

# Priprema mješavine za tabletiranje granuliranjem u fluidiziranom sloju raspršivanjem taline

---

Petrić, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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:149:575505>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-28**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

**Iva Petrić**

**PRIPREMA MJEŠAVINE ZA TABLETIRANJE  
GRANULIRANJEM U FLUIDIZIRANOM SLOJU  
RASPRŠIVANJEM TALINE**

DIPLOMSKI RAD

Voditelj rada: Doc. dr. sc. Krunoslav Žižek

Članovi ispitnog povjerenstva: Doc. dr. sc. Krunoslav Žižek  
Doc. dr. sc. Domagoj Vrsaljko  
Doc. dr. sc. Igor Dejanović

Zagreb, srpanj 2017.

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

## SAŽETAK

Ovim istraživanjem sagledano je granuliranje u fluidiziranom sloju s raspršivanjem taline veziva kao moguća procesna tehnologija za pripremu mješavine azitromicin dihidrata i laktoze monohidrata pogodne za izradu tableta dobrih primjenskih svojstava. Dodatni ulazni procesni tokovi su zrak i vezivo, talina polietilen glikola čiji je kolektiv kapljica dodavan gornjim i donjem raspršivanjem.

Studij fenomena granuliranja u laboratorijskom mjerilu usmjeren je k pronalaženju uvjeta provedbe procesa, geometrije raspršivanja i svojstava ulaznih procesnih tokova koji će sinergističkim djelovanjem upravljati mikro- i mezorazinskim događajima na povoljan i željeni način te time rezultirati kolektivom postojanih okrupnjenih jedinki, granula laktoze monohidrata u čiju je matricu ugrađena djelatna tvar, azitromicin dihidrat.

Za obje geometrije raspršivanja provedeno je uspješno granuliranje. Dobiveni su kolektivi većih veličina čestica te izvrsne tecivosti. Spektrofotometrijskom metodom dokazana je uspješna ugradnja djelatne tvari u granule. Granuliranje u fluidiziranom sloju s gornjim raspršivanjem rezultira kolektivom granula ujednačenijih sadržaja djelatne tvari odnosno boljom raspodjelom sadržaja djelatne tvari.

Ključne riječi:

granuliranje u fluidiziranom sloju, gornje i donje raspršivanje, laktoza monohidrat, azitromicin dihidrat, polietilen glikol, raspodjela veličina čestica, raspodjela sadržaja djelatne tvari

## **PREPARATION OF TABLETING MIXTURE BY FLUIDIZED BED MELT GRANULATION USING SPRAY-ON METHOD**

With this study, fluidized bed granulation with spraying the binder melt is scrutinized as a possible process technology for preparation of the mix of azithromycin dihydrate and lactose monohydrate suitable for the production of tablets with good end-use properties. Additional inlet process streams are air and the binder, melt of polyethylene glycol whose droplet population is added using top and bottom spraying.

Study of the granulation phenomenon in a lab-scale is focused towards detection of process conditions, spraying geometry and formulation properties that will synergically drive micro- and meso-scale events in a favourable and desired way and therewith result in a collective of stable enlarged entities, lactose monohydrate granule matrices in which the active substance, azithromycin dihydrate, is incorporated.

Successful granulation is carried out for both spraying geometries. Collectives of higher particle sizes and excellent flowability are derived. Efficient embedding of active substance in granules is established using the spectrophotometric method. Fluidized bed granulation using top spray results in a collective of granules with a more uniform drug content in fact with a better distribution of active ingredient content.

Keywords:

fluidized bed granulation, top and bottom spraying, lactose monohydrate, azithromycin dihydrate, polyethylene glycol, particle size distribution, distribution of active ingredient content

*Rad posvećujem svojim dragim roditeljima  
kao zahvalu za svaku vrstu podrške  
tijekom cijelog mog obrazovanja i prilici za isto.*

*Posebnu zahvalu upućujem mentoru i predivnoj osobi, doc. dr. sc. Krunoslavu Žižeku na neizmjernom strpljenju, nesebično prenesenom znanju kroz tri istraživačka rada na kojima ste mi dali priliku da sudjelujem i ovim Vam se putem zahvaljujem za isto.*

*Hvala Vam na prihvaćenom mentorstvu te potpori i svakodnevnim savjetima kroz ovaj rad, ali i cjelokupni diplomski studij. Iznimno sam Vam zahvalna na prijateljskom pristupu, ugodnoj radnoj atmosferi i mnoštvu konstruktivnih rasprava koje su me obogatile i otvorile nove perspektive kemijskog inženjerstva.*

*Asistentu Jošku Barbariću, mag. ing. cheming. zahvaljujem na velikom doprinosu ovom diplomskom radu danom kroz svoje nesebično izdvojeno vrijeme, savjete, znanje, usmjerenja te riječi podrške i vedar duh u trenucima kada nije sve išlo kako smo očekivali.*

*Također, hvala Vam za strpljenje i podršku tijekom izvođenja ovog rada i za to što ste svojim prijateljskim pristupom učinili rad na ovom istraživanju ugodnim i predivnim iskustvom.*

*Zahvaljujem prof. dr. sc. Mireli Leskovic i Zavodu za inženjerstvo površina polimernih materijala na pomoći prilikom provedbe DSC analize.*

*Zahvaljujem prof. dr. sc. Stanislavu Kurajici i djelatnicima Zavoda za anorgansku kemijsku tehnologiju i nemetale na ustupljenom laboratoriju prilikom provedbe analitičkog dijela eksperimentalnog istraživanja za koji je primjena digestora bila neizbježna.*

*Posebno zahvalu dugujem svojoj sestri Mariji koja me je tijekom cijelog studija usmjeravala na mojem sanjarskom, svestranom putu i bila velika snaga, uzor i oslonac.*

*Također, hvala mojoj obitelji, svim bliskim prijateljima na velikoj podršci i dragom Bogu koji su me na različite načine usmjeravali i bili mi podrška tijekom mojeg obrazovanja.*

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. OPĆI DIO .....	2
2.1. Procesna tehnologija granuliranja .....	2
2.2. Granuliranje u fluidiziranom sloju .....	6
2.3. Granuliranje u fluidiziranom sloju taljenjem.....	7
2.4. Granuliranje - neizostavan procesni korak u proizvodnji dobrih tableta.....	9
2.5. Djelatna tvar - azitromicin dihidrat .....	12
2.6. Mehanistički opis procesa granuliranja u fluidiziranom sloju taljenjem.....	13
3. METODIKA .....	19
3.1. Ispitivani sustav - ulazne i izlazne procesne struje.....	19
3.1.1. Disperzna faza .....	19
3.1.2. Kontinuirana faza .....	20
3.2. Procesna jedinica - granulator s fluidiziranim slojem .....	20
3.3. Metode ispitivanja .....	22
3.3.1. Diferencijalna pretražna kalorimetrija (DSC) .....	22
3.3.2. Određivanje raspodjele veličina čestica .....	26
3.3.3. Određivanje tecivosti čvrste tvari.....	28
3.3.4. UV/VIS spektrofotometrija .....	29
3.4. Tijek provedbe istraživanja.....	33
3.4.1. Određivanje temperaturnih profila polietilen glikola DSC analizom .....	33
3.4.2. Određivanje raspodjele veličina čestica inicijalne laktoze monohidrata.....	35
3.4.3. Provedba testova šaržnog granuliranja.....	36
3.4.4. Određivanje raspodjela veličina čestica dobivenih kolektiva jedinki .....	41
3.4.5. Određivanje tecivosti čvrste tvari.....	42
3.4.6. Određivanje raspodjele sadržaja djelatne tvari po veličinskim intervalima.....	42
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	46
4.1. Utvrđivanje optimalnih uvjeta provedbe procesa granuliranja.....	47
4.2. Ugradnja djelatne tvari u odabrane kolektive jedinki.....	50
4.3. Karakterizacija izlazne struje materijala primjenom različitih metoda .....	50
4.3.1. Određivanje raspodjela veličina čestica dobivenih kolektiva jedinki .....	50
4.3.2. Određivanje tecivosti odabranih kolektiva jedinki.....	53
4.3.3. Određivanje raspodjele sadržaja djelatne tvari po veličinskim razredima.....	56
5. ZAKLJUČAK .....	64
6. LITERATURA .....	65
7. SIMBOLI .....	66



## 1. UVOD

Proizvodnja čvrstih dozirnih oblika za oralnu primjenu lijeka podrazumijeva korištenje mnogih procesnih tehnologija. Važan i neizostavan procesni korak u proizvodnji dobrih tableta jest granuliranje. Tom procesnom tehnologijom moguće je postići svu traženu funkcionalnost mješavine za tabletiranje: izvrsnu tecivost i kompresivnost, jednoliku raspodjelu svih tvari u matricama tablete te kontrolirano otpuštanje djelatne 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.

Konvencionalne metode mokrog granuliranja pokazuju određene nedostatke zbog čega se javlja sve veći interes i ulaganja u razvoj alternativnih metoda. Granuliranje taljenjem predstavlja jednu od alternativnih metoda koja ima značajan potencijal za primjenu u proizvodnji čvrstih dozirnih oblika u farmaceutskoj industriji.<sup>2</sup>

Matricu tablete čine djelatna tvar (engl. *Active Pharmaceutical Ingredient, API*) te pomoćne tvari (engl. *excipients*) u znatno većem omjeru. Djelatna tvar je nositelj farmakološke aktivnosti tablete, a time i njezina najvažnija komponenta dok su pomoćne tvari farmakološki neaktivne, no čine većinski maseni udjel tablete. Mnoge procedure pripreme mješavine za tabletiranje podrazumijevaju granuliranje mješavine pomoćne i djelatne tvari.

Ovim istraživanjem nastoji se pripremiti mješavina za tabletiranje granuliranjem sustava azitromicin dihidrat (djelatna tvar) i laktoza monohidrat (pomoćna tvar) raspršivanjem taline polietilen glikola (vezivna tvar). Takvim okrupnjavanjem tvari u stohastičkom okruženju fluidiziranog sloja očekuje se dobivanje mješavine znatno pogodnije tecivosti, veće kompresivnosti te posljedično i konačnih dozirnih oblika (tableta) boljih primjenskih svojstava.

Niz testova šaržnog granuliranja pomoćne i djelatne tvari, očekuje se, dovest će do utvrđivanja optimalnih uvjeta provedbe procesa granuliranja za obje geometrije raspršivanja taline veziva i svojstava ulaznih struja materijala potrebnih za dobivanje kolektiva postojanih granula dobrih ciljanih svojstava (uske raspodjele veličina čestica pomaknutih u područje većih veličina čestica te izvrsne tecivosti).

Dodatno, za kolektive okrupljenih jedinki najboljih svojstava i najmanjeg gubitka čvrstoga nastojat će se sagledati ujednačenost sadržaja djelatne tvari po veličinskim razredima pogodnom spektrofotometrijskom metodom za slučaj gornjeg i donjeg raspršivanja veziva. Temeljem varijabilnosti u sadržaju djelatne tvari donijet će se zaključak koja makroskopska svojstva za dani sustav rezultiraju boljom raspodjelom sadržaja djelatne tvari.

## 2. OPĆI DIO

### 2.1. Procesna tehnologija granuliranja

Područje inženjerstva praškastih sustava obilježeno je kontinuiranom stopom rasta s početkom od sredine 20. stoljeća. Razlog tome leži u velikom uporabnom potencijalu za aglomeriranom materijom zahvaljujući širokom spektru njihovih svojstava. Paleta mogućnosti i svojstava aglomeriranog materijala svoju je primjenu pronašao u industrijama poput farmaceutske, prehrambene, keramičke, u metalurgiji, industriji gnojiva, industriji detergenata, proizvodnji katalizatora te mnogim drugim industrijama. Znanstveni pristup ovoj tehnologiji započinje pedesetih godina prošlog stoljeća teorijskim istraživanjima i formalnom definicijom mehanizama vezivanja čestica te prikupljanjem interdisciplinarnih saznanja bez orijentacije prema primjeni. Do danas, interes prema znanosti aglomeriranja, tehnologiji te njezinoj primjeni doživljava kontinuirani porast pri čemu je neizostavna uloga informiranje u institucijama visokog obrazovanja o važnosti ove tehnologije za sveukupno proizvodno tržište.

Aglomeriranje je proces okrupnjavanja i jedinična operacija mehaničkog procesnog inženjerstva kojom mijenjamo stanje disperznosti danog grubo disperznog sustava. Promjena stanja disperznosti uključuje promjenu veličine i raspodjele veličina čestica te morfoloških svojstava, oblika uslijed prirodnih sila ili prisilno. Prirodna aglomeracija obuhvaća čestice do veličine 10  $\mu\text{m}$  dok intervali iznad pripadaju području prisilne, željene aglomeracije koja se provodi uz vezivno sredstvo ili bez istoga. Granulu definiramo kao izlaznu struju materijala, točnije konačan proizvod ukoliko je proces granuliranja potpomognut dodatkom vezivne formulacije. Kod smičnog granuliranja kao proizvod nastaje granula tzv. model pahuljice dok kod procesa aglomeriranja u fluidiziranom sloju nastaje granula tzv. modela kupine.

Potreba za procesom granuliranja je u rapidnom usponu zbog poboljšanja svojstava partikulativnog sustava, estetske te primjenjive svrhe. Jedni od mnogobrojnih razloga aglomeriranja jesu smanjenje opasnosti od eksplozije prašine, poboljšanje tecivosti prašaka, povećanje nasipne gustoće zbog boljeg skladištenja praškastih sustava, stvaranje nesegregirajuće mješavine ili postizanje povoljnog omjera površine i volumena što se primjenjuje kod nosača katalizatora.

Obzirom na zahtjeve tržišta ili potrošača izlaznu struju okrupnjenog materijala moguće je dobiti različitim metodama. Metode aglomeriranja klasificiraju se prema svojstvu koje karakterizira i definira ponašanje izvornih čestica pojedine metode odnosno karakterizira izlaznu struju materijala kao specifičan, konačan produkt provedene metode. Iako se

terminologija mijenja od industrije do industrije najčešće se za aglomeriranje uzgibavanjem koristi naziv granuliranje. Dodatno, postoji i aglomeriranje toplinom (sinteriranje) te aglomeriranje tlačenjem (slika 2.1.). Važno je napomenuti da postoje još i procesi okrupnjavanja kristalizacijom i očvršćivanje taljenjem.<sup>3</sup> Mješavinu čvrstih sastojaka koju je potrebno aglomerirati čine temeljna komponenta, punilo, vezivo i pomoćna tvar. Ono što razlikuje aglomeriranje od ostalih procesa okrupnjavanja jest da je u svakom aglomeratu moguće razabrati izvorne čestice.

Granuliranje je najčešće korištena metoda, kompleksan proces fizičke pretvorbe te rasta primarnih jedinki induciranih sudarima čestica nepravilnim stohastičkim kretanjem partikulativne tvari. Ulaznu struju ove procesne tehnologije u većini slučajeva čine praškasta tvar te vezivna tvar dok izlaznu struju čini kolektiv čestica, tzv. dizajnirani sustav jedinki, definiranih svojstava te neokrupnjena tvar, ona koja nije doživjela fizičku pretvorbu. Nerijetko je međučestične sile potrebno dodatno potaknuti dodatkom vezivne tvari prilikom čega se stvaraju kapljevita premoštenja, najčešće pokretna. Tada je riječ o procesnoj tehnologiji mokrog granuliranja. Iznimku čine kohezivni prašci čiji se aglomerati ponašaju kao individualne čestice uslijed većih međučestičnih privlačenja u odnosu na gravitaciju.<sup>4</sup> Time je miješanje kohezivnih prašaka otežano. 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 tada govorimo o procesnoj tehnologiji suhog granuliranja. U okviru ovog istraživanja korištena je tehnologija uz primjenu vezivne tvari kao kolektiv kapljica, tehnologija mokrog granuliranja.

Procesom granuliranja se utječe te poboljšavaju 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 mnogim industrijama. Procesna tehnologija granuliranja je vrlo zastupljena u farmaceutskoj domeni, posebice za dobivanje različitih ljekovitih dozirnih oblika. Prilikom procesa granuliranja vrlo je bitno ugoditi uvjete proizvodnje tako da dizajnirani sustav jedinki budu granule velike kemijske stabilnosti, postojanosti, sklonosti vlaženju te zadovoljavajuće veličine obzirom na zahtjeve tržišta. Početak istraživanja ovog kompleksnog procesa fizičke pretvorbe praškaste tvari u formulacije počinje s znanstvenicima Newitt i Conway-Jones<sup>5</sup> te Capes i Danckwerts<sup>6</sup> sredinom prošlog stoljeća. Prva istraživanja provedena su na bubnjastom granulatoru eksperimentima granuliranja pijeska. Newitt i Conway-Jones<sup>5</sup> su proučavanjem jednih od

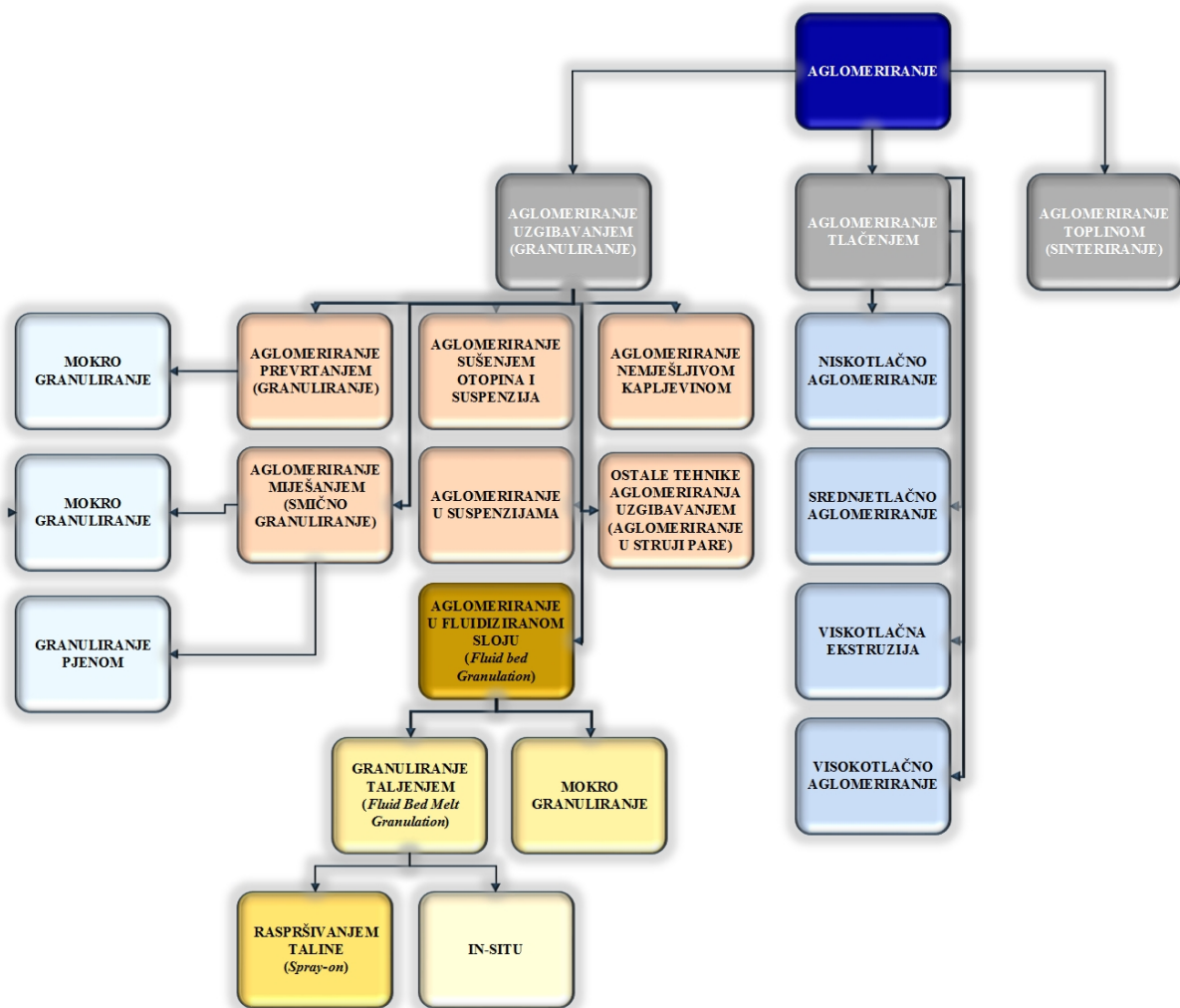
mehanizama vezivanja aglomerata mnogo pripomogli razumijevanju istog na mikro razini. Do danas publiciran je velik broj znanstvenih radova na temu granuliranja, ali još je mnogo neistraženog u ovoj mladoj inženjerskoj disciplini koja kao takva postoji svega tridesetak godina. Empirizam je vrlo zastupljen u studiji procesa granuliranja zbog nemogućnosti motrenja vizualne pretvorbe partikulativnog sustava u procesnoj jedinici.<sup>4</sup> Mnoštvo je sinergijskih mehanizama u tom naizgled jednostavnom procesu čime se logično nameće inženjerski pristup kao opcija kvantitativnog razumijevanja fenomena.<sup>4</sup>

Ovisno o načinu postizanja i održavanja stohastičkog kretanja partikulativne tvari postoje: granuliranje prevrtanjem, granuliranje u fluidiziranom sloju te smično granuliranje (slika 2.2.). 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. Kod granuliranja u fluidiziranom sloju stohastičko kretanje postiže se fluidizacijom u struji komprimiranog zraka.

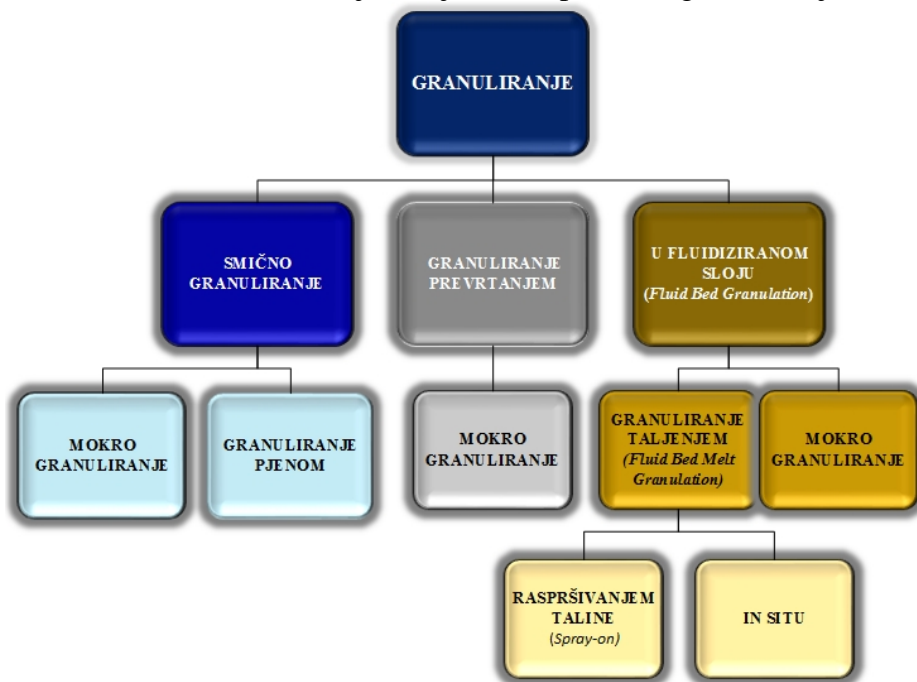
Podjela zasnovana na načinu dodavanja veziva u partikulski sustav u stohastičkom kretanju je granuliranje pjennom, mokro granuliranje te granuliranje talinom. Granuliranje pjennom je relativno nova metoda koja je pobudila interes mnogih inženjera. Metoda se primjenjuje kod smičnog granuliranja gdje se vezivo dodaje u sustav u obliku otopine s velikim volumenom dispergiranog plina. Mokro granuliranje je metoda kod kojeg se vezivo otopljeno u pogodnom otapalu dozira u procesni prostor dok se kod granuliranja taljenjem vezivo dozira u sustav u obliku taline.

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 mokro granuliranje u fluidiziranom sloju raspršivanjem taline kao način postizanja željenog stohastičkog kretanja partikulativne tvari s ciljem dobivanja konačnog proizvoda željenih primjenskih svojstava.



Slika 2.1. Granuliranje kao jedan od procesa aglomeriranja.



Slika 2.2. Vrste i podjela granuliranja.

## 2.2. Granuliranje u fluidiziranom sloju

Povijesni pregled procesne tehnologije kontaktiranja faza fluidizacijom upućuje na davnu 1922. godinu kada se zbila prva industrijska implementacija fluidizacije kao procesa kontaktiranja 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 petrokemijskim procesima za dobivanje naftnih derivata.

U granulatorima s fluidiziranim slojem željeno stohastičko kretanje partikulskog sustava, neophodno u induciranju mehanizama rasta ostvaruje se strujom komprimiranog zraka. Procesna oprema za ostvarivanje neophodnog stohastičkog okruženja sastoji se od konusnog procesnog prostora koji je zatvoren, a rad takve konvektivne miješalice ostvariv je kao kontinuiran te diskontinuiran.

Područje primjene je široko i uključuje industriju gnojiva, agrikulturne kemikalije, farmaceutsku industriju, premaze, procese oblaganja, petrokemijsku industriju, prehrambenu industriju te mnoge druge. 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. Poroznost kao nedostatak i funkcija stanja izmiješanosti grubodisperznog sustava u ovoj procesnoj tehnologiji granuliranja poboljšava se procesom oblaganja jer ono rezultira granulama veće čvrstoće. Prednosti i nedostaci granulatora s fluidiziranim slojem prikazani su u tablici 2.1.

U granulatorima s fluidiziranim slojem vezivnu je formulaciju moguće dodavati na tri različita načina: direktno uljevanje veziva u masu čvrstog, raspršivanjem vezivne formulacije (mokro granuliranje) te u čvrstoj formi koja će naknadnim zagrijavanjem u procesnom prostoru doživjeti faznu promjenu u svoj kapljeviti oblik (*melt-in* tehnika). Raspršivanjem kapljeviteg veziva, kontinuirana se faza pretvara u kolektiv kapljica koji dodatno pogoduje željenoj mehanističkoj slici fenomena granuliranja. Kolektiv kapljica veziva, dobiven primjenom dvofluidnih raspršivača, se dodaje stohastičkoj struji partikulativne tvari odozgo i odozdo. Posljedično, govorimo o primjeni gornjeg i donjeg raspršivanja. Mokrim granuliranjem postižu se dobra reološka svojstva i jednolika raspodjela djelatne tvari u granulama, no problem predstavljaju uklanjanje otapala sušenjem što je dodatni energetski trošak kao i rukovanje opasnim otapalima.

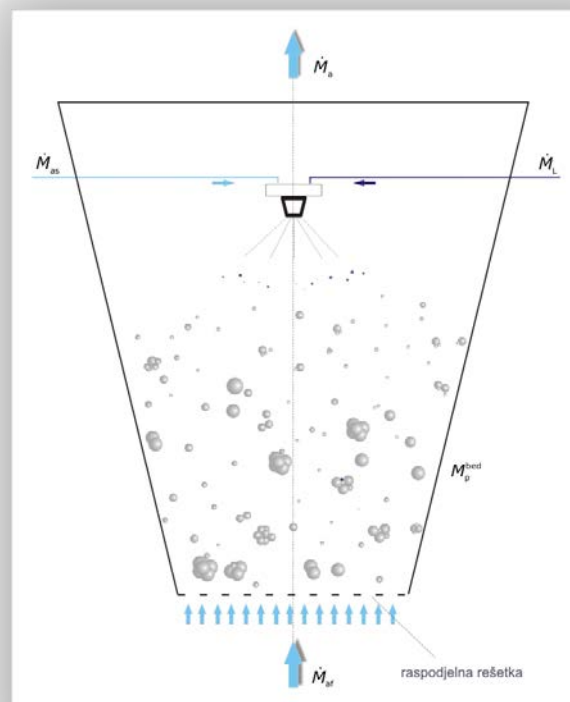
**Tablica 2.1.** Prednosti i nedostaci granuliranja u fluidiziranom sloju.<sup>3</sup>

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

### 2.3. Granuliranje u fluidiziranom sloju taljenjem

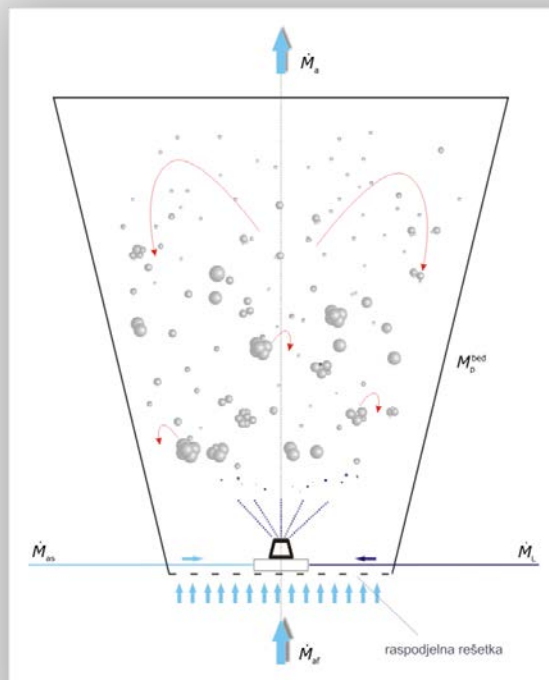
Granuliranje u fluidiziranom sloju taljenjem (engl. *Fluidized Bed Melt Granulation*) je procesna tehnologija u kojoj se jedinice okrupnjavaju primjenom veziva čije je talište na relativno niskim temperaturama (50-80°C). Proces se provodi na dva načina, *spray-on* te *in-situ* metodom.<sup>7</sup> *Spray-on* tehnika prvi je način raspršivanja rastaljenog veziva na čvrste čestice uzgibane strujom komprimiranog zraka u kojoj do faznog prijelaza vezivne formulacije dolazi izvan procesne jedinice. Druga mogućnost izvedbe je ona kod kojeg se vezivo u čvrstoj formi i praškasti sustav koja se nastoji okrupniti dodaju u procesni prostor u kojem zajedno fluidiziraju u struji komprimiranog zraka i zagrijavaju iznad temperature tališta korištenog veziva kako bi se ostvario fazni prijelaz veziva kruto-kapljevito.<sup>8,9</sup> U oba slučaja rastaljena tvar djeluje kao vezivo u kapljevitoj fazi, a granule nastaju očvršćivanjem istog postupkom hlađenja čime dolazi do faznog prijelaza iz kapljevine u čvrsto. Jednostavnija provedba tehnologije granuliranja uz bolju kontrolu procesa ostvaruje se provođenjem *in-situ* tehnike granuliranja. Posljednjih godina povećan je interes za granuliranje taljenjem zbog brojnih prednosti ove tehnike u odnosu na mokro granuliranje raspršivanjem.<sup>7-9,11</sup> Granuliranje taljenjem ne zahtijeva primjenu organskih i anorganskih otapala, čime se eliminira mogućnost zaostajanja određene količine otapala u konačnom proizvodu, a posljedično i potrebu za njihovim skladištenjem i recikliranjem što je značajno s aspekta zaštite okoliša.<sup>7,10</sup> Također, odsustvo vode u ovom procesu rezultira eliminacijom vlaženja i

sušenja što čini proces vremenski kraćim i energetski povoljnijim u odnosu na mokro granuliranje raspršivanjem. Glavni nedostatak granuliranja s taljenjem je nužnost postizanja visokih temperatura unutar procesnog prostora koje mogu uzrokovati degradaciju i/ili oksidativnu nestabilnost čestica, naročito termolabilnih lijekova.<sup>7</sup> Granuliranje taljenjem je naročito prikladan postupak za okrupnjavanje lijekova i pomoćnih tvari farmaceutske industrije nestabilnih u otopinama te za 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. U sklopu ovog eksperimentalnog istraživanja kao vezivna tvar primijenjeno je hidrofilno vezivo, polietilen glikol različitih molekulskih masa. Navedeni nedostaci mokrog granuliranja uklonjeni su primjenom granuliranja taljenjem, spray-on metodom dodatka veziva koja je korištena u ovom radu, i to *top spray* (gornje raspršivanje) i *bottom spray* (donje raspršivanje) prikazanih na slikama 2.3 i 2.4.



**Slika 2.3.** Prikaz procesnog prostora u tehnologiji granuliranja u fluidiziranom sloju taljenjem s gornjim raspršivanjem.





**Slika 2.4.** Prikaz procesnog prostora u tehnologiji granuliranja u fluidiziranom sloju taljenjem s donjim raspršivanjem.

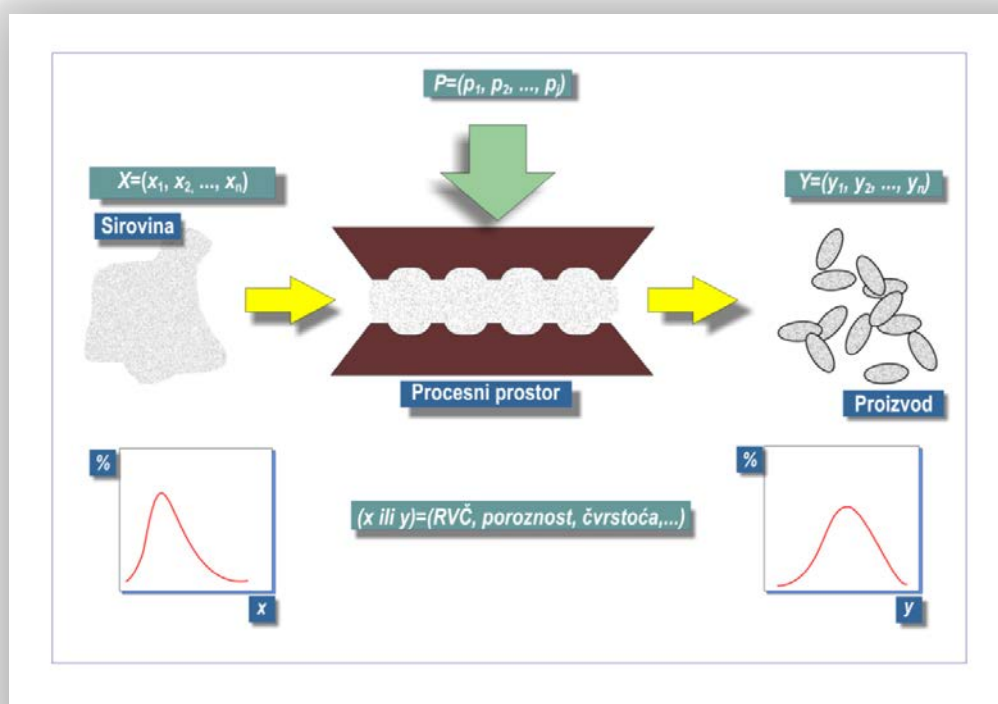
#### 2.4. Granuliranje - neizostavan procesni korak u proizvodnji dobrih tableta

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

Procesnom tehnologijom tabletiranja (slika 2.5.) nastaju okrupnjene matrice tablete. Ljekoviti se oblik sastoji od djelatne tvari koja je nositelj terapijskog djelovanja, i pomoćnih tvari (engl. *excipients*) koje su nositelji fizičkih osobina pripravaka, a pomažu boljem djelovanju i podnošljivosti lijeka. Dakle, matricu tablete čini djelatna tvar, najvažnija među njima, te pomoćne tvari u znatno većem omjeru. Djelatna tvar (engl. *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 (engl. *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 stearyl fumarat Talk
<b>Punilo</b> ( <i>filler/ diluents/bulk-up agent</i> )	Osiguravanje dostatne voluminoznosti matrice tablete	Saharoza Mikrokristalna celuloza Manitol <b>Laktoza monohidrat</b>
Sredstvo za poboljšanje tecivosti ( <i>glidant</i> )	Poboljšanje tecivosti/reoloških svojstava mješavine za tabletiranje	Koloidalni silicij dioksid
Sredstvo za raspadanje ( <i>disintegrant</i> )	Doprinosu učinkovitom raspadanju matrice tablete	Umreženi polivinilpirolidon Natrij glikolat Gelatinirani škrob
Stabilizator ( <i>stabiliser</i> )	Doprinosu stabilnosti aktivne tvari djelujući na sadržane ravnoteže	Natrij karbonat
<b>Vezivo</b> ( <i>binder</i> )	Doprinosu vezivanju jedinki u matricama tablete	Polivinilpirolidon Gelatinirani škrob <b>Polietilen glikol (PEG)</b>



**Slika 2.5.** Shematski prikaz procesne tehnologije tabletiranja.



**Slika 2.6.** Fotografija matrica tableta različitih oblika.

Mnogi proizvođači farmaceutskih proizvoda drže da je granuliranje jedinstven i neizostavan procesni korak u proizvodnji dobrih tableta. Granuliranjem se postiže sva tražena funkcionalnost mješavine za tabletiranje: dobra reološka svojstva (tecičnost), izvrsna kompresivnost, raspodjela veličina čestica pomaknutih u područje većih veličina čestica, ujednačenost sadržaja djelatne tvari u matricama tableta, kontrolirano otpuštanje djelatne 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, laminacije i *capping-a*. Najbolji način, odnosno procesni slijed kojim se postiže minimalna varijabilnost sadržaja djelatne tvari među jedinkama različitih veličina i morfologije u populaciji (ujednačenost sadržaja djelatne tvari u matricama tablete), te dobra reologija i izvrsna kompresivnost je dobro umiješati djelatnu tvar u masi pomoćnih tvari te naknadno granulirati dobivenu mješavinu prihvatljivom vezivnom formulacijom.<sup>1</sup> Također, mnoge procedure pripreme mješavine za tabletiranje slijede procesne korake inicijalnog granuliranja pomoćne tvari u najvećem omjeru (punilo) te naknadnog miješanja iste s ostalim sastojcima, aktivnom i pomoćnim tvarima.<sup>1</sup> Ovim istraživanjem nastoje se granulirati pomoćna tvar koja osigurava dostatnu voluminoznost mnogih formulacija tableta, laktoza monohidrat te djelatna tvar, azitromicin dihidrat kao pripremljena mješavina za nadolazeći procesni korak, tehnologiju tabletiranja.

## 2.5. Djelatna tvar - azitromicin dihidrat

Azitromicin dihidrat je antibiotik širokog spektra djelovanja otkriven od strane skupine hrvatskih stručnjaka koji pripada skupini makrolidnih antibiotika. Makrolidne antibiotike možemo definirati kao antibiotike koji sadrže laktonski prsten s 11-19 ugljikovih atoma i glikozidno vezane posebne šećere.<sup>12</sup> Azitromicin je polusintetski makrolidni antibiotik koji je izveden iz svog prethodnika, eritromicina procesima kako slijedi: oksimiranje, Beckmannova pregradnja, redukcija i N-metiliranje.<sup>13</sup> Kemijska transformacija makrolidnog prstena podrazumijeva uvođenje dušika u 14-eročlani laktonski prsten na koji je potom vezana metilna skupina pa je tako formiran 15-eročlani prsten te spada u podskupinu nazvanu azalidi.<sup>12</sup> U usporedbi s eritromicinom, azitromicin posjeduje bolja svojstva: poboljšana stabilnost, povećana oralna bioraspoloživost, viša međustanična koncentracija i šire antibakterijsko djelovanje.<sup>13</sup> Mehanizam djelovanja makrolida je usporavanje sinteze proteina u bakterijama te uklanjanje sposobnosti bakterije da raste te da se razmnožava. Azitromicin ciljano djeluje na mjestu infekcije zahvaljujući prenošenju putem bijelih krvnih stanica. Poznato je da je azitromicin dihidrat sastavni dio Plivnog antibiotika Sumameda.<sup>14</sup>

Granulati koji sadrže djelatne tvari obično se priređuju sukcesivnim postupcima miješanja, sušenja i prosijavanja pri čemu se svaki od postupaka provodi pomoću drugačijeg dijela procesne opreme čime se povećava vrijeme trajanja procesa i rizik od onečišćenja. Fluidizirani sloj je učinkovita alternativa za farmaceutsko granuliranje jer se neke od tih operacija, kao što je miješanje i sušenje, mogu provesti istodobno tijekom fluidizacije. Međutim, uobičajeni postupak granuliranja u fluidiziranim slojem uključuje raspršivanje otopine veziva – mokro granuliranje. Nedavna regulatorna ograničenja za organska otapala, ograničila su upotrebu konvencionalnog granuliranja pri kojem su se organska otapala koristila za pripremu otopine veziva. Međutim, vodene otopine također predstavljaju rizik od mikrobne kontaminacije, hidrolize lijekova i drugih poteškoća koje se odnose na preostalu vlagu.

Temeljem svega navedenog, granuliranje u fluidiziranom sloju s raspršivanjem taline predstavlja prikladnu procesnu tehnologiju za pripremu formulacija s kontroliranim i produljenim oslobađanjem djelatne tvari. Koristi se i kao alternativni način povećanja topljivosti onih lijekova koji imaju nisku topljivost u vodenim medijima.

Topljivost lijekova u vodi izravno je povezana s njihovom bioraspoloživošću. Sve je veći broj djelatnih tvari niske topljivosti u vodi usmjerio pažnju znanstvenih krugova na istraživanja vezana za povećanje topljivosti lijeka, a time i njegove bioraspoloživosti.

Azitromicin, djelatna tvar korištena u okviru ovog istraživanja, primjer je lijeka niske topljivosti u vodi. Klasificiran je kao lijek klase II prema BCS klasifikaciji (engl. *Biopharmaceutical Classification System*) zbog velike propusnosti kroz crijevnu membranu i loše topljivosti.

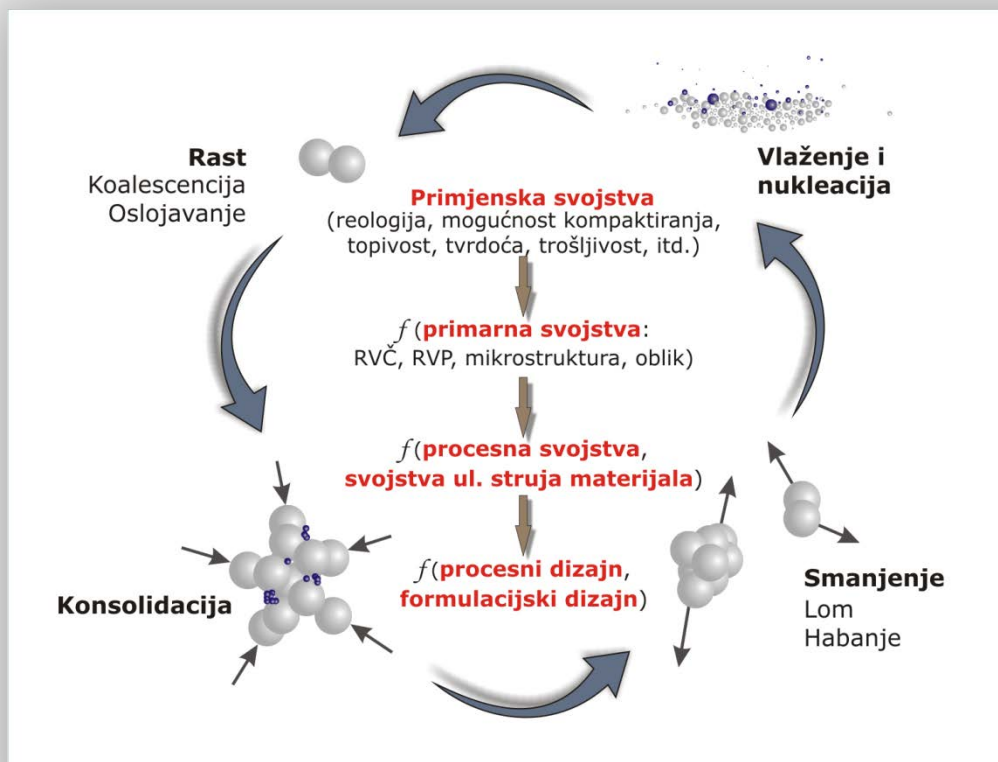


**Slika 2.7.** Klasifikacija lijekova prema klasama Biofarmaceutskog klasifikacijskog sustava.

## 2.6. Mehanistički opis procesa granuliranja u fluidiziranom sloju taljenjem

Stohastičko gibanje praškaste 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 u procesnom prostoru odvijaju istovremeno i međusobno se nadopunjavaju.<sup>4,16</sup> (slika 2.8.).

Svaka od tih 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 kontinuiranih, nasumičnih te mnogobrojnih sudara čestica u procesnoj jedinici, granulatoru. Time se granuliranje s pravom opisuje kao kompleksnu inženjersku disciplinu te joj se pripisuje veliki značaj, a ujedno pobuđuje i velik istraživački interes inženjera.

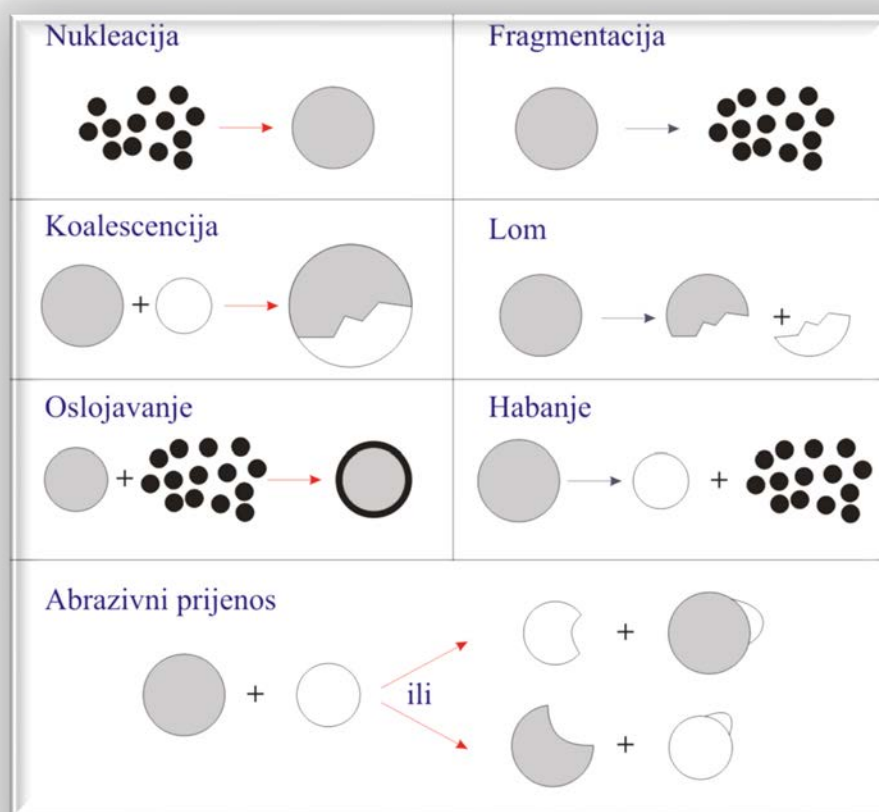


**Slika 2.8.** Fizička slika procesa granuliranja, mehanizmi (potproces) koji upravljaju i usmjeravaju proces granuliranja.<sup>4,16</sup>

Već u samom početku procesa mokrog granuliranja prisutno je vremensko preklapanje mehanizama. Poticanjem čvrstih čestica u stohastičko kretanje uslijed kosine procesne jedinice i fluidizacije te raspršivanjem vezivne formulacije potaknuto je minimalno dva mehanizma granuliranja. Nakon što je sloj čvrste čestice i vezivne komponente stohastički pokrenut u granulatoru jedinice se međusobno sudaraju gdje može doći do njihovog loma dok se pojedine čestice istovremeno mogu smanjiti habanjem. Takvim smanjenjem čestica prisutno je naprezanje udaranjem u pojedinu površinu ili međusobni udar čestica, jedan od glavnih mehanizama prijenosa sila koje uzrokuju naprezanje i lom materijala. Prilikom kretanja čestica po procesnom prostoru može doći do klizanja, habanja uslijed trenja ili pak udaranja u čvrstu površinu, stijenku granulatora. Sve navedeno je odlika procesa loma koji je jedan od mehanizama koji se simultano događa u procesnom prostoru granulatora prilikom procesa granuliranja. 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. Ipak, za većinu jedinice u granulatoru će u toj početnoj fazi granuliranja najvjerojatiji biti proces vlaženja te naknadna nukleacija.

Vlaženje jedinki podrazumijeva kapilarnu penetraciju kapljica vezivne formulacije u masu čvrstog. Vlaženje je potproces u kojem se zrak u slobodnom prostoru među česticama zamjenjuje kapljevnom te kojeg slijedi proces nukleacije, inicijalnog procesa 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 jedinki 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. Tijek početne faze granuliranja, količina veziva te brzina vlaženja može značajno utjecati na naknadni rast granula, a time i na konačno svojstvo kolektiva granula. Naime, slabo vlaženje, tj. premala količina vezivne formulacije prvenstveno neće osigurati granuliranje svog praškastog sustava, a time će dovesti do vrlo široke raspodjele veličina nukleusa koja rezultira nepoželjnim svojstvom granuliranog materijala, širokom raspodjelom dobivenog kolektiva jedinki. Razumijevanje brzine vlaženja pojedinog materijala za sobom nosi potrebna znanja o površinskoj napetosti kapljevine, kontaktnom kutu između čestice i kapljevine, viskoznosti kapljevine te veličini pora čestica. Stoga, logično se nameće da se u mezorazinskim istraživanjima granuliranja mnogo pažnje pridaje kontroli procesa vlaženja i nukleacije. Partikulski sustavu u granulatoru u ovoj fazi uglavnom se sastoji od vlaženih jedinki od kojih će jedan dio dalje rasti dok će se drugi istovremeno smanjivati te treći dio biti u početku konsolidiran pa naknadno aglomeriran ili usitnjen. Jedinke koje su rasle će se u daljnjim sudarima najvjerojatnije usitnjavati, ili konsolidirati pa naknadno smanjivati, ili ponovno rasti. Nakon stvaranja primarnih granula nukleacijom, rast granula može biti posljedica različitih mehanizama rasta, koalescencija ili oslojavanja. Usljed međusobnog sudara dviju jedinki može doći do njihovog spajanja, koalescencije koja može rezultirati nastajanjem nove, veće jedinice. Ukoliko je sva masa jedinki integrirana u strukturu nove, tada se takav rast jedinki u jednu istovjetnu smatra koalescencijom. Na površinsku strukturu jedinice može se vezati masa vrlo sitnih jedinki poradi privlačnih sila. Naime, u procesni prostor naknadno se dodaje navlaženi praškasti materijal, pri čemu postojeći aglomerati djeluju kao jezgre i nastoje pokupiti novo dodane čestice. Postojeća jedinica u tom slučaju postaje većom mehanizmom oslojavanja pri kojem dolazi do promjene veličine granule i ukupne mase, ali bez promjene ukupnog broja granula. Iz navedenog proizlazi bitna razlika u mehanizmima rasta, za uspješnu koalescenciju nužan je prethodni sudar dok je za oslojavanje prisutnost vrlo malih jedinki izraženih privlačnih sila. Nasumičnim sudarima u procesnoj jedinici procesa

granuliranja jedinka će se smanjivati mehanizmom usitnjavanja. Mehanizmi usitnjavanja uključuju proces fragmentacije, loma, habanja i abrazivnog prijenosa (slika 2.9.).



**Slika 2.9.** Fizička slika mehanizama granuliranja.

Fragmentacija uključuje lom primarnih granula do izvornih matičnih čestica dok je lom usitnjavanje granula na dva ili više dijelova. Habanje, nekad nazivano trenje ili erozija, definira se kao smanjenje veličine granula gubitkom primarnih čestica s njezine površine dok se abrazivni prijenos odvija tijekom sudara granula pri čemu dolazi do prijenosa granuliranog materijala s jedne na drugu granulu. U svakom od navedenih slučajeva nastajanje manjih jedinki je uzrokovano apsorbiranjem kinetičke energije sudara među jedinkama ili jedinke s dijelom granulatora gdje kao mehanizam prijenosa sile sudjeluje naprezanje između dvije površine ili međusobni sudar čestica. Način smanjenja čestica u granulatoru ovisi o obliku jedinke, njezinoj veličini, poroznosti i tvrdoći te o temperaturi i smičnim naprezanjima u procesnoj jedinici. Za jedinku koja će se sudaranjem razdvojiti u više dijelova kažemo da se lomi dok se jedinka haba ukoliko sudarom njezine površinske strukture odnosi određena masa sitnih jedinki. Mehanizam habanja će biti vjerojatniji za jedinke manjih sferičnosti te pri sudarima manjih brzina dok će sudari većih brzina težiti lomu jedinici. Budući da habanjem nastaju



manje, sitnije čestice gotovi svi procesi granuliranja nastoje biti optimizirani tako da je prisutno minimalno habanje granula.

Mnogobrojni nasumični sudari često dovode do istiskivanja plinske i kapljevite faze iz čestica granula što u konačnici dovodi do smanjenja poroznosti i porasta gustoće granula. Poroznost granule je važan parametar budući da određuje čvrstoću granule, jedno od bitnih konačnih svojstava granule. Poroznost granule također definira njezinu deformabilnost te zasićenost vezivnom formulacijom budući da međuprostori te defekti, pukotine, koje možemo gledati s aspekta poroznosti, smanjuju čvrstoću krhkih materijala. Neizostavna uloga deformabilnosti u mehanizmu rasta granula predočena je sa stajališta mikrorazine procesa granuliranja. Time konsolidacija postaje bitnom sastavnicom ukupne sinergije doprinosa pojedinih mehanizama u određivanju konačnog svojstva kolektiva granula.

Razvoj ukupnog procesa granuliranja određen je konkurentnošću i sinergijom pojedinih mehanizama. Danas, posebice pri smičnom granuliranju, znatna pažnja je usmjerena studiju konkurentnosti loma i koalescencije. Zaključak o dominirajućem mehanizmu granuliranja moguće je donijeti na temelju istraživanja utjecaja smičnih brzina na raspodjelu veličina granula. Proučavanje promjena u veličinama granula smatra se danas nedovoljno dobrim kriterijem pri utvrđivanju dominacije određenog mehanizma u ukupnom procesu granuliranja. Potpuni studij konkurentnosti koalescencije i loma uključuje i analizu uvjeta pri kojima dolazi do uspješne koalescencije odnosno loma. Kvantitativno predviđanje navedenih uvjeta nalazi osnovu u mikrorazinskoj analizi procesa.

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 (slika 2.8.). Dakle, na fizičku sliku procesa mokrog granuliranja u fluidiziranom sloju, te posljedično i na promatrano svojstvo dobivenog kolektiva jedinki (raspodjelu veličina čestica) utječu brojni faktori, makroskopska svojstva sustava (tablica 2.3.). Upravo navedeno jest dio proučavanja ovog empirijskog rada i razlog pronalaska optimalnih procesnih uvjeta za provedbu procesa granuliranja.

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

Procesna svojstva	Svojstva ulaznih struja materijala
Brzina doziranja veziva	Energije površina pojedinih faza odnosno energija međupovršine supstrat-vezivo
Brzina sredstva za fluidizaciju	Početna raspodjela veličina čestica, raspodjela veličina pora te oblik čestica
Lokacija sapnice	Viskoznost veziva
Mase sudjelujućih faza	
Promjer otvora sapnice	
Širina mlaza	
Tlak zraka za raspršivanje veziva	
Temperatura ulaznog zraka	
Vrijeme kontaktiranja	

### **3. METODIKA**

#### **3.1. Ispitivani sustav - ulazne i izlazne procesne struje**

Ulazne struje materijala u procesnoj tehnologiji granuliranja u fluidiziranom sloju raspršivanjem taline jesu vezivna tvar uz zrak koji je primijenjen kao sredstvo za raspršivanje istog u kolektiv kapljica te razmatrani disperzni sustav. U ovom istraživanju, disperzni sustav čine disperzna faza, dvokomponentni praškasti sustav koji se nastoji okrupniti i disperzno sredstvo, vezivna tvar koja se u procesni prostor dozira u obliku taline.

Izlazna struja materijala u primijenjenoj tehnologiji granuliranja jest kolektiv jedinica u čijoj populaciji su prisutne neokrupnjene jedinice, inicijalni dvokomponentni praškasti sustav i svojom većom zastupljenošću granule. Granula je kompleksna matrica čvrste faze, kapljevite faze (veziva) te plinske faze (zadržani zrak u međuprostorima).

##### **3.1.1. Disperzna faza**

U ovom istraživanju kao disperzna faza korištene su praškasta laktoza monohidrat (Lachner s.r.o., Neratovice, Republika Češka) kao pomoćna tvar te praškasti azitromicin dihidrat (Pliva Hrvatska d.o.o., Zagreb, Republika Hrvatska) kao djelatna tvar. Laktoza monohidrat je kemijski inertna tvar koja se u farmaceutskoj industriji koristi u mnogim ljekovitim formulacijama. Uloga joj je osiguravanje voluminoznosti matrica tableta (pomoćne tvari mogu činiti više od 90 % ukupne mase tableta), uklapa se u farmaceutski oblik da bi se omogućilo njihovo oblikovanje, da bi zaštitile djelatnu tvar i povećale njezinu postojanost te osigurale željenu bioraspoloživost. Nekohezivan je prašak koji pripada skupini B prema Geldartovoj klasifikaciji prašaka. Azitromicin dihidrat je antibiotik širokog spektra djelovanja otkriven od strane skupine hrvatskih stručnjaka koji pripada skupini makrolidnih antibiotika. Dozirni oblici u kojima je azitromicin dihidrat prisutan su tablete, kapsule i granule. Zaprimljeni partikulski sustavi su nekohezivni prašci. Time, ovaj dvokomponentni praškasti sustav moguće je dovesti u stanje stohastičke uzmiješanosti u fluidiziranom sloju što je temeljni uvjet održivosti mehanizama rasta u ukupnom procesu granuliranja.

### 3.1.2. Kontinuirana faza

U ovom istraživanju kao vezivo korišten je polimerni materijal u čvrstom obliku, polietilen glikol različitih srednjih molekulskih masa koji je u procesni prostor doziran u obliku taline. Korišten je polietilen glikol (PEG) 4000 (Acros Organics, New Jersey, Sjedinjene Američke Države) te polietilen glikol (PEG) 12000 (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Savezna Republika Njemačka) koji su inicijalno zaprimljeni u obliku pločica. Polietilen glikol je kruti polimerni materijal topiv u vodi (hidrofilnim otapalima) koji se primjenjuje u farmaceutskoj, tekstilnoj, metaloprerađivačkoj, drvnoj, keramičkoj te mnogim drugim industrijama. Zaprimljen je obliku koji je pogodan za direktno rukovanje, obliku pločica (engl. *platelets*) budući da se sustav u sklopu ovog eksperimentalnog istraživanja tali zagrijavanjem.

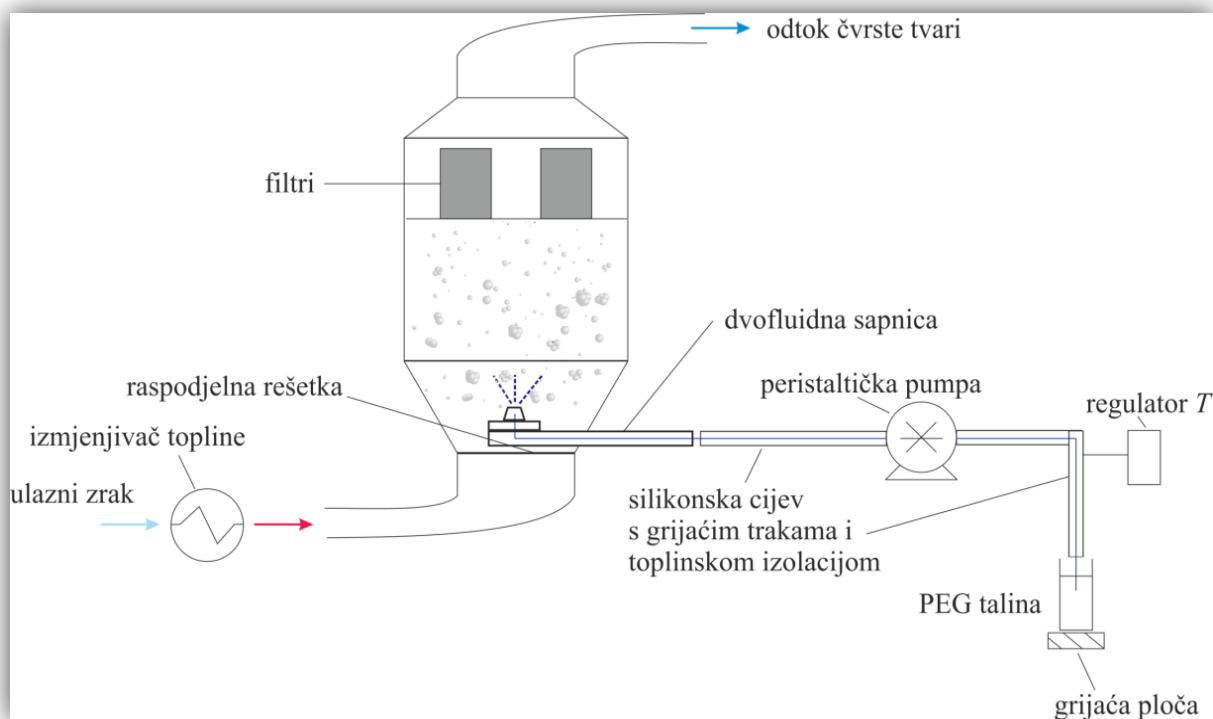
### 3.2. Procesna jedinica - granulator s fluidiziranim slojem

Svi testovi granuliranja u fluidiziranom sloju raspršivanjem taline provedeni su na procesnoj jedinici laboratorijskog mjerila, granulatoru s fluidiziranim slojem Uni-Glatt (Glatt GmbH, Binzen, Savezna Republika Njemačka) smještenom u laboratoriju opremljenim ventilacijskim sustavom (slika 3.1.). Sam procesni prostor je čelične konusne konstrukcije s prozorom izrađenim od polimernog materijala polimetil metakrilata (PMMA) komercijalnog naziva pleksiglas pomoću kojeg je omogućeno vizualno praćenje fluidizacije, kao i sam proces okrupnjavanja čvrste tvari. Filtar koji onemogućava odlazak disperzne faze van procesnog prostora nalazi se u gornjem dijelu konusa dok se u donjem dijelu nalazi raspodjelna rešetka koja zadržava sloj čvrstog i omogućuje ulaz komprimiranog zraka (slika 3.2.). Komprimirani zrak ima višestruke uloge, fluidizaciju sloja čvrstoga, kao medij za grijanje/hlađenje, potresivanje filtera te kao medij koji ima izražen utjecaj na sinergijski utjecaj mehanizama koji se odvijaju u procesnom prostoru te posljedično na sveukupnu mehanističku sliku fenomena granuliranja. U struji toplog komprimiranog zraka šarža se okrupnjava, ali i suši što je svojevrsna prednost granulatora s fluidiziranim slojem u odnosu na disk granulator, a time je samo rukovanje dobivenim kolektivom olakšano. Granulator s fluidiziranim slojem podržava izvođenje granuliranja s gornjim i donjim raspršivanjem veziva, kao i korištenje Wursterove cijevi. U procesnom prostoru se nalazi praškasti sustav koji se nastoji okrupniti te dvofluidni raspršivač kojim se dozira vezivna tvar u obliku kolektiva kapljica. Dvofluidni raspršivač je konstruiran od dvije čelične cijevi od kojih kroz jednu struji vezivo dok kroz drugu struji komprimirani zrak. Dvofluidni raspršivač je jednom silikonskom cijevi spojen na peristaltičku pumpu pomoću koje se dozira vezivo dok je

drugom vezan za kompresor kojim se kontrolira tlak zraka za fluidizaciju. Namještanjem odgovarajućeg tlaka komprimiranog zraka utječe se na veličinu kapljica veziva na način da se povećanjem tlaka one smanjuju. Uslijed ugađanja ventila na sapnici dvofluidnog raspršivača regulira se širina mlaza veziva koji se smanjenjem broj okretaja ventila od početnog položaja proširuje. Princip rada peristaltičke pumpe jest stvaranje podtlaka uslijed savijanja gumenih cijevica koje pokreće vezivo. Brzina doziranja veziva regulira se odgovarajućom oznakom protoka na peristaltičkoj pumpi koja odgovara određenom protoku veziva po minuti. U sklopu ovog istraživanja, vezivo se dozira obzirom na položaj dvofluidnog raspršivača, odozgo i odozdo na fluidizirani praškasti sustav (*top-spray*, *bottom-spray*). Obzirom da se vezivo tali van procesnog prostora, nužno je da se silikonske cijevi, kojima se talina transportira u procesni prostor, griju kako vezivo ne bi očvrstnulo unutar cijevi ili u samoj peristaltičke pumpe. Održavanje kapljevitog agregatnog stanja veziva ostvaruje se grijaćim trakom i toplinskom izolacijom. Tijekom provođenja eksperimenata od iznimne je važnosti osigurati temperaturu nešto višu od temperature taljenja same vezivne formulacije kako ne bi došlo do njezinog faznog prijelaza kapljevito-kruto u procesnom prostoru. U tu svrhu korišteno je temperaturno osjetilo unutar procesnog prostora – u donjem i gornjem dijelu konusa.



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



**Slika 3.2.** Shematski prikaz granulatora s fluidiziranim slojem.

### 3.3. Metode ispitivanja

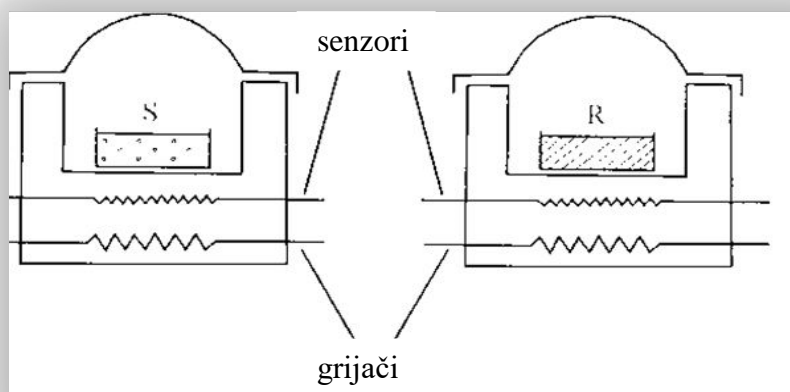
#### 3.3.1. Diferencijalna pretražna kalorimetrija (DSC)

Diferencijalna pretražna kalorimetrija (engl. *Differential Scanning Calorimetry*, DSC) prema ICTAC<sup>1</sup> pripada skupini termoanalitičkih metoda kojima se mjere fizička svojstva neke tvari ili njenih reakcijskih podataka u funkciji temperature pri čemu je ispitivani uzorak izložen kontroliranom temperaturnom programu. Diferencijalna pretražna kalorimetrija je toplinska metoda koja mjeri količinu toplote koja se u uzorku dovede ili se od uzorka odvede u jedinici vremena za vrijeme programiranog grijanja i/ili hlađenja ili tijekom izoternog postupka, uz protjecanje određenog plina. Komercijalno se proizvode dva tipa uređaja: uređaj s kompenzacijom snage (engl. *power-compensating DSC*) i uređaj s toplinskim tokom (engl. *heat-flux DSC*).

Uređaj s kompenzacijom snage ima dvije gotovo identične (obzirom na gubitke toplote) mjerne ćelije, jednu s držačem ispitivanog uzorka *S*, a drugu s referentnim držačem *R*. Shema uređaja prikazana je na slici 3.3. Obje ćelije odvojeno se zagrijavaju prema zadanom

<sup>1</sup> ICTAC (engl. *Confederation of National or Regional Thermal Analysis and Calorimetry Societies*) = konfederacija nacionalnih ili regionalnih toplinskih analiza i kalorimetrijskih društava

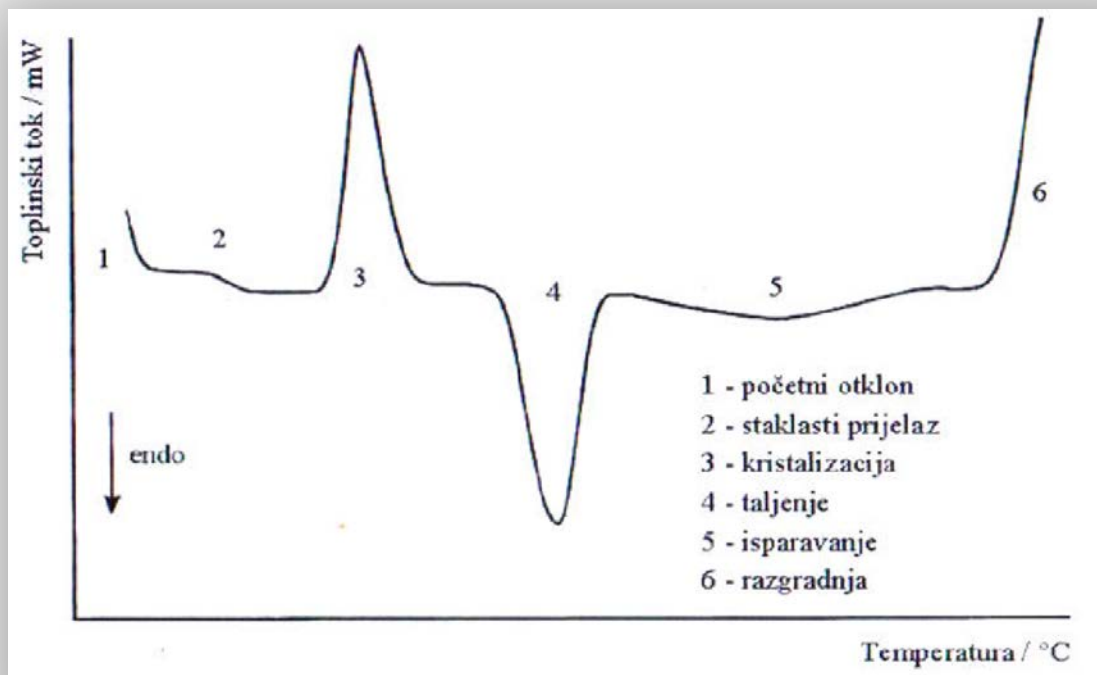
temperaturnom programu, a njihove se temperature mjere odvojenim sensorima. Princip metode je taj da temperatura ispitivanog uzorka i temperatura referentne tvari moraju uvijek biti jednake, tj. da su ćelije u temperaturnoj ravnoteži.<sup>17</sup> Kada instrument registrira razliku u temperaturi, nastalu zbog nekog egzotermnog ili endotermnog procesa u ispitivanom uzorku, ugađa ulazni signal da kontinuirano registrira promjenu snage u funkciji trenutne vrijednosti temperature ispitivanog uzorka.



**Slika 3.3.** Shema DSC uređaja.<sup>17</sup>

Uređaj s toplinskim tokom ima jedan grijač kojim se povisuje temperatura obje ćelije. Male razlike u temperaturi nastale zbog egzotermnih/endotermnih efekata u ispitanom uzorku bilježe se u funkciji programirane temperature.

Grafički prikaz rezultata kontroliranog mjerenja određenog svojstva u ovisnosti o programiranoj temperaturi ili vremenu naziva se termogram (slika 3.4.). Površina ispod egzotermnog ili endotermnog pika proporcionalna je količini utrošene ili oslobođene toplinske energije pa je DSC uređaj zapravo svojevrsni kalorimetar.



**Slika 3.4.** DSC termogram.<sup>17</sup>

Iz termograma se direktno mogu očitati temperatura ispitano g uzorka, toplinski tok te djelomična ili ukupna entalpija. Prilikom zagrijavanja, nakon određene temperature na dijagramu se može primijetiti nagli porast toka topline s promjenom temperature. To znači da je došlo do porasta toplinskog kapaciteta polimera, a taj porast odgovara staklastom prijelazu polimera. Tako DSC tehnika omogućuje određivanje temperature staklastog prijelaza,  $T_g$  polimera. Ova promjena se ne događa trenutno nego kroz neki temperaturni interval, pa je uobičajeno da se za  $T_g$  uzima temperatura na sredini promjene. Iz vrijednosti staklišta može se identificirati amorfni polimer.

Nakon staklastog prijelaza, polimeri postaju pokretljiviji i jako se kratko zadržavaju u jednom položaju. Daljnjim zagrijavanjem (hlađenjem) polimeri dostižu temperaturu pri kojoj će imati dovoljno energije da se poslože u vrlo sredene strukture, kristalite. Pri tome se oslobađa određena količina topline što na dijagramu rezultira minimumom krivulje, kojem odgovara temperatura kristalizacije,  $T_c$ . Pošto se kristalizacijom oslobađa toplina, ovaj prijelaz je egzoterman.

Ako se dalje zagrijava, polimer dostiže temperaturu taljenja,  $T_m$ , pri kojoj se kristaliti počinju taliti. Makromolekule se oslobađaju sredene strukture i počinju se slobodno gibati. Kada se polimer počne taliti, mora apsorbirati toplinu. Za vrijeme taljenja temperatura



polimera se ne mijenja sve dok se svi kristali ne istale. Maksimum krivulje na dijagramu, koji se pri tom javlja, odgovara temperaturi taljenja,  $T_m$ . Ovaj prijelaz je endoterman jer se mora dovesti energija.

Amorfni polimeri ne kristaliziraju i ne tale se pa kod njihove analize na krivulji neće biti minimuma i maksimuma koji karakteriziraju ove prijelaze. Topline kristalizacije i taljenja (tj. entalpije taljenja  $\Delta H_m$  i kristalizacije  $\Delta H_c$ ) određuju se iz površina odgovarajućih prijelaza, a pomoću njih se može odrediti udio kristalnosti polimera koji nisu strogo niti amorfni ili kristalni.

Diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom mogu se dobiti tri skupine podataka:

1. Podatci vezani s fizikalnim promjenama:  
toplinski i specifičan toplinski kapacitet, toplina reakcije i temperature faznih prijelaza (staklišta, tališta, kristališta),
2. Podatci o kemijskom procesu, primjerice:  
polimerizaciji, umrežavanju, vulkanizaciji, oksidaciji i razgradnji,
3. Kinetički podatci:  
toplina reakcije, doseg reakcije, konverzija, konstanta brzine reakcije i aktivacijska energija te predviđanje brzine reakcije kod zadane temperature i konverzije.

DSC eksperimentima moguće je pratiti svaku kemijsku reakciju koja je popraćena promjenama entalpije. Primjerice, razgradnja polimera obično se opaža kao široki egzotermni pik. Priroda razgradnje ovisi o eksperimentalnim uvjetima i plinu koji protječe kroz ćeliju (inert, kisik). Iz termograma moguće je odrediti indukcijско vrijeme procesa razgradnje (nakon kojeg slijedi intenzivna razgradnja), a time i trajnost materijala pri uporabnoj temperaturi i djelotvornost različitih stabilizatora u polimernom materijalu.

Diferencijalna pretražna kalorimetrija je mjerna tehnika koja daje odgovore na mnoga pitanja vezana za karakterizaciju materijala. Omogućava dobru karakterizaciju ispitivanog materijala iako se analizira mala količina uzorka. Primjena DSC-a je široka, od rutinskih, kontrolnih mjerenja kvalitete, do istraživačkih mjerenja u kojima su velika osjetljivost i fleksibilnost važni čimbenici. Koristi se u industriji plastike i adheziva, u kemijskoj i farmaceutskoj industriji te daje korisne rezultate za elektroničku, automobilsku, zrakoplovnu i prehrambenu industriju. DSC nalazi primjenu u farmaceutskoj industriji kao način određivanja čistoće izrazito čistih kemikalija. Prisutnost nečistoća rezultira sniženjem tališta koje se može povezati s postotkom čistoće.<sup>18</sup>

U sklopu ovog istraživanja vezivne tvari, polietilen glikol (PEG 4000 i PEG 12000) je podvrgnut toplinskom analizom uređajem koji je prikazan na slici 3.5. Kao rezultat toplinske analize dobiveni su DSC temperaturni profili iz kojih je dobiven uvid u temperature karakterističkih faznih prijelaza čvrsto-kapljevito i kapljevito-čvrsto potrebne za odabir pogodnih procesnih uvjeta, odnosno optimalne temperature unutar procesnog prostora za dodavanje vezivne tvari u obliku taline.

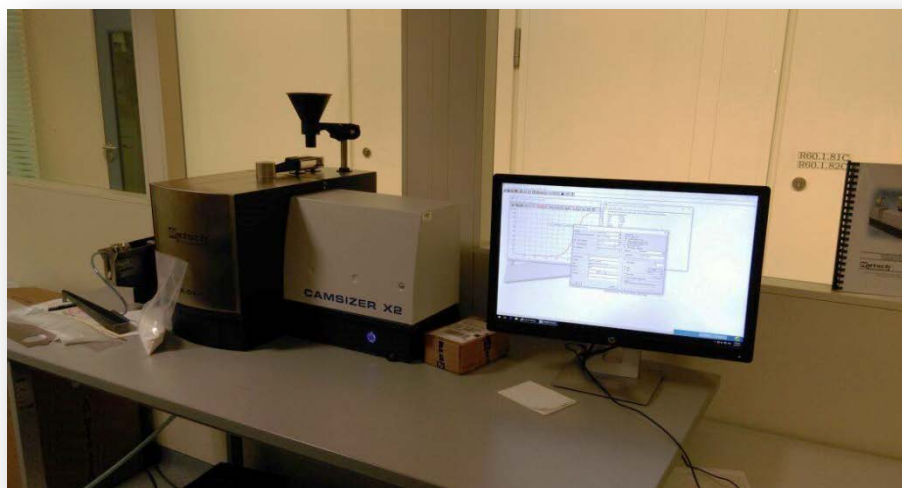


**Slika 3.5.** Fotografija diferencijalnog pretražnog kalorimetra (Zavod za inženjerstvo površina polimernih materijala, FKIT).

### 3.3.2. Određivanje raspodjele veličina čestica

U mnogim operacijama rukovanja i pretvorbe čestica, veličina i raspodjela čestica predstavljaju ključnu ulogu u određivanju skupnih svojstava praškastog sustava. Opisivanje raspodjele veličina čestica u procesu aglomeriranja praškastih sustava ključni je korak same karakterizacije. Karakterizacija kolektiva okrupnjenih jedinki kao izlazne struje materijala u ovom istraživanju podrazumijeva određivanje njezinog stanja disperznosti nakon procesa granuliranja u fluidiziranom sloju raspršivanjem taline odnosno mjerenje pripadajuće raspodjele veličina čestica. Postupci određivanja veličine čestica dijele se na direktne i indirektne. Kod direktnih se mjeri neka stvarna dimenzija čestice (npr. mikroskopom), a kod indirektnih se mjeri neko svojstvo koje ovisi o veličini (npr. specifična površina), a potom se indirektno zaključuje o kojoj bi se veličini radilo. Kada se navodi parametar veličine čestica, nužno je definirati i metodu kojom je on određen.

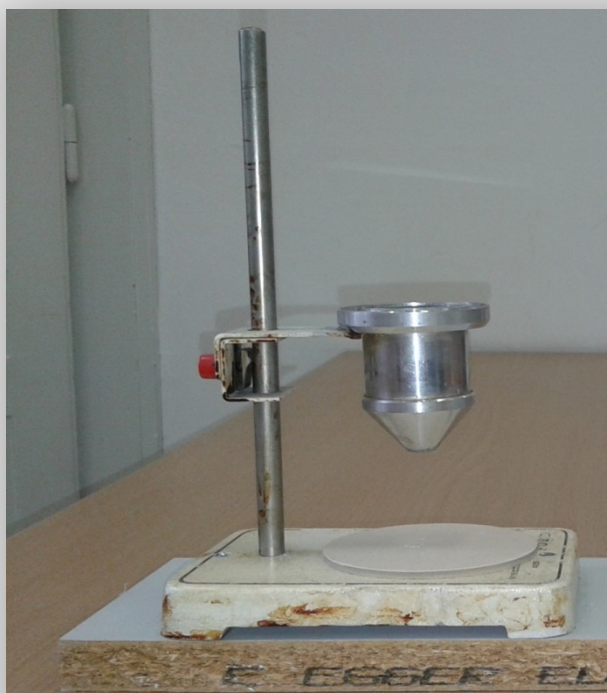
U ovom istraživanju pri određivanju raspodjela veličina čestica korišten je uređaj prikazan na slici 3.6. Camsizer X2 (Retsch GmbH, Haan, SR Njemačka) koji prema klasifikaciji metoda mjerenja raspodjele veličine čestica spada u metodu pretraživanje slikom. Korišteni laboratorijski instrument ima mogućnost za simultano mjerenje raspodjele veličina čestica i oblika čestica prašaka/granula što mu u odnosu na klasične metode prosijavanja daje znatnu prednost. Temeljem digitalne obrade slike jedinstvenim, patentiranim sustavom s dvije kamere mjeri se veličina čestica u rasponu od 30  $\mu\text{m}$  do 30 mm. Zahvaljujući mogućnosti skeniranja svih čestica i novo razvijenim algoritmima za prilagodbu, rezultati mjerenja su gotovo 100% kompatibilni onima dobivenima sitenom analizom.<sup>19,20</sup> U odnosu na samu sitenu analizu upotreba Camsizer-a X2 je daleko sofisticiranija uz minimalnu mogućnost prašenja te faktora ljudske pogreške kod same provedbe karakterizacije izlazne struje materijala. Uz navedeno, otvor očiće sita kod prosijavanja definiran je oznaka finoće te metode koja je ujedno i ograničenje, što nije slučaj kod primjene uređaja Camsizer X2. Eksperimentalna mjerenja je moguće provesti u mokrim i suhim uvjetima. U sklopu ovog istraživanja mjerenja su provedena pri suhim uvjetima. Dobiveni rezultat analize je funkcija gustoće raspodjele veličina čestica za inicijalnu disperznu fazu te odabrane dizajnirane kolektive u odsustvu djelatne tvari te iste s ugrađenom djelatnom tvari.



**Slika 3.6.** Fotografija uređaja za određivanje raspodjele veličina čestica Camsizer X2 (Retsch GmbH, Haan, SR Njemačka).

### 3.3.3. Određivanje tecivosti čvrste tvari

Karakterizacija ulazne i izlazne struje materijala podrazumijeva uz određivanje raspodjele veličina čestica i određivanje tecivosti čvrste tvari metodom mjerenja kuta mirovanja (nasipnog kuta). Prašci pokazuju reološka svojstva pri istjecanju kroz otvore i kanale. Brzina tečenja prašaka ovisi o svojstvu tvari, njezinoj gustoći, obliku čestica, veličini i dužini lijevka ili otvora kroz koji praškasti sustav istječe. Ako su ti svi parametri konstantni, brzina ovisi o veličini čestica materijala. U praksi se tečenje prašaka izražava sipkošću materijala, a ispituje se tako da se točno određena masa ispusti iz lijevka. Sama procedura određivanja tecivosti čvrste tvari je sljedeća: u lijevak (prikazan na slici 3.7.) se stavlja volumen koji zauzima 2/3 lijevka praškastog materijala, istjecanjem praška kroz otvor lijevka na bazi se formira stožac te je okomito fotografiran formirani stožac od praška. Dobivenom stošcu određen je kut nagiba odnosno kut mirovanja obradom fotografije primjenom *KLONK Image Measurement* softverskog paketa. Slika je obrađena tako da se u međusobni omjer stave visina stošca i polumjer osnovice stošca, što rezultira vrijednosti kuta mirovanja za promatrani praškasti sustav.



**Slika 3.7.** Fotografija lijevka za određivanje kuta mirovanja.

Pripadajuća tecivost čvrstog prema detektiranom kutu mirovanja određena je temeljem standarda postavljenog od strane američke Pharmacopeije<sup>2</sup>. Kutovi mirovanja i pripadajuće tecivosti čvrste tvari iskazani su u tablici 3.1.

**Tablica 3.1.** Kutovi mirovanja i pripadajuće tecivosti čvrstog.\*

Tecivost čvrste tvari	Kut mirovanja (°)
Izvrсна	25- 30
Dobra	31- 35
Prosječna	36- 40
Osrednja	41- 45
Loša	46- 55
Vrlo loša	56- 65
Izrazito loša	> 66

### 3.3.4. UV/VIS spektrofotometrija

Određivanje raspodjele sadržaja djelatne tvari u odabranim veličinskim razredima za najbolje granulate provedeno je na UV/VIS spektrofotometru prikazanom na slici 3.8. koji se nalazi na Zavodu mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo.

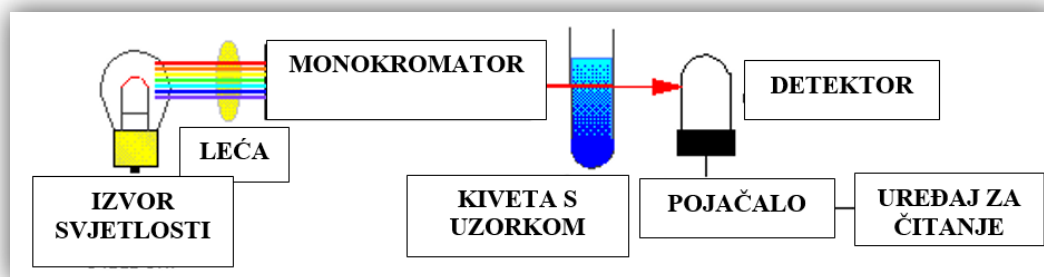


**Slika 3.8.** Fotografija spektrofotometra UV-1280 (Shimadzu, Kyoto, Japan).

<sup>2</sup> The United States Pharmacopeia (USP)= dokumentacija koja sadrži smjernice/standarde za karakterizaciju lijekovitih formulacija, ali ne i opise pripreme istih.

Sadržaj djelatne tvari određen je za određene veličinske intervale (180-250  $\mu\text{m}$ ; 355-500  $\mu\text{m}$ ) koje farmaceutska industrija propisuje kao optimalne za tehnologiju granuliranja odnosno dobivanje tableta izvrsnih primjenskih svojstava. Sadržaj djelatne tvari u dizajniranim kolektivima jedinki određen je spektrofotometrijski. Spektrofotometrija je grana analitičke kemije koja proučava djelovanje elektromagnetskog zračenja na kemijski sastav i strukturu te proučava spektre nastale interakcijom zračenja i tvari. Elektromagnetsko zračenje je vrsta energije koja se prenosi kroz prostor najvećom brzinom te što je energija elektromagnetskog zračenja veća to je valna duljina manja.<sup>23</sup> Apsorpcijska spektrofotometrijska analiza temelji se na sposobnosti atoma, iona i molekula da apsorbiraju zračenje. Količina apsorbiranog zračenja je kvalitativna mjera za koncentraciju apsorbirajuće tvari. Spektrofotometrijska analiza u užem smislu riječi podrazumijeva apsorpcijsku spektrofotometrijsku analizu monokromatskih zračenja u ultraljubičastom (UV) i vidljivom (VIS) području spektra, 190-1000 nm. Kvantitativna određivanja svih apsorbirajućih tvari (anorganskih i organskih atoma iona i molekula, prijelaznih metala i organskih komponenti) vrše se pretežno u otopinama<sup>23</sup>. Poznato je da pojedine tvari ili nisu obojene ili je intenzitet njihove boje slab. Otopina s ionima prijelaznih metala može biti obojena, a sama boja ovisi o prisutnosti drugih vrsta kao što su određeni anioni ili ligandi. Organske komponente apsorbiraju svjetlost u vidljivom i UV dijelu spektra. Ukoliko je intenzitet obojenja slab spektrofotometrijska metoda ne daje zadovoljavajuće rezultate. Da bi se postigao odgovarajući intenzitet boje, koriste se određene kemijske reakcije, koje ispitivanoj tvari daju intenzivno obojenje. To su najčešće ili reakcije kompleksiranja, kada kao rezultat nastaju intenzivno obojeni kompleksi ili redoks reakcije, pri kojima se promjenom ionskog stanja stvara ionski oblik s jako izraženim apsorbirajućim svojstvima. Dakle, apsorpcijska spektrofotometrija temelji se na fizikalnom fenomenu apsorpcije svjetlosti, ali dio njene primjene pripada kemijskim reakcijama, prije svega reakcijama kompleksiranja. Osnovni princip spektrofotometrijske metode osniva se na Beer-Lambertovu zakonu. Proučavajući apsorpciju svjetlosti u obojenim otopinama A. Beer je došao do zakonitosti, da promjena intenziteta zračenja pri prolasku kroz obojenu otopinu ovisi o debljini sloja obojene otopine i koncentraciji ispitivane tvari.<sup>23,24</sup> Beerov zakon opisuje apsorpciju monokromatskog i paralelnog upadnog snopa zračenja u homogenoj sredini. Beerov zakon izražava linearnu ovisnost između apsorpcije i koncentracije molekula koje apsorbiraju u otopini. Instrument koji se koristi u UV/VIS spektroskopskoj metodi je spektrofotometar. Instrument mjeri intenzitet svjetla koje je prošlo kroz analizirani uzorak te ga uspoređuje s intenzitetom

upadnog svjetla sa svrhom utvrđivanja količine apsorbiranog svjetla u uzorku. Osnovni dijelovi spektrofotometra su izvor svjetlosti, držač uzorka, monokromator i detektor (slika 3.9.).



**Slika 3.9.** Shematski prikaz principa rada spektrofotometra.<sup>22</sup>

Spektrofotometri mogu imati jedan ili dva snopa svjetlosti. Kod instrumenata s jednim snopom intenzitet upadnog svjetla se mjeri nakon što se uzorak izvadi iz držača. Zraka svjetlosti propušta se kroz uzorak te se mjeri intenzitet svjetlosti koja je došla do detektora. Kod instrumenata s dva snopa upadni snop se dijeli na dva prije prolaska kroz uzorak. Jedan služi kao referentni snop dok drugi prolazi kroz uzorak. Dvoznačan spektrofotometar ima kvarena zrcala i holografsku mrežicom. Područje mjerenih valnih duljina je u rasponu od 190 do 1100 nm, a brzina pretrage 10 do 3600 nm/min. Uzorak je smješten u prozirnoj posudi (kiveti) koja je najčešće širine 1 cm i načinjena je od kvarca. Iz dobivenih rezultata može se dobiti uvid u strukturu materijala od kojih se uzorak sastoji. Spektrofotometar ima dva izvora zračenja: deuterijsku lampu i lampu s volframovim jodidom, a detektor je izveden sa silicijevim fotodiodama. Karakterizira ga velika brzina snimanja spektara, visoka točnost i rezolucija. Najčešće se primjenjuje za mjerenje tekućih uzoraka, iako se mogu primijeniti za mjerenje čvrsti, plinoviti i praškastih uzoraka, kao i različite paste.

#### **3.3.4.1. Kalibracijski postupci i izrada baždarnog dijagrama**

Kalibracija je postupak usporedbe mjernog sustava sa standardiziranim sustavom u svrhu uklanjanja ili minimiziranja pogreške mjernog sustava<sup>22</sup>. Temeljem navedenog vidljivo je zašto su kalibracijski postupci iznimno bitni u provedbi analitičkih metoda. Kao rezultat kalibracijskog postupka dobiva se kalibracijska krivulja ili pravac za jednokomponentne sustave ili kalibracijska površina za višekomponentne sustave. U sklopu ovog istraživačkog rada rezultat kalibracijskog postupka je kalibracijski, baždarni pravac. U svim usporednim

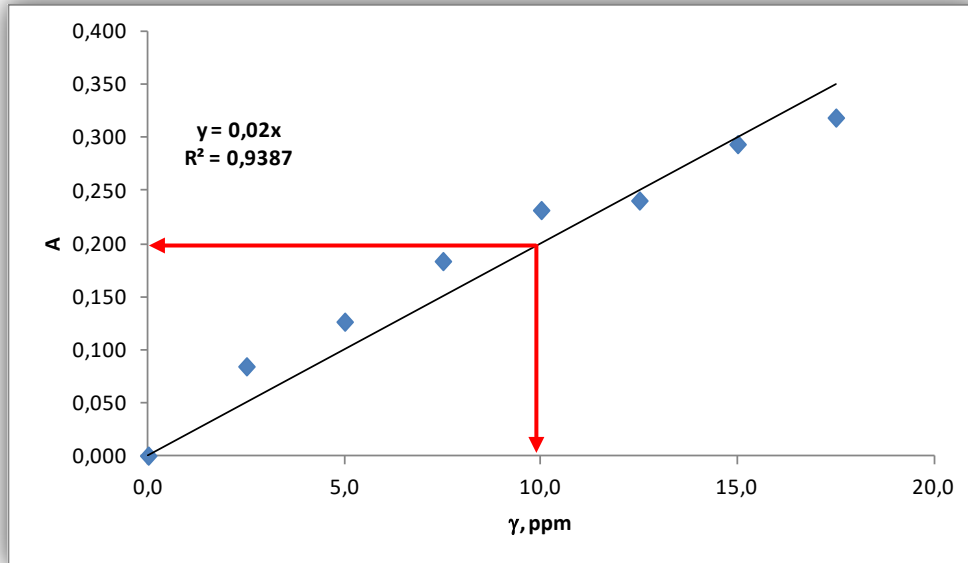
analitičkim metodama se primjenjuje kalibracija dok se kod apsolutnih metoda (gravimetrija, titrimetrija, elektrometrija, termogravimetrija, kulometrija) ne primjenjuje. U praksi odziv instrumenta nije izravna mjera koncentracije već je aproksimacija teorijskih ili matematičkih modela. Izvedbene značajke instrumentalnih metoda za kvalitetu kalibracijskog postupka su selektivnost, osjetljivost, preciznost te granica kvantifikacije.<sup>22</sup>

U sklopu ovog rada primijenjen je kalibracijski postupak metode vanjskog standarda. Metoda vanjskog standarda je metoda u kojoj je utjecaj matrice (tvar u kojoj se nalazi analit) zanemariv i ne ovisi o koncentraciji analita te je u primjeni ovog postupka nužna stabilnost instrumenta.<sup>22</sup> Kalibracijski ili baždarni dijagram se određuje tako da se najprije pripremi niz standardnih otopina i očita odziv instrumenta ovisno o njihovoj koncentraciji. U pripremi standardnih otopina postoji mogućnost pojave sustavne pogreške (analitičar, instrument). Nužno je pri izradi kalibracijskog dijagrama da standardne otopine pokrivaju cijelo koncentracijsko područje potrebno za daljnju analizu. U metodi vanjskog standarda nužna je priprema slijepe robe budući da ona određuje odziv instrumenta kada nije prisutan analit u uzorku. Iako je za očekivati da bi signal slijepe probe bio nula, ali neki put to i nije tako. Signal slijepe probe je također predmet pogrešaka kao i sve ostale točke baždarne krivulje. Zbog toga nije poželjno oduzimanje signala slijepe probe od ostalih mjerenja. Oduzimanje signala slijepe probe od ostalih signala prije izrade baždarnog pravca daje pogrešnu sliku o pogreškama u procesu baždarenja.

Kod spektrofotometrijskih mjerenja kao odziv instrumenta očitava se apsorbanacija te se kao kalibracijski dijagram opisuje linearna ovisnost koncentracije o apsorbanaciji (Lambert-Beer). Kalibracijski dijagram nije uvijek pravac i nije ga dobro proizvoljno povlačiti između dobivenih točaka. Jednadžbu pravca je najbolje izračunati linearnom regresijom, tj. metodom najmanjih kvadrata. Regresijska analiza je statistička metoda određivanja jednadžbe koja najbolje pokazuje mjerene podatke.

Baždarni dijagrami se rade na sljedeći način: uzme se niz otopina u kojima je koncentracija određene tvari poznata. Takvi standardi za baždarenje se mjere pogodnim analitičkim instrumentom pod istim uvjetima kao što se mjeri i nepoznata količina analita u nekom uzorku. Kada se jednom izradi baždarni pravac, koncentracija analita u bilo kojem uzorku jednostavno se očita iz pravca, kao što je prikazano na slici 3.10.





**Slika 3.10.** Baždarni pravac.

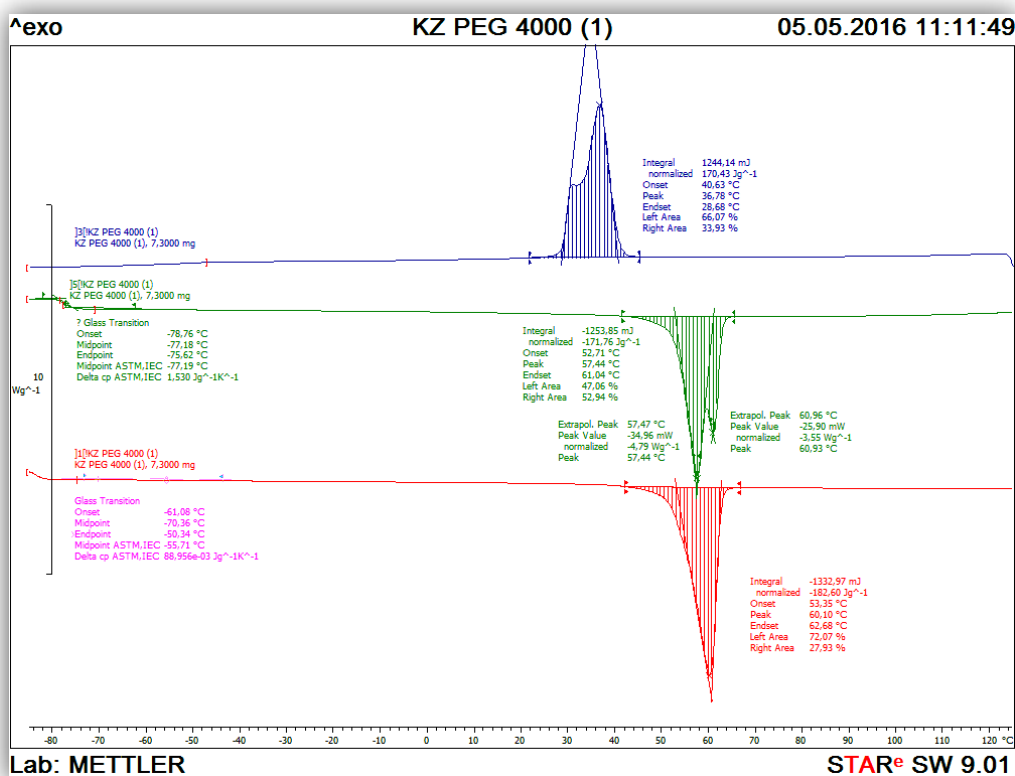
Također je bitno spomenuti da se kod izrade baždarnog pravca na y-osi stavlja signal iz instrumenta, a standardne koncentracije na x-osi. Na osnovi navedenog može se pretpostaviti da će se sve pogreške javiti na y-osi. Standardne se otopine u principu mogu napraviti s pogreškom od oko 0,1% pa čak i manje dok mjerenja na instrumentu imaju koeficijent korelacije od oko 2-3% i više. Iz toga slijedi da je pogreška na x-osi neznatna u odnosu na pogrešku na y-osi.

### 3.4. Tijek provedbe istraživanja

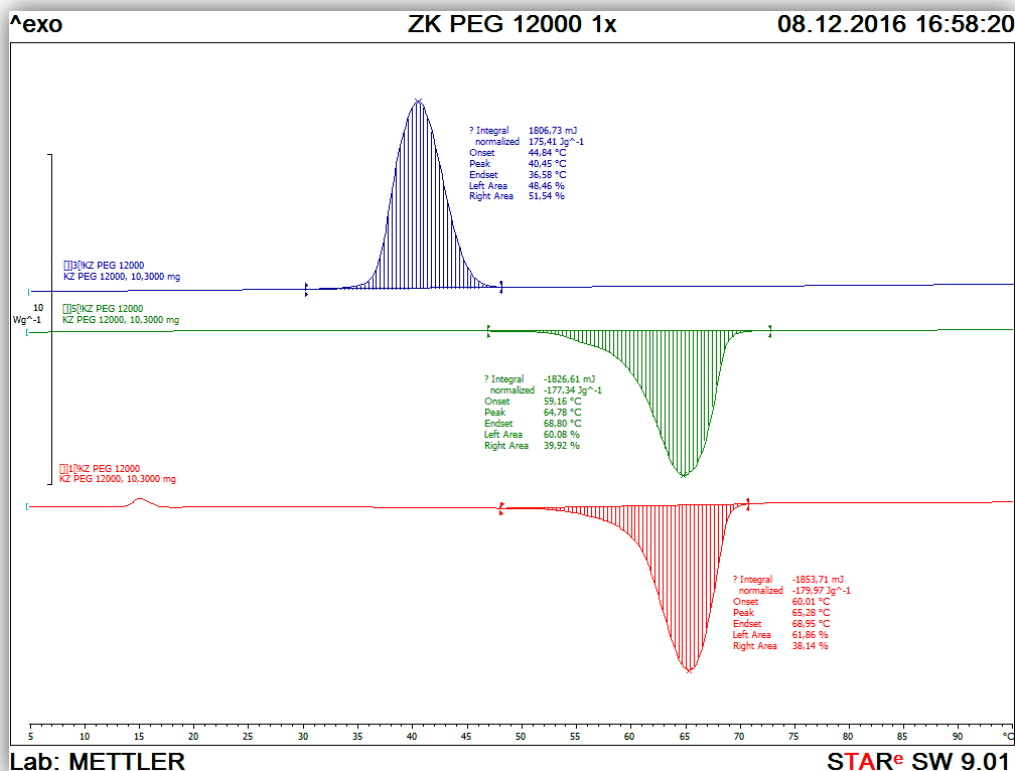
#### 3.4.1. Određivanje temperaturnih profila polietilen glikola DSC analizom

Termoanalitička metoda, metoda diferencijalne pretražne kalorimetrije primijenjena je za određivanje temperaturnih profila vezivne tvari, polietilen glikola različitih molekulskih masa. Ova toplinska analiza nužno prethodi provedbi uspješnog granuliranja u fluidiziranom sloju taljenjem budući jasno definira temperature karakterističnih faznih prijelaza čvrsto-kapljevito i kapljevito-čvrsto za vezivo. Te informacije su ključne pri odabiru optimalne temperature unutar procesnog prostora za ostvarenje uspješnog granuliranja te posljedično i pri odabiru pravilnog procesnog uvjeta, temperature zraka za fluidizaciju. Temeljem dobivenih temperaturnih profila konstatirano je da polietilen glikol (PEG) 4000, pri temperaturi od 62,68 °C te višim temperaturama doživljava potpuni fazni prijelaz iz čvrstog u kapljeviti oblik (slika 3.11.), dok temperatura karakteristična za fazni prijelaz kapljevito-čvrsto iznosi 28,68 °C. Za polietilen glikol više molekulske mase, PEG 12000, temperature su

nešto više, 68,95 °C i 36,58 °C (slika 3.12.). Temperaturni porast je očekivan obzirom na molekulsku i nadmolekulsku strukturu samog veziva budući je više energije potrebno utrošiti za kidanje kemijskih veza. U testovima šaržnog granuliranja temperatura faznog prijelaza čvrsto-kapljevito definirana kao ona temperatura pri kojoj započinje proces granuliranja doziranjem veziva u obliku taline. Stupanjem veziva u kontakt s masom čvrstoga dolazi do stvaranja nužnih kapljevutih premoštenja čime se direktno utječe na mehanističku sliku fenomena granuliranja. Temperatura faznog prijelaza kapljevito-čvrsto je ona temperatura koju je potrebno ostvariti u procesnom prostoru kako bi nastala kapljevita premoštenja procesom granuliranja očvrsnula te kako bi se kao izlazna struja materijala dobio kolektiv okrupnjenih jedinki, očvrsnute granule.



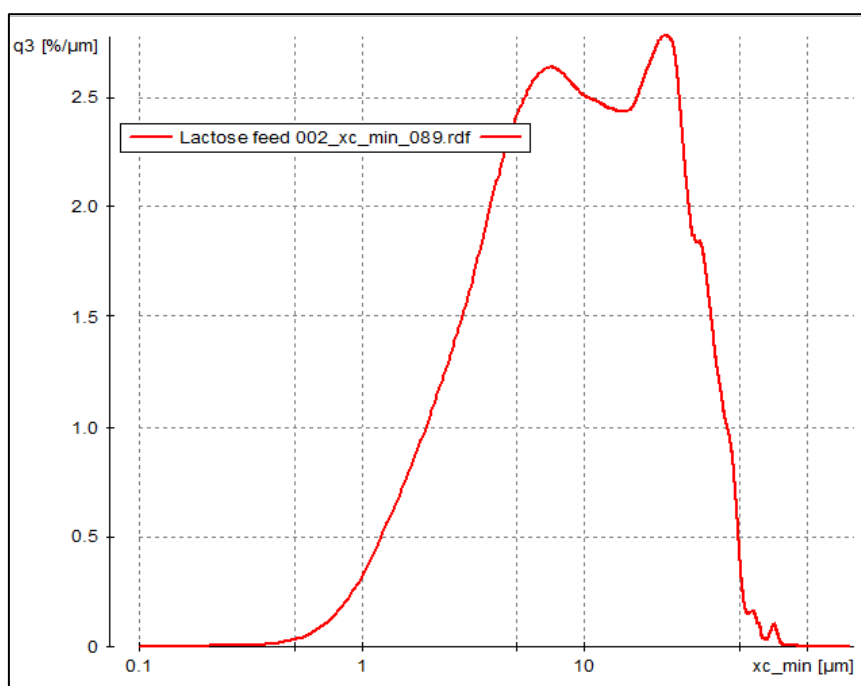
**Slika 3.11.** DSC profili polietilen glikola 4000 dobiveni diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom.



Slika 3.12. DSC profili polietilen glikola 12000 dobiveni diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom.

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

Karakterizacija laktoze monohidrata, kao ulazne struje materijala, u ovom istraživanju podrazumijeva određivanje njezinog stanja disperznosti, odnosno određivanje raspodjele veličina čestica digitalnom obradom slike primjenom laboratorijskog instrumenta Camsizer X2 čiji je princip rada dostupan u poglavlju 3.3.3. Raspodjela veličina čestica inicijalne laktoze monohidrata (slika 3.13.) iskazana je funkcijom gustoće raspodjele,  $q_3(x)$ , te karakterističnim statističkim veličinama koje ukazuju na raspodjelu veličina čestica populacije jedinki:  $x_{10}$ ,  $x_{50}$ ,  $x_{90}$ . Navedene statističke veličine ukazuju na kumulativni udio pojedinih čestica manjih od zadane veličine čestica,  $x$ . Karakteristična statistička veličina medijan (engl. *median*) veličina ja koja razdvaja populaciju čestica na dva jednaka dijela (50% čestica je veće od te veličine, a 50% manje od promatrane veličine čestica). Raspodjelu veličinu čestica moguće je opisati i karakterističnim srednjim promjerima populacije jedinki.



**Slika 3.13.** Grafički prikaz raspodjele veličina čestica inicijalne laktoze monohidrata.

**Tablica 3.2.** Opis raspodjele veličine čestica za inicijalnu laktozu monohidrat primjenom karakterističnih statističkih veličina.

Karakterističan promjer	Vrijednost, μm
$x_{10}$	<b>5,88</b>
$x_{50}$	<b>21,66</b>
$x_{90}$	<b>41,66</b>

### 3.4.3. Provedba testova šaržnog granuliranja

Testovi šaržnog granuliranja provedeni su na procesnoj jedinici s fluidiziranim slojem (dostupno u poglavlju 3.2.). Prije samog početka provedbe eksperimentalnog istraživanja procesne tehnologije granuliranja u fluidiziranom sloju raspršivanjem taline proveden je inicijalni test, karakterizacija inicijalne laktoze monohidrata u svrhu definiranja raspodjele veličine čestica praškaste komponente prije granuliranja kako bi nizom testova šaržnog granuliranja bio donesen zaključak o uspješnosti granuliranja. Kao što je prethodno navedeno cilj ovog eksperimentalnog istraživanja u njegovoj početnoj fazi jest pronalazak optimalnih procesnih uvjeta za granuliranje praškastog sustava laktoza monohidrat te vezivnu tvar, polietilen glikola. Slijedom testova šaržnog granuliranja te vizualnim praćenjem dobivenih kolektiva čestica doneseni su zaključci o eventualnim nužnim promjenama procesnih uvjeta uslijed prevelikog lijepljenja veziva za stijenke procesne jedinice, prevlaženosti ustava ili

prevelike disperznosti sustava. Zaključci temeljeni na vizualnom praćenju potvrđeni su daljnjom karakterizacijom izlazne struje materijala primjenom instrumenta Camsizer X2. Motrenje promjene promatranog svojstva dobivenog kolektiva jedinki ukazuje na dinamiku partikulskog sustava u procesu fizičke pretvorbe tvari. Temeljem dobivenih kolektiva nizom testova granuliranja definirani su pogodni uvjeti provedbe procesa te odabrani su kolektivi koji pokazuju najpogodnije karakteristike za ugradnju djelatne tvari, optimalnu raspodjelu veličina čestica.

U prvoj fazi eksperimentalnog dijela provedeni se testovi šaržnog granuliranja inicijalne laktoze monohidrata u fluidiziranom sloju raspršivanjem taline u odsustvu djelatne tvari. Eksperimenti su provedeni s ciljem pronalaska, već spomenutih, optimalnih procesnih uvjeta za samo punilo kako bi se izbjeglo neekonomično raspolaganje djelatnom tvari. Prije provedbe svakog eksperimenta odvagano je 180 g inicijalne laktoze monohidrata te 20 g polietilen glikola (PEG 4000 ili PEG 12000). Vaganje je provedeno na digitalnoj vagi uz korištenje zaštitne opreme, rukavica, maske i zaštitne maske budući da partikulski sustav pokazuje sklonost prašenju. Kada su pripremljene komponente potrebne za provedbu procesa granuliranja u fluidiziranom sloju te složena aparatura provedba procesa je bila omogućena. Odvagana početna masa praškaste laktoze monohidrata stavljena je u procesnu jedinicu s fluidiziranim slojem i potaknuta u stohastičko kretanje strujom komprimiranog zraka. Samim pokretanjem procesne jedinice automatski se uključuje ventilacijski sustav zbog, prethodno spomenute, sklonosti partikulskog sustava prašenju. Komprimirani zrak, koji omogućuje neophodno stohastičko kretanje sloja čvrstog za provedbu testa šaržnog granuliranja, istovremeno ima i ulogu medija koji zagrijava procesni prostor na temperaturu karakterističnog faznog prijelaza vezivne formulacije čvrsto-kapljevito. Istovremeno, vezivna tvar u krutom agregatnom stanju van procesne jedinice podvrgnuta je procesu taljenja na miješalici s istovremenim grijanjem. Kada je postignuta željena temperatura u procesnom prostoru, a vezivna tvar je u obliku pogodnom za doziranje, talina, započelo je doziranje veziva u procesni prostor. Obzirom da se vezivo tali van procesnog prostora, nužno je da se silikonske cijevi, kojima se talina transportira u procesni prostor, griju kako vezivo ne bi očvrstnulo unutar cijevi ili u samoj peristaltičke pumpe. Održavanje kapljevitoagregatnog stanja veziva ostvaruje se grijaćim trakama i toplinskom izolacijom. Tijekom provođenja eksperimenata od iznimne je važnosti osigurati temperaturu nešto višu od temperature taljenja same vezivne formulacije kako ne bi došlo do njezinog faznog prijelaza kapljevito-kruto u procesnom prostoru. U tu svrhu korišteno je temperaturno osjetilo u donjem i gornjem dijelu

procesnog prostora. U trenutku početka doziranja vezivne tvari uključena je štoperica radi praćenja vremena doziranja veziva peristaltičkom pumpom. Doziranje vezivne tvari nije promatrano makroskopsko svojstvo već je ogledni pokazatelj efikasnog rada peristaltičke pumpe te koliko je vezivne tvari u procesnom prostoru. Nakon što je sva količina veziva dozirana u procesni prostor, temperatura u konusu se strujom komprimiranog zraka spušta na temperaturu faznog prijelaza kapljevito-čvrsto kako bi kapljevita premoštenja nastala između granula, očvrstnula. U vremenskom periodu hlađenja procesnog prostora komprimirani zrak propuhuje kolektiv okrupnjenih jedinki čime ga i suši što granuliranje u fluidiziranom sloju čini za jedan separacijski proces jednostavnijim i daje mu svojevrstu prednost u primjeni.

Temeljem karakteristika izlazne struje materijala doneseni su zaključci o eventualnim promjenama makroskopskih varijabli kako bi se dosegli optimalni procesni uvjeti za istraživani praškasti sustav. Testovi šaržnog granuliranja raspršivanjem taline provedeni su s različitim geometrijama raspršivanja vezivne formulacije, gornje i donje raspršivanje. Za obje geometrije raspršenja vezivne formulacije određeni su optimalni procesni uvjeti provedbe procesa. Provedeni su testovi šaržnog granuliranja za obje vezivne tvari (PEG 4000 i PEG 12000), ali je transport kapljevine, u slučaju vezivne tvari veće molekulske mase, otežan uslijed velike viskoznosti tvari pa je daljnja provedba eksperimenata povedena s talinom niže molekulske mase prema procesnim uvjetima navedenim u tablici 3.3. Karakterizacijom izlazne struje materijala te vizualnim praćenjem odabrani su najbolji kolektivi jedinki za donje i gornje raspršivanje te su pri tim procesnim uvjetima provedeni testovi šaržnog granuliranja s djelatnom tvari, azitromicin dihidratom, udjela 10 mas.% (tablica 3.5.).

Testovi šaržnog granuliranja provedeni su fazama kako slijedi:

- i. Odvagana početna masa praškastog sustava stavljena je u procesni prostor te potaknuta u stohastičko kretanje strujom komprimiranog zraka,
- ii. Zagrijavanje procesnog prostora i sadržanog partikulskog sustava strujom komprimiranog zraka do postizanja temperature faznog prijelaza čvrsto-kapljevito za vezivnu tvar, odnosno postizanja stacionarnog stanja. Stacionarno stanje očituje se stalnom temperaturom izlaznog zraka (obzirom na vrijeme),
- iii. Granuliranje fluidiziranog sloja čvrstog započinje dodatkom veziva. Vezivo je dozirano u obliku taline odozdo i odozgo primjenom peristaltičke pumpe pogodnim protokom kako bi se izbjeglo eventualno prevlaživanje partikulskog sustava,
- iv. Hlađenje procesnog sustava i sadržanog partikulskog sustava na temperaturu faznog prijelaza kapljevito-čvrsto za vezivnu tvar.

Eksperimenti šaržnog granuliranja u fluidiziranom sloju raspršivanjem taline provedeni su prema procesnim uvjetima danima u tablici 3.3. Pregled procesnih uvjeta za odabrane kolektive sa i bez djelatne tvari dan je u tablici 3.4.

**Tablica 3.3.** Procesni uvjeti granuliranja u fluidiziranom sloju raspršivanjem veziva PEG 4000.

Makroskopsko svojstvo	Vrijednost					
Masa pomoćne tvari (g)	<b>180</b>		<b>160</b>			
Masa veziva (g)	<b>20</b>		<b>20</b>			
Masa djelatne tvari (g)	<b>0</b>		<b>20</b>			
Maseni protok veziva (g min <sup>-1</sup> )	<b>6,0</b>	<b>6,5</b>	<b>13,5</b>			
Širina mlaza (okretaja od 0. položaja)	<b>0,0</b>	<b>0,5</b>	<b>1,0</b>	<b>1,5</b>	<b>2,0</b>	<b>2,5</b>
Tlak za raspršivanje (bar)	<b>0,8</b>		<b>1,5</b>		<b>2,0</b>	
Volumni protok tlaka za raspršivanje (m <sup>3</sup> s <sup>-1</sup> )	<b>3,73 x 10<sup>-2</sup></b>					
Položaj dvofluidnog raspršivača	<b>donji, gornji</b>					

**Tablica 3.4.** Procesni uvjeti svih provedenih eksperimenata.

<b>Eksperiment</b>	<b>Položaj dvofluidnog raspršivača</b>	<b>Masa API-ja (g)</b>	<b>Maseni protok veziva (g min<sup>-1</sup>)</b>	<b>Širina mlaza (okretaj od 0.položaja)</b>	<b>Tlak zraka za raspršivanje (bar)</b>	<b>Volumni protok zraka za fluidizaciju (m<sup>3</sup> s<sup>-1</sup>)</b>
<b>KIV 1</b>	<b>donji</b>	<b>0</b>	<b>6,0</b>	<b>1,0</b>	<b>0,8</b>	<b>3,73 x 10<sup>-2</sup></b>
<b>KIV 2</b>	<b>donji</b>	<b>0</b>	<b>6,0</b>	<b>0,0</b>	<b>1,5</b>	<b>3,73 x 10<sup>-2</sup></b>
<b>BS</b>	<b>donji</b>	<b>0</b>	<b>6,0</b>	<b>1,0</b>	<b>1,5</b>	<b>3,73 x 10<sup>-2</sup></b>
<b>KIV 4</b>	<b>donji</b>	<b>0</b>	<b>6,0</b>	<b>0,5</b>	<b>1,5</b>	<b>3,73 x 10<sup>-2</sup></b>
<b>KIV 5</b>	<b>donji</b>	<b>0</b>	<b>6,0</b>	<b>1,5</b>	<b>1,5</b>	<b>3,73 x 10<sup>-2</sup></b>
<b>KIV 6</b>	<b>donji</b>	<b>0</b>	<b>6,0</b>	<b>1,0</b>	<b>2,0</b>	<b>3,73 x 10<sup>-2</sup></b>
<b>KIV 7</b>	<b>donji</b>	<b>0</b>	<b>13,5</b>	<b>1,0</b>	<b>1,5</b>	<b>3,73 x 10<sup>-2</sup></b>
<b>KIV 8 (BS_R)</b>	<b>donji</b>	<b>0</b>	<b>6,0</b>	<b>1,0</b>	<b>1,5</b>	<b>3,73 x 10<sup>-2</sup></b>
<b>KIV 9 (Wurster)</b>	<b>donji</b>	<b>0</b>	<b>6,0</b>	<b>1,0</b>	<b>1,5</b>	<b>3,73 x 10<sup>-2</sup></b>
<b>KIV 10 (PEG 12 000)</b>	<b>donji</b>	<b>0</b>	<b>6,5</b>	<b>1,0</b>	<b>1,5</b>	<b>3,73 x 10<sup>-2</sup></b>
<b>KIV 11 (PEG 12 000)</b>	<b>donji</b>	<b>0</b>	<b>13,5</b>	<b>1,0</b>	<b>2,0</b>	<b>3,73 x 10<sup>-2</sup></b>
<b>TS</b>	<b>gornji</b>	<b>0</b>	<b>6,0</b>	<b>2,0</b>	<b>1,5</b>	<b>3,73 x 10<sup>-2</sup></b>
<b>KIV 13</b>	<b>gornji</b>	<b>0</b>	<b>6,0</b>	<b>1,5</b>	<b>1,5</b>	<b>3,73 x 10<sup>-2</sup></b>
<b>KIV 14</b>	<b>gornji</b>	<b>0</b>	<b>6,0</b>	<b>2,5</b>	<b>1,5</b>	<b>3,73 x 10<sup>-2</sup></b>
<b>KIV 15 (KIV 14_R)</b>	<b>gornji</b>	<b>0</b>	<b>6,0</b>	<b>2,5</b>	<b>1,5</b>	<b>3,73 x 10<sup>-2</sup></b>
<b>TS – API</b>	<b>gornji</b>	<b>20</b>	<b>6,0</b>	<b>2,0</b>	<b>1,5</b>	<b>3,73 x 10<sup>-2</sup></b>
<b>BS – API</b>	<b>donji</b>	<b>20</b>	<b>6,0</b>	<b>1,0</b>	<b>1,5</b>	<b>3,73 x 10<sup>-2</sup></b>



**Tablica 3.5.** Pregled procesnih uvjeta za odabrane kolektive.

<b>Eksperiment</b>	<b>Položaj dvofluidnog raspršivača</b>	<b>Masa API-ja (g)</b>	<b>Maseni protok veziva (g min<sup>-1</sup>)</b>	<b>Širina mlaza (okretaj od 0. položaja)</b>	<b>Tlak zraka za raspršivanje (bar)</b>	<b>Volumni protok zraka za fluidizaciju (m<sup>3</sup> s<sup>-1</sup>)</b>
<b>BS</b>	<b>Donji</b>	<b>0</b>	<b>6,0</b>	<b>1</b>	<b>1,5</b>	<b>3,73 x 10<sup>-2</sup></b>
<b>TS</b>	<b>Gornji</b>	<b>0</b>	<b>6,0</b>	<b>2</b>	<b>1,5</b>	<b>3,73 x 10<sup>-2</sup></b>
<b>TS – API</b>	<b>Gornji</b>	<b>20</b>	<b>6,0</b>	<b>2</b>	<b>1,5</b>	<b>3,73 x 10<sup>-2</sup></b>
<b>BS – API</b>	<b>Donji</b>	<b>20</b>	<b>6,0</b>	<b>1</b>	<b>1,5</b>	<b>3,73 x 10<sup>-2</sup></b>

#### 3.4.4. Određivanje raspodjela veličina čestica dobivenih kolektiva jedinki

Određivanje raspodjele veličina čestica u procesu aglomeriranja praškastih sustava ključni je korak same karakterizacije. Karakterizacija kolektiva okrupnjenih jedinki kao izlazne struje materijala podrazumijeva određivanje njezinog stanja disperznosti nakon procesa granuliranja u fluidiziranom sloju raspršivanjem taline, odnosno mjerenje pripadajuće raspodjele veličina čestica digitalnom obradom slike (dostupno u poglavlju 3.3.2.). Motrenje promjene promatranog svojstva dobivenog kolektiva jedinki ukazuje na dinamiku partikulskog sustava u procesu fizičke pretvorbe tvari. Čestice većeg stupnja disperznosti bolje se pakiraju što ima za posljedicu manju poroznost. Monodisperzni uzorci su oni u kojima je jednaka veličina čestica, a polidisperzni oni u kojima je prisutan određeni raspon veličina čestica. Raspodjela veličina čestica kolektiva iskazana je funkcijom gustoće raspodjele,  $q_3(x)$  i karakterističnim statističkim veličinama koje ukazuju na raspodjelu veličina čestica populacije jedinki:  $x_{10}$ ,  $x_{50}$ ,  $x_{90}$  (rezultati su dostupni u poglavlju *Rezultati i rasprava*).

### 3.4.5. Određivanje tecivosti čvrste tvari

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



**Slika 3.14.** Fotografija formiranog stošca za inicijalnu laktozu monohidrat; primjena *KLONK Image Measurement* softverskog paketa pri određivanju kuta mirovanja.

### 3.4.6. Određivanje raspodjele sadržaja djelatne tvari po veličinskim intervalima

Raspodjela djelatne tvari po veličinskim razredima određena je spektroskopski primjenom UV/VIS spektrofotometra prikazanog na slici 3.8. Azitromicin dihidrat je makrolidni antibiotik čija struktura onemogućava direktno spektrofotometrijsko određivanje, već ga je nužno prevesti u kompleks pogodnog za spektroskopsku detekciju. To je postignuto analitičkom metodom degradacije strukture azitromicin dihidrata jakom klorovodičnom kiselinom, pri čemu nastali produkt degradacije, eritronolid, daje žuto obojeni kompleks s maksimumom apsorbancije na 484,4 nm.

Temeljna standardna otopina azitromicina priprema se točnim vaganjem 150 mg azitromicina na analitičkoj vagi te otapanjem odvage u 100 ml metanolu. Otopina je potom podvrgnuta homogeniziranju i poboljšanjem topljenju azitromicina u metanolu primjenom ultrazvučne kupelji. Usporedno s temeljnom standardnom otopinom azitromicina pripravljena

je 11 N<sup>3</sup> otopina klorovodične kiseline. Standardna otopina korištena pri pripremi radnih standardnih otopina različitih koncentracija dobivena je miješanjem alikvota od 25 ml 11N klorovodične kiseline te alikvota od 25 ml otopine azitromicina u metanolu. Alikvoti tako pripremljene standardne otopine uzimani su za pripremu radnih standardnih otopina uz nužnu pripremu slijepe probe za detekciju i kompenzaciju sustavnih pogrešaka u analizi. Pripravljeno je 8 uzoraka različitih koncentracija, uzimajući alikvote spomenutih otopina kako je prikazano u tablici 3.6.

**Tablica 3.6.** Pregled koncentracija standardnih otopina i potrebnih alikvota otopina za njihovu pripravu.

Standardna otopina	Alikvot otopine azitromicina (ml)	Alikvot 11 N klorovodične kiseline (ml)	Koncentracija azitromicina u standardnoj otopini (ppm)
1	0,5	9,5	2,5
2	1,0	9,0	5,0
3	1,5	8,5	7,5
4	2,0	8,0	10,0
5	2,5	7,5	12,5
6	3,0	7,0	15,0
7	3,5	6,5	17,5
8	4,0	6,0	20,0

Pripremljene standardne otopine termostahirane su u vodenoj kupelji na 60°C u trajanju od 70 minuta. Temperatura od 60°C pogoduje degradaciji azitromicin dihidrata te nastajanju eritronolida. Spomenute standardne otopine su se koristile u izradi umjernog pravca na osnovi kojeg je određen maseni udio azitromicina dihidrata u dobivenim granulama. Dakle, uslijedilo je spektrofotometrijsko određivanje koncentracije djelatne tvari u standardnim otopinama te izrada umjernog dijagrama ovisnosti koncentracije o apsorbanciji koji je korišten pri određivanju sadržaja azitromicin dihidrata u realnim uzorcima.

Za određivanje udjela azitromicina u realnim uzorcima odabrana su četiri veličinska razreda iz granulata dobivenih eksperimentima *BS-API* i *TS-API* prikazana u tablici 3.7. Raspodjela veličina čestica je određena sitenom analizom. Dakle, granice veličinskih razreda

<sup>3</sup> Normalitet (*N*) = količinska koncentracija ekvivalentnih jedinki.

definirane su promjerima očica raspoloživih sita. Odabrani su razredi s finim česticama malih veličina čestica, česticama srednje veličine i krupnim česticama u svrhu usporedbe. Ciljana raspodjela djelatne tvari bi, neovisno o veličinama granula, trebala biti što ujednačenija.

**Tablica 3.7.** Promatrani veličinski razredi pri određivanju raspodjele sadržaja djelatne tvari u dobivenim kolektivima jedinki.

Veličinski razred, $\mu\text{m}$	63-90	180-250	355-500	710-850
----------------------------------	-------	---------	---------	---------

Otopine za spektrofotometrijsko određivanje sadržaja djelatne tvari u svim veličinskim razredima realnih uzoraka pripremljene su na sljedeći način: uzorkovanje je provedeno metodom četvrtanja, u svrhu dobivanja reprezentativnog uzorka, potom je 150 mg tog uzorka otopljeno u 100 ml metanola. Dobivena otopina stavljena je u ultrazvučnu kupelj na 30 min radi homogeniziranja uzorka i što djelotvornijeg oslobađanja azitromicina iz granula.

Uzorak je potom filtriran korištenjem CHROMAFIL<sup>®</sup> Xtra PET-45/25 filtera, a filtrat je iskorišten za pripremu triju razrijeđenih otopina prema tablici 3.8. Razlog priprave uzoraka različitih razrjeđenja je ispitivanje djelotvornosti degradacije; u slučaju jednakih odnosa koncentracije azitromicina i pripadajuće apsorbancije, određeni sadržaj djelatne tvari tom veličinskom razredu trebao bi biti isti u sva tri slučaja. Dobiveni uzorci termostatirani su na 60°C u trajanju od 70 min, a zatim podvrgnuti spektrofotometrijskoj analizi.

**Tablica 3.8.** Pregled alikvota filtrata i klorovodične kiseline za pripremu realnih uzoraka.

Uzorak	Alikvot filtrata (ml)	Alikvot 11 N klorovodične kiseline (ml)
1	5,00	5,00
2	2,50	7,50
3	1,25	8,75

Dobivene su koncentracije azitromicin dihidrata u granulama odabranih veličinskih razreda pomoću prethodno pripremljenih baždarnih dijagrama za granulate dobivene eksperimentima *TS-API* i *BS-API* postupkom kako je u tekstu prije navedeno.

Rezultati su interpretirani pogodnim statističkim parametrima: standardnom devijacijom s centrom tendencije na ciljanoj vrijednosti,  $\sigma$ , prema jednadžbi (1) i standardnom devijacijom s centrom tendencije na srednjoj vrijednosti,  $s$ , prema jednadžbi (2).

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i - \mu)^2} \quad (1)$$

$$s = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2} \quad (2)$$

Mjera centralne tendencije ili srednja vrijednost jest brojčana vrijednost koja reprezentira skupinu rezultata u slučajevima kada rezultati imaju tendenciju grupiranja oko neke vrijednosti<sup>21</sup>. Medijan predstavlja centralnu vrijednost koja se nalazi točno u sredini u nizu rezultata poredanih po veličini. Mode definiramo kao dominantnu vrijednost, vrijednost koja je u nizu mjerenja najčešće postignuta, odnosno vrijednost s najvećom frekvencijom. Kod mjerenja određenih pojava, rezultati često imaju tendenciju grupiranja oko srednje vrijednosti koja bi trebala reprezentirati skup rezultata. Ako su vrijednosti nekog niza mjerenja gusto grupirane oko srednje vrijednosti tada ona dobro reprezentira rezultate. Mjera centralne tendencije sama po sebi nije dovoljna reprezentant rezultata. Mjere varijabilnosti, kojima pripada standardna devijacija ukazuju na to koliko rezultati variraju oko srednje vrijednosti. Standardna devijacija je mjera koja pokazuje kako se gusto rezultati nekog mjerenja grupiraju oko aritmetičke sredine. Koristi se uz aritmetičku sredinu kao mjeru centralne tendencije i ima smisla ako su rezultati normalno distribuirani. Jedan od načina da se izbjegnu predznaci odstupanja je da se odstupanja kvadriraju. Ako se kvadrirana odstupanja zbroje i izračuna im se aritmetička sredina, dobije se mjera varijabilnosti podataka, varijanca, prosječna suma kvadriranih odstupanja. Taj je pojam varijance nemoguće grafički predočiti. Ipak, drugi korijen iz varijance može se prikazati kao potpuno definirani razmak na skali rezultata. To je standardna devijacija jer se koristi kao standard za mjerenje varijabilnosti rezultata.<sup>21</sup> Dakle, varijancu uzorka možemo teorijski definirati kao prosječno kvadratno odstupanje od prosjeka odnosno odstupanje od srednje vrijednosti veličine čestica uzorka. Standardna devijacija uzorka jest drugi korijen iz varijance uzorka. Korigirana varijanca je nepristrana procjena varijance populacije.

#### 4. REZULTATI I RASPRAVA

U ovom radu pripremljena je mješavina za tabletiranje granuliranjem u fluidiziranom sloju raspršivanjem taline. Rezultati i rasprava podijeljeni su u tri kategorije:

1. Utvrđivanje optimalnih uvjeta provedbe procesa granuliranja različitim geometrijama raspršivanja te primjenom veziva različitih molekulskih masa,
2. Ugradnja djelatne tvari u odabrane kolektive jedinki,
3. Karakterizacija izlazne struje materijala primjenom različitih metoda.

Prije same provedbe prvog dijela eksperimentalnog istraživanja pomoćna tvar, laktoza monohidrat te vezivna tvar, polietilen glikol različitih molekulskih masa (PEG 4000 i PEG 12000) podvrgnuti su preliminarnim testovima. Naime, prije samih testova šaržnog granuliranja određena je raspodjela veličina čestica inicijalne saharoze monohidrata u svrhu definiranja raspodjele veličine čestica praškaste komponente prije granuliranja kako bi nizom testova šaržnog granuliranja bio donesen zaključak o uspješnosti granuliranja. Nadalje, vezivna tvar, polietilen glikol različitih molekulskih masa podvrgnut je toplinskoj analizi, diferencijalnoj pretražnoj kalorimetriji te kao rezultat dobiveni su DSC temperaturni profili iz kojih je dobiven uvid u temperature karakterističkih faznih prijelaza čvrsto-kapljevito i kapljevito-čvrsto. Navedeni fazni prijelazi vezivne tvari neophodni su za odabir pogodnih procesnih uvjeta, odnosno optimalne temperature unutar procesnog prostora kako bi se ostvarilo uspješno granuliranje. Temeljem temperaturnog DSC profila za vezivo PEG 4000 dobivena je vrijednost temperature faznog prijelaza čvrsto u kapljevito u iznosu od 62,68 °C što nam direktno upućuje na to da se unutar procesnog prostora mora osigurati temperatura viša od navedene kako bi svo vezivo bilo prisutno u formi kapljevine kojim će se osigurati kapljevita premoštenja među čvrstim česticama neophodna za uspješan rast granula. Temperatura faznog prijelaza kapljevito-čvrsto, kojom očvršćuju kapljevita premoštenja, za vezivo PEG 4000 iznosi 28,68 °C. Za vezivo PEG 12000 dobivene su temperature faznih prijelaza čvrsto-kapljevito u iznosu od 68,95 °C te za fazni prijelaz kapljevito-čvrsto u iznosu od 36,58 °C.

U sklopu prve faze ovog eksperimentalnog istraživanja, jedinice praškaste saharoze monohidrata nastoje se okrupniti primjenom procesne tehnologije granuliranja u fluidiziranom sloju s raspršivanjem taline različitih molekulskih masa uz primjenu različitih geometrija raspršivanja, gornje i donje raspršivanje, uz pronalazak optimalnih procesnih uvjeta za naknadnu ugradnju djelatne tvari, azitromicin dihidrat u dobivene kolektive kao nadolazeću, drugu fazu eksperimentalnog istraživanja. Motrena te mijenjana makroskopska

svojstva svojim će sinergijskim djelovanjem upravljati kompleksnim događajima na mikrorazini procesa na željeni način te time potaknuti željeni razvoj pojedinih mehanizama u procesu granuliranja. Takav slijed događaja na pojedinim razinama (mikro- i mezorazini) fenomena dovodi do željenog odziva na makrorazini procesa, odnosno do uspješnog granuliranja. Uspješnim granuliranjem se smatra svako granuliranje kod kojeg: ne nastaju preokrupnjene matrice čvrstog (“kvrzgaste” forme aglomerata), nema lijepljenja za stijenu procesnog prostora, ne dolazi do nastajanja prevlaženog granulata (engl. *overwetting phenomenon*) te onaj kod kojeg je udio okrupnjene tvari u ukupnoj masi kolektiva velik.

#### **4.1. Utvrđivanje optimalnih uvjeta provedbe procesa granuliranja**

Niz testova šaržnog granuliranja proveden je u procesnoj jedinici pogodnom za granuliranje ovog nekohezivnog praškastog sustava, granulatoru s fluidiziranim slojem raspršivanjem taline. Proveden je niz testova šaržnog granuliranja odgovarajućih procesnih svojstava navedenih u tablici 3.4. U testovima šaržnog granuliranja navedenim kao *KIVI* do *KIV 9* šaržno granuliranje provedeno je s vezivnom tvari polietilen glikolom niže molekulske mase, PEG 4000 s donjim raspršivanjem veziva u kolektiv kapljica. Dok su testovi šaržnog granuliranja s oznakama *KIV10* te *KIV 11* provedeni s vezivnom tvari polietilen glikolom više molekulske mase, PEG 12000 također s donjim raspršivanjem veziva u kolektiv kapljica. Budući da je mijenjana geometrija doziranja vezivne tvari niz testova šaržnog granuliranja s gornjim raspršenjem vezivne tvari naznačeni su kao eksperimenti pod nazivom *KIV 12* do *KIV 14*. Važno je napomenuti kako se nakon raspršivanja veziva prilikom granuliranja u fluidiziranom sloju taljenjem ne provodi sušenje kolektiva jedinki, nego je sustav potrebno naknadno hladiti na temperaturu faznog prijelaza kapljevitost-čvrsto kako bi sva nastala kapljevitost premoštenja očvrstnula, a time granulat postao suh i postojaniji na degradaciju i habanje. Upravo to je prednost u odnosu na mokro granuliranje jer se ovim načinom rada smanjuju energetske troškovi. Nadalje, obzirom da se vezivna tvar u ovom istraživanju tali van procesnog prostora te dozira na sloj čvrstoga u obliku kapljica taline dvofluidnim raspršivačem, bilo je nužno održati temperaturu karakterističnog faznog prijelaza čvrsto-kapljevitost u svakom segmentu aparature. Iz tog razloga silikonske cijevi peristaltičke pumpe kojom se rastaljeno vezivo transportira u dvofluidni raspršivač te u konačnici u procesni prostor, obavijene su grijaćim trakama s izolacijom. Također, kako bi se spriječio gubitak djelatne i pomoćne tvari u fluidiziranom sloju u gornjem dijelu konusa postavljen je filter koji onemogućava odlazak jedinki disperzne faze van procesnog prostora.

U prvom dijelu prve faze eksperimentalnog istraživanja nastojalo se okrupniti samo pomoćnu tvar laktozu monohidrat uz vezivo PEG 4000 s pogodnom geometrijom raspršivanja, donjim raspršivanjem. Makroskopska svojstva, procesna svojstva koja su mijenjana u ovom setu eksperimentalnih testova su širina mlaza vezivne tvari, tlak komprimiranog zraka za raspršivanje vezivne tvari te maseni protok veziva. Provedbom testova šaržnog granuliranja i vođeni vizualnim praćenjem dobivene izlazne struje materijala doneseni su zaključci o potrebnim promjenama makroskopskih varijabli ovog istraživanja.

Pri provedbi pojedinih eksperimenata uočena je pojava lijepljenja praškastog sustava za stijenke procesnog prostora. Lijepljenje je iznimno izraženo u testovima šaržnog granuliranja pod oznakom *KIV 1*, *KIV 2*, *KIV 6* te *KIV 9*. Mogući razlozi za navedenu pojavu jest nedovoljna zagrijanost procesnog prostora, odnosno stijenke procesnog prostora, nepogodna širina mlaza dvofluidnog raspršivača za doziranje veziva te tlak komprimiranog zraka za raspršivanje. Dakle, promjenom navedenim makroskopskih svojstava praćeno je smanjenje lijepljenja vezivne tvari za stijenku procesnog prostora te dobiveni kolektiv izlazne struje materijala. Prilikom izvođenja svakog eksperimenta povećano je vrijeme zagrijavanja procesnog prostora u struji komprimiranog zraka kako bi se procesni prostor i stijenke dovoljno zagrijali te kako bi se eliminiralo lijepljenje vezivne tvari za stijenku procesnog prostora. Kako bismo imali uvid u trenutnu temperaturnu vrijednost u procesnom prostoru, u donjem i gornjem dijelu konusa stavljena su dva temperaturna osjetilima, Pt-100. U prethodno spomenutim eksperimentima najprije je ispitan utjecaj širine mlaza (*KIV 2* - *KIV 5*) na uspješnost granuliranja, kao i gubitke uzrokovane lijepljenjem za stijenku. Naime, širinom mlaza utječe se značajno na uspješnost raspodjele veziva u masi čvrstog, a time i na termodinamiku vlaženja u procesu granuliranja. Primijećeno je kako je za širine mlaza 0,5 i 1,5 okretaja od 0. položaja (*KIV 4* i *KIV 5*) dobiven granulat s vrlo velikim udjelom neokrupnjenog, a u eksperimentu (*KIV 2*) s postavljenim 0. položajem uočeno je znatno lijepljenje za stijenke. Temeljem navedenog moguće je zaključiti da uslijed ugađanja ventila na sapnici dvofluidnog raspršivača regulira se širina mlaza veziva koji se smanjenjem broj okretaja ventila od početnog položaja proširuje. Dakle, 0. i 1. okretajem od 0.- tog položaja sapnice dvofluidnog raspršivača doziranje vezivne tvari je s najširim mlazom što pogoduje lijepljenju vezivne tvari za stijenku dok je položaj 1,5 okretaja od nultog položaja sapnice najuži mlaz koji kao druga krajnost ne daje optimalni položaj sapnice dvofluidnog raspršivača odnosno optimalnu širinu mlaza vezivne tvari. Temeljem navedenog odabrana je širina mlaza 1 okretaj od 0. položaja kao najpogodnija (*KIV 3*). Druga proučavano makroskopsko svojstvo



jest povećanje tlaka za raspršivanje veziva kod eksperimenta *KIV 6*. Povećanjem tlaka komprimiranog zraka uočeno je znatno lijepljenje za stijenke čime je do tada primijenjeni tlak za raspršivanje u iznosu od 1,5 bar odabran kao najpogodniji. Nadalje, ispitan je utjecaj povećanja protoka veziva na  $13,5 \text{ g min}^{-1}$  u eksperimentu *KIV 7*, čime se dobio granulat s velikim udjelom vrlo velikih „kvrgastih“ formi aglomerata, odnosno granulat s neravnomjernom raspodjelom vezivne tvari. Temeljem svega navedenog kao granulat s optimalnim procesnim uvjetima dobiven donjim raspršivanjem (*BS*) vezivne tvari odabran je granulat dobiven eksperimentom *KIV 3*. Eksperimentom *KIV 8* ispitana je ponovljivost eksperimenta *KIV 3 (BS)* čime je utvrđena dobra ponovljivost eksperimenta. U eksperimentu *KIV 9* korištena je Wursterova cijev s ciljem smanjenje lijepljenja vezivne tvari za stijenke procesnog prostora, ali s neuspješnim ishodom.

U drugom dijelu prve faze eksperimentalnog istraživanja uslijedilo je okrupnjavanje praškastog sustava uz vezivnu tvar PEG 12000 s istom procesnom geometrijom, donjim raspršivanjem (eksperimenti *KIV 10* i *KIV 11*). Nakon što je ostvarena temperatura procesnog prostora nešto veća od  $69 \text{ }^\circ\text{C}$ , temperature neophodne za fazni prijelaz kruto-kapljevito, započelo je doziranje vezivne tvari u procesni prostor. S obzirom da se struja komprimiranog zraka grije u izmjenjivaču topline unutar procesne jedinice, bilo je potrebno namjestiti temperaturu na nešto višu vrijednost zbog neizostavnih gubitaka topline. Zbog velike viskoznosti polietilen glikola 12000 transport taline kroz grijane silikonske cijevi i peristaltičku pumpu bio je teško ostvariv, kao i transport taline kroz dvofluidnu sapnicu. Eksperimentom *KIV 10* uspješno je transportirana talina do procesnog prostora, no raspršivanje je bilo onemogućeno zbog velike viskoznosti. Posljedično izlazna struja materijala sadržavala u najvećem obimu neokrupnjenu laktozu monohidrat, dok se vezivna tvar zalijepila za donji dio konusnog procesnog prostora, sapnicu dvofluidnog raspršivača. Može se zaključiti kako provedba procesa granuliranja u fluidiziranom sloju s raspršivanjem taline PEG 12 000 u dostupnim i ostvarivim laboratorijskim uvjetima korištenog granulatora nije moguća zbog prevelike viskoznosti taline te nemogućnosti ostvarenja pogodnog kolektiva kapljica. Iz navedenog razloga, eksperimenti s PEG 12000 s gornjim raspršenjem taline nisu provedeni u daljnjem eksperimentalnom istraživanju.

U trećem dijelu prve faze proveden je niz testova šaržnog granuliranja uz gornje raspršivanje taline (*KIV 12 – KIV 15*). Uz gornje raspršivanje taline lijepljenje praškastog sustava i veziva za stijenke procesnog prostora znatno je manje prisutno u usporedbi s donjim raspršivanjem, što je bitno sa stajališta manjih gubitaka djelatne tvari te u konačnici i

ujednačenosti sadržaja djelatne tvari u granulama neovisno o njihovoj veličini. U eksperimentima s gornjim raspršivanjem proučavano makroskopsko svojstvo jest širina mlaza dvofluidnog raspršivača za doziranje vezivne tvari u kolektiv kapljica. Kod širina mlaza 1,5 i 2,5 okretaja od 0. položaja uočeno je povećano lijepljenje za stijenke (eksperimenti *KIV 13* i *KIV 14*). Ispitivanjem ponovljivosti eksperimenta *KIV 14* (*KIV 15*) ponovno je uočeno povećano lijepljenje za stijenke te grudice, odnosno šira raspodjela veličina čestica u odnosu na eksperiment *KIV 12*. Sagledavajući navedeno, pri širini mlaza 2 okretaja od 0. položaja, eksperiment *KIV 12* je odabran kao najbolji granulat s gornjim raspršivanjem te je imenovan kao eksperiment *BS*.

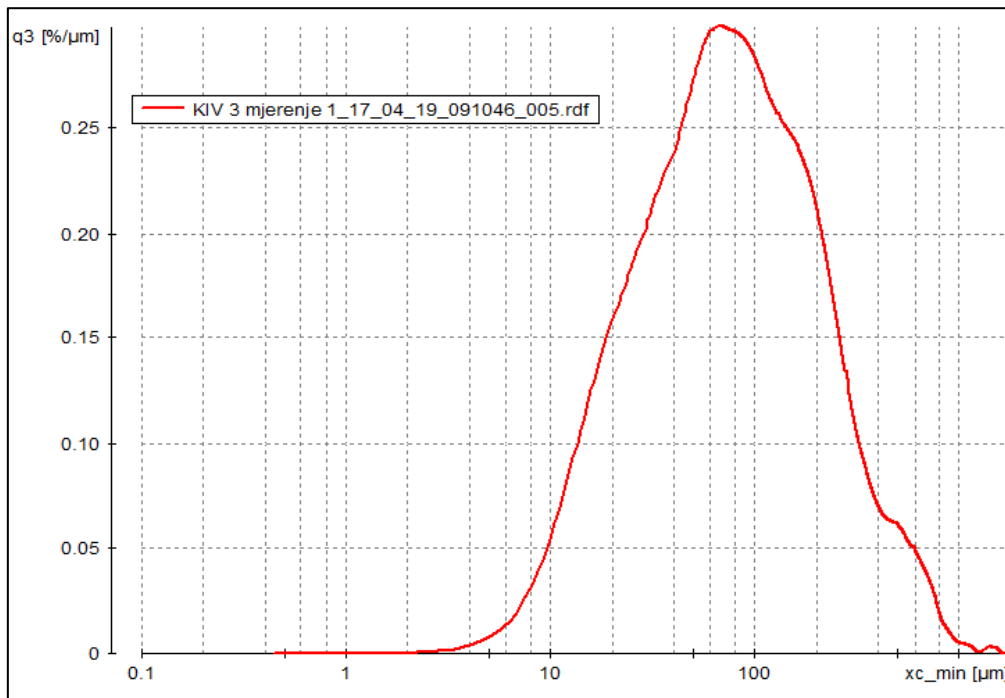
#### **4.2. Ugradnja djelatne tvari u odabrane kolektive jedinki**

Nakon što su odabrani najbolji kolektivi okrupnjenih jedinki za obje procesne geometrije doziranja vezivne tvari, donje i gornje raspršivanje uslijedila je druga faza eksperimentalnog istraživanja, ugrađivanje djelatne tvari u odabrane kolektive jedinki procesom granuliranja. U masu laktoze monohidrata nastojalo se granuliranjem ugraditi 10 mas.% djelatne tvari neovisno o veličini granula. Granuliranje je provedeno pri istim procesnim uvjetima kao i za odabrane najbolje kolektive jedinki (*BS* i *TS*) te su dobiveni kolektivi s djelatnom tvari, *KIV 16* te *KIV 17* (procesni uvjeti dani su u tablici 3.5.).

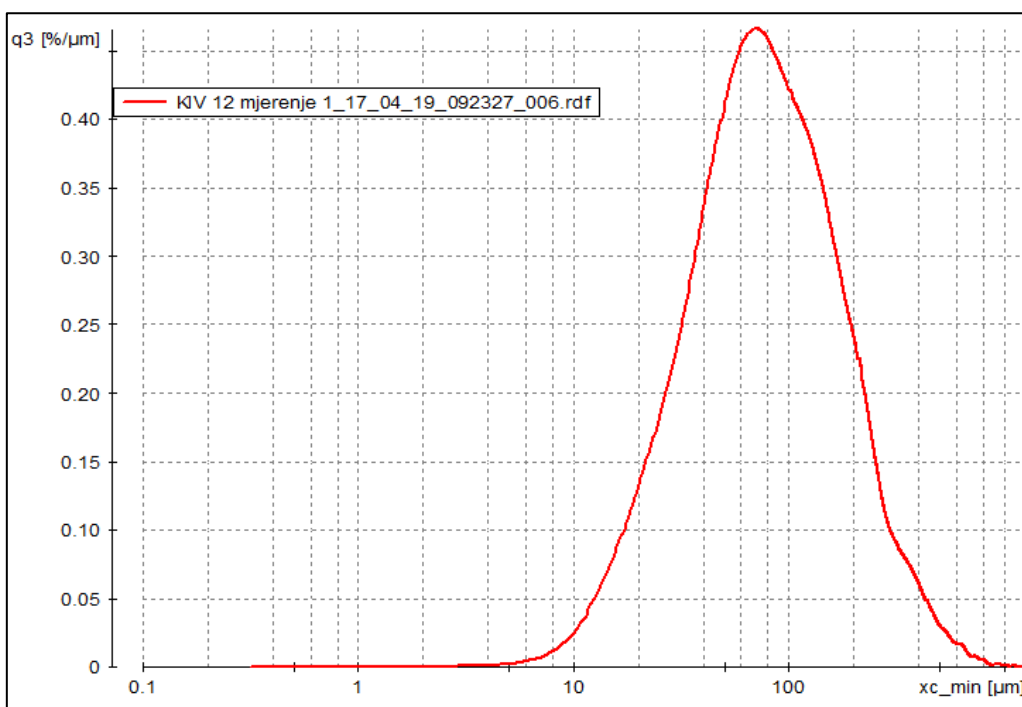
#### **4.3. Karakterizacija izlazne struje materijala primjenom različitih metoda**

##### **4.3.1. Određivanje raspodjela veličina čestica dobivenih kolektiva jedinki**

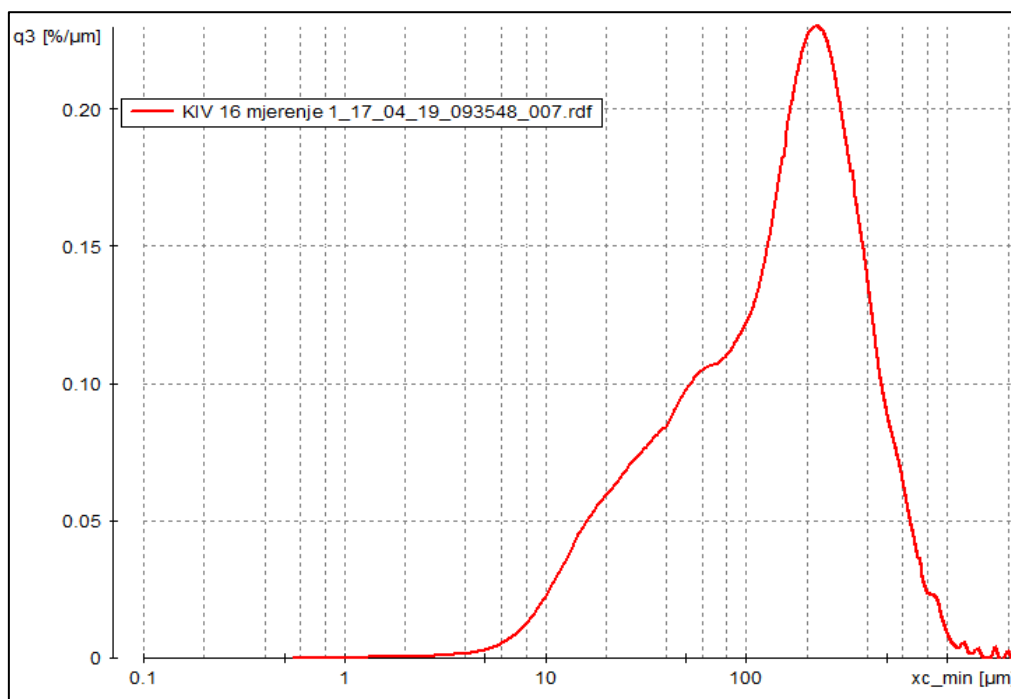
Kao treća faza eksperimentalnog istraživanja uslijedila je karakterizacija odabranih dobivenih kolektiva jedinki, odnosno najbolji kolektivi okrupnjenih jedinki za obje procesne geometrije doziranja vezivne tvari, donje i gornje raspršivanje. Raspodjele veličina čestica odabranih granulata određene su digitalnom obradom slika primjenom uređaja Camsizer X2. Dobivene raspodjele veličina čestica iskazane su funkcijom gustoće raspodjele  $q_3(x)$  te karakterističnim statističkim veličinama koje ukazuju na raspodjelu veličina čestica populacije jedinki:  $x_{10}$ ,  $x_{50}$ ,  $x_{90}$ . Rezultati su prikazani u tablici 4.1.



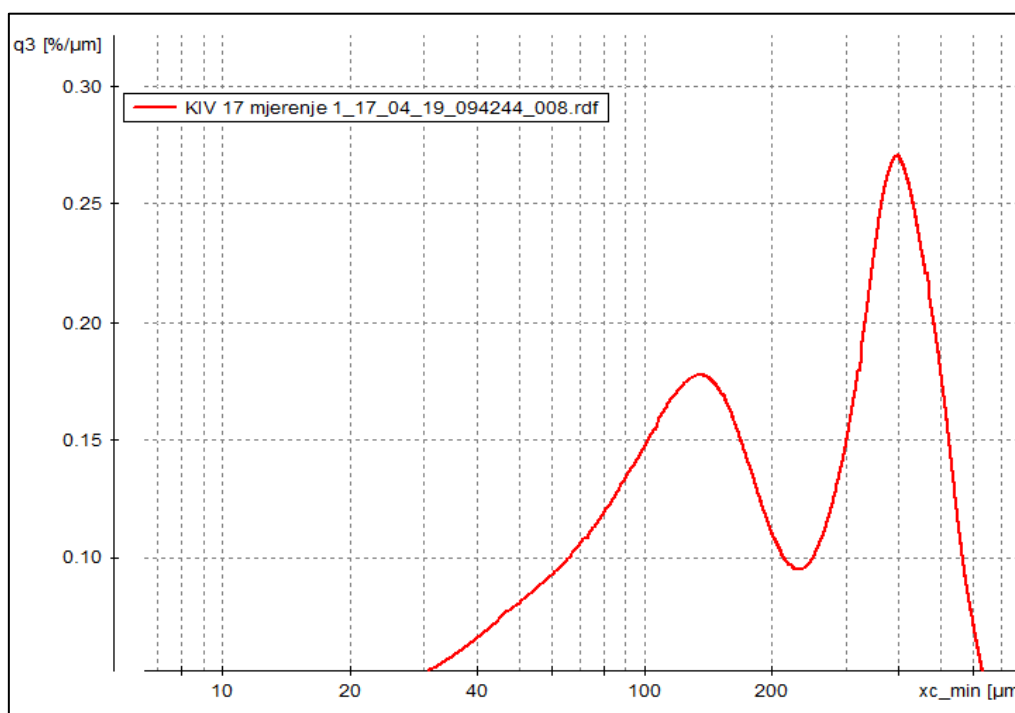
**Slika 4.1.** Grafički prikaz raspodjele veličina čestica granulata dobivenog eksperimentom *BS*.



**Slika 4.2.** Grafički prikaz raspodjele veličina čestica granulata dobivenog eksperimentom *TS*.



**Slika 4.3.** Grafički prikaz raspodjele veličina čestica granulata dobivenog eksperimentom *TS – API*.



**Slika 4.4.** Grafički prikaz raspodjele veličina čestica granulata dobivenog eksperimentom *BS – API*.

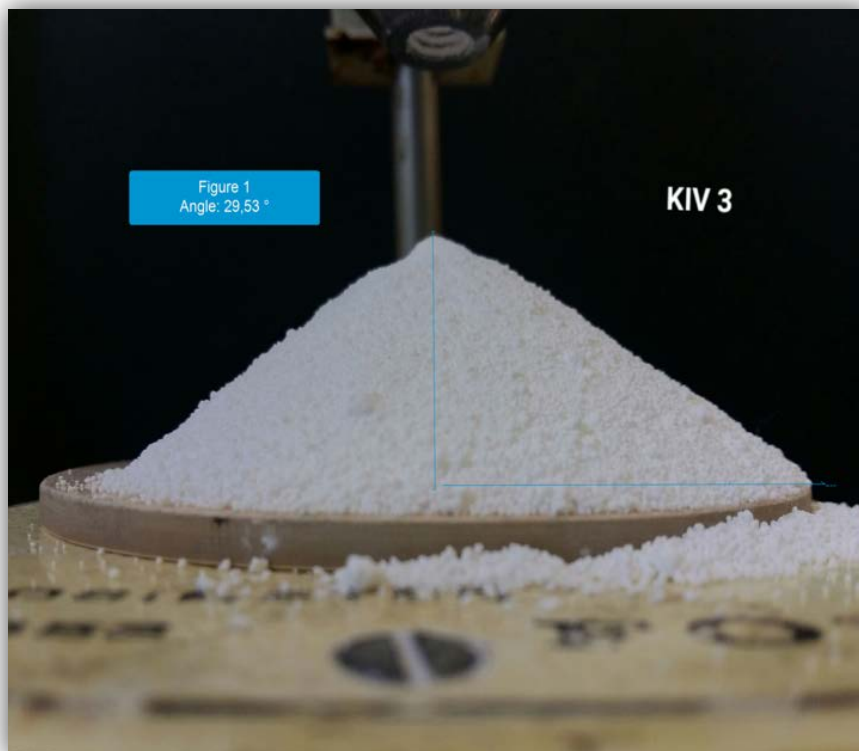
**Tablica 4.1.** Prikaz vrijednosti karakterističnih promjera za odabrane granulate.

Karakterističan promjer, $\mu\text{m}$			
GRANULAT	$x_{10}$	$x_{50}$	$x_{90}$
Inicijalna laktoza	5,88	21,66	41,66
BS	45,03	189,46	619,11
TS	50,93	142,87	390,55
BS-API	114,01	373,78	565,28
TS-API	106,83	298,64	679,62

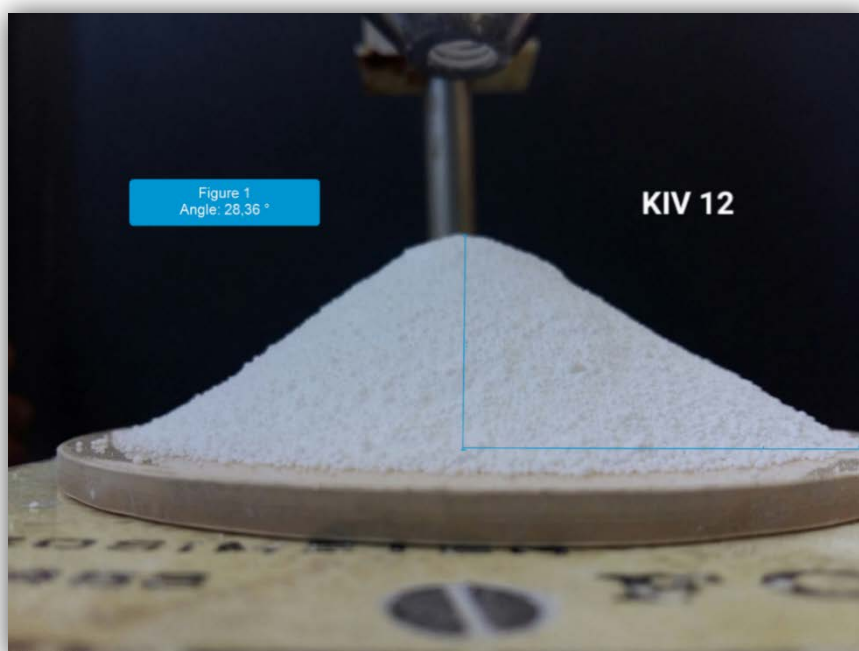
Navedene statističke veličine ukazuju na kumulativni udio pojedinih čestica manjih od zadane veličine čestica,  $x$ . Karakteristična statistička veličina medijan (engl. *median*) veličina je koja razdvaja populaciju čestica na dva jednaka dijela (50% čestica je veće od te veličine, a 50% manje od promatrane veličine čestica). Karakterističan promjer  $x_{90}$  iskazuje vrijednost promjera od kojeg je 90% čestica manje. Za inicijalnu laktozu monohidrat 90% čestica manje je od 41,66  $\mu\text{m}$ , dok je za granulat *BS*  $x_{90}$  619,11  $\mu\text{m}$  i granulat *TS* 390,55  $\mu\text{m}$ . Time, uočen je pomak veličina čestica prema većim veličinama za sve odabrane granulate (*BS*, *TS*, *BS-API*, *TS-API*) u odnosu na inicijalnu laktozu monohidrat. Za odabrani granulat s gornjim raspršivanjem s ugrađenom djelatnom tvar (*TS-API*) dobivena je uža raspodjela veličina čestica u odnosu na dobiveni donjim raspršivanjem (*BS-API*), što je poželjno sa stajališta ujednačenosti sadržaja djelatne tvari u granulama neovisno o njihovoj veličini.

#### 4.3.2. Određivanje tecivosti odabranih kolektiva jedinki

Karakterizacija ulazne i izlazne struje materijala dodatno je podrazumijevala određivanje tecivosti čvrste tvari metodom mjerenja kuta mirovanja (nasipnog kuta). Određena je tecivost odabranih kolektiva okrupnjenih jedinki za obje procesne geometrije doziranja vezivne tvari za koje je određena i pripadajuća raspodjela veličina čestica. Praškasta tvar puštena je kroz lijevak za određivanje kuta mirovanja te je okomito fotografiran formirani stožac partikulativne tvari (slika 4.5.). Dobivenim stošcima određen je kut mirovanja obradom fotografije primjenom *KLONK Image Measurement* softverskog paketa. Slika je obrađena tako da se u omjer stave visina stošca i polumjer osnovice stošca, što rezultira vrijednostima kutova mirovanja za odabrane kolektive jedinki. Pripadajuća tecivost čvrste tvari po dobivenim kutovima mirovanja određena je temeljem američke Pharmacopeije (tablica 4.2.).



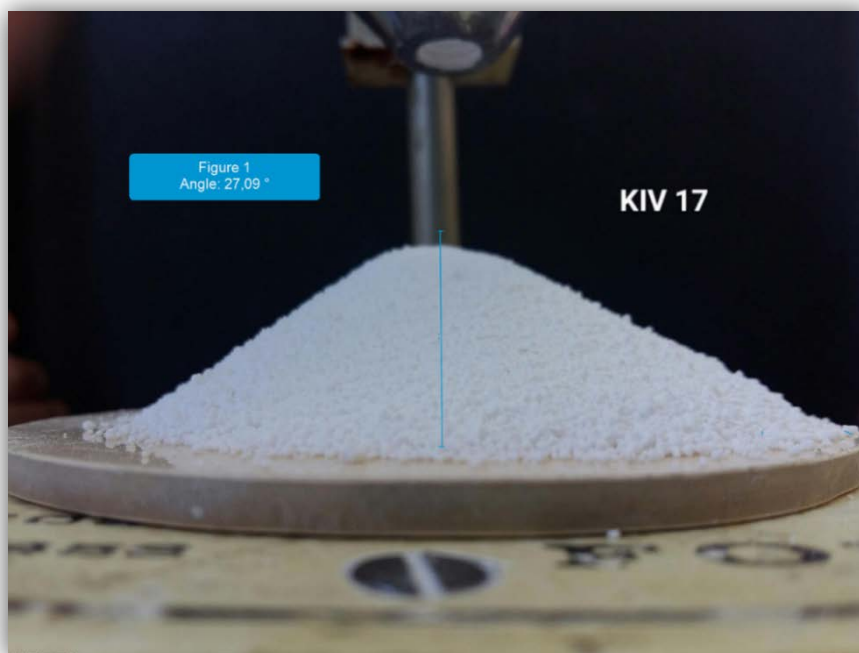
**Slika 4.5.** Fotografija formiranog stošca za granulat dobiven eksperimentom *BS*; primjena *KLONK Image Measurement* softverskog paketa u određivanju kuta mirovanja.



**Slika 4.6.** Fotografija formiranog stošca za granulat dobiven eksperimentom *TS*; primjena *KLONK Image Measurement* softverskog paketa u određivanju kuta mirovanja.



**Slika 4.7.** Fotografija formiranog stošca za granulat dobiven eksperimentom *TS-API*; primjena *KLONK Image Measurement* softverskog paketa u određivanju kuta mirovanja.



**Slika 4.8.** Fotografija formiranog stošca za granulat dobiven eksperimentom *BS-API*; primjena *KLONK Image Measurement* softverskog paketa u određivanju kuta mirovanja.

**Tablica 4.2.** Kutovi mirovanja i određene tecivosti prema američkoj Pharmacopei<sup>1</sup> za odabrane granulate.

Kolektiv	Kut mirovanja (°)	Tecivost
<b>Inicijalna laktoza monohidrat</b>	<b>46,87</b>	<b>LOŠA</b>
<b>BS</b>	<b>29,53</b>	<b>IZVRSNA</b>
<b>TS</b>	<b>28,36</b>	<b>IZVRSNA</b>
<b>BS-API</b>	<b>26,85</b>	<b>IZVRSNA</b>
<b>TS-API</b>	<b>27,09</b>	<b>IZVRSNA</b>

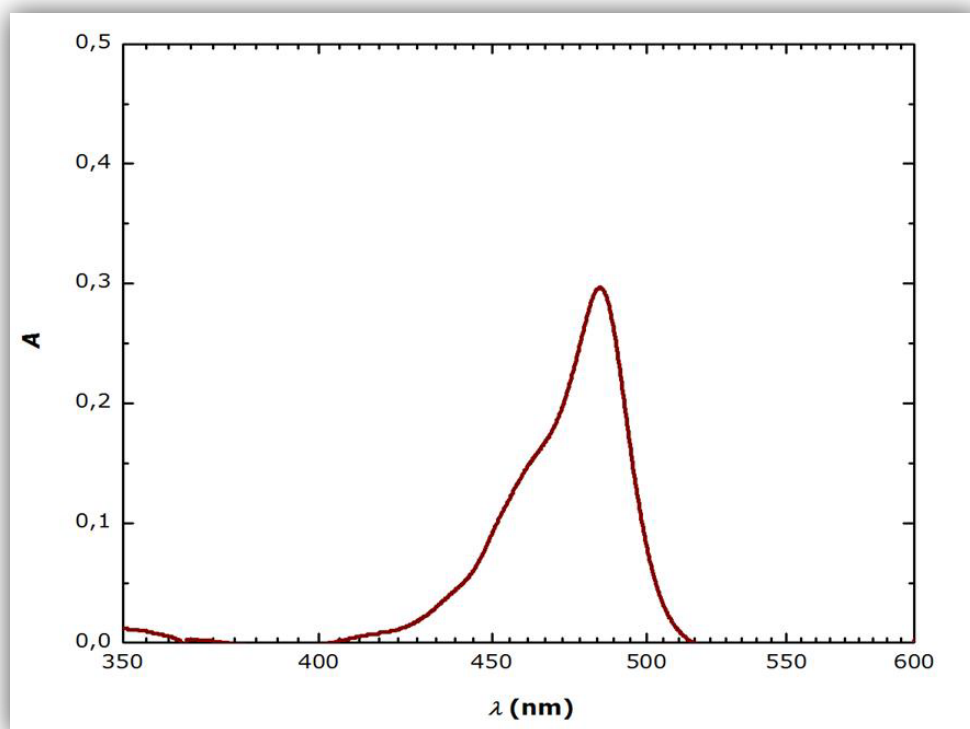
Rezultati u tablici 4.2. ukazuju na znatan pomak tecivosti odabranih granulata u odnosu na inicijalnu laktozu monohidrat. Naime, uočen je pomak od loše tecivosti inicijalne laktoze monohidrata prema izvrsnoj tecivosti za sve odabrane granulate. Time je ispunjen cilj da se granuliranjem praškastog sustava poboljša njegova tecivost u odnosu na inicijalnu laktozu monohidrat, a sve u svrhu dobivanja mješavine za tabletiranje boljih primjenskih svojstava te u konačnici boljih tableta.

#### **4.3.3. Određivanje raspodjele sadržaja djelatne tvari po veličinskim razredima**

Četvrta faza ovog eksperimentalnog istraživanja je proučavanje važnog ciljanog svojstva mješavine za tabletiranje ovog eksperimentalnog rada, ujednačenost sadržaja djelatne tvari u granulama ovisno o njihovoj veličini. Odnosno, kako se djelatna tvar raspodijelila u granulama različitih veličina. U oba testa šaržnog granuliranja s ugrađenom djelatnom tvari, *BS-API* i *TS-API*, početni maseni udjel djelatne tvari u smjesi je 10%, uz 80% pomoćne tvari i 10% vezivne tvari. Ciljani udjel djelatne tvari u svim granulama, neovisno o njihovim veličinama, je 10 mas.%. Navedeno je važno sa stajališta tabletiranja, jer ako je ciljani udjel djelatne tvari u tableti 10%, potrebno je osigurati da udjel djelatne tvari u svakoj jedinki bude što bliži 10%. Za UV/VIS spektrofotometrijsko određivanje sadržaja djelatne tvari u granulama točno određenih veličina (u uskim odabranim veličinskim razredima) bilo je potrebno pronaći pogodnu analitičku metodu za detekciju azitromicina dihidrata, točnije kompleksa koji nastaje degradacijom istog uz prisutnost žutog obojenja i posljedičnu detekciju UV/VIS spektroskopijom. Primijenjena je metoda degradacije azitromicin dihidrata jakom kiselinom uz stvaranje obojenog kompleksa (tijek metode dostupan je u poglavlju 3.4.6.). Odabrana metoda je relativno jednostavna i vremenski kratka, ali je nužna izvedba s povećanim oprezom i u kontroliranim uvjetima, digestoru zbog rada s koncentriranom

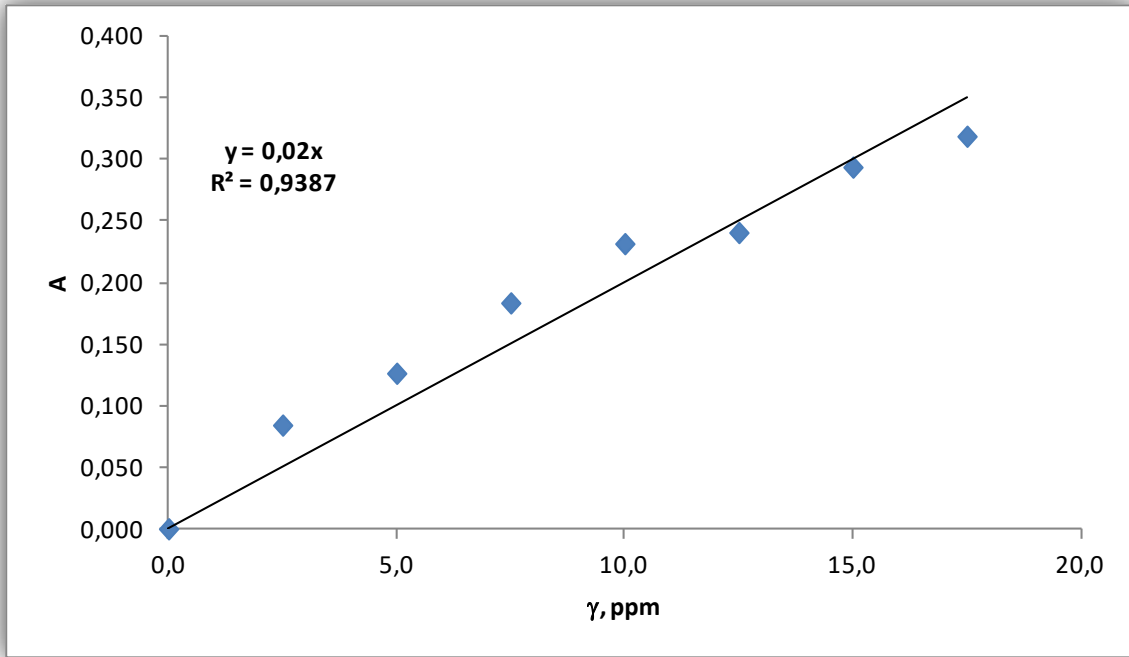


kiselinom. Kao sredstvo degradacije odabrana je klorovodična kiselina. Dobiveni produkt degradacije, eritronolid, daje žuto obojenje i maksimum apsorbancije na 484,4 nm (slika 4.9).

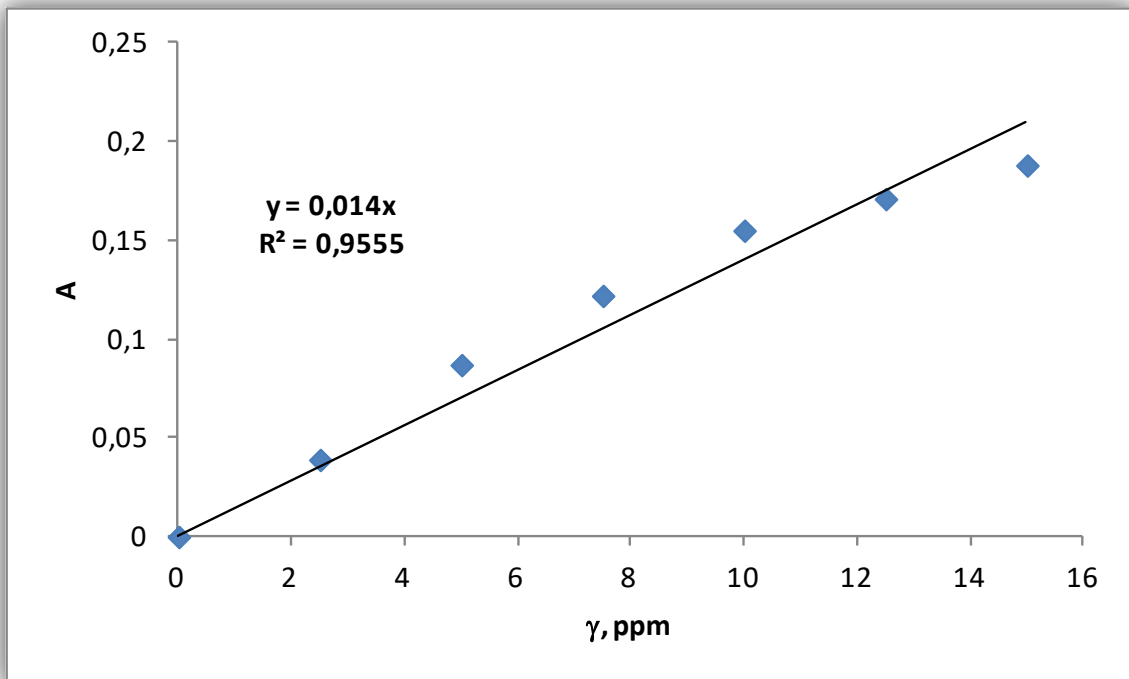


**Slika 4.9.** Spektar apsorbancije za sve odabrane granulate, maksimum apsorbancije pri 484,4 nm.

Za svako UV/VIS spektrofotometrijsko određivanje sadržaja djelatne tvari neophodna je priprema standardnih otopina koje su korištene u izradi umjernog pravca na osnovi kojeg je određen maseni udio azitromicina dihidrata u dobivenim granulama (dostupno u poglavlju 3.4.6). Dakle, uslijedilo je spektrofotometrijsko određivanje koncentracije djelatne tvari u standardnim otopinama te izrada umjernog dijagrama ovisnosti koncentracije o apsorbanciji koji je korišten pri određivanju sadržaja azitromicin dihidrata u realnim uzorcima *BS-API* te *TS-API*.



Slika 4.10. Umjerni dijagram za eksperiment *BS-API*.



Slika 4.11. Umjerni dijagram za eksperiment *TS-API*.

**Tablica 4.3.** Koncentracije određene iz umjernog dijagrama (bez razrjeđenja) za eksperiment *BS-API*.

Veličinski razred, $\mu\text{m}$	Apsorbancija, nm	Koncentracija, mg/ml
Slijepa proba (KIV3)	0,000	0,000
63-90	0,441	22,050
180-250	0,166	8,300
355-500	0,168	8,400
710-855	0,129	6,450

**Tablica 4.4.** Koncentracije određene iz umjernog dijagrama (bez razrjeđenja) za eksperiment *TS-API*.

Veličinski razred, $\mu\text{m}$	Apsorbancija, nm	Koncentracija, mg/ml
Slijepa proba (KIV12)	0,000	0,000
63-90	0,317	22,643
180-250	0,292	20,857
355-500	0,184	13,143
710-850	0,166	11,857

**Tablica 4.5.** Udjel djelatne tvari u granulama po veličinskim razredima dobivene proračunom razrjeđenja za eksperiment *BS-API*.

Veličinski razred, $\mu\text{m}$	Udjel djelatne tvari	Postotak
Slijepa proba (KIV3)	0,0000	0%
63-90	0,1176	11,76%
180-250	0,0443	4,43%
355-500	0,0448	4,48%
710-850	0,0344	3,44%

**Tablica 4.6.** Udjel djelatne tvari u granulama po veličinskim razredima dobivene proračunom razrjeđenja za eksperiment *TS-API*.

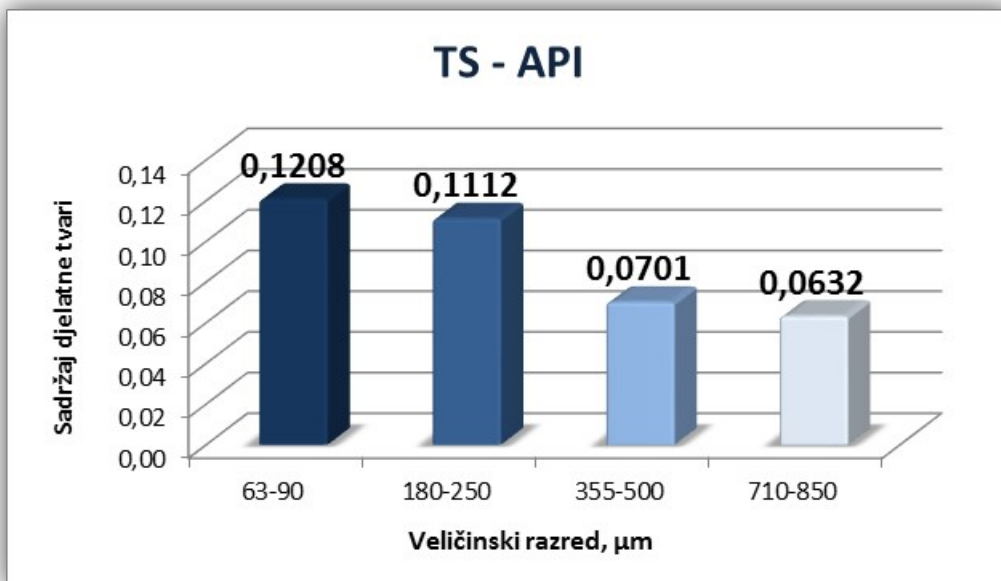
Veličinski razred, $\mu\text{m}$	Udjel djelatne tvari	Postotak
Slijepa proba (KIV12)	0,000	0%
63-90	0,1208	12,08%
180-250	0,1112	11,12%
355-500	0,0701	7,01%
710-850	0,0632	6,32%

Za određivanje udjela azitromicina u realnim uzorcima odabrana su četiri veličinska razreda iz granulata dobivenih eksperimentima *BS-API* i *TS-API* prikazana u tablicama 4.5 i 4.6. Raspodjela veličina čestica je određena sitenom analizom, stoga su granice veličinskih razreda definirane promjerima očica raspoloživih sita. Odabrani su razredi s finim česticama malih veličina čestica, česticama srednje veličine i krupnim česticama u svrhu usporedbe. Ciljana raspodjela djelatne tvari bi, neovisno o veličinama granula, trebala biti što ujednačenija.

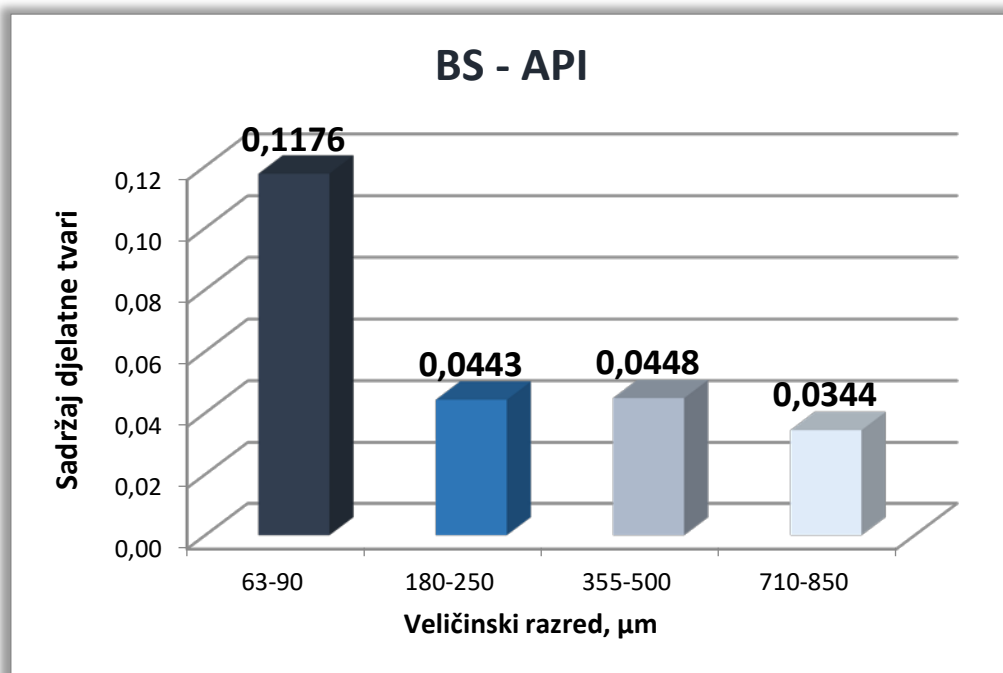
Ovom metodom uspješno su određene koncentracije eritronolida u standardnim otopinama i realnim uzorcima. Iz stehiometrijskog odnosa računski su određene koncentracije azitromicin dihidrata u granulama odabranih veličinskih razreda, iz kojih su određeni maseni udjeli azitromicin dihidrata, tj. sadržaj djelatne tvari u odabranim veličinskim razredima.

Iz rezultata raspodjele sadržaja djelatne tvari po veličinskim razredima (slike 4.12. i 4.13.) vidljivo je kako je udjel djelatne tvari najveći u veličinskom razredu u području najmanjih veličina, 63-90  $\mu\text{m}$ . Uočeno je to za oba granulata, posebno kod *BS-API*, gdje je udjel djelatne tvari u tom razredu 11,76%, dok je u ostalim razredima znatno manji (između 3,00 i 5,00%). Ovakav trend moguća je posljedica nedovoljno dobrog miješanja u granulatoru tijekom provedbe eksperimenta i/ili time što su veličine čestica inicijalnog azitromicin dihidrata uglavnom manje od 100  $\mu\text{m}$ .

Dobiveni rezultati raspodjela sadržaja djelatne tvari za eksperimente *BS-API* i *TS-API* dodatno su interpretirani primjenom statističkih pokazatelja. Varijabilnost u sadržaju djelatne tvari odnosno ujednačenost sadržaja djelatne tvari po pojedinim veličinskim razredima pa posljedično i raspodjela sadržaja djelatne tvari iskazana je kvantitativno za oba kolektiva granula (*BS-API* i *TS-API*) pogodnim statističkim parametrom: standardnom devijacijom u kojoj je mjera centralne tendencije očekivani odnosno ciljani sadržaj,  $\sigma$  te aritmetički srednji sadržaj,  $s$  (tablica 4.7.). Ciljana vrijednost sadržaja je 10% djelatne tvari i jednaka je udjelu djelatne tvari u početnoj smjesi, a srednja vrijednost je aritmetička sredina analiziranih podataka.



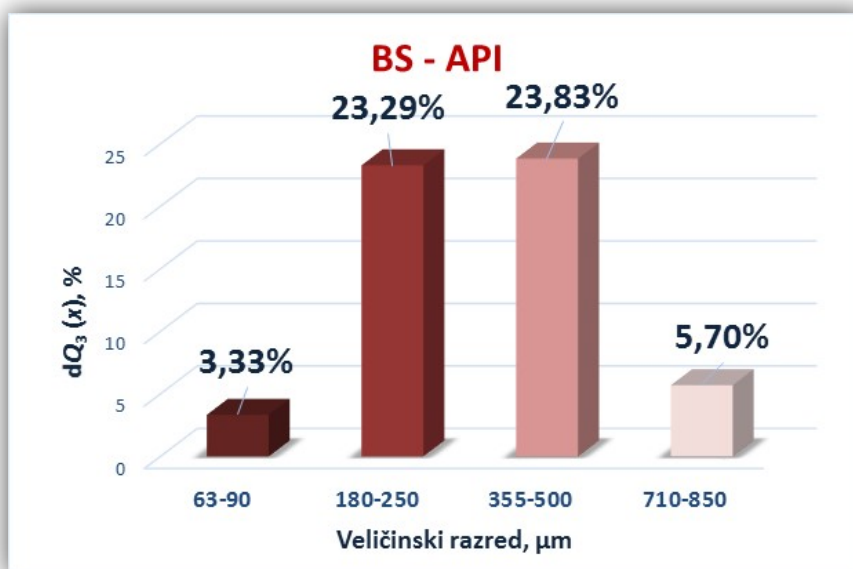
**Slika 4.12.** Grafički prikaz raspodjele sadržaja djelatne tvari po veličinskim razredima za granulat dobiven eksperimentom *TS-API*.



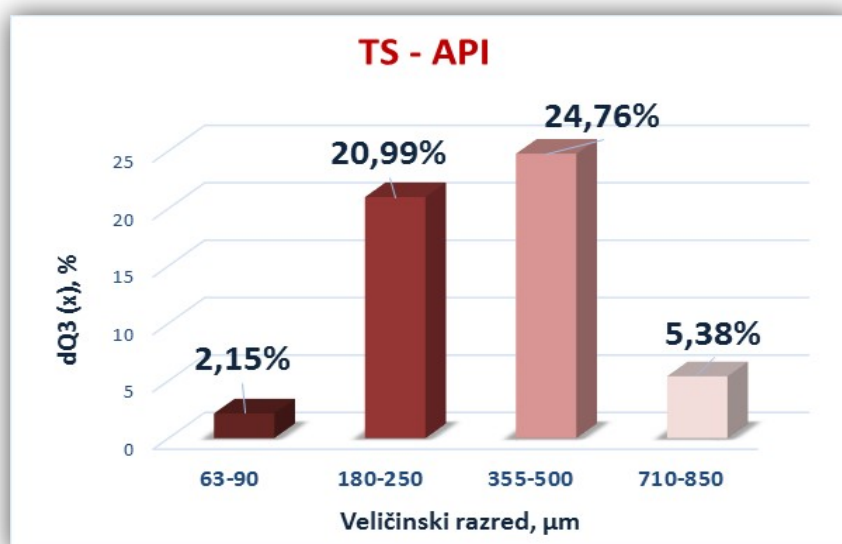
**Slika 4.13.** Grafički prikaz raspodjele sadržaja djelatne tvari po veličinskim razredima za granulat dobiven eksperimentom *BS-API*.

**Tablica 4.7.** Izračunati statistički parametri za raspodjelu djelatne tvari po veličinskim razredima za eksperimente *TS-API* i *BS-API*.

Eksperiment	$\sigma$	$S$
<b>TS-API</b>	<b>0,0265</b>	<b>0,0289</b>
<b>BS-API</b>	<b>0,0519</b>	<b>0,0385</b>



**Slika 4.14.** Maseni udjeli pojedinih veličinskih razreda u ukupnim kolektivima jedinki za eksperiment *BS-API*.



**Slika 4.15.** Maseni udjeli pojedinih veličinskih razreda u ukupnim kolektivima jedinki za eksperiment *TS-API*.

Vidljivo je da su dobivene vrijednosti za eksperiment *BS-API* su  $\sigma = 0,0519$  i  $s = 0,0385$ , dok su za eksperiment *TS-API*  $\sigma = 0,02645$  i  $s = 0,0289$ . Obzirom da standardna devijacija u oba slučaja opisuje rasipanje podataka, cilj je dobiti što manju vrijednost, tj. što manje rasipanje podataka koje je blisko ciljanom sadržaju, što bi ovdje značilo što ujednačeniju raspodjelu. Vidljivo je da kolektiv okrupnjenih jedinki dobiven eksperimentom

*TS-API* ima manje vrijednosti kod oba parametra. Zaključno, navedeni kolektiv ima ujednačeniju raspodjelu sadržaja djelatne tvari, što je bitno svojstvo mješavine za tabletiranje.

Međutim, praksa u farmaceutskoj industriji je koristiti mješavine za tabletiranje čije se veličine promjera jedinki kreću između 200 i 500  $\mu\text{m}$  budući se njima dobivaju tablete najboljih primjenskih svojstava. Stoga, sagledavajući masene udjele pojedinih veličinskih razreda u ukupnim kolektivima jedinki, vidljivo je da granule veličina 180-250  $\mu\text{m}$  i 355-500  $\mu\text{m}$  čine puno veći dio mase dobivenih granulata u oba slučaja, *TS-API* i *BS-API*, dok granula razreda manjih od 200  $\mu\text{m}$  i većih od 500  $\mu\text{m}$  ima znatno manje (slike 4.14. i 4.15.).

## 5. ZAKLJUČAK

Ovim istraživanjem sagledano je okrupnjavanje azitromicin dihidrata i laktoze monohidrata primjenom procesne tehnologije granuliranja u fluidiziranom sloju s različitim geometrijama raspršivanja taline. Fizičkom pretvorbom dvokomponentnog praškastog sustava, azitromicin dihidrat – laktoza monohidrat u kolektiv okrupnjenih jedinki pripravljena je formulacija pogodnije tecivosti i znatno veće kompresivnosti. Posljedično, time se očekuje da će i matrice tablete biti boljih primjenskih svojstava (veće tvrdoće, manje varijabilnosti sadržaja djelatne tvari te kontroliranog profila otpuštanja djelatne tvari). U sadržanoj pretvorbi tvari korišten je polietilen glikol (PEG) 4000 i 12000 Da kao vezivo.

Pronađeni su optimalni uvjeti provedbe procesa koji rezultiraju nastajanjem postojećih, okrupnjenih granula laktoze monohidrata za gornje i donje raspršivanje taline veziva. Riječ je o uvjetima pri kojima su provedeni eksperimenti *KIV 3 (BS)* i *KIV 12 (TS)*. Pri odabranim procesnim uvjetima za ta dva eksperimenta, provedeni su eksperimenti kojima je ugrađena djelatna tvar (azitromicin dihidrat) u masu granula, čiji je udjel u ukupnoj masi iznosio 10% (eksperimenti *KIV 16 (TS-API)* i *KIV 17 (BS-API)*).

Okrupnjavanjem sustava laktoza monohidrat – azitromicin dihidrat pripremljeni su kolektivi većih veličina čestica, što je rezultiralo poboljšanjem tecivosti za oba odabrana granulata (*TS-API* i *BS-API*).

UV/VIS spektrofotometrijskom metodom određeni su sadržaji djelatne tvari u granulama različitih veličinskih razreda. Dobiveni rezultati ukazuju na uspješnu ugradnju djelatne tvari u granule. Temeljem statističkih pokazatelja zaključuje se da granulati dobiveni eksperimentom *TS-API* ima znatno ujednačeniji sadržaj djelatne tvari odnosno bolju raspodjelu sadržaja djelatne tvari.

Uzevši u obzir dobivene rezultate ispitivanja ciljanih svojstava dobivenih granulata, zaključuje se da mješavina za tabletiranje dobivena granuliranjem u fluidiziranom sloju s gornjim raspršivanjem taline pokazuje bolja ciljana svojstva u usporedbi s mješavinom dobivenom donjim raspršivanjem veziva. Time, okrupnjavanje s gornjim raspršivanjem taline veziva nameće se kao bolja prethodnica za buduća istraživanja.



## 6. LITERATURA

1. M.D. Tousey, The granulation process 101, Basic technologies for tablet making, Pharm. Techn. (2002) 8-13
2. I. Aleksić, J. Đuriš, S. Cvijić, S. Ibrić, J. Parojčić, Granulacija topljenjem – alternativni postupak u izradi čvrstih farmaceutskih oblika, Farmaceutski fakultet Beograd (2015) 159 – 177
3. M. Hraste, Mehaničko procesno inženjerstvo, HINUS, Zagreb (2003), 13-18; 157-167
4. K. Žižek, 2010. Komparativna istraživanja granulacijskog procesa, Doktorska disertacija, Zagreb, Hrvatska.
5. D.M. Newitt, J.M. Conway-Jones, A contribution to the theory and practice of granulation, Trans. I. Chem. Eng. 36 (1958) 422-441
6. C.E. Capes, P.V. Danckwerts, Granule formation by the agglomeration of damp powders: Part I. The mechanism of granule growth, Trans. I. Chem. Eng. 43 (1965) 116-124
7. N. Passerini, G. Calogera, B. Albertini, L. Rodriguez, Melt granulation of pharmaceutical powders: A comparison of high-shear mixer and fluidised bed processes, Int. J. Pharm. 391 (2010) 177-186
8. M.A. Ansari, F. Stepanek, Formation of hollow core granules by fluid bed in situ melt granulation: Modelling and experiments, Int. J. Pharm. 321 (2006) 108-116
9. S. Kukec, F. Vrečer, R. Dreu, A study of in situ fluid bed melt granulation using response surface methodology, Acta Pharm. 62 (2012) 497-513
10. G.M. Walker, S.E.J. Bell, G. Andrews, D. Jones, Co-melt fluidised bed granulation of pharmaceutical powders: Improvements in drug bioavailability, Chem. Eng. Sci. 62 (2007) 451-462
11. C. Mangwandi, N.A. Zainal, L. JiangTao, Y. Glocheux, A.B. Albadarin, Investigation of influence of process variables on mechanical strength, size and homogeneity of pharmaceutical granules produced by fluidised hot melt granulation, Powder Technol. 272 (2015) 173-180
12. Web-stranica: [www.farmaceuti.com](http://www.farmaceuti.com) (pristup 7. lipnja 2017.)
13. H.C. Kim, S.H. Kang, Total synthesis of Azithromycin, Angewandte Chemie (2009) 1827
14. Web-stranica: [www.wikipedia.org](http://www.wikipedia.org) (pristup 7. lipnja 2017.)
15. T.C. Andrade, R.M. Martins, L.A.P. Freitas, Granulation of indomethacin and hydrophilic carrier by fluidized hot melt method: The drug solubility enhancement, Elsevier (2014) 1-2
16. 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
17. T. Kovačić, Struktura i svojstva polimera, sveučilišni udžbenik, Kemijsko-tehnološki fakultet Sveučilišta u Splitu, 2010.
18. M. Leskovic, Dodatci polimernim materijalima i proizvodima, Interna skripta za vježbe, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, 2016/2017.
19. Westermann, Otkrivanje defektnih čestica (Defekte Partikel erkennen), Pregled tehničke literature i dokumentacije, Kem. Ind. 61 (2), 141
20. Web-stranica: <https://www.indiamart.com/adilabtech/retsch-milling-sieving-solutions.html> (pristup 7. lipnja 2017.)
21. [http://www.unizd.hr/portals/13/NASTAVNI\\_MATERIJALI/03%20%20Mjere%20centralne%20tendencije.pdf](http://www.unizd.hr/portals/13/NASTAVNI_MATERIJALI/03%20%20Mjere%20centralne%20tendencije.pdf) (pristup 1. srpnja 2017.)
22. A. Horvat, K. Margeta, Instrumentalna analiza, Nastavni materijali, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2009.
23. G. Schwedt, The Essential Guide to Analytical Chemistry, John Wiley & Sons, ISBN 0 471 97412 9, New York (1997)
24. D. Skoog, D. West, F.J. Holler, Osnove analitičke kemije, Školska knjiga, ISBN 953-0-30919-8, Zagreb, (1999)

## 7. SIMBOLI

$\Delta H_c$	– entalpija kristalizacije (J)
$\Delta H_m$	– entalpija taljenja (J)
$N$	– broj uzoraka (no.)
$q_3(x)$	– volumna ili masena funkcija gustoće raspodjele ( $m^{-1}$ )
$s$	– standardna devijacija s centrom tendencije na aritmetičkoj srednjoj vrijednosti sadržaja (-)
$T_c$	– temperatura kristalizacije, kristalište ( $^{\circ}C$ )
$T_g$	– temperatura staklastog prijelaza, staklište ( $^{\circ}C$ )
$T_m$	– temperatura taljenja, talište ( $^{\circ}C$ )
$x$	– veličina jedinice (iskazana promjerom) (m)
$\bar{x}$	– aritmetička srednja vrijednost sadržaja djelatne tvari (-)
$x_{10}$	– veličina jedinice od koje je 10% manjih u populaciji (m)
$x_{50}$	– medijan raspodjele, tj. veličina jedinice od koje je 50% manjih u populaciji (m)
$x_{90}$	– veličina jedinice od koje je 90% manjih u populaciji (m)
$x_i$	– pojedini sadržaj djelatne tvari (-)
$\mu$	– očekivana/ciljana vrijednost sadržaja djelatne tvari (-)
$\sigma$	– standardna devijacija s centrom tendencije na ciljanoj vrijednosti sadržaja (-)
$i$	– promatrani veličinski interval

## ŽIVOTOPIS

Iva Petrić [REDACTED] 2006. godine upisuje XVI. gimnaziju na dvojezičnom, hrvatsko-engleskom programu gdje maturira 2010. godine. Nakon završetka srednje škole upisuje Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu, smjer kemijsko inženjerstvo, koji završava 2015. godine, čime stječe titulu prvostupnice inženjerke kemijskog inženjerstva. Iste godine upisuje diplomski studij na istom fakultetu, studij kemijsko inženjerstvo, modul kemijsko procesno inženjerstvo. Diplomski rad pod nazivom „Priprema mješavine za tabletiranje granuliranjem u fluidiziranom sloju raspršivanjem taline“ izrađen je na Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo pod mentorstvom doc. dr. sc. Krunoslava Žižeka.