

# Mikrorazinski studij fenomena granuliranja primjenom parametara međupovršine prašak-vezivo

---

**Košić, Ivona**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2016**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:002056>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-02**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

**Ivona Košić**

**MIKRORAZINSKI STUDIJ FENOMENA GRANULIRANJA  
PRIMJENOM PARAMETARA MEĐUPOVRŠINE PRAŠAK-VEZIVO**

ZAVRŠNI RAD

Voditelj rada: Doc. dr. sc. Krunoslav Žižek

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

Zagreb, srpanj 2016.

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

## SAŽETAK

U ovome je radu sagledano granuliranje dviju pomoćnih tvari farmaceutske industrije u fluidiziranom sloju s taljenjem sa stajališta mikrorazine procesa. Testovi šaržnog granuliranja provedeni su prethodnim istraživanjem u procesnoj geometriji fluidiziranog sloja u laboratorijskom mjerilu. U fizičkoj pretvorbi tvari korišteno je vezivo, praškasti polietilen glikol koji taljenjem osigurava nužna kapljevita premoštenja.

Mikrorazinski studij fenomena granuliranja usmjeren je k pronalaženju parametara međupovršine prašak-vezivo za sustave mikrokristalna celuloza/polietilen glikol i laktoza monohidrat/polietilen glikol. U karakterizaciji dviju međupovršina od značaja korištena je eksperimentalna tehnika mjerenja kontaktnog kuta goniometrom. Određeni su kontaktni kutovi triju testnih kapljevina poznatih energija površina na supstratima mikrokristalne celuloze, laktoze monohidrata i polietilen glikola.

U kvantitativnom predviđanju interakcija korišteni su dvoparametarski modeli. Primjenom Owens-Wendtova i Wuova modela procijenjene su slobodne energije površina pojedinih faza, energije međupovršina od značaja te pripadajuće vrijednosti termodinamičkog rada adhezije i koeficijenta kvašenja.

Parametri adhezije ukazuju na slabe interakcije između mikrokristalne celuloze i polietilen glikola te mogućnost odvajanja faza i posljedično na nemogućnost granuliranja ovog sustava. Dodatno, parametri međupovršine ukazuju na mogućnost uspostave značajnih interakcija između laktoze monohidrata i polietilen glikola.

Ključne riječi:

granuliranje u fluidiziranom sloju s taljenjem, pomoćna tvar, vezivo, mikrorazina procesa, parametri međupovršine prašak-vezivo

## **THE MICRO SCALE STUDY OF GRANULATION PHENOMENON USING PARAMETERS OF POWDER-BINDER INTERFACE**

In this thesis, fluidized bed melt granulation of two pharmaceutical excipients is scrutinized from a micro scale level of scrutiny. Batch granulation tests were performed by previous research in process geometry of fluidized bed in a lab-scale. Binder, polyethylene glycol powder that provides necessary liquid bridges by melting, is used in physical conversion of a substance.

The micro scale study of granulation phenomenon is focused towards detection of parameters of powder-binder interface for systems microcrystalline cellulose/polyethylene glycol and lactose monohydrate/polyethylene glycol. Experimental technique for measurement of contact angle using goniometer is used for characterization of two interfaces of interest. Contact angles of three test liquids with well known surface energies were determined on substrates of microcrystalline cellulose, lactose monohydrate and polyethylene glycol.

Two parametric models were used for quantitative prediction of interactions. Surface free energies for each phase, interfacial energies of interest and corresponding values of thermodynamic work of adhesion and spreading coefficient were estimated using Owens-Wendt and Wu model.

Adhesion parameters indicate weak interactions between microcrystalline cellulose and polyethylene glycol with possibility of phase dewetting and consequently on the inability for granulation of this system. Additionally, interface parameters indicate the possibility for establishment of considerable interactions between lactose monohydrate and polyethylene glycol.

Keywords:

fluidized bed melt granulation, excipient, binder, micro scale of process, parameters of powder-binder interface

*Zahvaljujem se mentoru, doc. dr. sc. Krunoslavu Žižeku na ukazanoj pomoći, iznimnom trudu, savjetima i razumijevanju tijekom izrade ovog rada.*

*Također, veliko hvala asistentu Jošku Barbariću, mag. ing. cheming. na pomoći tijekom izrade ovog rada.*

*Hvala prof. dr. sc. Mireli Leskovic na korisnim savjetima, prenesenom znanju i uloženom vremenu kojeg mi je posvetila tijekom izrade ovog rada.*

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. OPĆI DIO.....	2
2.1. Procesna tehnologija granuliranja.....	2
2.2. Granuliranje u fluidiziranom sloju.....	3
2.2.1. Granuliranje u fluidiziranom sloju s taljenjem.....	5
2.3. Granuliranje – neizostavan procesni korak u proizvodnji dobrih tableta .....	7
2.4. Mehanistički opis procesa mokrog granuliranja .....	8
2.5. Definiranje fenomena površina i fenomena adhezije.....	10
2.5.1. Rad adhezije i kohezije .....	13
2.5.2. Kontaktni kut.....	14
2.5.3. Modeli za procjenu slobodne energije površine.....	17
3. METODIKA .....	21
3.1. Ispitivani sustav – ulazne i izlazne procesne struje pri granuliranju taljenjem.....	21
3.2. Procesna jedinica – granulator s fluidiziranim slojem.....	21
3.3. Mjerenje kontaktnog kuta te procjena parametara međupovršine prašak-vezivo..	22
4. REZULTATI.....	24
5. RASPRAVA .....	27
6. ZAKLJUČAK .....	30
7. LITERATURA.....	31
8. SIMBOLI .....	32

## 1. UVOD

Većina formulatora farmaceutskih proizvoda smatra da je mokro granuliranje jedinstven i neizostavan procesni korak u proizvodnji dobrih tableta. Mokrim granuliranjem postiže se sva tražena funkcionalnost mješavine za tabletiranje: dobra reološka svojstva (tecičnost), izvrsna kompresivnost, jednolika raspodjela aktivne tvari u matricama tableta, te kontrolirano otpuštanje aktivne tvari.<sup>1</sup> Time, rad na procesnoj jedinici tabletiranja je znatno olakšan, a tablete su ciljanih primjenskih svojstava sa znatno umanjenom mogućnošću pojave neželjenih defekata tableta.

Matricu tablete čini aktivna tvar, najvažnija među njima, te pomoćne tvari u znatno većem omjeru. Mnoge procedure pripreme mješavine za tabletiranje slijede procesne korake granuliranja pomoćne tvari u najvećem omjeru (punilo) te naknadnog miješanja iste s ostalim sastojcima, aktivnom i pomoćnim tvarima. Prethodnim istraživanjem nastojale su se granulirati pomoćne tvari koje osiguravaju dostatnu voluminoznost mnogih formulacija tableta, mikrokristalna celuloza i laktoza monohidrat. Takvim okrupnjavanjem praškastih tvari u fluidiziranom sloju s taljenjem, očekuje se, mješavina za tabletiranje bila bi pogodnije tečnosti, veće kompresivnosti, željene ujednačenosti sadržaja aktivne tvari, a matrice tablete boljih primjenskih svojstava (izostanak neželjenih defekata, kontroliranog otpuštanja aktivne tvari, itd.). Eksperimentima sadržanim prijašnjim istraživanjem nastojala se provesti uspješna fizička pretvorba praškaste mikrokristalne celuloze i laktoze monohidrata u stohastičkom okruženju fluidiziranog sloja taljenjem uz primjenu polietilen glikola kao veziva.

U širokom rasponu procesnih uvjeta granuliranja u fluidiziranom sloju taljenjem nije ostvaren primjetan i održiv rast jedinki mikrokristalne celuloze primjenom polietilen glikola kao veziva. Za iste procesne uvjete, laktoza monohidrat uspješno je granulirana primjenom istog veziva i dobiven je sustav okrupljenih jedinki izvrsnih primjenskih svojstava. Dakle, primijećena je izrazita različitost odziva procesa na razini procesnog prostora (na makrorazini procesa) u uvjetima istih procesnih svojstava i istog veziva.

Premisa ovog rada je da u slučaju granuliranja mikrokristalne celuloze izostaje povoljan razvoj događaja na mikrorazini procesa, a time posljedično i na mezorazini te makrorazini procesa. Pretpostavka je da je mikrorazina procesa granuliranja laktoze monohidrata u uvjetima istog dinamičkog okruženja i veziva znatno povoljnija te stoga i rezultira dobrim odzivom procesa na makrorazini sustava odnosno uspješnim ukupnim efektom okrupnjavanja (net enlargement effect) te granulatom izvrsnih primjenskih svojstava.



Svako uspješno granuliranje započinje dobrim vlaženjem odnosno prisutnošću dobrih interakcija između jedinki praškaste tvari i kapljeviteg veziva. Dobro vlaženje, odnosno prisutnost dobrih interakcija prašak-vezivo na mikrorazini fenomena jest nužan preduvjet za uspješno granuliranje. U odsustvu dobrog vlaženja izostaje i dobro granuliranje.

Stoga, ovim istraživanjem nastoji se sagledati mikrorazina granuliranja mikrokristalne celuloze i laktoze monohidrata u prisutnosti kapljeviteg polietilen glikola sa stajališta ostvarenih interakcija na međupovršinama prašak-vezivo. Pri kvantitativnom predviđanju interakcija nastojat će se koristiti dvoparametarski modeli. Primjenom modela nastojat će se procijeniti energije međupovršina od značaja te pripadajuće vrijednosti termodinamičkog rada adhezije i koeficijenta kvašenja.

Parametrima međupovršina mikrokristalna celuloza/polietilen glikol i laktoza monohidrat/polietilen glikol kao kvantitativnim pokazateljima mikrorazine procesa te sadržanog mehanizma vlaženja nastojat će se s termodinamičkog stajališta objasniti takva izričita različitost u uspješnosti procesa granuliranja. Zaključno, ovim pristupom korelirat će se svojstvo sustava na makrorazini procesa (loš odnosno dobar odziv procesa na razini procesnog prostora) s pokazateljima mikrorazine procesa (parametrima međupovršine prašak-vezivo).

## **2. OPĆI DIO**

### **2.1. Procesna tehnologija granuliranja**

Granuliranje je kompleksan proces fizičke pretvorbe te rasta primarnih jedinki induciranih nepravilnim stohastičkim kretanjem partikulativne tvari. Ulaznu struju ove procesne tehnologije u većini slučajeva čine praškasta tvar te vezivo dok izlaznu struju čini kolektiv okrupljenih čestica definiranih svojstava te neokrupnjena tvar, ona koja nije doživjela fizičku pretvorbu. Nerijetko je međučestične sile potrebno dodatno potaknuti dodatkom kapljevite vezivne tvari prilikom čega se stvaraju kapljevita premoštenja, najčešće pokretna. Tada je riječ o procesnoj tehnologiji mokrog granuliranja. U slučaju vrlo finih čvrstih čestica nije potrebno vezivo već i samo nasumično kretanje je dostatno za rast jedinki poradi njihove izrazite kohezivnosti. U tom su slučaju prisutna čvrsta premoštenja te se procesna tehnologija u tom slučaju naziva suho granuliranje. U okviru ovog istraživanja korištena je isključivo tehnologija mokrog granuliranja.

Procesom granuliranja poboljšavaju se mnoga svojstva partikulativnog sustava: reologija, permeabilnost, topljivost, poroznost, nasipna gustoća, atraktivnost, pogodnost pri

rukovanju itd. Uslijed toga što praškasti sustavi čine trećinu svih proizvoda kemijske procesne industrije posljedično slijedi i njezina izrazito široka primjena u metalurgiji, prehrambenoj, farmaceutskoj industriji, industriji detergenata, proizvodnji katalizatora i keramike te agrikulturnoj domeni. Procesna tehnologija granuliranja je vrlo zastupljena u farmaceutskoj domeni. Proces granuliranja nerijetko prethodi procesu tabletiranja u svrhu osiguravanja željene funkcionalnosti mješavine za tabletiranje.

Ovisno o načinu postizanja i održavanja stohastičkog kretanja partikulativne tvari postoje: granuliranje prevrtanjem, granuliranje u fluidiziranom sloju te smično granuliranje. Ukoliko je stohastičko uzgibavanje čvrste tvari omogućeno njezinim prevrtanjem na kosom disku, bubnju ili konusu tada govorimo o granuliranju prevrtanjem. Prilikom smičnog granuliranja nasumično te nekontrolirano kretanje partikulativne tvari omogućeno je vrtnjom rotirajućeg radnog elementa, miješala, unutar fiksne posude što zajedno nazivamo miješalicom. Prilikom svake od procesne tehnike granuliranja dodavanjem vezivne formulacije utječe se na postizanje pogodnih uvjeta za razvoj željenih događaja na mikro-, mezo- i makrorazini koji posljedično pogoduju mehanističkoj slici fenomena, a time i na konačan produkt željenih svojstava, tzv. dizajnirani sustav jedinki. U ovoj eksperimentalnoj studiji korišteno je granuliranje prevrtanjem, točnije disk granulator kao način postizanja željenog stohastičkog kretanja partikulativne tvari.

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

Povijesni pregled procesne tehnologije kontaktiranja faza fluidizacijom upućuje da je davne 1922. godine Fritz Winkler zaslužan za prvu industrijsku implementaciju fluidizacije i to u svrhu otplinjavanja ugljena. Četrdesetih godina prošlog stoljeća fluidizacija pronalazi svoj veliki komercijalni uspjeh, u katalitičkom krekiranju nafte (FCC). Deset godina poslije tehnologija počinje biti primjenjivana u metalurškim procesima za sušenje i kalciniranje. Razvojem kemijske industrije procesna tehnologija granuliranja nalazi širu primjenu, a u zadnje vrijeme se učestalo koristi i u procesima polimerizacije dok je neizostavna u procesnoj tehnologiji granuliranja.

U granulatorima s fluidiziranim slojem željeno stohastičko kretanje tvari, neophodno u induciranju mehanizama rasta, ostvaruje se strujom komprimiranog zraka. Procesna oprema je takva da se sastoji od konusnog procesnog prostora koji je zatvoren. U granulatorima s fluidiziranim slojem vezivo se dodaje masi čvrstog ulijevanjem (vrlo rijetko), raspršivanjem te u čvrstoj formi koja će naknadnim zagrijavanjem u procesnom prostoru doživjeti faznu

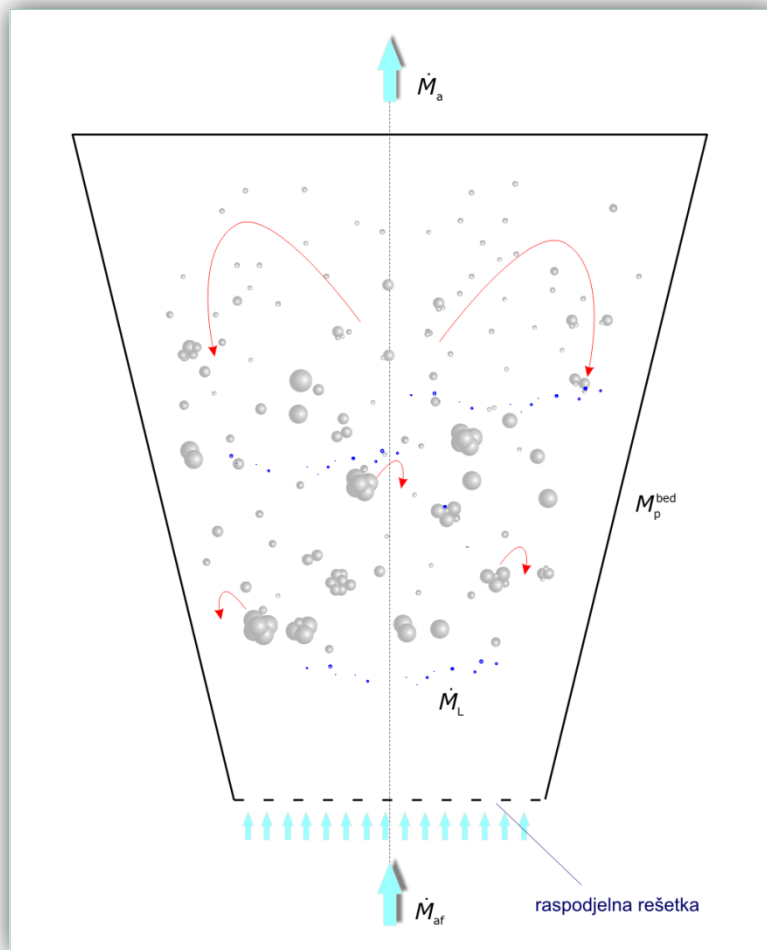
promjenu u svoj kapljeviti oblik (*melt-in* tehnika). Raspršivanjem kapljevitoz veziva se takva kontinuirana faza pretvara u kolektiv kapljica koji dodatno pogoduje željenoj mehanističkoj slici fenomena granuliranja. Kolektiv kapljica veziva, dobiven primjenom dvo-fluidnih raspršivača, dodaje se stohastičkoj struji partikulativne tvari odozgo i odozdo. Posljedično, govorimo o primjeni gornjeg i donjeg raspršivanja. Kolektivi jedinki dobiveni granuliranjem s fluidiziranim slojem sadrže porozne granule (iz čvrstog supstrata) ili čvrste slojevite granule (iz tekućeg supstrata). U većini slučajeva prevladava mehanizam čvrstih, slojevitih granula. Ova procesna tehnologija osigurava dobar prijenos topline i tvari te omogućuje istodobno sušenje i granuliranje materijala te u njemu nastaju sitne, porozne granule. Prednosti i nedostaci granulatora s fluidiziranim slojem prikazani su u tablici (tablica 2.1.).

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

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

### 2.2.1. Granuliranje u fluidiziranom sloju s taljenjem

Granuliranje u fluidiziranom sloju s taljenjem (engl. *Fluidized-bed Melt Granulation*) je tehnika u kojoj se jedinice aglomeriraju upotrebom veziva čije je talište na relativno niskim temperaturama (50-80 °C), a provodi se na dva načina. Prvi način je raspršivanje rastaljenog veziva na fluidizirani sloj čvrstoga, tzv. *spray-on* tehnika. Drugi način izvedbe je onaj kod kojeg se vezivo u čvrstoj formi (kontinuirana faza) i tvar koja se nastoji okrupniti (disperzna faza) dodaju u procesni prostor, zajedno fluidiziraju u struji zraka i zagrijavaju iznad temperature tališta korištenog veziva (tzv. *in-situ* tehnika). U oba slučaja rastaljena tvar djeluje kao tekuće vezivo, a granule su dobivene očvršćivanjem rastaljenog veziva koje je hlađenjem doživilo fazni prijelaz iz kapljevito u čvrsti oblik. Bolja kontrola procesa se ostvaruje provođenjem *in-situ* tehnike granuliranja. Posljednjih godina, povećan je interes za granuliranje taljenjem zbog brojnih prednosti ove tehnike u odnosu na mokro granuliranje raspršivanjem. Granuliranje taljenjem ne zahtijeva upotrebu organskih ni vodenih otapala. Prednost nekorištenja organskih otapala je u tome što nema opasnosti od zaostajanja određene količine organskog otapala u konačnom produktu te što nema sakupljanja i recikliranja organskih otapala što pogoduje zaštiti okoliša. Također, odsustvo vode u ovom procesu rezultira eliminacijom vlaženja i sušenja što čini proces vremenski kraćim i energetski povoljnijim u odnosu na mokro granuliranje s raspršivanjem. Ovaj tip granuliranja je naročito prikladan za okrupnjavanje lijekova i pomoćnih tvari farmaceutske industrije nestabilnih u otopinama te pripremu granula koje se koriste u formulacijama s kontroliranom brzinom otpuštanja ili pojačanom brzinom otpuštanja djelatne tvari. Primjeri hidrofilnih veziva koja se koriste u pripravi dozirnih oblika s pojačanim otpuštanjem uključuju polietilen glikole i poloksamere dok se hidrofobna veziva kao što su voskovi, masne kiseline, viši (dugolančani) alkoholi i gliceridi mogu koristiti za formulacije s dugoročnim otpuštanjem.<sup>2-4</sup> Slikom 2.1. shematski je prikazan procesni prostor pri granuliranju u fluidiziranom sloju s taljenjem.



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

### 2.3. Granuliranje – neizostavan procesni korak u proizvodnji dobrih tableta

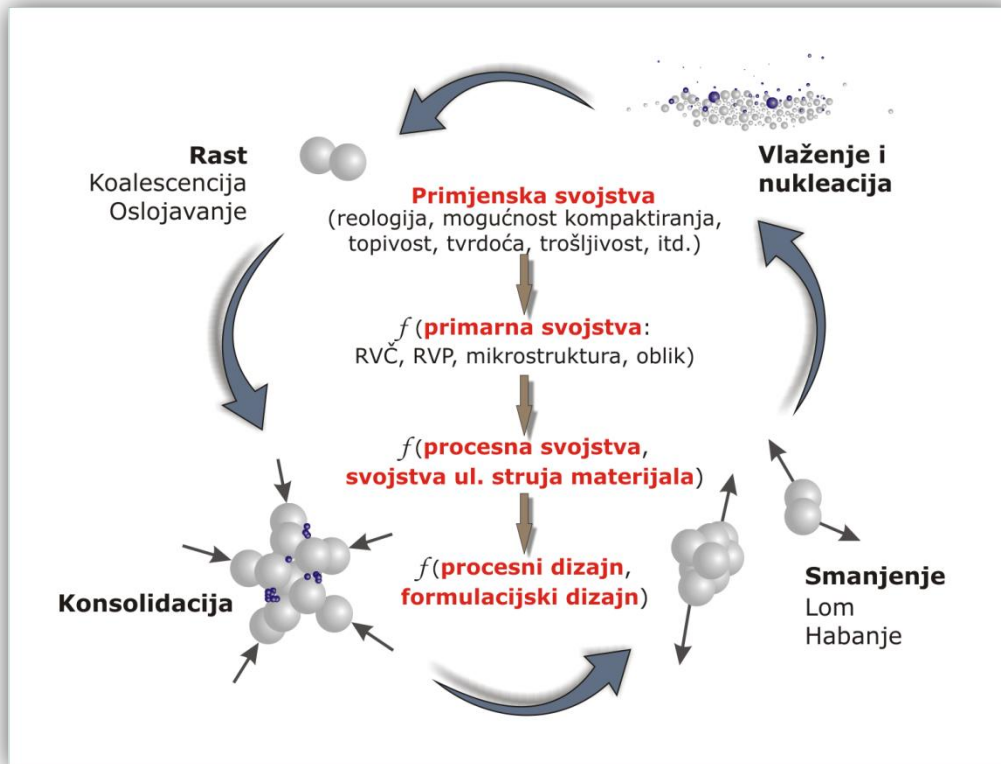
Tabletiranje je, poput granuliranja, proces okrupnjavanja u čijim se okrupnjenim matricama (tabletama) još uvijek razabiru izvorne jedinice. No, pri svakom tabletiranju okrupnjavanje jedinice ostvarivo je primjenom vanjske sile u manje ili više zatvorenim kalupima, ne i stohastičkim okruženjem karakterističnim za proces granuliranja.

Procesnom tehnologijom tabletiranja (slika 2.1.) nastaju okrupnjene matrice tablete. Matricu tablete čini aktivna tvar, najvažnija među njima, te pomoćne tvari (ekscipijenti) u znatno većem omjeru. Aktivna farmaceutska tvar (*Active Pharmaceutical Ingredient, API*) je biološki aktivna tvar u svakoj ljekovitoj formulaciji koja uzrokuje direktni utjecaj na dijagnozu oboljenja, sprječavanje, liječenje i izlječenje bolesti. Pomoćne tvari su prirodne ili sintetske farmakološki neaktivne tvari (*pharmacologically inactive substances*) koje doprinose kvaliteti tablete i lakšem tabletiranju. Takve tvari mogu doprinijeti kvaliteti tablete i rada na mnoge načine. Stoga, postoji više tipova (grupacija) pomoćnih tvari odnosno njihovih uloga u formulacijama tableta (tablica 2.2.).

**Tablica 2.2.** Pregled pomoćnih tvari i njihovih uloga u formulacijama tableta.<sup>1</sup>

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

## 2.4. Mehanistički opis procesa mokrog granuliranja



**Slika 2.2.** Fizička slika procesa mokrog granuliranja, mehanizmi (potprocesi) koji upravljaju i usmjeravaju proces mokrog granuliranja.<sup>5,6</sup>

Stohastičko gibanje partikulativne tvari, i njezino održavanje jednim od načina nasumičnog miješanja te njime potaknuti brojni i nasumični sudari jedinki potiču razvoj pojedinog elementarnog procesa, mehanizama granuliranja. Mehanistička slika procesa granuliranja je kompleksna i sastoji se od sedam mehanizama koji se istovremeno odvijaju i nadopunjavaju (slika 2.2.).<sup>5,6</sup>

Svaka faza procesa granuliranja utječe na svojstva dobivenih granula, njezinu poroznost, čvrstoću, raspodjelu veličina čestica itd. Istodobnost mehanizama i njihova sinergističko djelovanje, a time i složenost fizičke slike ukupnog procesa posljedica su kontinuiranosti, nasumičnosti te mnogobrojnosti sudara čestica u granulatoru. Time se granuliranje s pravom opisuje kao kompleksnu inženjersku disciplinu te joj se pripisuje veliki značaj, a ujedno pobuđuje i velik interes istraživača.

Već u samom početku procesa mokrog granuliranja prisutno je vremensko preklapanje mehanizama. Poticanjem čvrstih čestica u stohastičko kretanje uslijed kosine diska i raspršivanjem vezivne formulacije potaknuto je minimalno dva mehanizma granuliranja. U toj početnoj fazi granuliranja za većinu jedinki u granulatoru će prevladavati vlaženje te naknadna nukleacija. Vlaženje jedinki je zapravo kapilarna penetraciju kapljica vezivne

komponente u masu čvrstoga. Nukleacija predstavlja inicijalni proces sjedinjavanja čestica s vezivnom formulacijom i stvaranje primarnih granula ili nukleusa. Do nukleacije može doći i izvan perioda početne faze granuliranja budući da se pri sudarima trofaznih jedinica može istisnuti dodatna količina veziva za naknadno vlaženje čestičnih matrica. Jedinke koje nisu stupile u kontakt s vezivnom formulacijom se u konačnici procesa prepoznaju kao negranulirani materijal koji je dio izlazne struje materijala. Ukoliko je prisutno slabo vlaženje dolazi do vrlo široke raspodjele veličina nukleusa što u većini slučajeva rezultira širokom raspodjelom veličina čestica (RVČ), nepoželjnim svojstvom granuliranog proizvoda. U isto vrijeme sudar određene jedinice može dovesti do istiskivanja kapljevite faze iz granule odnosno procesa konsolidacije koji uzrokuje gušće pakiranje primarnih čestice te posljedično raste gustoća granule.

Mehanizmom koalescencije ili oslojavanja dolazi do rasta jedinice u granulatoru. Dvije manje jedinice sudarom mogu izazvati nastajanje jedne nove, veće jedinice. Ukoliko je sva masa jedinice integrirana u strukturu nove, tada se takav rast dviju jedinica u jednu istovjetnu smatra koalescencijom. Zbog privlačnih sila na površinsku strukturu jedinice može se vezati masa vrlo sitnih jedinica. Postojeća jedinica tada raste mehanizmom oslojavanja. Razlika u mehanizmima rasta je u tome što je za uspješnu koalescenciju nužan prethodni sudar, a za oslojavanje prisutnost vrlo malih jedinica a time i izraženih privlačnih sila.

Oblik jedinice, njezina veličina, poroznost i tvrdoća te temperatura i uvjeti u procesnoj jedinici uvjetuju na koji način će doći do smanjenja u granulatoru. Ukoliko se jedinica sudarom razdvoji u veće dijelove kažemo da se lomi. Habanje se javlja ukoliko se jedinica sudarom iz njezine površinske strukture odnosno sa rubnih dijelova odnosi određena masa sitnih jedinica. Mehanizam habanja će biti vjerojatniji za jedinice manjih sferičnosti. Sudari malih brzina udara teže k smanjenju habanjem, a one velikih brzina lomu jedinici. S obzirom da habanje rezultira nastajanjem izrazito sitnih jedinica, gotovo svi procesi granuliranja se nastoje voditi u uvjetima održivosti minimalnog habanja.

Tijek ukupnog procesa granuliranja određen je konkurentnošću pojedinih mehanizama. Uvjeti u pojedinim volumnim segmentima procesne jedinice posljedica su sinergističkog utjecaja svih makroskopskih svojstava pri kojima se vodi proces granuliranja. Izborom makroskopskih svojstava utječe se na mikrorazinu procesa, a time i na stupanj doprinosa pojedinog mehanizma u ukupnom procesu granuliranja. Dakle, na fizičku sliku procesa mokrog granuliranja u fluidiziranom sloju, te posljedično i na promatrano svojstvo dobivenog kolektiva jedinica (raspodjelu veličina čestica) utječu brojni faktori, makroskopska svojstva sustava (tablica 2.3.). Energije površina pojedinih faza odnosno energija



međupovršine supstrat-vezivo, jedno od navedenih makroskopskih svojstva ulaznih struja materijala jest dio proučavanja ovog rada.

**Tablica 2.3.** Pregled makroskopskih svojstava koja upravljaju procesom pretvorbe tvari pri granuliranju u fluidiziranom sloju s taljenjem.

PROCESNA SVOJSTVA	SVOJSTVA ULAZNIH STRUJA MATERIJALA
Brzina sredstva za fluidizaciju	<b>Energije površina pojedinih faza odnosno energija međupovršine supstrat-vezivo</b>
Mase sudjelujućih faza	Početna raspodjela veličina čestica, raspodjela veličina pora te oblik čestica
Maseni omjeri sudjelujućih faza	Viskoznost veziva
Temperatura ulaznog zraka	
Vrijeme kontaktiranja	

## 2.5. Definiranje fenomena površina i fenomena adhezije

Višak energije na površini kapljevine ili krutine povezan je s veličinom slobodne površinske energije i čvrstoćom sila koje treba prekinuti (disperzijske, vodikove, metalne i dr.). Molekule na površini, za razliku od molekula u masi, nalaze se u više-energetskom stanju. Razlog toga je to što unutrašnje molekule imaju sve susjedne molekule koje mogu imati dok granične molekule imaju manje susjednih molekula od unutrašnjih, stoga molekula u kontaktu sa susjednom molekulom ima niže energetske stanje od slučaja kada nije u kontaktu sa susjednom molekulom. Energija koju je potrebno dovesti da bi se molekula zadržala na površini, odnosno na jednom određenom intermolekularnom razmaku, odgovara čvrstoći postojećih intermolekularnih veza koje valja prekinuti i naziva se energijom površine.<sup>9</sup> Površinska energija ovisi o međumolekulskim silama i može se podijeliti na disperzijske (nepolarne npr. Van der Waals) i polarne (npr. vodikova veza) komponente. Polarne komponente se dalje mogu podijeliti na elektron akceptorske ili elektron donorske komponente. Polarne molekule imaju različite omjere akceptor/donorskih komponenti i u većini slučajeva jedna komponenta će biti veća od druge. Alkani primjerice zbog postojanja svega disperzijskih sila među lancima ugljikovodika imaju izrazito niske slobodne energije površina ( $\gamma_{\text{parafina}} = 22 \text{ mJ m}^{-2}$ ) i stoga se klasificiraju kao kapljevine niskih slobodnih energija površina. Voda ima znatno veću energiju površine ( $\gamma_{\text{voda}} = 72 \text{ mJ m}^{-2}$ ) zbog prisutnosti

dodatnih sila među molekulama, vodikovih veza. Živa jest kapljevina izrazito visoke slobodne energije površine ( $\gamma_{\text{živa}} = 465 \text{ mJ m}^{-2}$ ) zahvaljujući jakim metalnim vezama.<sup>7</sup> Prema tome veličina energije površine,  $\gamma$  ilustrira prisutnost te jačine veza između molekula. *Fowkes* prvi iznosi pristup aditivnosti komponenta slobodnoj površinskoj energiji i pretpostavlja da se ukupna energija površine ( $\gamma$ ) sastoji od različitih komponenta površinske energije od kojih svaka potječe od međumolekulnih i međuatomskih sila na međupovršini:

$$\gamma = \gamma^d + \gamma^i + \gamma^p + \gamma^h + \gamma^\pi + \gamma^{ad} + \gamma^e \dots \quad (1)$$

gdje je  $\gamma$  slobodna energija površine, indeks  $d$  se odnosi na disperzijske sile,  $i$  na inducirani dipol-dipol,  $p$  na dipol-dipol,  $h$  na vodikovu vezu,  $\pi$  na  $\pi$  vezu,  $ad$  na akceptor-donorske interakcije,  $e$  na elektrostatske sile.

Energija površine i napetost površine opisuju isti fenomen: razliku energetske stanja molekula na površini u odnosu na molekule u masi materijala. U praksi, slobodna energija površina krutina niskih energija i napetost površine upotrebljavaju se kao zamjenjivi termini s istim simbolom  $\gamma$  i ekvivalentnim jedinicama  $\text{N m}^{-1}$  odnosno  $\text{mJ m}^{-2}$ .

Termodinamički gledano napetost površine,  $\gamma$  predstavlja promjenu Gibbsove slobodne energije površine sustava ( $G$ ) sa površinom sustava, uz konstantnu temperaturu i tlak:

$$\gamma = \left( \frac{\partial G}{\partial A} \right)_{T,p} \quad (2)$$

Gibbsova slobodna energija površine,  $G^S$  predstavlja višak slobodne energije dijela sustava koji je u vezi s površinom, odnosno odgovara razlici ukupne slobodne energije površine sustava,  $G$  i slobodne energije sustava u masi,  $G^B$ :

$$G^S = G - G^B \quad (3)$$

Poveznica napetosti površine,  $\gamma$  i energije površine,  $G^S$  dana je dakle njihovim preciznim, termodinamičkim značenjem:

$$\gamma = G^S + A \left( \frac{\partial G^S}{\partial A} \right)_{T,p} \quad (4)$$

Iz navedenog proizlazi da će energija površine  $G^S$  biti jednaka napetosti površine  $\gamma$  ukoliko se  $G^S$  ne mijenja sa porastom površine.<sup>7</sup>

Fenomen adhezije intenzivno se istražuje već duži niz godina. U pokušaju da se objasni fenomen adhezije postavljene su razne teorije, ali nijedna pojedinačna teorija ne daje potpuno i dostatno objašnjenje adhezije. Pojam adhezija dolazi iz latinskog jezika *adhaerere*, što je složenica dviju riječi *ad+haerere* i znači lijepiti se.<sup>7</sup> Adhezija se može opisati kao jakost interakcija na granici faza dvaju različitih tijela, a posljedica je djelovanja sila između atoma ili molekula. Sile privlačenja biti će to jače kada su molekule bliže, a razlika između

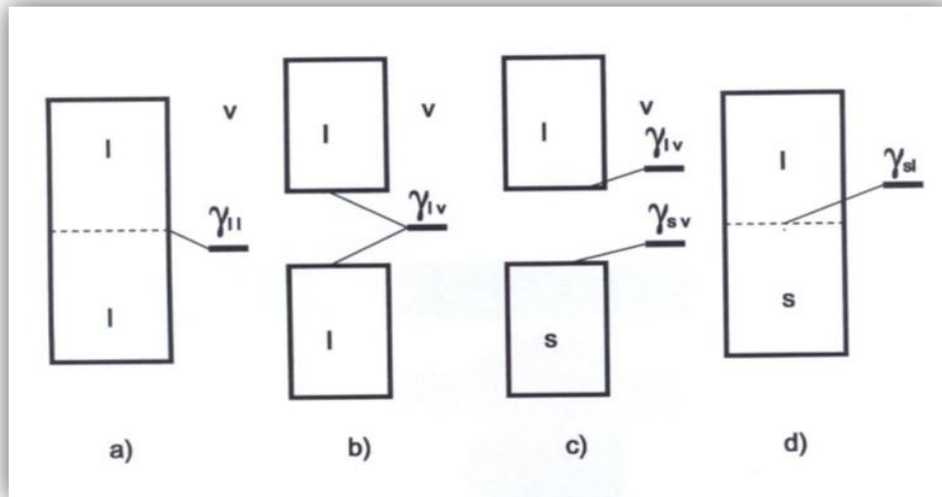
pozitivnog i negativnog naboja veća. Adhezijske sile nastaju kao rezultat molekularnih interakcija primarnih i sekundarnih sila. Najučestalije sile kojima treba pridodati važnost kada je riječ o adheziji su sekundarne van der Waalsove sile, a uključuju polarne sile koje su rezultat orijentacije permanentnih električnih dipola i indukcijskog utjecaja permanentnih dipola na polarizibilne molekule, zatim Debeye indukcijske sile koje nastaju kada se elektronski oblak atoma ili molekule deformira djelovanjem susjednog dipola ili iona i disperzijske (Londonove) sile koje potječu od unutrašnjeg kretanja elektrona i postoje između svih vrsta atoma i molekula. Adheziv jest tvar koja nanosena na određenu površinu faze potiče stvaranje adhezijskog spoja. Usporedi li se teorijsko objašnjenje s ovim radom može se zaključiti da je vezivo adheziv, a adhezijski spoj praktične važnosti jest granula. Adheziju, radi što boljeg objašnjenja, možemo razmatrati sa više razina i to kao fundamentalnu te praktičnu adheziju, iako ih neki autori svrstavaju pod isto.<sup>7</sup>

Fundamentalna adhezija odnosi se na sile između atoma na međupovršini (međupovršinske sile). Stoga se često naziva i "pravom adhezijom". Vrijednosti fundamentalne adhezije mogu se izračunati primjenom odgovarajućeg teoretskog modela ili se mogu dobiti eksperimentalnim mjerenjem. Rad adhezije se smatra osnovnom mjerom fundamentalne adhezije.

Praktična adhezija ne ovisi samo o molekularnim interakcijama već i o uvjetima stvaranja adhezijskog spoja, mehaničkim karakteristikama komponenata, veličini i obliku uzoraka te drugim faktorima. Praktična odnosno eksperimentalna adhezija se određuje destruktivnim testovima i izražava se brojem koji je rezultat smičnog, vlačnog ili nekog sličnog testa. Ovi testovi izražavaju mjeru praktične adhezije određenog slijepljenog spoja i odgovaraju na pitanje o čvrstoći adhezijskog, slijepljenog spoja. Način popuštanja u testu može biti adhezijski (do popuštanja dolazi na međupovršini između dvije faze), kohezijski (do popuštanja dolazi unutar jedne faze) ili popuštanje može biti mješavina oba načina. Ni jedan od spomenutih načina popuštanja ne izražava direktnu mjeru fundamentalne adhezije, ali svi praktični testovi daju brojčane rezultate koji indirektno odražavaju međupovršinske sile, odnosno fundamentalnu adheziju. Dakle, praktična adhezija jest indirektna mjera fundamentalne adhezije. Praktična adhezija za granulu kao adhezijski spoj odnosno proizvod bila bi iskazana numeričkom vrijednosti koja bi bila rezultat eksperimentalnog testa degradacije pojedine granule. Takva brojčana vrijednost svakako bi bila indirektna mjera fundamentalne adhezije.<sup>7</sup>

### 2.5.1. Rad adhezije i kohezije

Rad je potreban kako bi se stvorila nova površina. Rad kohezije može se definirati kao rad potreban za razdvajanje istorodne materije dok se rad adhezije može definirati kao rad potreban za razdvajanje područja dviju različitih faza.<sup>8</sup>



**Slika 2.3.** Stupci kapljavine i krutine pri razdvajanju i spajanju te njihove energije graničnih površina u atmosferi para (zrak), v: a) stupac kapljavine (l); b) razdvojeni stupci kapljavine (l); c) razdvojeni stupac kapljavine (l) i stupac krutine (s); d) spojeni stupci kapljavine i krutine.

Na slici 2.3.a) prikazan je stupac kapljavine, l, gdje je energija međupovršine ( $\gamma_{ll}$ ) označene crtkanom linijom jednaka 0, jer se radi o istorodnom materijalu. Razdvajanjem stupca tekućine po označenoj površini stvorit će se dvije nove granične površine između tekućine i okolnog zraka (slika 2.6.b), a za to će biti potrebna energija koja je jednaka energiji novonastalih graničnih površina. Budući se ovdje radi o razdvajanju istorodne materije govorimo o koheziji pa možemo napisati da je rad kohezije:

$$W_c = 2\gamma_{lv} \quad (5)$$

Dakle, ako za primjer uzmemo vodu bit će potreban rad jednak dvostrukoj površinskoj napetosti vode  $2 \times 72,3 = 144,6 \text{ mN/m}$ .<sup>7</sup>

Kod adhezije se kontakt krutine sa površinom tekućine ostvaruje dodiranjem cijele površine krutine s površinom tekućine, i to obično nazivamo kontakt “lice na lice”. Kao što se vidi iz slike 2.6.c) energija sistema prije kontakta je  $E_{2.6.c} = \gamma_{lv} + \gamma_{sv}$ , gdje je  $\gamma_{sv}$  energija površine krutine u kontaktu s zrakom, a energija sistema nakon kontakta na slici 2.6.d je  $E_{2.6.d} = \gamma_{sl}$ . Rad adhezije jednak je razlici tih dviju energija dakle:

$$W_a = E_{2.6.c} - E_{2.6.d} \quad (6)$$

Dakle rad adhezije prema Dupréu determiniran je jediničnom energijom (energija po jedinici površine) potrebnom za razdvajanje faza kruto-tekuće:

$$W_a = \gamma_{lv} + \gamma_{sv} - \gamma_{sl} \quad (7)$$

gdje je:  $W_a$  termodinamički rad adhezije,  $\gamma_{sv}$  slobodna energija površine krutine u kontaktu sa zrakom,  $\gamma_{lv}$  slobodna energija površine kapljevine u kontaktu sa zrakom te  $\gamma_{sl}$  slobodna energija međupovršine krutina-kapljevina. Navedeni izraz poveznica je dakle termodinamičkog rada adhezije i slobodnih energija površina pojedinih faza.

Rad adhezije ne može se direktno izračunati primjenom Dupréove jednadžbe iz razloga što energije graničnih površina kruto-zrak ( $\gamma_{sv}$ ) i kruto-tekuće ( $\gamma_{sl}$ ) nisu mjerljivi parametri. Stoga se rad adhezije izračunava indirektno mjerenjem kuta kvašenja testnih kapljevine poznatih energija površina na površini ispitivane krutine. Kontaktni kut smatra se indirektnom mjerom rada adhezije odnosno fundamentalne adhezije.

Harkins i Feldman pridaju značaj razlici rada adhezije i rada kohezije i označavaju je ravnotežnim koeficijentom kvašenja,  $S$ :

$$S = W_a - W_c \quad (8)$$

odnosno:

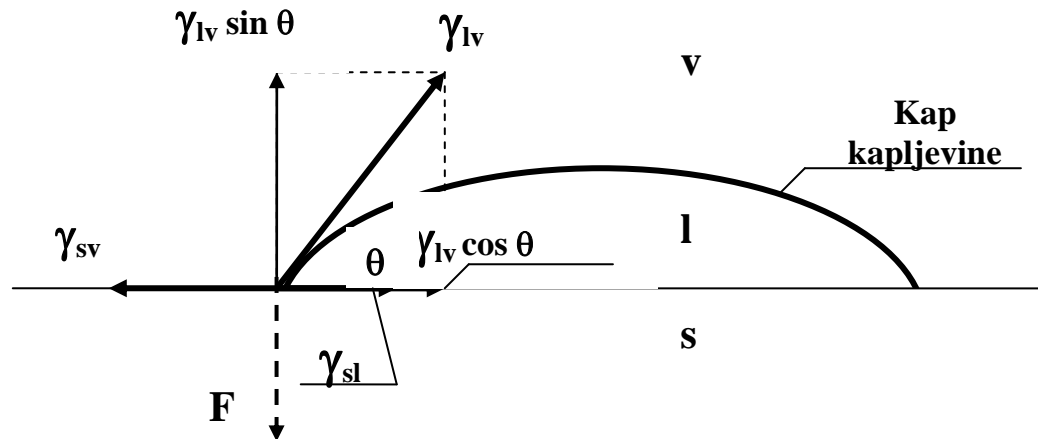
$$S = \gamma_{sv} - \gamma_{lv} - \gamma_{sl} \quad (9)$$

Slobodna energija međupovršine krutina-kapljevina, parametar  $\gamma_{sl}$  jest pokazatelj dobre odnosno loše adhezije. Naime, gledano sa termodinamičkog stajališta što je vrijednost  $\gamma_{sl}$  niža, čvrstoća adhezijskog spoja će biti veća odnosno kažemo egzistira svakako bolja, povoljnija adhezija. Željeno minimiziranje vrijednosti  $\gamma_{sl}$ , koje se nastoji postići približavanjem vrijednosti  $\gamma_{sv}$  i  $\gamma_{lv}$ , logično je (izraz 7) rezultira većom vrijednosti rada adhezije.<sup>7</sup>

## 2.5.2. Kontaktni kut

Kapljevina smještena na supstrat, ovisno o afinitetu prema krutini, pokazati će tendenciju da ostane kao kap s ograničenim područjem kontakta ili će se razliti i pokriti krutu površinu. Svakoj međupovršini krutina-kapljevina, krutina-zrak ili kapljevina-zrak može se pripisati slobodna energija međupovršine ili napetost površine ( $\gamma_{sl}$ ,  $\gamma_{sv}$  odnosno  $\gamma_{lv}$ ). Ako iz točke gdje se sastaju sve tri faze povučemo tangentu sa rubom kapi tada će tangenta s površinom krutine zatvarati kut koji nazivamo kontaktni kut,  $\theta$ . Pri tome će u stanju ravnoteže

suma energija na graničnim površinama krutina-kapljevina ( $\gamma_{sl}$ ), kapljevina-zrak ( $\gamma_{lv}$ ), i krutina-zrak ( $\gamma_{sv}$ ) biti jednaka 0. Kontaktni kut se može opisati kao mjera vlaženja krutine kapljevinom. Normalna komponenta  $\gamma_{lv}\sin\theta$  uravnotežena je s jednakom i suprotnom adhezivnom silom  $F$  uzrokovanom površinskom energijom krutine kao što je prikazano na slici 2.4.



**Slika 2.4.** Kut kvašenja i sile površinskih napetosti između faza: zrak (v), kapljevina (l) i krutina

Međusobni kontakt kapljevine i krutine, odnosno afinitet između dviju faza objašnjava se pojmom vlaženja. Ako je kut kvašenja  $\theta$  manji od  $90^\circ$  smatra se da tekućina dobro kvasi krutinu odnosno ima vrlo dobar afinitet, a ako je kut kvašenja veći od  $90^\circ$  tekućina kvasi loše ili ne kvasi krutinu (posjeduje slabi afinitet). Kapljevine izrazito niskih slobodnih energija površina (pr. alkani) će jako dobro ili potpuno kvasiti površinu supstrata pa će i kut kvašenja biti vrlo malen ili 0. Živa primjerice jest kapljevina izrazito visoke slobodne energije površine ( $\gamma_{Hg} \gg \gamma_s$ ) te će stoga i pokazivati vrlo visoke vrijednosti kontaktnoga kuta odnosno kažemo da se formira kap sa ograničenim područjem kontakta.<sup>7</sup> Ovisnost površinskih napetosti komponenata i ravnotežnog kontaktnog kuta definira se Youngovom jednadžbom:

$$\gamma_{lv} \cos \theta = \gamma_{sv} - \gamma_{sl} \quad (10)$$

Kombinacijom Youngove jednadžbe (izraz 10) i Dupréove jednadžbe (izraz 7) dobivena je poveznica termodinamičkog rada adhezije s kontaktnim kutom odnosno Young-Dupré jednadžba:

$$W_a = \gamma_{lv}(1 + \cos \theta) \quad (11)$$

Pomoću navedena izraza može se izračunati (indirektno) rad adhezije budući su površinska napetost tekućine i kut kvašenja mjerljivi parametri. Mogućnost usporedbe teorijske/fundamentalne i praktične/ eksperimentalne adhezije zahtjeva poznavanje rada adhezije. Uspostavljanje kontakta između dvije faze na nivou molekula nužan je uvjet za ostvarivanje adhezijske veze. Termodinamički pristup adheziji definiran teorijom kontaktnog kuta ima prednost pred ostalim teorijama adhezije, budući ne zahtijeva poznavanje mehanizma na razini molekula, već razmatra ravnotežni proces na međupovršini kruto-tekuće na prethodno opisani način; kapljica se razlijeva po krutoj površini dok se ne uspostavi ravnotežno stanje.<sup>7</sup>

Prema Youngovoj jednadžbi, uz uvjet da je kontaktni kut  $\theta = 0$  i uz pretpostavku da je ravnotežni tlak zanemaren, vrijedi kriterij spontanog kvašenja:

$$\gamma_{sv} \geq \gamma_{sl} + \gamma_{lv} \quad (12)$$

Kada je  $\theta = 0$  tekućina potpuno kvasi i spontano se razlijeva preko površine krutine brzinom koja ovisi o viskoznosti tekućine i hrapavosti površine. Kriterij spontanog kvašenja (izraz 12) održiv je za kapljevine niskih slobodnih energija površina  $\gamma_l < \gamma_s$ . Takve kapljevine, kapljevine koje u potpunosti kvase supstrat su izrazito nepolarni sustavi (pr. alkani). Navedeni kriterij može se izraziti i primjenom ravnotežnog koeficijenta kvašenja,  $S$  (izraz 9):

$$\gamma_{sv} \geq \gamma_{sl} + \gamma_{lv} \quad S \geq 0 \quad (13)$$

Za kapljevine visokih slobodnih energija površina,  $\gamma_l > \gamma_s$  izraz 12 više nije održiv pa kažemo da u tom slučaju vrijedi režim ne-kvašenja. Kontaktni kut kod takvih polarnih sustava jest znatno izraženiji odnosno  $\theta > 0^\circ$ . Tada je  $S$  negativan odnosno:

$$\gamma_{sl} + \gamma_{lv} > \gamma_{sv} \quad (14)$$

Dakle, parafin će u potpunosti kvasiti supstrat odnosno njegov kontaktni kut bit će 0, a živa primjerice će pokazati izrazito veliki kontaktni kut odnosno izrazito mali afinitet prema dotičnom supstratu (izrazito hidrofobna kapljevina). Važno je napomenuti da je za postizanje dobre adhezije spontano kvašenje nužan kriterij, ali ne i dostatan. Naime, postoje slučajevi gdje su uvjeti za spontano kvašenje zadovoljeni, ali je čvrstoća veze izrazito slaba.

Teorija kontaktnih kutova izvedena je na temelju pretpostavke da je površina krutine idealna, kemijski homogena, tvrda i ravna.<sup>7</sup> Također se pretpostavlja da se na međupovršini između krute i kapljevite faze ne događaju kemijske reakcije ili fenomeni adsorpcije koji bi uzrokovali promjene u strukturi površine krutine. Pod ovim uvjetima teorija pretpostavlja postojanje jednog ravnotežnog kontaktnog kuta određene kapljevine na krutini. Odstupanje većine krutih tvari na kojima se mjeri kontaktni kut od idealne krutine uzrokuje pojavu

histereze kontaktnog kuta. Histereza dodirnog kuta pojavljuje se gotov u svim realnim sustavima. Njena pojava pripisuje se kemijskoj i morfološkoj heterogenosti površine, hrapavosti, bubrenju, interdifuziji, promjeni i deformaciji površine, i/ili nečistoćama prisutnim u kapljevini koje mogu reagirati s površinom. Ako je površina hrapava kontaktni kut je veći nego kod glatke površine istog kemijskog sastava.

### 2.5.3. Modeli za procjenu slobodne energije površine

Kao što je već spomenuto, realne površine su heterogene odnosno "nečiste". Na jednoj istoj jedinici mogu biti prisutne i hidrofobne i hidrofilne skupine, razni ioni te ostale adsorbirane jedinice (nečistoće, površinski aktivne tvari). Stoga, u procjeni ukupne energije površine nužno se koriste određene aproksimacije. U prvoj aproksimaciji razmatra se da je ukupna slobodna energija površine određene faze (i odnosno j) sastavljena od disperzijske i polarne komponente:

$$\gamma_i = \gamma_i^d + \gamma_i^p \quad (15)$$

Navedene komponente odražavaju kemijski karakter površine: polarna komponenta ukazuje na prisutnost vodikovih veza te ostalih polarnih interakcija dok disperzijska komponenta upućuje na postojanje van der Waalsovih interakcija.

Kada čvrsta i kapljevita površina dolaze u kontakt, disperzijske i polarne komponente njihovih energija površina ( $\gamma_{sd}$  i  $\gamma_{ld}$  odnosno  $\gamma_{sp}$  i  $\gamma_{lp}$ ) međusobno djeluju na način da reduciraju ukupnu slobodnu energiju međupovršine krutina-kapljevina,  $\gamma_{sl}$ . U kvantitativnom predviđanju takvih interakcija koriste se razni modeli.<sup>8</sup>

Good-Girifalco model pretpostavlja da je slobodna energija međupovršine,  $\gamma_{sl}$ , između dvije faze, geometrijska sredina slobodne energije površine svake faze pojedinačno umanjena za parametar interakcije  $\phi$ :

$$\Phi_{ij} = \frac{\Delta G_{ij}^a}{\sqrt{\Delta G_i^c \Delta G_j^c}} \quad (16)$$

Povezivanjem ove pretpostavke (izraz 16) s Youngovom jednačbom definira se slobodna energija međupovršine krutina-kapljevina,  $\gamma_{sl}$  i slobodnu energiju površine-krutine,  $\gamma_s$  odnosno  $\gamma_l$ :

$$\gamma_{sl} = \gamma_l \left( \frac{(1 + \cos \theta)^2}{4\Phi_{sl}^2} \right) - \gamma_l \cos \theta \quad (17)$$



$$\gamma_s = \gamma_l \frac{(1 + \cos \theta)^2}{4\Phi_{sl}^2} \quad (18)$$

Teorijske pretpostavke i eksperimentalni rezultati potvrdili su da u sustavima u kojima se na međupovršini uspostavljaju samo disperzijske interakcije vrijedi da je  $\phi = 1$ . Teorijski definiran parametar  $\phi$  u ostalim sustavima značajno odstupa od eksperimentalnih vrijednosti.

Owens-Wendtov model je empirijski model koji se zasniva na pretpostavci da je suma doprinosa disperzijske  $\gamma_i^d$  i polarne komponente  $\gamma_i^p$  slobodnih energija danih površina (i), odnosno (j), jednaka slobodnoj površinskoj energiji faze:

$$\gamma_i = \gamma_i^d + \gamma_i^p \quad (19)$$

Prema Owens-Wendtovom modelu slobodna energija međupovršine uključuje i pretpostavku gdje je slobodna energija međupovršine jednaka geometrijskoj sredini slobodnih energija površina dviju faza (i, j) u kontaktu:

$$\gamma_{ij} = \gamma_i + \gamma_j - 2(\gamma_i^d \gamma_j^d)^{1/2} - 2(\gamma_i^p \gamma_j^p)^{1/2} \quad (20)$$

Primijenimo li izraz za interakciju čvrsto-kapljevito dobivamo:

$$\gamma_{sl} = \gamma_s + \gamma_l - 2(\gamma_s^d \gamma_l^d)^{1/2} - 2(\gamma_s^p \gamma_l^p)^{1/2} \quad (21)$$

Uvrštavanjem navedenih uvjeta u Youngovu jednadžbu slijedi:

$$\gamma_{lv}(1 + \cos \theta) = (\gamma_l^d \gamma_s^d)^{1/2} + (\gamma_l^p \gamma_s^p)^{1/2} \quad (22)$$

Sustav dviju jednadžbi definira se mjerenjem kontaktnog kuta dviju tekućina poznatih vrijednosti slobodne površinske energije i njihovim uvrštavanjem u jednadžbe dobiva se rješenje koje određuje vrijednosti disperzijske i polarne komponente za ispitivanu krutinu. Ovaj model se primjenjuje za određivanje slobodne površinske energije sustava visokih energija.

Wuov model se koristi za određivanje slobodne površinske energije sustava niskih energija, a predlaže nešto drugačiju aproksimaciju. Uz aditivnost komponenata uključuje i pretpostavku da je slobodna energija međupovršine jednaka harmonijskoj sredini slobodnih energija površina pojedinih faza u kontaktu, što ga razlikuje od prethodnih modela koji se temelje na geometrijskoj sredini:

$$\gamma_{sl} = \gamma_s + \gamma_l - \frac{4\gamma_s^d \gamma_l^d}{\gamma_s^d + \gamma_l^d} - \frac{4\gamma_s^p \gamma_l^p}{\gamma_s^p + \gamma_l^p} \quad (23)$$

Kiselo-bazna teorija predložena od Fowkesa, daje definiciju slobodne površinske energije prema jednadžbi:

$$\gamma_i = \gamma_i^{LW} + \gamma_i^{ab} \quad (24)$$

gdje je :

$\gamma^{LW}$  – Lifshitz – van der Waalsov parametar slobodne površinske energije ( $\cong \gamma^d$ )

$\gamma^{ab}$  – kiselo – bazni doprinos slobodnoj površinskoj energiji.

Prema Lewisu tvari u kontaktu mogu imati sposobnost da budu elektron par donori ili/i elektron par akceptori. Na tim pretpostavkama se razvila kiselo – bazna teorija.

Dakle, prema Lewisovim pretpostavkama definirane su komponente slobodne površinske energije tvari:

$\gamma^{LW}$  – Lifshitz – van der Waalsov parametar slobodne površinske energije

$\gamma^+$  – kiselinski parametar slobodne površinske energije

$\gamma^-$  – bazni parametar slobodne površinske energije

Doprinosi Lifshitzovog parametra međupovršine i kiselo – baznog karaktera tvari interakcijama na međupovršini definirani su korištenjem gore navedenih parametara.

$$\gamma_{ij} = \gamma_{ij}^{LW} + \gamma_{ij}^{ab} \quad (25)$$

$$\gamma_{ij}^{LW} = \gamma_i^{LW} + \gamma_j^{LW} - 2\sqrt{\gamma_i^{LW}\gamma_j^{LW}} = \left(\sqrt{\gamma_i^{LW}} - \sqrt{\gamma_j^{LW}}\right)^2 \quad (26)$$

$$\gamma_{ij}^{ab} = 2\left(\sqrt{\gamma_i^+} - \sqrt{\gamma_j^+}\right)\left(\sqrt{\gamma_i^-} - \sqrt{\gamma_j^-}\right) \quad (27)$$

Kombiniranjem jednadžbi kiselo-bazne teorije s Youngovom jednadžbom definiran je model kiselo-bazne teorije:

$$\gamma_l(1 + \cos \theta) = 2\left(\sqrt{\gamma_s^{LW}\gamma_l^{LW}} + \sqrt{\gamma_s^+\gamma_l^-} + \sqrt{\gamma_s^-\gamma_l^+}\right) \quad (28)$$

Na temelju proizvoljne relacije za vodu koja je odabrana kao referentna testna tekućina određeni su kiselo – bazni parametri testnih tekućina. Kiselo–bazni parametri definirani su na temelju vrijednosti  $\gamma_v = 72,8 \text{ mJ m}^{-2}$  i  $\gamma_v^{LW} = 21,8 \text{ mJ m}^{-2}$  za vodu:

$$\gamma_v^+ = \gamma_v^- = 25,5 \text{ mJ m}^{-2} \quad (29)$$

Određivanje komponentata slobodne površinske energije ispitivane tvari  $\gamma^{\text{LW}}$ ,  $\gamma^+$ ,  $\gamma^-$  omogućava eksperimentalno definiran sustav tri jednadžbe (28) s tri nepoznanice gdje svaka vrijedi za jednu testnu kapljevinu. Ukoliko je materijal monofunkcionalan ( $\gamma^+ = 0$  ili  $\gamma^- = 0$ ) ili je inertan ( $\gamma^+ = \gamma^- = 0$ ) kiselo – bazna komponenta površinske energije biti će nula.<sup>7</sup>

U ovom radu korišteni su isključivo Owens-Wendtov model te Wuov model za procjenu pripadajućih slobodnih energija površina.

### **3. METODIKA**

#### **3.1. Ispitivani sustav – ulazne i izlazne procesne struje pri granuliranju taljenjem**

U okviru ovog rada, korišteni su rezultati prethodno odrađenog granuliranja u fluidiziranom sloju s taljenjem, u svrhu daljnjeg razmatranja i karakterizacije istog procesa, ali na mikrorazini procesa.

Ulazne struje materijala u procesu granuliranja u fluidiziranom sloju s taljenjem su: zrak (sredstvo za fluidizaciju) i razmatrani disperzni sustav. Disperzni sustav čine disperzna faza, partikulski sustav koji se nastoji okrupniti i kontinuirana faza, vezivo. U prvom slučaju kao disperzna faza korištena je mikrokristalna celuloza Avicel® PH 101 (FMC Corporation, Philadelphia, SAD) dok je u drugom sustavu korištena laktoza monohidrat (Lachner s.r.o., Neratovice, Republika Češka). Polietilen glikol (PEG) 4000 (Acros Organics, New Jersey, SAD), primijenjen kao kontinuirana faza, zaprimljen je u obliku pločica te ga je prije izvođenja procesa granuliranja bilo potrebno usitniti u kugličnom mlinu. U daljnjim ispitivanjima korištena je ona granulacija polietilen glikola koja se pokazala najboljom, odnosno ona koja je rezultirala najboljim granulatom (veličinski interval 180-355 µm).

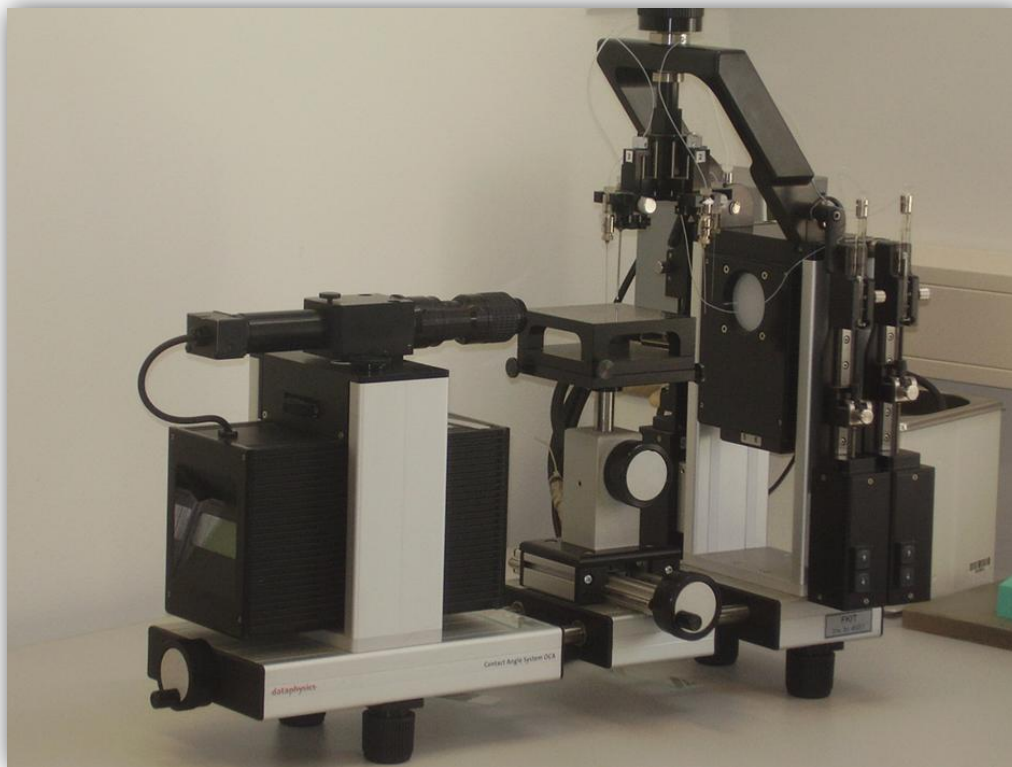
Izlazna struja materijala u procesu granuliranja u fluidiziranom sloju s taljenjem je kolektiv jedinki u čijoj populaciji su prisutne neokrupnjene jedinice (inicijalni prašak) i svojom većom zastupljenošću granule. Granula je kompleksna matrica čvrste faze, kapljevite faze (veziva) te plinske faze (zadržani zrak).<sup>5,6</sup>

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

Granuliranje mikrokristalne celuloze i laktoze monohidrata provedeno je u procesnoj jedinici laboratorijskog mjerila, granulatoru s fluidiziranim slojem. Sam procesni prostor je konusnog oblika s malim staklenim dijelom za praćenje fluidizacije. U gornjem djelu konusa nalazi se filter koji onemogućava odlazak jedinki van procesnog prostora u struji zraka dok se donji dio sastoji od raspodjelne rešetke koja zadržava sloj čvrstog i omogućuje ulaz zraka koji se upuhuje preko kompresora.

### 3.3. Mjerenje kontaktnog kuta te procjena parametara međupovršine prašak-vezivo

U karakterizaciji svojstava površine granule kao adhezijskog spoja korištena je eksperimentalna tehnika određivanja kontaktnog kuta goniometrom prikazanim na slici 3.1.



**Slika 3.1.** Fotografija uređaja za određivanje kontaktnog kuta, goniometar OCA 20 (DataPhysics Instruments GmbH, Filderstadt, Savezna Republika Njemačka).

Budući mikrokrystalna celuloza i laktoza monohidrat u svojoj praškastoj formi nisu prikladni za mjerenja goniometrom, prethodno ih je bilo potrebno tabletirati. Mjerenja kontaktnog kuta provedena su na uzorcima tableta laktoze monohidrata, mikrokrystalne celuloze te polietilen glikola. Pri mjerenjima su korištene testne kapljevine poznatih vrijednosti slobodne površinske energije: voda, dijodometan i glicerol. U ovome radu, kontaktni kut mjeren je metodom položene kapi, odnosno *sessile drop* metodom. Kap se stavlja na kompaktnu površinu, te se naknadno rasprostire ovisno o njezinom afinitetu (izraženoj hidrofilnosti/hidrofobnosti) prema dotičnoj površini. Kontaktni kut, koji jest pokazatelj afiniteta prijanjanja tih dviju faza, odredio se rješavanjem Laplace-Youngove jednadžbe. Glavni nedostatak ove tehnike jesu znatne poteškoće u dobivanju reproducibilnih podataka. Rezultati su ekstremno senzitivni o načinu na koji je pripremljena promatrana površina te o poroznosti kompaktne površine. Metoda viseće kapi, odnosno *pendant drop*

metoda predstavlja standardnu metodu mjerenja površinske i međupovršinske napetosti. Kapljica testne kapljevine formira se na donjem kraju igle za doziranje. Oblik kapljice rezultat su dviju sila. Sila gravitacije izdužuje kapljicu, a napetost površine nastoji držati kapljicu u sfernom obliku kako bi se minimizirala površina. Karakteristično za ravnotežno stanje jest zakrivljenost oblika kapi. Ta ravnotežna sila je matematički točno definirana Young-Laplaceovom jednačinom. Tako se iz oblika kapi može proračunati površinska i međupovršinska napetost. Metodom viseće kapi pokušala se izmjeriti površinska napetost polietilen glikola, ali zbog njegove izrazito velike viskoznosti te nemogućnosti zadržavanja u tekućem stanju jer na sobnoj temperaturi odmah prelazi u krutinu, ovaj eksperiment nije uspio.

Mjerenja su provedena na sljedeći način: uzorak je postavljen na radni stol uređaja, s definiranim osvjetljenjem i fokusom kamere. Računalno vođeno doziranje kapi omogućilo je točno definiranje volumena kapi protjerane kroz iglu. Po 3-5 kapi volumena 1  $\mu\text{l}$ , svake testne kapljevine, kapnuto je na svaki uzorak, s pomakom po x osi za svaku kap. Kap je ostala visjeti u zraku iznad uzorka dok radni stolić s uzorkom nije bio ručno dignut tako da kap dođe u kontakt s uzorkom. Čitav postupak je sniman, što je kasnije omogućilo mjerenje kontaktnog kuta u točno određenom trenutku nakon doticaja s površinom uzorka, što je od velike važnosti, budući da se kontaktni kut mijenja u određenom vremenu. Za pojedinu testnu kapljevinu dobivena je srednja vrijednost kontaktnog kuta. U Owens-Wendtov te Wuov model uvrštene su srednje vrijednosti kontaktnih kutova za izračunavanje slobodne energije površine. Metode računanja su integrirane u program *SCA 21* na računalu. Za računanje prema Owens-Wendtu koriste se literaturni podatci prema Strömu za dijodometan i vodu te podaci prema Van Ossu za glicerol. Na isti način se provodi računanje prema Wuu. Navedene metode zahtijevaju korištenje barem dvije testne tekućine s poznatim napetostima površine i njihovim disperzijskim i polarnim komponentama. Proračunate vrijednosti slobodne površinske energije mikrokristalne celuloze, laktoze monohidrata i polietilen glikola korištene su za proračun parametara adhezije dva adhezijska spoja (MCC/PEG i L/PEG): termodinamičkog rada adhezije  $W_{s/l}$ , slobodne energije međupovršine  $\gamma_{s/l}$  i koeficijenta razlijevanja,  $S$ .

#### 4. REZULTATI

**Tablica 4.1.** Vrijednosti površinskih napetosti korištenih testnih kapljevina te njenih komponenata

TESTNA KAPLJEVINA	$\gamma_1$ (mN m <sup>-1</sup> )	$\gamma_1^d$ (mN m <sup>-1</sup> )	$\gamma_1^p$ (mN m <sup>-1</sup> )
<b>VODA</b> ( <i>Ström</i> )	72,80	21,80	51,00
<b>GLICEROL</b> ( <i>Van oss</i> )	64,00	34,00	30,00
<b>DIJODOMETAN</b> ( <i>Ström</i> )	50,80	50,80	0,00

**Tablica 4.2.** Određeni kontaktni kutovi te slobodne energije površine procijenjene Owens-Wendtovim modelom

UZORAK	KONTAKTNI KUT (°)			ENERGIJA POVRŠINE (mN m <sup>-1</sup> )		
	VODA	GLICEROL	DIJODOMETAN	$\gamma$	$\gamma^d$	$\gamma^p$
<b>POLIETILEN GLIKOL</b>	24,5 ± 3,0	33,5 ± 2,1	21,7 ± 0,4	58,81	47,27	11,54
<b>MIKROKRISTALNA CELULOZA</b>	38,7 ± 2,0	30,4 ± 1,3	32,2 ± 1,2	58,30	43,28	15,02
<b>LAKTOZA MONOHIDRAT</b>	-	23,2 ± 3,1	26,2 ± 1,4	61,84	45,72	16,12

**Tablica 4.3.** Izračunati parametri adhezije (Owens-Wendtov model)

UZORAK	PARAMETRI ADHEZIJE ( $\text{mN m}^{-1}$ )		
	$\gamma_{\text{MCC/PEG}}$	$W_{\text{MCC/PEG}}$	$S$
MCC/PEG	0,32	116,79	-0,83
	$\gamma_{\text{L/PEG}}$	$W_{\text{L/PEG}}$	$S$
L/PEG	0,39	120,26	2,64

**Tablica 4.4.** Izračunati rad kohezije

UZORAK	$W_c$ ( $\text{mN m}^{-1}$ )
POLIETILEN GLIKOL	117,62
MIKROKRISTALNA CELULOZA	116,60
LAKTOZA MONOHIDRAT	123,68

**Tablica 4.5.** Određeni kontakti kutovi te slobodne energije površine procijenjene Wuovim modelom

UZORAK	KONTAKTNI KUT ( $^\circ$ )			ENERGIJA POVRŠINE ( $\text{mN m}^{-1}$ )		
	VODA	GLICEROL	DIJODOMETAN	$\gamma$	$\gamma^d$	$\gamma^p$
POLIETILEN GLIKOL	$24,5 \pm 3,0$	$33,5 \pm 2,1$	$21,7 \pm 0,4$	61,37	47,33	14,04
MIKROKRISTALNA CELULOZA	$38,7 \pm 2,0$	$30,4 \pm 1,3$	$32,2 \pm 1,2$	60,17	43,53	16,64
LAKTOZA MONOHIDRAT	-	$23,2 \pm 3,1$	$26,2 \pm 1,4$	63,68	45,84	17,84



**Tablica 4.6.** Izračunati parametri adhezije (Wuov model)

UZORAK	PARAMETRI ADHEZIJE (mN m <sup>-1</sup> )		
	$\gamma_{\text{MCC/PEG}}$	$W_{\text{MCC/PEG}}$	$S$
MCC/PEG	0,38	121,16	-1,58
	$\gamma_{\text{L/PEG}}$	$W_{\text{L/PEG}}$	$S$
L/PEG	0,48	124,57	1,83

**Tablica 4.7.** Izračunati rad kohezije

UZORAK	$W_c$ (mN m <sup>-1</sup> )
POLIETILEN GLIKOL	122,74
MIKROKRISTALNA CELULOZA	120,34
LAKTOZA MONOHIDRAT	127,36

## 5. RASPRAVA

Ovo istraživanje proizlazi iz prethodnih istraživanja fenomena granuliranja. Eksperimentima sadržanim prijašnjim istraživanjem nastojala se provesti uspješna fizička pretvorba pomoćne tvari farmaceutske industrije, mikrokristalne celuloze u formulaciju koja bi bila pogodnija za proizvodnju tablete kao konačnog dozirnog oblika za oralnu primjenu. Mikrokristalna celuloza nastojala se okrupniti u stohastičkom okruženju fluidiziranog sloja taljenjem uz primjenu polietilen glikola kao veziva.

U širokom rasponu procesnih uvjeta granuliranja u fluidiziranom sloju taljenjem nije ostvaren primjetan i održiv rast jedinki mikrokristalne celuloze primjenom polietilen glikola kao veziva. Odnosno, u testiranom rasponu makroskopskih svojstava nije ostvareno uspješno granuliranje, a izlazni procesni tok je zapravo bio inicijalna praškasta tvar u kojem se nazirala pokoja preokrupnjena matrica čvrstoga.

Druga tvar koja također osigurava dostatnu voluminoznost mnogih formulacija tableta, laktoza monohidrat uspješno je granulirana primjenom istog veziva i za iste procesne uvjete dobiven je sustav okrupljenih jedinki izvrsnih primjenskih svojstava. Time, primijećena je izrazita različitost odziva procesa na razini procesnog prostora (na makrorazini procesa) u uvjetima identičnih procesnih svojstava i istog veziva.

Premisa ovoga rada je da u slučaju granuliranja mikrokristalne celuloze izostaje povoljan razvoj događaja na mikrorazini procesa, a time posljedično i na mezorazini te makrorazini procesa. Pretpostavka je da je mikrorazina procesa granuliranja laktoze monohidrata u uvjetima istog dinamičkog okruženja i veziva znatno povoljnija te stoga i rezultira dobrim odzivom procesa na makrorazini sustava odnosno uspješnim ukupnim efektom okrupnjavanja (net enlargement effect) te granulatom izvrsnih primjenskih svojstava.

Svako uspješno granuliranje započinje dobrim vlaženjem odnosno prisutnošću dobrih interakcija između jedinki praškaste tvari i kapljevitoz veziva. Dobro vlaženje, odnosno prisutnost dobrih interakcija prašak-vezivo na mikrorazini fenomena jest nužan preduvjet za uspješno granuliranje. U odsustvu dobrog vlaženja izostaje i dobro granuliranje.

Stoga, ovim istraživanjem nastojala se sagledati mikrorazina granuliranja mikrokristalne celuloze i laktoze monohidrata u prisutnosti kapljevitoz polietilen glikola sa stajališta ostvarenih interakcija na međupovršinama prašak-vezivo. Pri kvantitativnom predviđanju sadržanih interakcija korišteni su dvoparametarski modeli, Owens-Wendtov i Wuov model. Primjenom tih modela nastojale su se procijeniti energije međupovršina od značaja te pripadajuće vrijednosti termodinamičkog rada adhezije i koeficijenta kvašenja.

Energije površina pojedinih faza odnosno energija međupovršine suptrat-vezivo, svojstvo je ulaznih struja materijala koje je sagledano u ovome radu. Makroskopska svojstva znatno utječu na fizičku sliku procesa mokrog granuliranja u fluidiziranom sloju te posljedično i na svojstva dobivenih kolektiva jedinki. Razmatranjem dva adhezijska spoja odnosno dvije međupovršine bilo je nužno detektirati termodinamičke pokazatelje kako bi se potvrdilo koji proučavani sustav je kompatibilniji.

U karakterizaciji svojstava površine granule kao adhezijskog spoja korištena je eksperimentalna tehnika određivanja kontaktnog kuta goniometrom. Mjerenja kontaktnog kuta provedena su na uzorcima mikrokristalne celuloze, laktoze monohidrata te polietilen glikola s testnim kapljevina poznatih vrijednosti površinski napetosti. Kao testne kapljevine korištene su voda, dijodometan i glicerol. Budući da se za laktozu nije mogao odrediti kontaktni kut primjenom vode kao testne kapljevine jer je zbog izrazito velike polarnosti laktoze, kao i vode, došlo do razlijevanja, tj. otapanja kapljice vode, podatci dobiveni za mikrokristalnu celulozu i polietilen glikol nisu bili korišteni prilikom procjene slobodne energije površine matematičkim modelima. Prema literaturnim podacima, kombinacija glicerola i dijodometana, kao testnih kapljevina prilikom mjerenja kontaktnog kuta, vrlo je pogodna zbog polarnosti glicerola odnosno nepolarnosti dijodometana.<sup>5,7</sup> Vrijednosti izmjerenih kontaktnih kutova prikazane su u tablici 4.2.

Upotrebom navedenih testnih kapljevina procijenjena je slobodna energija površine te su izračunati parametri adhezije. Vrijednosti površinskih napetosti te njenih komponenta koje su se koristile za izračun slobodne energije površine uzoraka prikazane su u tablici 4.1. Primjenom Owens-Wendtovog modela geometrijske sredine te Wuovog modela harmonijske sredine omogućena je procjena slobodnih energija površina pojedinih faza. Procijenjene vrijednosti slobodne površinske energije uzoraka korištene su u nastavku za proračun parametara adhezije: termodinamičkog rada adhezije, slobodne energije međupovršine te ravnotežnog koeficijenta kvašenja.

Parametri adhezije parova mikrokristalna celuloza/polietilen glikol i laktoza monohidrat/polietilen glikol prikazani u tablicama 4.3. i 4.6. ukazuju na značajne razlike međupovršinskih interakcija. Niska vrijednost međupovršinske energije ukazuje na prisutnost značajnih interakcija između pojedinih faza. Međutim, negativan koeficijent kvašenja,  $-0,83 \text{ mN m}^{-1}$  (Owens-Wendtov model) odnosno  $-1,58 \text{ mN m}^{-1}$  (Wuov model), sustava MCC/PEG jasno ukazuje na mehanizam odvajanja (dewetting), tj. na slabe interakcije između faza.<sup>5</sup> U slučaju negativnog koeficijenta kvašenja, vezivo ne stvara površinski film oko jedinki supstrata što uzrokuje nastanak otvorenijih i poroznijih struktura granulata.<sup>5</sup>

Tekstura i poroznost granula, a time i njihova trošnost (rahlost), ne ovise samo o ravnotežnom koeficijentu kvašenja. Na trošnost granula utječe i rad adhezije kao i rad kohezije. Općenito, za vezivo koje se širi preko površine supstrata, rad kohezije veziva mora biti manji od rada kohezije supstrata.<sup>5</sup> U tom slučaju trošnost (rahlost) granula ovisi o radu adhezije i radu kohezije veziva.<sup>5,9,10,11</sup> Gledajući tablicu 4.4. i 4.7. može se uočiti da je rad kohezije polietilen glikola, tj. veziva veći od rada kohezije mikrokristalne celuloze, tj. supstrata što nam ukazuje da se u tom slučaju vezivo neće širiti preko površine supstrata. Osim toga, niži rad adhezije,  $116,79 \text{ mN m}^{-1}$  (Owens-Wendtov model) odnosno  $121,16 \text{ mN m}^{-1}$  (Wuov model), za sustav MCC/PEG, od rada kohezije veziva,  $117,62 \text{ mN m}^{-1}$  (Owens-Wendtov model) odnosno  $122,74 \text{ mN m}^{-1}$  (Wuov model), ne pogoduje širenju veziva preko površine supstrata. Dobivene vrijednosti ukazuju na slabe interakcije između mikrokristalne celuloze i polietilen glikola te mogućnosti odvajanja faza (*dewetting*) tj. nemogućnosti granuliranja ovog para.

U razmatranju drugog adhezijskog para, L/PEG uočene su značajne razlike. Niska vrijednost međupovršinske energije,  $0,39 \text{ mN m}^{-1}$  (Owens-Wendtov model) odnosno  $0,48$  (Wuov model), ukazuje na prisutnost značajnih interakcija između pojedinih faza. Pozitivna vrijednost koeficijenta kvašenja (tablica 4.3. i 4.6.) ukazuje da će se širenje veziva dogoditi spontano. Vezivo će se širiti i tvoriti film preko praškaste površine te će se formirati tekući mostovi između jedinki u kontaktu tvoreći čvrste granule. Što je veći koeficijent kvašenja to će biti manja poroznost granula.<sup>8</sup> Osim toga, rezultati pokazuju da je rad kohezije veziva niži od rada kohezije supstrata što pogoduje širenju veziva preko površine supstrata (tablica 4.4. i 4.7.). Rad adhezije između veziva i supstrata,  $120,26 \text{ mN m}^{-1}$  (Owens-Wendtov model) odnosno  $124,57 \text{ mN m}^{-1}$  (Wuov model), je u slučaju L/PEG veći od rada kohezije veziva,  $117,62 \text{ mN m}^{-1}$  (Owens-Wendtov model) odnosno  $122,74 \text{ mN m}^{-1}$  (Wuov model), što također pogoduje širenju veziva preko površine supstrata. Parametri adhezije ukazuju na mogućnost uspostavljanja značajnih interakcija između laktoze i polietilen glikola pa se može očekivati da će se ovaj par moći jednostavno granulirati.

Parametrima međupovršina mikrokristalna celuloza/polietilen glikol i laktoza monohidrat/polietilen glikol kao kvantitativnim pokazateljima mikrorazine procesa te sadržanog mehanizma vlaženja s termodinamičkog stajališta objašnjena je takva izričita različitost u uspješnosti procesa granuliranja. Zaključno, ovim pristupom korelirano je svojstvo sustava na makrorazini procesa (loš odnosno dobar odziv procesa na razini procesnog prostora) s pokazateljima mikrorazine procesa (parametrima međupovršine prašak-vezivo).

## 6. ZAKLJUČAK

Prijašnjim istraživanjem fenomena granuliranja uočeno je da mikrokristalna celuloza nije pogodna za granuliranje u fluidiziranom sloju s taljenjem uz prisutnost kapljevito polietilen glikola. U uvjetima istih procesnih svojstava i prisutnosti istog veziva ostvareno je uspješno granuliranje laktoze monohidrata.

Ovim istraživanjem sagledana je mikrorazina granuliranja obje tvari u prisutnosti kapljevito veziva sa stajališta ostvarenih interakcija na međupovršinama prašak-vezivo. Mjerenjem kontaktnih kutova testnih kapljevina na površinama sadržanih faza te primjenom dvoparametarskih modela omogućeno je kvantitativno predviđanje sadržanih interakcija.

Parametri adhezije ukazuju na slabe interakcije između mikrokristalne celuloze i polietilen glikola te na prisutnost mehanizma odvajanja faza i posljedično na nemogućnost granuliranja ovog sustava. Dodatno, parametri međupovršine upućuju na mogućnost uspostave značajnih interakcija između laktoze monohidrata i polietilen glikola.

Primijenjenim pristupom korelirano je svojstvo sustava na makrorazini procesa (loš odnosno dobar odziv procesa na razini procesnog prostora) s kvantitativnim pokazateljima mikrorazine procesa (parametrima međupovršine prašak-vezivo).

## 7. LITERATURA

1. M.D. Tousey, The granulation process 101, Basic technologies for tablet making, Pharm. Techn. (2002) 8-13
2. I. Mašić, I. Ilić, R. Dreu, S. Ibrić, J. Parojčić, S. Srčić, Melt granulation in fluidized bed: a comparative study of spray-on versus in situ procedure, Drug Dev. Ind. Pharm. 40 (2014) 23-32
3. N. Passerini, G. Calogerà, B. Albertini, L. Rodriguez, Melt granulation of pharmaceutical powders: A comparison of high-shear mixer and fluidised bed processes, Int. J. Pharm. 391 (2010) 177–186
4. M. Kidokoro, Y. Haramiishi, S. Sagasaki, T. Shimizu, Y. Yamamoto, Application of fluidized hot-melt granulation (FHMG) for the preparation of Granules for tableting; Properties of granules and tablets prepared by FHMG, Drug Dev. Ind. Pharm. 28 (2002) 67-76
5. S.M. Iveson, J.D. Litster, K. Hapgood, B.J. Ennis, Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation process: a review, Powder Technol. 117 (2001) 3-39
6. K. Žižek, 2010. Komparativna istraživanja granulacijskog procesa, Doktorska disertacija, Zagreb, Hrvatska.
7. K. Žižek, 2010. SeminarSKI rad za kolegij: Inženjerstvo graničnih površina, Zagreb
8. J. Litster, B. Ennis, The science and engineering of granulation processes, Kluwer Academic Publishers, AH Dordrecht, The Netherlands, 2004.
9. O. Planinšek, R. Pišek, A. Trojak, S. Srčić, The utilization of surface free-energy parameters for the selection of a suitable binder in fluidized bed granulation, Int. J. Pharm. 207 (2000) 77-88
10. L. Zajic, G. Buckton, The use of surface energy values to predict optimum binder selection for granulations, Int. J. Pharm. 59 (1990) 155-164
11. The dispersive component of the surface free energy of powders assessed using inverse gas chromatography and contact angle measurements, Int. J. Pharm. 221 (2001) 211-217

## 8. SIMBOLI

$A$	- površina sustava ( $m^2$ )
$G$	- Gibbsova slobodna energija (J)
$G^S$	- Gibbsova slobodna energija površine (J)
$G^B$	- Gibbsova slobodna energije sustava u masi (J)
$S$	- koeficijent kvašenja ( $N\ m^{-1}$ )
$W_a$	- termodinamički rad adhezije ( $N\ m^{-1}$ )
$W_c$	- termodinamički rad kohezije ( $N\ m^{-1}$ )
$\gamma$	- slobodna energija površine pojedine faze ( $N\ m^{-1}$ )
$\gamma^-$	- bazni parametar slobodne energije površine ( $N\ m^{-1}$ )
$\gamma^+$	- kiselinski parametar slobodne energije površine ( $N\ m^{-1}$ )
$\gamma^{ab}$	- kiselo-bazni doprinos slobodnoj energiji površine ( $N\ m^{-1}$ )
$\gamma_i^d$	- disperzna komponenta slobodne energije površine ( $N\ m^{-1}$ )
$\gamma_i^p$	- polarna komponenta slobodne energije površine ( $N\ m^{-1}$ )
$\gamma_l$	- slobodna energija površine kapljevine ( $N\ m^{-1}$ )
$\gamma_{lv}$	- energija međupovršine kapljevina-para ( $N\ m^{-1}$ )
$\gamma^{LW}$	- Lifshitz - van der Waalsov parametar slobodne energije površine ( $N\ m^{-1}$ )
$\gamma_s$	- slobodna energija površine krutine ( $N\ m^{-1}$ )
$\gamma_{sl}$	- energija međupovršine krutina-kapljevina ( $N\ m^{-1}$ )
$\gamma_{sv}$	- energija međupovršine krutina-para ( $N\ m^{-1}$ )
$\theta$	- kontaktni kut ( $^\circ$ )
$\phi$	- parametar interakcije

## ŽIVOTOPIS

Ime i prezime	Ivona Košić
Rođena	25. kolovoza 1994. Sisak, Republika Hrvatska
Narodnost	Hrvatica
Obrazovanje	2009.-2013. Srednja škola Tina Ujevića, Kutina 2013.-2016. Sveučilišni preddiplomski studij Primijenjena kemija Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu
Jezici	Engleski
Osobne vještine	strpljenje, ambicioznost, odgovornost, marljivost, samostalnost i predanost radu, timski i samostalni rad, komunikativnost i socijalne vještine