkcije raspodjele produkata loma (jedn. 54). Iz navedenog je potvrđeno da se za proces usitnjavanja s kratkim vremenom zadržavanja, specifična brzina loma i funkcija raspodjele produkata loma mogu odrediti na temelju kontinuirane raspodjele veličina čestica bez potrebe za provođenjem eksperimenata usitnjavanja jednoveličinskih intervala.

Kapurova funkcija prvog reda ovisi o veličini čestica (jedn. 55.) gdje su a , α , μ i β parametri modela. Na slikama od 47 do 70 prikazana je ovisnost Kapurove funkcije prvog reda o veličini čestica za mikronizirane uzorke dronedaron hidroklorida S2, a na slikama od 71 do 94 za uzorke S3. Parametri modela, a , α , μ i β , koji određuju ovisnost Kapurove funkcije o veličini čestica određeni su prilagodbom modela eksperimentalnim rezultatima uz uvjet minimuma sume kvadratnih odstupanja. Analiza je provedena u programu *Microsoft Excel 2010* upotrebom dodatka *Solver*. Ovakav način prilagodbe modela često ovisi o inicijalnim vrijednostima parametara modela što je i predstavljalo najveći problem u ovom modeliranju. Nakon niza pokusa i usporedbi utvrđeno je da su najbolji rezultati postignuti upotrebom sljedećih vrijednosti inicijalnih parametara: $a = 0,05 \mu\text{m}^{-1} \text{s}^{-1}$, $\alpha = 1$, $\beta = 3$ i $\mu = 50 \mu\text{m}$. Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti i onih izračunatih na temelju modela prikazana je za uzorak S2 (slike 47 do 70) i uzorak S3 (slike 71 do 94).

U tablici 19 prikazane su vrijednosti parametara modela, a , α , μ , β i R^2 vrijednost za sve provedene pokuse s uzorcima S2. Vrijednosti R^2 za sve eksperimente provedene s uzorkom S2 su vrlo visoke te se kreću u rasponu od 0,911 do 1,000 što pokazuje da je slaganje eksperimenta i modela jako dobro. Tablica 20 prikazuje vrijednosti parametara modela i R^2

vrijednost za provedene pokuse s uzorcima S3, a R^2 vrijednosti (0,935 – 0,996) također pokazuju dobro slaganje modela i eksperimenta. Na temelju dobivenih parametara modela moguće je izračunati vrijednosti Kapurove funkcije za bilo koju veličinu čestica unutar promatranog raspona veličina. Jednom kada je poznata Kapurova funkcija mogu se izračunati i kinetički parametri usitnjavanja (funkcija selekcije i funkcija raspodjele produkata loma).

Da bi se predvidjela raspodjela veličina čestica nakon mikronizacije napravljena je simulacija koja koristi matrični model. Izračunate vrijednosti funkcije selekcije i funkcije raspodjele produkata loma zapisane su u matričnom obliku, a konačna matrica **P** koja predstavlja udio čestica određenih veličina u konačnom mikroniziranom uzorku dobivena je na temelju izraza (56). Mjerene raspodjele veličina čestica prikaze su u velikom broju veličinskih intervala budući da je širina intervala samo 4 μm . Takav način podjele intervala doveo je kod nekih uzoraka do 100 intervala, a posljedično, u matričnom zapisu do matrica 100x100. Kako bi se olakšala manipulacija matricama napravljena je geometrijska diskretizacija intervala koja podrazumijeva da je omjer gornje i donje granice pojedinog intervala jednak $\sqrt{2}$. Na taj način je raspon intervala većih čestica veći što smanjuje broj intervala na samo 10 intervala. Za dobivene veličinske intervale 90,00-63,60; 63,60-45,00; 45,00-31,80; 31,80-22,50; 22,50-15,90; 15,90-11,20; 11,20-7,95; 7,95-5,63; 5,63-3,98 i 3,98-0 μm izračunate su vrijednosti funkcije selekcije (jedn. 53) i funkcije loma (jedn. 54), a rezultati su prikazani u matričnom zapisu. Konačno su izračunate vrijednosti funkcije gustoće raspodjele ($q_3(x)$, % μm^{-1}) za sve procesne uvjete i inicijalne uzorke S2 i S3.

Usporedba eksperimentalno dobivenih vrijednosti raspodjele veličina čestica s vrijednostima dobivenim na temelju matričnog računa pri istim procesnim uvjetima prikazana je na slikama 95 do 118 za mikronizaciju inicijalnog uzorka S2, a na slikama od 119 do 142 za mikronizaciju uzorka S3.

Prema Kapurovoj funkciji prvog reda, dobivene funkcije selekcije imaju tendenciju rasta s porastom veličine čestica što je u skladu s teorijom loma koja pretpostavlja da je lakše usitniti veće čestice. Međutim, iz analize rezultata usitnjavanja dronedaron hidroklorida uočeno je da je u nekim slučajevima trend obrnut. Za određene kombinacije procesnih uvjeta i polaznog materijala umjesto potpunog loma većih čestica na fragmente dolazi do otiranja manjih čestica. Takav mehanizam je izraženiji za organske tvari (kao što su aktivne farmaceutske tvari) zbog njihove izraženije elastičnosti u odnosu na anorganske tvari¹⁵⁹.

Iz grafičkih je prikaza vidljivo da se vrijednosti raspodjele veličina čestica dobivene na temelju matričnog računa ne podudaraju u potpunosti s eksperimentalnim vrijednostima (slike 95 – 118 za S2 i slike 119 – 142 za S3). Za sve eksperimente i oba korištena uzorka matrični račun predviđa produkt šire raspodjele veličina čestica i pomaknutu raspodjelu u područje krupnijih čestica. Najveće odstupanje uočeno je u području čestica manjih od 10 μm gdje eksperimentalni podatci daju znatno veći udio nego što je dobiveno modelom. Uzroci tome leže u višestrukim pretpostavkama Kapurovog aproksimativnog rješenja. Raspodjela veličina čestica kod primjene ovog modela uglavnom je izražena kao masena ili mjerena volumna raspodjela. U provedenim je eksperimentima raspodjela veličina čestica izračunata na temelju analize dvodimenzionalne projekcije čestica. Na temelju promjera projicirane površine i pretpostavke da se radi o sferičnim česticama, izračunata je volumna raspodjela. Nadalje, činjenica da je inicijalni dronedaron hidroklorid relativno sitan postoji mogućnost da promatrani model nije u potpunosti prikladan za mikronizirane čestice te da bi pokazao bolje slaganje pri upotrebi krupnijeg materijala. I na kraju treba imati na umu da su provedeni eksperimenti bili vrlo kratki, ali ipak kontinuirani, a da Kapurova aproksimacija podrazumijeva upotrebu u šaržnim procesima usitnjavanja.

Kako bi se Kapurova funkcija mogla upotrijebiti za predviđanje raspodjele veličina čestica pri nekim drugim procesnim uvjetima pokušano je povezivanje parametara modela, a , α , μ i β , s procesnim uvjetima. Od procesnim parametara odabran je tlak usitnjavanja i protok budući da je statistička analiza pokazala njihov značajniji doprinos na odziv procesa. Na slikama 143 do 146 grafički su prikazane ovisnosti parametra modela (a , α , μ i β) za uzorak S2, a na slikama 147 do 150 za uzorak S3.

Budući da nije pronađena direktna ovisnost koja bi povezivala parametre Kapurove funkcije s procesnim uvjetima (tlak usitnjavanja i protok) napravljena je interpolacija vrijednosti parametara modela na vrijednosti procesnih parametara koji su služili za testiranje modela u statističkoj analizi i energetsom pristupu. Vrijednosti parametara prikazane su u tablici 21 za uzorak S2 i u tablici 22 za uzorak S3. Iz tako dobivenih parametara modela izračunate su vrijednosti Kapurove funkcije (jedn. 55), potom funkcije selekcije i funkcije raspodjele koje su prebačene u matrični zapis. Na kraju su izračunate raspodjele veličina čestica za procesne uvjete testiranja modela. Ove raspodjele uspoređene su s eksperimentalno dobivenim vrijednostima raspodjele.

Rezultati su prikazani na slikama 151 do 155 za uzorke S2 i na slikama 156 do 160 za uzorke S3. Odstupanja su kod oba uzorka značajna iz čega se može zaključiti da je Kapurova aproksimacija temeljena samo na Kapurovoj funkciji prvog reda, nepogodna za procjenu raspodjele veličina čestica dronedaron hidroklorida u spiralno strujnom mlinu. Podudarnost modela i eksperimentalno dobivenih raspodjela veličina čestica pokazala se manjkavom u području manjih veličina već kod samog modeliranja na temelju svih provedenih eksperimenata. Procjenom parametara Kapurove funkcije unesen je još jedan dodatan korak aproksimacije, a time i dodatna pogreška. Također, parametri Kapurove funkcije analizirani su u odnosu na tlak usitnjavanja i protok pri čemu je zanemaren utjecaj tlaka doziranja koji se u statističkoj analizi pokazao kao najmanje značajan. Međutim, njegov doprinos promjeni parametara funkcije, a time i promjeni kinetičkih parametara sigurno postoji. Gahn i Mersmann¹⁶⁰ pokazali su da mikroskopske nepravilnosti unutar pojedinih kristala utječu na mehanička svojstva materijala koji se usitnjava. Postojanje nepravilnosti može dovesti do bržeg pucanja većih čestica, ali i do smanjenja brzine usitnjavanja s vremenom kako čestice postaju sitnije. Zbog toga bi pretpostavka o procesu prvog reda trebala biti odbačena, a Kapurova funkcija nadograđena i ostalim članovima.

5.4. Karakteristike mikroniziranog dronedaron hidroklorida

Nakon provedbe mikronizacije i postizanja tražene raspodjele veličina čestica bitno je provjeriti kako je mikronizacija utjecala na ostala svojstva materijala.

Slika 161 i slika 162 prikazuju XRPD-difraktograme mikroniziranog dronedarona u usporedbi s materijalom prije mikronizacije. Odabrana su dva uzorka koji imaju značajnije manju veličinu x_{90} nakon mikronizacije što bi moglo pokazati promjenu u odnosu na inicijalne uzorke (S2 9-2 $x_{90} = 14,22 \mu\text{m}$; S2 15-2 $x_{90} = 9,83 \mu\text{m}$; S3 13-2 $x_{90} = 7,84 \mu\text{m}$; S3 14-2 $x_{90} = 15,18 \mu\text{m}$). Iz XRPD-difraktograma vidljivo je da struktura dronedaron hidroklorida ostaje nepromijenjena. Vidljivo je da su svi karakteristični pikovi dronedaron hidroklorida forme I očuvani. Može se uočiti jedino blago povećanje intenziteta pikova kao posljedica veće refrakcijske površine. Vrlo je važno da tijekom mikronizacije struktura materijala ostane očuvana (osim u posebnim slučajevima gdje je cilj narušavanje strukture). Često tijekom mikronizacije, a posebno pri visokim tlakovima usitnjavanja, dolazi do amorfizacije aktivnih

tvary što na kraju može utjecati na ponašanje aktivne tvary u dozirnom obliku. Dronedaron hidroklorid je ostao nepromijenjen nakon mikronizacije.

SEM-mikrografije inicijalnog i mikroniziranog dronedaron hidroklorida prikazane su na slikama 163 i 164. Prikazane su mikrografije polaznog materijala pri uvećanju 1000X (slika 163a – inicijalni uzorak S2 i slika 164a – inicijalni uzorak S3) u usporedbi s različitim mikroniziranim uzorcima koji imaju vrijednosti parametra x_{90} od 10 do 20 μm . Na snimkama je jasno vidljivo kako je početni materijal sastavljen od čestica različitih veličina, od vrlo velikih tetraedara do vrlo sitnih čestica. Čestice inicijalnih uzoraka S2 i S3 izgledaju slično, ali vidljivo je da uzorak S3 ima nešto veći udio sitnih čestica što je potvrđeno i raspodjelom veličina čestica. SEM-mikrografije mikroniziranih uzoraka otkrivaju da je došlo do ujednačenja veličine čestica i nastanka uže raspodjele s izrazitim pomakom raspodjele u područje finijih čestica. Analizom raspodjele veličina čestica pokazalo se da sferičnost inicijalnih uzoraka ima relativno visoke vrijednosti: 0,756 za uzorak S2 i 0,754 za uzorak S3 što bi odgovaralo vrijednostima sfericiteta nepravilnih tetraedara. SEM-mikrografije potvrdile su postojanje ovih oblika čestica. Mikronizacijom je došlo do manjeg povećanja sferičnosti što odgovara smanjenju odnosa duljina/širina kod mikroniziranih čestica.

Reološka svojstva aktivne tvary mogu odrediti sastav formulacije i izbor procesnog puta. Analizirana su reološka svojstva dronedaron hidroklorida na Freemanovom uređaju FT4 za ispitivanje tecivosti praha, a odabrani su uzorci koji se značajno razlikuju u veličini čestica. Schultze¹⁶¹ je opisao prahove prema faktoru tecivosti (FF) svrstavajući ih u sljedeće kategorije: $FF < 1$ neteciv; $1 < FF < 2$ vrlo kohezivan; $2 < FF < 4$ kohezivan; $4 < FF < 10$ lako teciv i $FF > 10$ slobodno teciv.

Rezultati su prikazani grafički na slici 165 za uzorke S2 i slici 166 za uzorke S3. Mikronizirani uzorci uspoređeni su s inicijalnim uzorcima. Iz grafičkog je prikaza vidljivo da inicijalni uzorak S2 ima bolju tecivost u usporedbi s uzorkom S3. Kako je opisano na početku poglavlja 5, na tecivost utječe veličina i oblik čestica pa bolja tecivost uzorka S2 odgovara većem udjelu krupnijih čestica kao i prisustvu submikronskih čestica koje pokrivaju površinu velikih čestica i time mogu poboljšati tecivost cjelokupnog praha. Inicijalni uzorak S2 spada u skupinu lako tecivih prahova dok je uzorak S3 kohezivan. Tablica 23 prikazuje reološke parametre, faktor tecivosti i nasipni kut u odnosu na parametar raspodjele x_{90} . Kako je i očekivano, uzorci nakon mikronizacije koji imaju sličnu raspodjelu veličina čestica imaju i

slična svojstva tečnosti. Vidljivo je da čak i mala razlika u veličini čestica od nekoliko mikrometara može značajno promijeniti reološka svojstva materijala. Uzorci koji imaju najmanju veličinu x_{90} spadaju prema faktoru tečnosti u grupu kohezivnih prašaka. Važno je da mikronizirani materijal slične raspodjele ima slična reološka svojstva čime je potvrđeno da mikronizacija dronedaron hidroklorida uklanja razlike u ponašanju inicijalnih materijala nastale kao posljedica varijacije tijekom kristalizacije.

5.5. *In vitro* oslobađanje dronedaron hidroklorida

Uspoređeni su *in vitro* profili oslobađanja dronedaron hidroklorida inicijalnih i mikroniziranih uzoraka za obje promatrane šarže. Prikazani profili oslobađanja predstavljaju srednje vrijednosti dobivene na temelju tri mjerenja.

Slika 167 prikazuje profil oslobađanja za inicijalni uzorak S2 i različite mikronizirane uzorke čije se vrijednosti veličine x_{90} kreću u rasponu od 10 do 30 μm . Oslobađanje dronedaron hidroklorida relativno je brzo do 10 minute nakon čega dolazi do znatnog usporavanja. Na slici 168 prikazan je uvećani dio profila oslobađanja za uzorke S2. Vidljivo je da su profili mikroniziranih uzoraka i inicijalnog gotovo isti do desete minute. Između desete i dvadesete minute vidljiva je razlika u profilima oslobađanja. Dronedaron hidroklorid znatno se brže oslobađa iz mikroniziranih uzoraka (95 % nakon 10 minuta) nego iz inicijalnog uzorka (87 % nakon 10 minuta) .

Na slici 169 prikazana je usporedba profila oslobađanja za uzorak S3. Usporedbom s inicijalnim uzorkom S2 vidljivo je još brže oslobađanje dronedaron hidroklorida. Nakon 10 minuta oslobodi se više od 90 % ukupne količine aktivne tvari. Ovakvo ponašanje u skladu je s većim udjelom sitnijih čestica u uzorku S3. Na uvećanom prikazu (slika 170) vidljiva je razlika između inicijalnog uzorka i mikroniziranih uzoraka, ali je ona manje izražena u odnosu na uzorak S2 što je u skladu s raspodjelom veličina čestica.

6. ZAKLJUČCI

U ovom radu sagledan je proces mikronizacije dronedaron hidroklorida u laboratorijskom spiralno strujnom mlinu sa stajališta ispitivanja mogućnosti predviđanja raspodjele veličina čestica primjenom tri različita pristupa.

Statistički pristup temelji se na faktorskom planu pokusa i statističkoj evaluaciji dobivenih rezultata. Na osnovu provedenog plana pokusa i statističke obrade rezultata raspodjele veličina čestica mikroniziranog dronedaron hidroklorida, uspješno su postavljeni statistički modeli koji omogućuju izračun parametra raspodjele x_{90} . Procijenjene vrijednosti dobro se slažu s eksperimentalnim vrijednostima. Nedostatak ovog pristupa je što vrijedi samo za uzorke korištene u ovom istraživanju te daje različite statističke modele za uzorak S2 i uzorak S3. Upotreba neke druge šarže dronedaron hidroklorida zahtijevala bi ponovno provođenje eksperimenata, a upravo taj dio se modeliranjem nastoji izbjeći. Međutim, upotrijebe li se spoznaje iz ovog plana pokusa na druge šarže dronedaron hidroklorida ili neku drugu aktivnu tvar, može se znatno reducirati broj eksperimenata uzmu li se u obzir samo najznačajniji parametri i njihova interakcija.

Energetski pristup predviđanju raspodjele veličina čestica razvijen je na modelu koji govori o odnosu specifične energije i stupnja usitnjavanja. Energetski model omogućuje predviđanje parametra raspodjele x_{90} i pri tome uzima u obzir raspodjelu veličina čestica inicijalnog materijala što mu daje prednost u odnosu na statistički pristup. Prema predloženom energetskom modelu vidljivo je da stupanj usitnjavanja dronedaron hidroklorida uglavnom ovisi o tlaku usitnjavanja i brzini doziranja što je potvrđeno i statističkim modelom. Specifična energija kao takva može poslužiti za usporedbu učinkovitosti različitih mlinova ili različitih radnih fluida. Energetski model dobro korelira s eksperimentalnim podacima, ali je manje pouzdan od statističkog. Primjenjivost energetskog modela nije ograničena samo na ispitane inicijalne uzorke već se model može primijeniti kod manjih varijacija karakteristika početnog materijala.

Kinetički pristup temelji se na populacijskim bilancama te poznavanju specifične brzine loma i funkcije raspodjele produkata loma. Statistički i energetski model predviđaju parametar raspodjele x_{90} , ali ne i kontinuiranu raspodjelu veličina čestica kao što je slučaj s kinetičkim modelom. Primjena Kapurove aproksimacije nije dala zadovoljavajuće rezultate u

predviđanju kontinuirane raspodjele mikroniziranog dronedaron hidroklorida. Najveće odstupanje uočeno je u području manjih veličina čestica što je posljedica aproksimacija u modelu poput šaržnog procesa s kratkim vremenom zadržavanja te da se radi o procesu prvog reda u kojem se specifična brzina loma ne mijenja s vremenom. Predložena metoda predviđanja raspodjele veličina čestica temeljena na populacijskim bilancama i matričnom računu može ipak poslužiti za evaluaciju i eventualnu simulaciju procesa mikronizacije u spiralno strujnom mlinu. Prednost metode je jednostavnost te mali utrošak materijala i vremena za eksperimente. Ova metoda može poslužiti u modeliranju procesa mikronizacije organskih materijala u slučaju da se dodatno uključe fizikalno-kemijska svojstva materijala i dodatni procesni uvjeti poput klasifikacije materijala unutar mlina

Kada se razmatra mikronizacija aktivnih farmaceutskih tvari posebno je važno ispitati karakteristike mikroniziranog materijala. Važno je da karakteristike materijala nakon mikronizacije ostanu u granicama prihvatljivim za upotrebu u završnoj formulaciji. U ovom radu pokazano je da se dronedaron hidroklorid može mikronizirati do određenog stanja disperznosti (10 – 20 μm), a da se pri tome ne naruši kristalna struktura forme I što je pokazano XRPD-difraktogramima. Na SEM-mikrografijama vidi se da je nastao mikronizirani materijal uže raspodjele veličina čestica i pravilnih kristala bez čvrstih aglomerata. Mikronizacijom dolazi do značajnog povećanja specifične površine uzorka što se može u formulaciji iskoristiti za podizanje profila oslobađanja, odnosno ubrzanje oslobađanje aktivne tvari što su *in vitro* ispitivanja i pokazala. Analizom reoloških svojstava vidljivo je da mikronizacijom dolazi do značajnog pada faktora tecivosti te mikronizirani materijal pada u područje kohezivnih i vrlo kohezivnih prahova što treba uzeti u obzir tijekom formuliranja dozirnog oblika.

7. POPIS SIMBOLA

a	– polumjer pukotine u jednadžbama (10 i 11), m
a	– koeficijent u jednadžbama (55, 71)
A	– konstanta u jednadžbama (1 i 2)
A	– površina tvari koja se otapa u jednadžbi (18), $m^2 g^{-1}$
A	– površina presjeka mlaznice u jednadžbi (23), m^2
A	– površina projekcije čestice u jednadžbi (31), m^2
A	– neovisni faktor u jednadžbi (57)
B	– neovisni faktor u jednadžbi (57)
$B_{i,j}$	– kumulativna funkcija raspodjele produkata loma
$b_{i,j}$	– funkcija loma odnosno funkcija raspodjele produkata loma
b_0	– odsječak u jednadžbi (57)
b_i	– koeficijent doprinosa neovisnih faktora u jednadžbi (57)
c	– koncentracija otopljene tvari dostupna na mjestu primjene, $mol L^{-1}$
c	– konstanta u jednadžbi (7 i 32)
c_s	– koncentracija aktivne tvari u difuzijskom sloju, $mol L^{-1}$
C	– neovisni faktor u jednadžbi (57)
d_{krit}	– kritična veličina čestica pri lomljivo-rastezljivom prijelazu, m
df	– stupanj slobode
D	– promjer komore mlina, m
E	– Youngov modul elastičnosti, Pa
E	– utjecaj pojedinog faktora jednadžba (38)
E_f	– energija usitnjavanja, $J m^{-3}$
$E_{kin.}$	– kinetička energija, $J s^{-1}$
$E_{sp.}$	– specifična energija mljevenja, $J kg^{-1}$
f_{mat}	– svojstvo materijala koje karakterizira ponašanje loma čestice
$f(x,t)$	– funkcija ostatka za česticu veličine x u vremenu t
G	– energija otpuštanja, J^{-1}
G_c	– kritična energija otpuštanja, J^{-1}
H	– čvrstoća, Pa
k	– broj udara jednadžba (17)
k	– broj faktora jednadžba (19)
k	– konstanta u jednadžbi (49, 67)

k	– omjer specifičnih toplina fluida ($c_p/c_v=1.401$ za zrak) u jednadžbama (21, 22, 23 i 45)
k	– intrizična konstanta otapanja u Noyes-Whitney jednadžbi (18)
K	– faktor naprezanja, Pa m ^{1/2}
K_c	– kritični faktor naprezanja, Pa m ^{1/2}
$K^{(1)}(x_i)$	– Kapurova funkcija prvog reda
m, m_i	– masa čestice, kg
M	– masa otopljene tvari, g
M_S	– maseni protok doziranog materijala, kg h ⁻¹
M_t	– Machov broj
M_w	– molarna masa fluida za mljevenje, g mol ⁻¹
\dot{M}_G	– maseni protok fluida, kg s ⁻¹
n	– broj mjerenja
N_A	– Avogadrova konstanta ($6,022 \times 10^{23}$), mol ⁻¹
p	– broj razina faktora u jednadžbi (19)
p	– tlak, bar
$p_{\text{usit.}}$	– tlak usitnjavanja, bar
$p_{\text{doz.}}$	– tlak doziranja, bar
p_0	– tlak zasićenja isparavanja, Pa
P	– primijenjeni pritisak u jednadžbi (2), bar
P	– opseg projekcije čestice u jednadžbi (37), m
P_t	– tlak na rubu mlaznice, bar
P_y	– tlak savijanja materijala, bar
p_c	– minimalni tlak potreban za postizanje brzine zvuka na otvoru mlaznice, bar
P_B	– vjerojatnosti loma čestice
Q_s	– maseni protok, kg s ⁻¹
R	– opća plinska konstanta (8,314), J mol ⁻¹ K ⁻¹
R	– otpor materijala pucanju jednadžba (12), J m ⁻²
$R(x)$	– udio čestica većih od veličine x
$R(x,t)$	– udio čestica većih od veličine x u vremenu t
r	– eksponent
s	– broj pokusa
S_j	– funkcija selekcije, s ⁻¹
S	– širina raspodjele (eng. <i>span</i>)
S_{0p}	– specifična površina, m ² g ⁻¹
T	– temperatura, K
t	– vrijeme, s

U	– brzina udara, m s^{-1}
v	– brzina, m s^{-1}
v	– varijanca u jednadžbi (36)
v_s	– brzina sudara čestica, m s^{-1}
V	– volumen, m^3
V_m	– volumen adsorbiranog plina u monosloju, m^3
w_i, w_j	– masa čestica u jednadžbi (48), g
W_i	– Bondov indeks
$W_{m,kin.}$	– ukupna specifična kinetička energija udara čestice, J kg^{-1}
$W_{m,min}$	– specifična granična energija za česticu, J kg^{-1}
x, x_i	– veličina čestice, m
\bar{x}	– srednja vrijednost mjerene veličine
$x_f, x_{80,1}$	– veličina očice sita kroz koje prolazi 80 % čestica ulaznog materijala, m
$x_p, x_{80,2}$	– veličina očice sita kroz koje prolazi 80 % čestica produkta, m
x_{10}	– veličina od koje je 10 % čestica u sustavu manje, μm
x_{50}	– veličina od koje je 50 % čestica u sustavu manje, μm
x_{90}	– veličina od koje je 90 % čestica u sustavu manje, μm
Y	– bezdimenzijska značajka
Y	– mjerni odziv u jednadžbi (57)

Oznake matrica

B	– funkcija loma u matričnom obliku u jednadžbi (56)
F	– matrica koja sadrži udjele čestica u pojedinim veličinskim intervalima
I	– jedinična matrica
P	– konačna matrica produkata u jednadžbi (56)
S	– funkcija selekcije u matričnom obliku u jednadžbi (56)

Kratice

MS	– srednja vrijednost kvadrata
MSE	– srednja kvadratna pogreška
SPHT	– sferičnost
SS	– suma kvadrata
SSE	– omjer sume kvadratnih odstupanja

Grčki simboli

α	– konstanta proporcionalnosti u jednažbi (11)
α	– koeficijent u jednažbama (55, 71)
α	– efektivni presjek jedne molekule plina koji se adsorbira (0,162 nm za dušik), nm ²
β	– energija po jediničnoj površini, g s ⁻²
β	– koeficijent u jednažbama (55, 71)
ε	– relativna gustoća pod pritiskom
Φ	– faktor naprezanja
Π_1, Π_2, Π_3	– bezdimenzijske značajke
γ_s	– specifična površinska energija, J m ⁻²
γ_p	– energija plastične deformacije, J m ⁻²
μ	– stvarna vrijednost mjerene veličine u jednažbi (37)
μ	– koeficijent u jednažbama (55, 71)
ρ	– gustoća čestice, g m ⁻³
ρ_G	– gustoća fluida, g m ⁻³
ρ_t	– radijus zakrivljenosti na rubu pukotine, m
ζ	– gubitak dijela materijala sa ruba čestice
ξ	– promatrano svojstvo jedinke
ψ	– gustoća populacije jedinki promatranog svojstva, m ⁻³
σ	– naprezanje na rubu pukotine, Pa
σ	– standardna devijacija u jednažbi (35)
σ_0	– primijenjeno naprezanje, Pa
σ_t	– granica tečenja, Pa
σ_c	– kritična vrijednost naprezanje, Pa

8. LITERATURA

- [1] Z. H. Loh, A. K. Samanta, P. W. S. Heng, Overview of milling techniques for improving the solubility of poorly water-soluble drugs, *Asian J. Pharm. Sci.* 10 (2015) 255-274.
- [2] J. T. Joshi, A review on micronization techniques, *J. Pharm. Sci. Tech.* 3 (2011) 651-681.
- [3] The journal of pharmaceutical processing, Advantages in powder micronization technology for pharmaceutical industry by Alpine product manager, Hosokawa micron powder systems. www.pharmpro.com.
- [4] MULTAQ® (DRONEDARONE), Advis. Comm. Meet. Cardiovasc. Ren. Drugs Div. US Food Drug Adm. 2009.
- [5] A. J. Lynch, C. A. Rowland, *The History of Grinding*, Society for Mining, Metallurgy, and Exploration Inc., Colorado, USA, 2005.
- [6] R. Bennett, J. Elton, *History of corn milling*, Simpkin, Marshall and company Ltd, London, 1898.
- [7] T. S. Reynolds, *Stronger than 100 men: History of vertical water wheel*, John Hopkins University press, Baltimore, 1983.
- [8] G. M. Meier, J. E. Rauch, *Leading Issues in Economic Development*, 7. izdanje, Oxford University Press, New York i Oxford, 2000.
- [9] B. Carlsson, The development and use of machine tools in historical perspective, *J. Econ. Beh. Org.* 5 (1984) 91-114.
- [10] O. Evans, *The young mill-wright and millers guide*, Lea & Blanchard, Harvard University, 1840.
- [11] J. M. Coulson, J. F. Richardson, *Chemical Engineering*, vol. 2, 5. izdanje Pergam Press, Oxford, 2002.
- [12] I. M. Ward, D. W. Hadley, *An introduction to the mechanical properties of solid polymers*, John Wiley & Sons, Chichester, 1993.
- [13] J. T. Carstensen, *Advanced Pharmaceutical Solids*, Marcel Dekker Inc., New York, 2001.
- [14] M. E. Fayed, L. Otten, *Handbook of powder science & technology*, 2nd edition, Chapman & Hall, New York, 1997.
- [15] B. van Veen, *Compaction of powder blends: effect of pores, particles and percolation on tablet strength*, Thesis university of Groningen, (2003).
- [16] M. Franz, *Mehanička svojstva materijala*, FSB, Zagreb, 2006.
- [17] K. Kendall, The impossibility of comminuting small particles by compression, *Nature* 272 (1978) 710-711.
- [18] R. J. Roberts, R. C. Rowe, P. York, The compaction of pharmaceutical and other model materials, *Chem. Eng. Sci.* 42 (1987) 903-911.
- [19] K. Schonert, Advances in comminution fundamentals and impacts on technology, *Aufbereitungs-Technik* 32 (1991) 487-493.
- [20] A. Szymanski, J. Szymanski, Hardness estimation of minerals rocks and ceramic materials, *Material science monographs* 49 (1989).
- [21] F. Mohs, *Versuch einer elementarmethode zur naturhistorischen erkennung und bestimmung der fossilen*, Graz, (1812).
- [22] J. A. Brinell, *Memoire sur les epreuves a bille en acier*, 2nd Cong. Int. Methodes d'essai materiaux de constr., Paris, (1900).

-
- [23] D. Tabor, The hardness of solids, *Rev. Phys. Technol.* 1 (1970) 145-179.
- [24] R. W. Heckel, Density-pressure relationships in powder compaction, *Trans. Met. Soc. AIME* 221 (1961) 1001-1108.
- [25] D. W. Marsh, Plastic flow in glass, *Proc. Roy. Soc. A279* (1964) 420-435.
- [26] R. J. Roberts, R. C. Rowe, K. Kendall, Brittle-ductile transitions in die compaction of sodium chloride, *Chem. Eng. Sci.* 44 (1989) 1647-1651.
- [27] A. Bodhmag, Correlation between physical properties and flowability indicators for fine powders, Master Thesis, University of Saskatchewan, (2006).
- [28] M. Rhodes, *Introduction to Particle Technology*, 2. izdanje, John Wiley & Sons Ltd, Engleska, 2008.
- [29] R. P. von Rittinger, *Lehrbuch der Aufbereitungskunde*, Ernst and Korn, Berlin, 1867.
- [30] F. Kick, The law of proportional resistance and its application to sand and explosions, *Dinglers J.* 250 (1883) 141-145.
- [31] F. C. Bond, The third theory of comminution, *Transactions SME/AIME*, 193 (1952) 484-494.
- [32] J. A. Holmes, Contribution to the study of comminution – modified from Kicks law, *Transactions Inst. Chem. Eng.* 35 (1957) 125-141.
- [33] H. R. Hertz, *Über die Berührung elastischer Körper in Gesammelte werke*, Vol 1, Leipzig, Germany, 1985.
- [34] K. Schonert, Breakage of spheres and circular discs, *Powder Technol.* 143-144 (2004) 2-18.
- [35] M. T. Huber, Zur Theorie der Berührung fester elastischer Körper, *Annalen der Physik* 14 (1904) 103-153.
- [36] A. A. Griffith, The Phenomena of Rupture and Flow in Solids, *Philosophical Transactions of the Royal Society, London*, A221 (1920) 162-198.
- [37] W. D. Callister, *Materials Science and Engineering*, John Wiley & Sons, New York, 2003.
- [38] C. E. Inglis, Stress in a plate due to the presence of cracks and sharp corners, *Transaction of the Institution of Naval Architects* 55 (1913) 219-230.
- [39] C. Zener, J.H. Hollomon, Plastic flow and rupture of metals, *Transactions of American Society for Metals* 33 (1944) 163-235.
- [40] G. R. Irwin, Fracture dynamics, *Transactions of American Society for Metals* 40a (1948) 147-166.
- [41] K. Schonert, Role of fracture physics in understanding comminution phenomena, *Transactions of the AIME* 252 (1972) 21-26.
- [42] G. R. Irwin, Analysis of stresses and strains near the ends of crack traversing a plate, *J. App. Mech.* 24 (1957) 361-364.
- [43] R. Weichert, Review of size reduction and comminution research at the University of Karlsruhe, International fine particle research institute report nr. SAR 12-06, (1989).
- [44] H. Rumpf, Physical aspects of comminution and new formulation of law of comminution, *Powder Technol.* 7 (1973) 145-159.
- [45] R. Weichert, K. Schonert, On the temperature rise at the tip of a fast running crack, *J. Mechan. Physics Solids* 22 (1074) 127-133.
- [46] R. Weichert, Correlation between probability of breakage and fragment size distribution of mineral particles, *Int. J. of Miner. Proc.* 22 (1988) 1-8.

-
- [47] R. Weichert, Theoretical prediction of energy consumption and particle size distribution in grinding and drilling of brittle materials, *Particle & Particle system characterization* 8 (1991) 55-62.
- [48] W. Weibull, A statistical theory of the strength of materials, Generalstabens Litografiska Anstalts Forlag, Stockholm, 1939.
- [49] M. Ghadiri, D. G. Papadopoulos, Impact attrition of particulate solids, International fine particle research institute report nr. FRR 16-06, (1995).
- [50] M. Ghadiri, Z. Zang, Impact attrition of particulate solids, International fine particle research institute report nr. FRR 16-03, (1992).
- [51] O. Lecoq, N. Chouteau, M. Mebtoul, J. F. Large, P. Guignon, Fragmentation by high velocity impact on target: a material grindability test, *Powder Technol.* 133 (2003) 113-124.
- [52] W. Peukert, Material properties in fine grinding, 10th European symposium on comminution, Heidelberg, 2th-5th September, Germany (2002).
- [53] L. Vogel, W. Peukert, Modelling of grinding in an air classifier mill based on fundamental material function, *KONA* 21 (2003) 109-120.
- [54] L. Vogel, W. Peukert, From single particle impact behavior to modelling of impact mills, *Chem. Eng. Sci.* 60 (2005) 5164-5176.
- [55] L. J. Taylor, D. G. Papadopoulos, P. J. Dunn, J. C. Mitchell, M. J. Snowden, Milling made easy, nanoindentation as a predictor of bulk properties, *Pharm. Technol. Europe* (2004) 51-54.
- [56] L. M. Tavares, Optimum routes for particle breakage by impact, *Powder Technol.* 142 (2004) 81-91.
- [57] C. L. Prasher, *Crushing and Grinding Handbook*, Wiley (1987).
- [58] M. Rhodes. *Introduction to Particle Technology*, 2. izdanje, John Wiley & Sons Ltd., Engleska, 2008.
- [59] Metso, *Basics in Mineral Processing*, Izdanje 10, 2015.
- [60] K. Khait, S. H. Carr, *Solid-state shear pulverization: A new polymer processing and powder technology*, Technomic publishing company Inc., 2001.
- [61] J. Swarbrick, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Third Edition, Informa Healthcare, 2007.
- [62] A. J. Hickey, D. Ganderton, *Pharmaceutical Process Engineering*, Marcel Dekker Inc, 2001.
- [63] H. G. Ward, R. K. Schultz, Process-induced crystallinity changes in albuterol sulfate and its effect on powder physical stability, *Pharm. Res.* 12 (1995) 773-779.
- [64] A. C. Bentham, M. Ghadiri, Influence of size reduction processes on the mechanical properties of lactose, Fifth world congress of chemical engineering, AIChE, San Diego, 1996.
- [65] G. Buckton, Characterisation of small changes in the physical properties of powders of significance for dry powder inhaler formulations, *Advanced drug delivery reviews* 26 (1997) 17-27.
- [66] M. D. Ticehurst, P. A. Basford, C. I. Dallman, T. M. Lucas, P. V. Marshal, G. Nichols, D. Smith, Characterisation of the influence of micronization on the crystallinity and physical stability of revatropate hydrobromide, *Int. J. Pharm.* 193 (2000) 247-259.
- [67] H. E. Newell, G. Buckton, D. A. Butler, F. Thielmann, D. R. Williams, The use of inverse phase gas chromatography to measure the surface energy of crystalline, amorphous, and recently milled lactose, *Pharm. Res.* 18 (2001) 662-666.
- [68] H. Steckel, N. Rasenack, P. Villax, B. Muller, In vitro characterization of jet-milled and in-situ-micronized fluticasone-17-propionate, *Int. J. Pharm.* 258 (2003) 65-75.

-
- [69] I. Y. Saleem, H. D. C. Smyth, Micronization of a soft material: Air-jet and Micro-ball milling, *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 11 (2010).
- [70] A. A. Noyes, W. R. Whitney, The rate of solution of solid substances in their own solutions, *J. Am. Chem. Soc.* 19 (1897) 930–934.
- [71] M. Aulton, *Pharmaceutics: the science of dosage form design*, Churchill Livingstone, 2nd edition (2002) 253-273.
- [72] FDA, Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on BSC, Revision 1 (2015).
- [73] J. Emami, In vitro – In vivo correlation: From theory to applications, *J. Pharm. Pharm. Sci.* 9 (2006) 169-189.
- [74] G. L. Amidon, H. Lennernas, V. P. Shah, A theoretical basis for biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability, *Pharm. Res.* 12 (1995) 413-420.
- [75] J. T. Carstensen, C. T. Rhodes, Sampling in blending validation, *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 19 (1993) 2699-2708.
- [76] Y. Zhang, K. C. Johnson, Effect of drug particle size on content uniformity of low-dose solid dosage forms, *Int. J. Pharm.* 154 (1997) 179-183.
- [77] S. Clement, H. Purutyan, Narrowing down equipment choices for particle-size reduction, *Chem. Eng. Progr.* 98 (6) (2002) 50-54.
- [78] X. M. Zeng, G. P. Martin, S. K. Tee, A. Abu, Effects of particle size and adding sequence of fine lactose on the deposition of salbutamol sulphate from dry powder formulation, *Int. J. Pharm.* 182 (2) (1999) 133-144.
- [79] H. Steckel, B. Muller, In vitro evaluation of dry powder inhalers II: influence of carrier particle size and concentration on in vitro deposition, *Int. J. Pharm.* 154 (1997) 31-37.
- [80] K. E. Avis, H. A. Lieberman, L. Lachman, *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral medications*, 2nd Edition, Marcel Dekker Inc, New York, 1992.
- [81] B. van Eerdenbrugh, G. van den Mooter, P. Augustijns, Top-down production of drug nanocrystals: nanosuspension stabilization, miniaturization and transformation into solid products, *Int. J. Pharm.* 364 (2008) 64-75.
- [82] L. Peltonen, J. Hirvonen, Pharmaceutical nanocrystals by nanomilling: critical process parameters, particle fracturing and stabilization methods, *J. Pharm. Pharmacol.* 62 (2010) 1569-1579.
- [83] T. Amellar, V. Marsaud, P. Legraand, R. Gref, G. Barratt, J. M. Renoir, Polyester-poly(ethylene glycol) nanoparticles loaded with pure antiestrogen RU 58668: physico-chemical and opsonization properties, *Pharm. Res.* 20 (2003) 1063-1070.
- [84] T. Nabekura, Y. Ito, H. Cai, M. Terao, R. Hori, Preparation and in vivo ocular absorption studies of disulfiram solid dispersion, *Biol. Pharm. Bull.* 23 (2000) 616-620.
- [85] M. Midler, E. L. Paul, E. F. Whittington, M. Futran, P. D. Liu, J. Hsu, S. H. Pan, Crystallization method to improve crystal structure and size, U.S. Patent 5,314,506, (1994).
- [86] M. L. Lovrecich, Supported drugs with increased dissolution rate, and a process for their preparation, U.S. Patent 5,449,521, (1995).
- [87] A. Z. Abouzeid, Processing of fine particles in mineral beneficiation, Part I, *Powder Handling and Processing* 6 (1994) 35-48.

-
- [88] K. Othemer, *Encyclopedia of chemical technology*, John Wiley and Sons, New York, (1999).
- [89] N. Rasenack, B. W. Muller, Micron-size drug particles: common and novel micronization techniques, *Pharm. Dev. Tech.* 9 (2004) 1-13.
- [90] A. C. Bentham, P. A. Arteaga, M. Ghadiri, Formation, processing, and characterization of pharmaceutical powders, *Proceedings of the third world congress on particle technology*, Brighton, UK, 1998.
- [91] B.N. Singh, S.J. Connolly, H.J.G.M. Crijns, D. Roy, P.R. Kowey, A. Capucci, D. Radzik, E.M. Aliot, S.H. Hohnloser, Dronedaron for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter, *N. Engl. J. Med.* 357 (2007) 987-999.
- [92] P. Zimetbaum, Antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation, *Circulation* 125 (2012) 381-389.
- [93] S. J. Connolly, A. J. Camm, J. L. Halperin, C. Joyner, M. Alings, J. Amerena, et al., Dronedaron in high-risk permanent atrial fibrillation, *N. Engl. J. of Med.* 365 (2011) 2268-2276.
- [94] T. S. Mohamed Saleem, K. Bharani, C. Madhusudhana Chetty, K. Gauthman, Dronedaron in the management of atrial fibrillation, *Open Access Emerg. Med.* 2 (2010) 17-23
- [95] N. Penugonda, A. Mohmand-Borkowski, J. F. Burke, Dronedaron for atrial fibrillation: how does it compare with amiodaron?, *Cleve. Clin. J. Med.* 78 (2011) 179-185
- [96] D. Wolbrette, M. Gonzalez, S. Samii, J. Banchs, E. Penny-Peterson, G. Naccarelli: Dronedaron for the treatment of atrial fibrillation and flutter: approval and efficacy, *Vasc. Health Risk Manag.* 6 (2010) 517-523.
- [97] J. W. Gosset, *Chem. Process*, (1966) 29-64.
- [98] F. E. Albus, The modern fluid energy mill, *Chem. Eng. Prog.* 60 (1964) 102-106.
- [99] A. Salman, M. Ghadiri, M. Hounslow, *Handbook of Powder Technology, Particle Breakage*, Elsevier, 2007.
- [100] H. Berthiaux, J. Dodds, Modelling fine grinding in a fluidized bed opposed jet mill Part 1: Batch grinding kinetics, *Powder Technol.* 106 (1999) 78-87.
- [101] P. W. S. Heng, L. W. Chan, C. C. Lee, Ultrafine grinding using a fluidized bed opposed jet mill: effect of process parameters on the size distribution of milled particles, *S.T.P. Pharma sciences* 10 (2000) 445-451.
- [102] L. Sikong, K. Kooptanond, N. Morasut, T. Pongprasert, Fine grinding of brittle minerals and materials by jet mill, *Songklanakarin J. Sci. Technol.* 30 (2008) 377-384.
- [103] F. Muller, R. Polke, G. Schadel, Spiral jet mills: hold up and scale up, *Int. J. Miner. Process.* 44-45 (1996) 315-326.
- [104] D. Eskin, S. Voropayev, O. Vasilkov, Simulation of jet milling, *Powder Technol.* 105 (1999) 257-265.
- [105] <http://www.sturtevantinc.com/products/micronizer-jet-mill/> pristup 31.01.2017.
- [106] A. Dean, D. Voss, *Design and Analysis of Experiments*, Springer-Verlag, New York, 1999.
- [107] D. C. Montgomery, *Design and Analysis of Experiments*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001.
- [108] H. J. C. Gommeren, D. A. Heitzmann, J. A. C. Moolenaar, B. Scarlett, Modeling and control of a jet mill plant, *Powder Technol.* 108 (2000) 147-154.
- [109] S. H. Yoon, Scale-up method for horizontal-type jet mill, *Adv. Powder Technol.* 5 (1994) 53-59.
- [110] N. Midoux, P. Hošek, L. Pailleres, J. R. Authelin, Micronization of pharmaceutical substances in a spiral jet mill, *Powder Technol.* 104 (1999) 113-120.
- [111] G. A. Schurr, Q. Q. Zhao, Fluid mechanic considerations for fine grinding in a fluid energy mill, *oth European symposium on communiton*, Stockholm, Sweden, 1994.

-
- [112] C. J. Stairmand, Energy efficiency of milling processes: A review of some fundamental investigations and their application to mill design, Fourth European symposium on comminution 79 (1975) 1-17.
- [113] F. Keiser, R. Nied, Modern jet pulverizers, *Aufbereitungs Technik* 10 (1980) 507-514.
- [114] J. M. Dotson, Extending the range of jet mills, *Ind. Eng. Chem.* 54 (1962) 62-65.
- [115] T. G. Dobre, J. G. S. Marcano, *Chemical Engineering – Modeling, Simulation and Similitude*, Wiley-VCH, 2007.
- [116] M. Zlokarnik, *Dimensional analysis and scale-up in chemical engineering*, Betzdruck GmbH, Darmstadt, 2. izdanje, 1991.
- [117] M. Lewin, *Pharmaceutical process scale-up*, Marcel Dekker Inc., 2001.
- [118] <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Multaq/9785/> pristup 10.5.2017.
- [119] K. Kishore, J. Dharmeshwar, Development and validation of a spectrophotometric method for determination of Dronedarone in bulk drug and pharmaceutical formulation, *UPBS* 4 (2014) 186-191.
- [120] P. Dorian, Clinical pharmacology of dronedarone: implications for the therapy of atrial fibrillation, *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 15 (2010) 15S-18S.
- [121] C. B. Christiansen, C. Torp-Pedersen, L. Køber, Efficacy and safety of dronedarone: a review of randomized trials, *Expert Opin. Drug Saf.* 9 (2010) 189-199.
- [122] N. Tondepu, S.S. Sait, K. V. Surendranath, R. K. Kaja, S. Kumar, A stability indicating HPLC method for dronedarone in bulk drugs and pharmaceutical dosage forms, *Am. J. Anal. Chem.* 3 (2012) 544-551.
- [123] A. Patel, J. Akhtar, RP-HPLC method development and validation of Dronedarone HCl in its pure form and tablet dosage form, *J. Chem. Pharm. Res.* 4 (2012) 2173-2179.
- [124] S. M. Hoy, S. J. Keam, Dronedarone, *Drugs* 69 (2009) 1647-1663.
- [125] A. R. Riera, A. H. Uchida, C. Ferreira, C. Ferreira Filho, E. Schapachnik, S. Dubner, et al., Relationship among amiodarone, new class III antiarrhythmics, miscellaneous agents and acquired long QT syndrome, *Cardiol. J.* 15 (2008) 209-219.
- [126] K. M. O'Dell, C. D. Dreskovich, Dronedarone for atrial fibrillation: an update of clinical evidence, *Formulary* 45 (2010) 275-283.
- [127] D. Garcia, A. Cheng-Lai, Dronedarone: a new antiarrhythmic agent for the treatment of atrial fibrillation, *Cardiol. Rev.* 17 (2009) 230-234.
- [128] P. Benkic, V. Kroselj, R. Osolnik, M. Preskar, F. Vrečer, M. Segula Zakelj, 28.6.2012., High drug load pharmaceutical formulations comprising dronedarone and its pharmaceutically acceptable salts, Patent WO 2012085284 A2.
- [129] S. Lowell, J.E. Shields, *Powder Surface Area and Porosity*, Chapman & Hall, London, Engleska, 1991.
- [130] R. Freeman, Measuring the flow properties of consolidated, conditioned and aerated powders – a comparative study using a powder rheometer and rotational shear cell, *Powder Technol.* 174 (2006) 25–33.
- [131] P. C. Kapur, Kinetics of batch grinding: Part B. An approximate solution to the grinding equation, *Trans. Soc. Min. Eng. AIME* 247 (1970) 309-313.
- [132] H. Berthiaux, J. Dodds, Modeling fine grinding in a fluidized bed opposed jet mill. Part I: Batch grinding kinetics, *Powder Technol.* 106 (1999) 78-87.
- [133] T. Fukunaka, B. Golman, K. Shinohara, Batch grinding kinetics of Ethenzamide particles by fluidized-bed jet-milling, *Int. J. Pharm.* 311 (2006) 89-96.

-
- [134] R. O. Meadhra, Modeling of the kinetics of suspension crystallizers, Thesis TU Delft, 1995.
- [135] M. Nakach, J. Authelin, A. Chamayou, J. Dodds, Comparison of various milling technologies for grinding pharmaceutical powders, 10th European symposium on comminution Heidelberg, Germany, 2002.
- [136] S. Zugner, K. Marquardt, I. Zimmerman, Influence of nanomechanical crystal properties on the comminution process of particulate solids in spiral jet mills, *Eur. J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 62 (2006) 194-201.
- [137] W. Pabst, E. Gregorova, Characterization of particles and particle systems, ICT Prague (2007)
- [138] P. Benkic, V. Kroselj, R. Osolnik, M. Preskar, F. Vrecer, M. Segula Zakelj, 28.6.2012., High drug load pharmaceutical formulations comprising dronedarone and its pharmaceutically acceptable salts, Patent WO 2012085284 A2.
- [139] H.D. Williams, N.L. Trevaskis, S.A. Charman, et.al., Strategies to address low drug solubility in discovery and development, *Pharmacol. Rev.* 12 (2013) 315-499.
- [140] P. Khadka, J. Ro, H. Kim, I. Kim, J. T. Kim, et al., Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability, *Asian J. Pharm. Sci.* 9 (2014) 304-316.
- [141] G. Lumay, F. Boschini, K. Traina, S. Bontempi, J.C. Remy, R. Cloots, N. Vanderwale, Measuring the flowing properties of powders and grains, *Powder Technol.* 224 (2012) 19-27.
- [142] X. Han, C. Ghoroi, D. To, Y. Chen, R. Dave, Simultaneous micronization and surface modification for improvement of flow and dissolution of drug particles, *Int. J. Pharm.* (2011) 185-195.
- [143] P. York, Application of powder failure testing equipment in assessing effect of glidants on flowability of cohesive pharmaceutical powders, *J. Pharm. Sci.* 64 (1975) 1216-1221.
- [144] M. Mebtoul, J. F. Large, P. Guigon, High velocity impact of particles on a target-an experimental study, *Int. J. Miner. Process.* 44-45 (1996) 77-91.
- [145] S.M Tasirin, D. Geldart, Experimental investigation on fluidized ned jet grinding, *Powder Technol.* 105 (1999) 337-341.
- [146] A. Luckos, A. Koekemoer, On the sphericity of coal and char particles, *South African J. of Chem. Eng.* 19 (2014) 62-71.
- [147] D. Kunii, O. Levenspiel, *Fluidization Engineering*, Second edition, Boston, MA: Butterworth-Heinemann, 1991.
- [148] Ch. Ratnam, K. Arun Vikram, B.S.Ben, B.S.N. Murthy, Process monitoring and effects of process parameters on responses in turn-milling operations based on SN ratio and ANOVA, *Measurement* 94 (2016) 221-232.
- [149] O. G. Pauw, M. S. Mare, The determination of optimum impact-breakage routes for an ore, *Powder Technol.* 54 (1988) 3-13.
- [150] D.W. Fuerstenau, A. Z. M. Abouzeid, The energy efficiency of ball milling in comminution, *Int. J. Miner. Process.* 67 (2002) 161- 185.
- [151] K. Schonert, Advances in the physical fundamentals of comminution, in: P. Somasundaran (Ed.), *Advances in Mineral Processing*, Society of Mining Engineers, New York, (1986) 19-32 (A).
- [152] H. Schubert, On the microprocesses of comminution, *Aufbereit.-Tech.*5 (1987) 237- 246.
- [153] B. Mohanty, K.S. Narasimhan, Fluid energy grinding, *Powder Technol.* 33 (1982) 135-141.
- [154] M. Ramanujam, D. Venkateswarlu, Studies in fluid energy grinding, *Powder Technol.* 3 (1970) 92-101.

-
- [155] J. C. Gommeren, H. J. M. Heitzmann, B. Scarlett, Dynamic modelling of a closed loop jet mill, *Int. J. Miner. Process.* 44/45 (1996) 497–506.
- [156] R. Skelton, A. N. Khayyat, R. G. Temple, Fluid energy milling. An investigation of micronizer performance, *Fine Particles Processing* 1 (1980) 113–125.
- [157] H. Berthiaux, J. Dodds, Modeling fine grinding in a fluidized bed opposed jet mill. Part I: Batch grinding kinetics, *Powder Technol.* 106 (1999) 78-87.
- [158] T. Fukunaka, B. Golman, K. Shinohara, Batch grinding kinetics of Ethenzamide particles by fluidized-bed jet-milling, *Int. J. Pharm.* 311 (2006) 89-96.
- [159] G. Ragnarsson, J. Sjogren, Force–displacement measurements in tableting, *J. Pharm. Pharmacol.* 37 (1985) 145–150.
- [160] C. Gahn, A. Mersmann, The brittleness of substances crystallized in industrial processes, *Powder Technol.* 85 (1995) 71–81.
- [161] D. Schulze, *Powders and Bulk Solids*, Springer 2008.

ŽIVOTOPIS

Šimo Kordić, [REDACTED] je završio četiri razreda osnovne škole. Tijekom 1990-e godine seli u Velenje, Slovenija, gdje završava peti razred osnovne škole. 1992 godine seli u Međimurje gdje završava osnovnu školu. U Čakovcu je 1999. završio prirodoslovno-matematičku gimnaziju „Gimnazija Čakovec“. Iste godine upisuje Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu. Završava smjer Kemijsko inženjerstvo, modul: Naftno-petrokemijsko inženjerstvo. Diplomirao je u lipnju 2006. kod mentorice profesorice Ivane Murković Steinberg na temi: "Kemijski optički pH senzori pripremljeni sol-gel tehnologijom". Od kolovoza 2006. radi u farmaceutskoj kompaniji Pliva Hrvatska d.o.o. Doktorski studij upisuje 2009. na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije. 2014. godine je sudjelovao na Susretu mladih kemijskih inženjera kao pozvani predavač gdje je održao predavanje pod naslovom „Pharmaceutical Powders Properties and Their Processing“.

Popis značajnih publikacija:

1. S. Jurmanović, Š. Kordić, M. D. Steinberg, I. Murković Steinberg, Organically modified silicate thin films doped with colourimetric pH indicators methyl red and bromocresol green as pH responsive sol-gel hybrid materials, *Thin solid films* 518 (2010) 2234-2240.
2. Š. Kordić, G. Matijašić, M. Gretić, Prediction of particle size distribution of dronedarone hydrochloride in spiral jet mill using design of experiments, *Chem. Eng. Commun.* 205 (2018) 197-206.