

# Granuliranje u fluidiziranom sloju taljenjem: usporedni studij in-situ metode i metode raspršivanjem

---

Zorić, Ivana

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:149:911850>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-07**



FKITMCMXIX

Repository / Repozitorij:

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



zir.nsk.hr



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

**Ivana Zorić**

**GRANULIRANJE U FLUIDIZIRANOM SLOJU TALJENJEM:  
USPOREDNI STUDIJ *IN-SITU* METODE I METODE  
RASPRŠIVANJEM**

**DIPLOMSKI RAD**

Voditelj rada: Doc. dr. sc. Krunoslav Žižek

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

Zagreb, rujan 2017.

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

## SAŽETAK

U sklopu ovog istraživanja provedeno je okrupnjavanje praškaste mješavine saharoze (pomoćna tvar) i azitromicin dihidrata (djelatna tvar), primjenom tehnologije granuliranja u fluidiziranom sloju taljenjem. Eksperimenti granuliranja provedeni su primjenom dviju metoda doziranja veziva: metodom raspršivanja (engl. *spray-on method*) s gornjeg i donjeg položaja te *in-situ* metodom. Vezivna tvar korištena u okviru ovog istraživanja je gliceril monostearat (GMS).

Studij fenomena okrupnjavanja u laboratorijskom mjerilu usmjeren je k pronalaženju optimalnih uvjeta provedbe procesa, načina doziranja veziva i svojstava ulaznih struja materijala koji će sinergističkim djelovanjem upravljati mikro- i mezorazinskim događajima na povoljan i željeni način te time rezultirati kolektivom postojanih okrupnjenih jedinki, granula saharoze u čiju je matricu ugrađena djelatna tvar, azitromicin dihidrat.

Određene raspodjele veličina čestica ispitivanih granulata ukazuju na uspješnu fizičku pretvorbu tvari (okrupnjavanje) saharoze i djelatne tvari, azitromicin dihidrata, tijekom procesa granuliranja.

Važno traženo svojstvo pripremljene mješavine za tabletiranje je ujednačenost ciljanog sadržaja djelatne tvari u matrici granula neovisno o njihovoj veličini. UV/VIS spektrofotometrijska analiza korištena je pri određivanju sadržaja djelatne tvari u ispitivanim granulatima. Određeni sadržaj djelatne tvari je zadovoljavajući u svim ispitivanim veličinskim razredima.

Ključne riječi:

granuliranje u fluidiziranom sloju taljenjem, metoda raspršivanjem, *in-situ* metoda, saharoza, azitromicin dihidrat, gliceril monostearat, raspodjela veličina čestica, raspodjela sadržaja djelatne tvari.

## **FLUIDIZED BED MELT GRANULATION: A COMPARATIVE STUDY OF *IN-SITU* AND *SPRAY-ON* METHOD**

Within this study, enlargement of powdered saccharose (excipient) and azithromycin dihydrate (active pharmaceutical ingredient) mixture using fluidized bed melt granulation has been conducted. Granulation experiments have been carried out using two binder dosing methods: *spray-on* method (*top-spray* and *bottom-spray* positions) and *in-situ* method. Binder used within this research was glyceril monostearate (GMS).

Study of the enlargement phenomenon in a lab-scale is focused towards detection of process conditions, binder dosing method 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, saccharose granule in which the active substance, azithromycin dihydrate, is incorporated into the matrix.

Detected particle size distributions of all tested granulates indicate a successful physical conversion (enlargement) of sucrose and active substance, azithromycin dihydrate, during granulation process.

An important tableting mixture property is uniformity of the desired active substance content, azithromycin dihydrate, in the granule matrix. UV/VIS spectrophotometric analysis has been used to determine the active substance content in all observed granulates. Determined active substance content in all size fractions proved to be satisfactory.

Keywords:

fluidized bed melt granulation, *spray-on* method, *in-situ* method, saccharose, azithromycin dihydrate, glyceryl monostearate, particle size distribution, distribution of active substance content.

*Rad posvećujem svojoj obitelji  
kao zahvalu za sve što su mi u životu pružili i za ono što će u budućnosti pružati.*

*Zahvaljujem se doc. dr. sc. Krunoslavu Žižeku na prilici za izradu ovog rada u njegovom mentorstvu. Zahvaljujem se na svakom prenešenom znanju, na svom poklonjenom vremenu te iznimnom pristupu. Bila mi je čast surađivati s Vama i učiti od Vas.*

*Asistentu Jošku Barbariću, mag. ing. cheming. zahvaljujem na velikoj pomoći pri izradi ovog rada, na izdvojenom vremenu, prenešenom znanju te vedrom duhu i podršci.*

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

*Zahvaljujem se svojim kolegama i prijateljima koji su moje studentske dane učinili veselima te za svaku podršku koju su mi pružili.*

# Sadržaj

1.	Uvod .....	1
2.	Opći dio .....	2
2.1.	Procesna tehnologija granuliranja .....	2
2.2.	Granuliranje u fluidiziranom sloju .....	5
2.3.	Granuliranje u fluidiziranom sloju taljenjem.....	7
2.4.	Granuliranje – neizostavan procesni korak u proizvodnji dobrih tableta.....	11
2.5.	Djelatna tvar – Azitromicin dihidrat.....	13
2.6.	Mehanistički opis procesa granuliranja taljenjem.....	15
3.	Metodika.....	19
3.1.	Ispitivani sustav – ulazni i izlazni procesni tokovi pri granuliranju taljenjem.....	19
3.1.1.	Disperzna faza .....	19
3.1.2.	Kontinuirana faza .....	20
3.2.	Procesni prostor – granulator s fluidiziranim slojem.....	20
3.3.	Metode ispitivanja .....	21
3.3.1.	Diferencijalna pretražna kalorimetrija (DSC).....	21
3.3.2.	Metoda određivanja kontaktnog kuta .....	25
3.3.3.	Određivanje raspodjele veličina čestica .....	28
3.3.4.	UV/VIS spektrofotometrija .....	29
3.4.	Tijek provedbe istraživanja .....	32
3.4.1.	Određivanje temperaturnog profila veziva DSC analizom .....	32
3.4.2.	Provedba testova šaržnog granuliranja laktose monohidrata i mikrokristalne celuloze.....	33
3.4.3.	Određivanje slobodne površinske energije krutog uzorka mjerenjem kontaktnog kuta.....	34
3.4.4.	Provedba testova šaržnog granuliranja praškaste saharoze.....	35
3.4.5.	Određivanje raspodjele veličina čestica inicijalne saharoze i odabranih granulata .....	40
3.4.6.	Određivanje raspodjele sadržaja djelatne tvari po veličinskim razredima .....	41
4.	Rezultati i rasprava.....	44
4.1.	Temperaturni profil veziva - gliceril monostearata dobiven DSC analizom.....	45
4.2.	Slobodna energija međupovršine određenih sustava punilo-vezivo.....	46
4.3.	Raspodjela veličina čestica inicijalne saharoze .....	48
4.4.	Optimalni uvjeti provedbe testova šaržnog granuliranja.....	49
4.5.	Raspodjela veličina čestica dobivenih granulata .....	52
4.6.	Udio djelatne tvari u granulama .....	56
5.	Zaključak.....	59



6.	Literatura .....	60
7.	Simboli .....	61

# 1. Uvod

U proizvodnji farmaceutskih proizvoda granuliranje je jedinstven i neizostavan procesni korak u proizvodnji dobrih tableta. Granuliranjem se postiže tražena funkcionalnost mješavine za tabletiranje tako što se praškastom sustavu poboljša kompresivnost i homogenost, ostvaruje se pomak raspodjele veličina čestica u područje većih veličina što posljedično poboljšava tecivost praška te se osigurava ujednačenost sadržaja djelatne tvari u matricama tableta te kontrolirano otpuštanje djelatne tvari. Sve navedeno značajno pojednostavljuje rukovanje praškastim sustavom i rad na instrumentu za tabletiranje te osigurava da tableta, kao krajnji proizvod, ima dobra primjenska svojstva.

Matricu tablete čini djelatna tvar (engl. *Active Pharmaceutical Ingredient, API*) te pomoćne tvari (engl. *excipients*). Djelatna tvar najvažnija je komponenta tablete budući je nositelj njezine farmakološke aktivnosti, dok pomoćne tvari nisu farmakološki aktivne, ali čine većinski maseni udio tablete. Kako bi se dobio granulat ciljanih svojstava te posljedično tablete dobrih primjenskih svojstava, nužno je odrediti optimalne uvjete provedbe procesa nizom testova šaržnog granuliranja.

U okviru ovog istraživanja nastoji se granulirati pomoćna tvar koja osigurava dostatnu voluminoznost mnogih formulacija tableta, saharoza, te se nastoji definirati najpogodnija metoda doziranja veziva pri granuliranju taljenjem u fluidiziranom sloju, odnosno ona metoda koja bi rezultirala zadovoljavajućim primjenskim svojstvima granulata te ravnomjernom raspodjelom djelatne tvari po veličinskim frakcijama dobivenih granulata.

Granuliranje u fluidiziranom sloju taljenjem je relativno nova tehnologija okrupnjavanja praškastih sustava koja ima određene prednosti u odnosu na druge metode granuliranja. Njezina najvažnija prednost je što nije potrebno koristiti otapalo prilikom doziranja veziva što je čini ekološki prihvatljivom te pogodnom za granuliranje djelatnih tvari koje su nestabilne u vodenom mediju. Mogućnosti granuliranja taljenjem još su neistražene, međutim dosadašnja istraživanja pokazala su kako je granuliranje taljenjem perspektivna tehnologija kojom je moguće ostvariti dobra primjenska svojstva farmaceutskih formulacija.

## 2. Opći dio

### 2.1. Procesna tehnologija granuliranja

Granuliranje je kompleksan proces fizičke pretvorbe praškaste tvari praćen rastom primarnih jedinki uslijed neophodnog stohastičkog gibanja praškastog materijala unutar procesnog prostora. Stohastičko gibanje je nasumično gibanje tijekom kojega se ne može predvidjeti položaj čestice unutar procesnog prostora u određenom vremenu. Cilj procesa granuliranja je dobiti formulaciju željenih primjenskih svojstava koja će služiti kao konačni proizvod ili međuproizvod. U Tablici 2.1. detaljnije su prikazani razlozi granuliranja kao i primjena granuliranih sustava u industriji.

**Tablica 2.1.** Razlozi granuliranja; područja primjene procesne tehnologije granuliranja.

RAZLOG	PRIMJENA
Proizvodnja primjenjivih strukturnih formi	Metalurgija
Osiguravanje definirane količine tvari pri njenoj razdiobi te odmjeravanju	Agrikulturne kemijske granule, tablete u farmaceutskoj industriji
Rukovanjem praškastim sustavima učiniti jednostavnijim, minimaliziranje gubitaka	Briketiranje otpadnih tvari
Izgled produkta učiniti atraktivnijim	Prehrambena industrija
Redukcija formiranja nakupina praškastih sustava	Industrija gnojiva
Poboljšati reološka svojstva praškastih sustava	Farmaceutska industrija, industrija keramike
Povećati nasipnu gustoću tvari pri skladištenju	Industrija detergenata
Kontrola topljivosti	Prehrambena industrija
Kontrola poroznosti	Katalizatori
Poboljšanje permeabilnosti sustava	Talionica rude
Formiranje nesegregirajućih mješavina	Agrikulturne kemijske granule, farmaceutska industrija

Istraživanja granuliranja kao kompleksnog procesa fizičke pretvorbe praškaste tvari u formulacije datira od sredine 20. stoljeća, a počinje s istraživanjima znanstvenika Newitt i Conway-Jones te Capes i Danckwerts. Prva istraživanja provedena su na bubnjastom

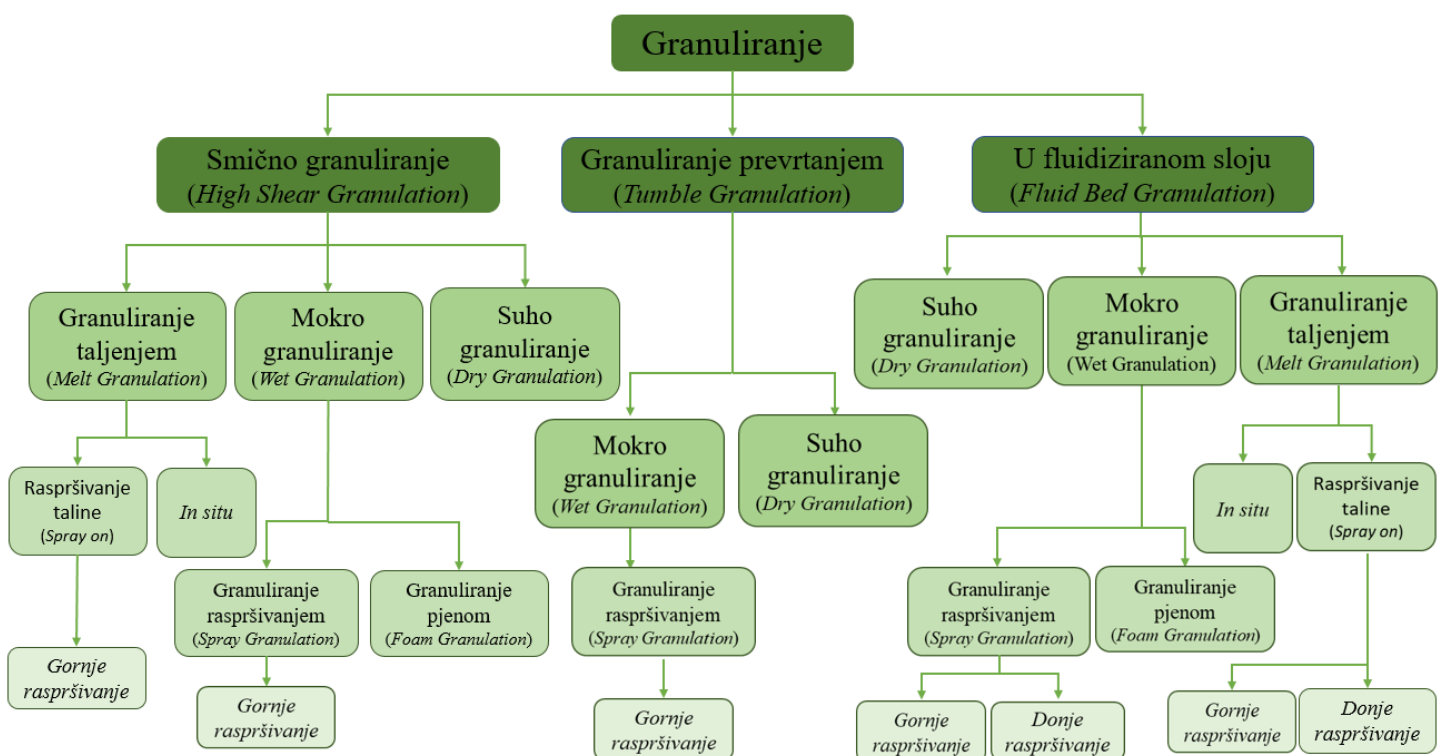
granulatoru eksperimentima granuliranja pijeska. Newitt i Conway-Jones su proučavanjem jednih od mehanizama vezivanja pripomogli razumijevanju procesa na mikrorazini. S vremenom se objavljivalo sve više i više znanstvenih radova na temu granuliranja te je granuliranje kao disciplina evoluiralo. Međutim, još je mnogo neistraženog u ovoj inženjerskoj disciplini i postoji još puno prostora za napredak procesa. Zbog nemogućnosti kontinuiranog praćenja procesa, granuliranje se i dalje u velikoj mjeri oslanja na empirijska istraživanja.<sup>4</sup> Mnoštvo je sinergijskih mehanizama u tom naizgled jednostavnom procesu čime se inženjerski pristup logično nameće kao opcija za kvantitativno razumijevanja fenomena.<sup>4</sup>

Procesom granuliranja mijenjaju se svojstva praškastog sustava, odnosno poboljšava se reologija, permeabilnost, topljivost, poroznost i kompresivnost, povećava se nasipna gustoća prašaka zbog boljeg skladištenja, stvaranja nesegregirajuće mješavine ili postizanja povoljnog omjera površine i volumena. Također, time se utječe na atraktivnost proizvoda te jednostavnost pri rukovanju. Praškasti sustavi čine trećinu svih proizvoda kemijske procesne industrije iz čega proizlazi njihova izrazito široka primjena u metalurgiji, prehrambenoj i agrikulturnoj domeni, industriji detergenata, proizvodnji katalizatora i keramike te farmaceutskoj industriji. Proces granuliranja nerijetko prethodi procesu tabletiranja u svrhu osiguravanja željene funkcionalnosti mješavine za tabletiranje kako bi se nadalje procesom tabletiranja dobile tablete željenih primjenskih svojstava.

Ovisno o načinu postizanja i održavanja stohastičkog gibanja partikulativne tvari, postoji granuliranje prevrtanjem, smično granuliranje te granuliranje u fluidiziranom sloju. Ukoliko je nužno stohastičko gibanje čvrste tvari postignuto prevrtanjem u disku, bubnju ili konusu uz dodavanje vezivne formulacije što rezultira pogodnim uvjetima za razvoj željenih događaja na mikrorazini procesa, a posljedično i pogoduje željenom mehanističkom slikom fenomena, tada govorimo o granuliranju prevrtanjem. Pri smičnom granuliranju, željeno nasumično kretanje partikulativne tvari ostvarivo je vrtnjom rotirajućeg radnog elementa, miješala, unutar fiksne posude, dok se pri granuliranju u fluidizirajućem sloju stohastičko gibanje ostvaruje sudarom čestica u struji komprimiranog zraka.

Proces granuliranja može se također podijeliti prema vrsti primjenjenog veziva. U prisutnosti vrlo sitnih čestica vezivo nije potrebno. Zbog njihove izrazite kohezivnosti, rast jedinki je moguć samim stohastičkim gibanjem partikuskog sustava. Procesna tehnologija se tada naziva suho granuliranje, pošto su među rastućim jedinkama prisutna isključivo čvrsta premoštenja. U većini slučajeva, čvrsta premoštenja nisu dovoljna kako bi se postigla dovoljno dobra otpornost kolidirajućih čestica ka degradaciji tijekom sudara, što

onemogućuje primjetan i održiv rast čestica. Nužna kapljevita premoštenja tada su omogućena dodatkom vezivne formulacije. Procesna tehnologija koja uključuje dodatak otopljenog veziva naziva se mokrim granuliranjem. U novije vrijeme sve je češće korištenje veziva za koja nisu potrebna otapala, već se koriste kao talina, u tom slučaju govorimo o granuliranju taljenjem. U okviru ovog istraživanja korištena je isključivo tehnologija granuliranja u fluidiziranom sloju taljenjem.



**Slika 2.1.** Shematski prikaz podjele granuliranja prema načinu održavanja stohastičkog gibanja, vrsti veziva te načinu doziranja veziva.

U okviru navedenih vrsta granuliranja postoji više načina doziranja veziva u procesni prostor. Ukoliko je vezivo u kapljevitom stanju ono se dozira metodom raspršivanja, a može se raspršivati s gornje ili donje strane granulatora (engl. *top spray*, *bottom spray*). *In situ* metodom vezivo se dozira u obliku krutih čestica koje naknadno doživljavaju fazni prijelaz u kapljevito stanje, a postoji i mogućnost doziranja veziva u obliku pjene korištenje posebnih uređaja, generatora pjene. Na Slici 2.1. prikazana je podjela granuliranja prema svim navedenim parametrima.

## 2.2. Granuliranje u fluidiziranom sloju

Granuliranjem u fluidiziranom sloju željeno stohastičko gibanje partikulskog sustava, neophodno u induciranju i održavanju mehanizama rasta čestica, ostvaruje se strujom komprimiranog zraka unutar zatvorenog, konusnog procesnog prostora (Slika 2.2.). Područje primjene je široko i uključuje industriju gnojiva, proizvodnju agrikulturnih kemikalija, farmaceutsku industriju, industriju lakova i premaza, dobivanje naftnih derivata i drugo.

**Tablica 2.2.** Prednosti i nedostaci granuliranja u fluidiziranom sloju.

PREDNOSTI	NEDOSTACI
<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Iznimno visoke kontaktne površine fluid-čvrsto po jedinici volumena procesnog prostora</li><li>✓ Istodobno granuliranje i sušenje pa nije potreban dodatni sušionik</li><li>✓ Visok stupanj izmiješanosti pojedinih faza</li><li>✓ Lakoća dobivanja malih poroznih granula (manje od 1mm) iz čvrstog supstrata</li><li>✓ Mogu se dobiti čvrste, slojevite granule sa uskom raspodjelom veličina čestica iz tekućeg supstrata</li><li>✓ Jako dobar prijenos tvari i topline</li><li>✓ Visok stupanj učestalosti nasumičnih sudara među jedinkama (poticanje mehanizama rasta)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Defluidizacija zbog pretjeranog i nekontroliranog rasta ukoliko procesni uvjeti nisu dobro kontrolirani</li><li>• Veliki operativni troškovi zbog uspostave i održavanja fluidiziranog stanja</li><li>• Prisutnost velikog habanja među jedinkama</li><li>• Nemogućnost uzgibavanja finih, kohezivnih prašaka</li></ul>

Korištenje fluidizacije u svrhu kontaktiranja započinja 1922. godine kod procesa kontaktiranja u svrhu otplinjavanja ugljena. Dvadeset godina kasnije fluidizacija pronalazi svoj veliki komercijalni uspjeh, u katalitičkom krekiranju nafte (FCC). Nadalje, sredinom dvadesetog stoljeća upotreba fluidiziranog sloja sve se češće počinje primjenjivati 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 te dobivanju naftnih derivata.

Kolektivi jedinki dobiveni granuliranjem u fluidiziranom sloju sadrže porozne granule (iz čvrstog supstrata) ili čvrste slojevite granule (iz tekućeg supstrata). U većini slučajeva prevladava mehanizam čvrstih, slojevitih granula. Velika prednost ovakvog granuliranja je mogućnost da se cijeli proces, uključujući i fazu sušenja, odnosno hlađenja, odvija u istom uređaju.<sup>1</sup> Osim uštede energije, potrebno je i manje vremena kako bi se dobio konačan proizvod. Ostale prednosti i nedostaci granuliranja u fluidiziranom sloju prikazani su u Tablici 2.2.

U granulatorima s fluidiziranim slojem vezivo se masi čvrstog dodaje ulijevanjem (rijetko korištena tehnika), raspršivanjem te *in-situ* metodom.

### 2.3. Granuliranje u fluidiziranom sloju taljenjem

Granuliranje u fluidiziranom sloju taljenjem (engl. *Fluidized Bed Melt Granulation*) bazira se na korištenju materijala niske temperature taljenja (između 50°C i 100°C) kao vezivo.<sup>1,2</sup> Mogućnost korištenja rastaljenog veziva za okrupnjavanje otkrivena je u prvoj polovici 1980-ih godina (Rubinstein i Musikabhuma). Intenzivna istraživanja započela su ranih 90-ih godina prošlog stoljeća, čime je pokazan veliki potencijal granuliranja u fluidiziranom sloju taljenjem veziva u pripremi granula izvrsnih reoloških svojstava te pogodnih za kompresiju pri tabletiranju. Međutim, popularnost ove tehnologije raste od 2001. godine s istraživanjima Abbergera i Nakagamija.<sup>2</sup>

Za razliku od mokrog granuliranja, kod granuliranja korištenjem taline veziva izbjegnuto je korištenje otapala, čime je proces pogodniji kod djelatnih tvari osjetljivih na vlagu te je ekonomski i ekološki prihvatljiviji.<sup>2</sup> Također, ovim tehnologijom granuliranja moguće je dobiti granule veće gustoće te smanjene poroznosti.

Kao vezivo pri granuliranju taljenjem koriste se tvari s relativno niske temperature taljenja, obično između 50°C i 100°C. Tvari s višom temperaturom taljenja nisu pogodne jer zahtijevaju previsoke temperature prilikom procesa granuliranja što može dovesti do degradacije djelatne tvari. S druge strane, tvari s izrazito niskom temperaturom taljenja mogu dovesti do omekšavanja i lijepljenja proizvoda tijekom rukovanja i pohranjivanja.

Kao vezivna sredstva kod granuliranja talinom mogu se koristiti hidrofilna, amfifilna i hidrofobna sredstva. Hidrofilna i amfifilna veziva koriste se s ciljem trenutnog osobađanja djelatne tvari u tableti, dok se hidrofobna (liofilna) veziva koriste za formulacije s produženim osobađanjem djelatne tvari.<sup>1</sup> Odabirom prikladnog veziva, tehnologija granuliranja taljenjem može se primijeniti u pripremi dozirnih oblika s produljenim ili neposrednim otpuštanjem djelatne tvari, ali i u svrhu poboljšanja bioraspoloživosti slabo topljivih lijekova.<sup>2</sup> Pregled često korištenih veziva kod granuliranja taljenjem prikazan je u Tablici 2.3.



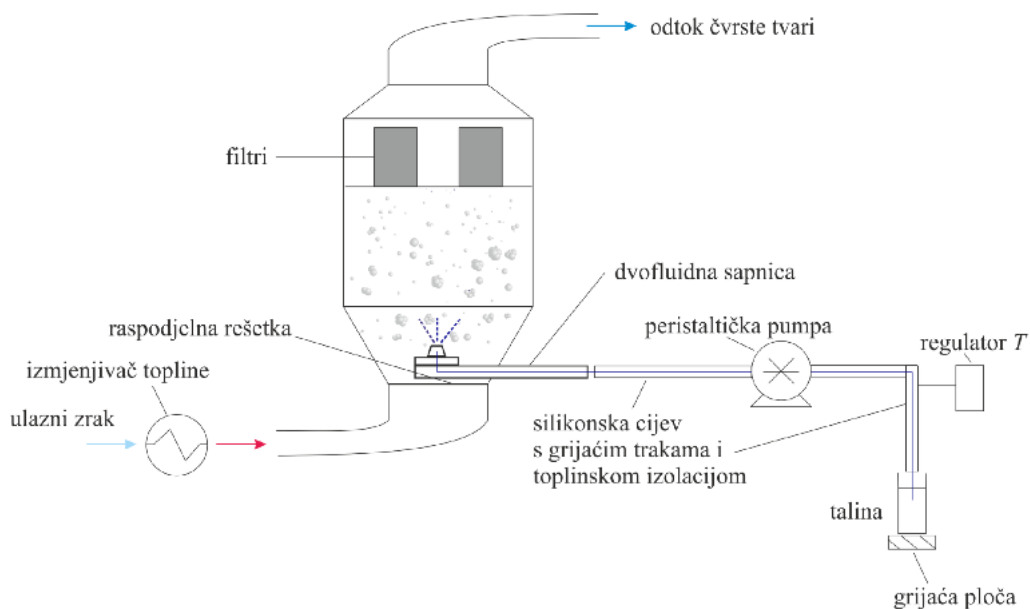
**Tablica 2.3.** Pregled i podjela veziva korištenih kod granuliranja taljenjem s pripadajućim temperaturama taljenja.

<i>Vezivna sredstva</i>	<i>Temperatura taljenja, °C</i>
<b>Hidrofila vezivna sredstva</b>	
Poloksamer 188	52 - 57
Polietilen glikol 2000	45 – 50
Polietilen glikol 3000	48 - 54
Polietilen glikol 8000	60 - 63
Polietilen glikol 20000	60 - 63
<b>Amfifilna vezivna sredstva</b>	
Lauroil makrogolgliceridi	~ 44
Stearoil makrogolgliceridi	~ 50
<b>Hidrofobna vezivna sredstva</b>	
Pčelinji vosak	56 – 60
Karnauba vosak	75 – 83
Gliceril behenat	67 – 75
Gliceril monostearat	47 - 63
Gliceril palmitostearat	48 – 57
Gliceril stearat	54 – 63
Mikrokristalni vosak	58 – 72
Čvrsti parafin	47 – 65
Stearinska kiselina	46 – 69
Starinski alkohol	56 – 60

Nadalje, osobine odabranog vezivnog sredstva mogu biti od velikog značaja pri formiranju granula. Neke od bitnih značajki veziva su: točka taljenja i interval taljenja, viskoznost taline, sposobnost kvašenja praškaste tvari otopljenim vezivom. Temperatura taljenja, tj. cijeli interval taljenja vezivnog sredstva uzima se u obzir prilikom postavljanja procesnih parametara kao što je temperatura do koje će se voditi sami proces granuliranja. Viskoznost taline i njena sposobnost penetracije unutar granula može utjecati na mehanizam formiranja i rast granula. Pri upotrebi veziva više viskoznosti rast granula može se odvijati

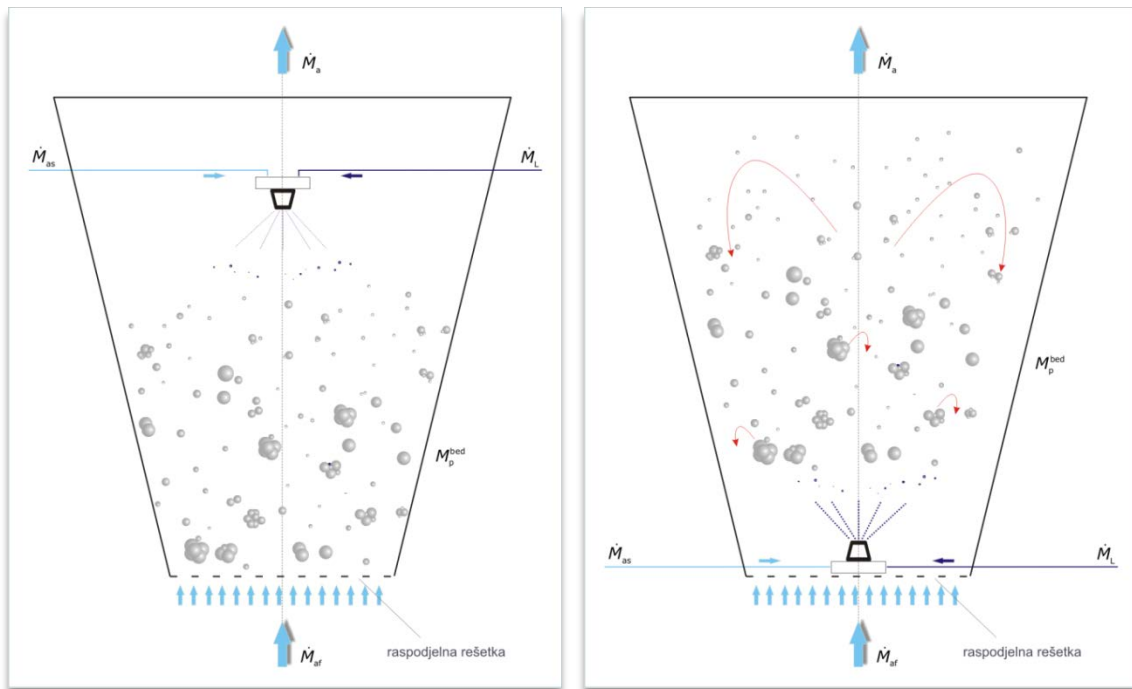
sporije i biti relativno ograničen. Također, afinitet veziva prema površini čestice može utjecati na način formiranja i rast granula. Zahai i suradnici su pokazali kako se s porastom kontaktnog kuta otopljenog veziva na površini čvrstog materijala smanjuje količina granula, njihova veličina, a tako nastale granule su manje otporne na lom i habanje.<sup>1</sup>

Vezivo u procesni prostor granulatora može biti dodano u obliku taline tehnikom raspršivanja (engl. *spray on method*) ili u čvrstoj formi (*in-situ* metoda) pri čemu uslijed zagrijavanja procesnog prostora prelazi u talinu.<sup>2</sup> Tijekom granuliranja je temperaturu potrebno održavati iznad temperature taljenja veziva kako ne bi došlo do prijevremenog očvršćivanja veziva te izostajanja nastanka granula. Pri korištenju granulatora s fluidiziranim slojem kod granuliranja raspršivanjem taline, potrebne su određene modifikacije aparature, kako je prikazano na Slici 2.2.



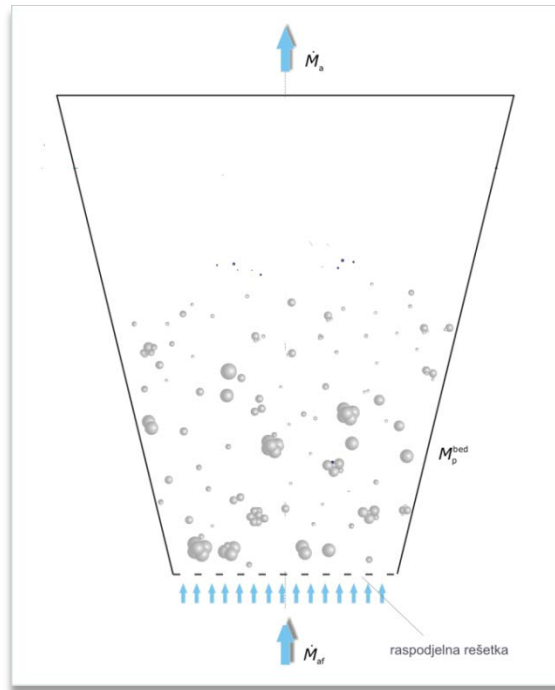
**Slika 2.2.** Prikaz aparature za granuliranje u fluidiziranom sloju s raspršivanjem taline uz pripadajući sustav za doziranje veziva

Raspršivanje rastaljenog veziva komprimiranim zrakom odvija se u dvofluidnom raspršivaču gdje se kontinuirana, kapljevita faza (talina veziva) pretvara u kolektiv kapljica koje se masi čvrstog (djelatna i pomoćna tvar) dodaje iz gornjeg ili donjeg položaja. Posljedično, govorimo o primjeni gornjeg i donjeg raspršivanja. Na Slici 2.3. prikazan je procesni prostor u tehnologiji granuliranja u fluidiziranom sloju taljenjem s gornjim te donjim raspršivanjem.



**Slika 2.3.** Prikaz procesnog prostora u tehnologiji granuliranja u fluidiziranom sloju taljenjem s gornjim raspršivanjem (lijevo) i s donjim raspršivanjem veziva (desno).

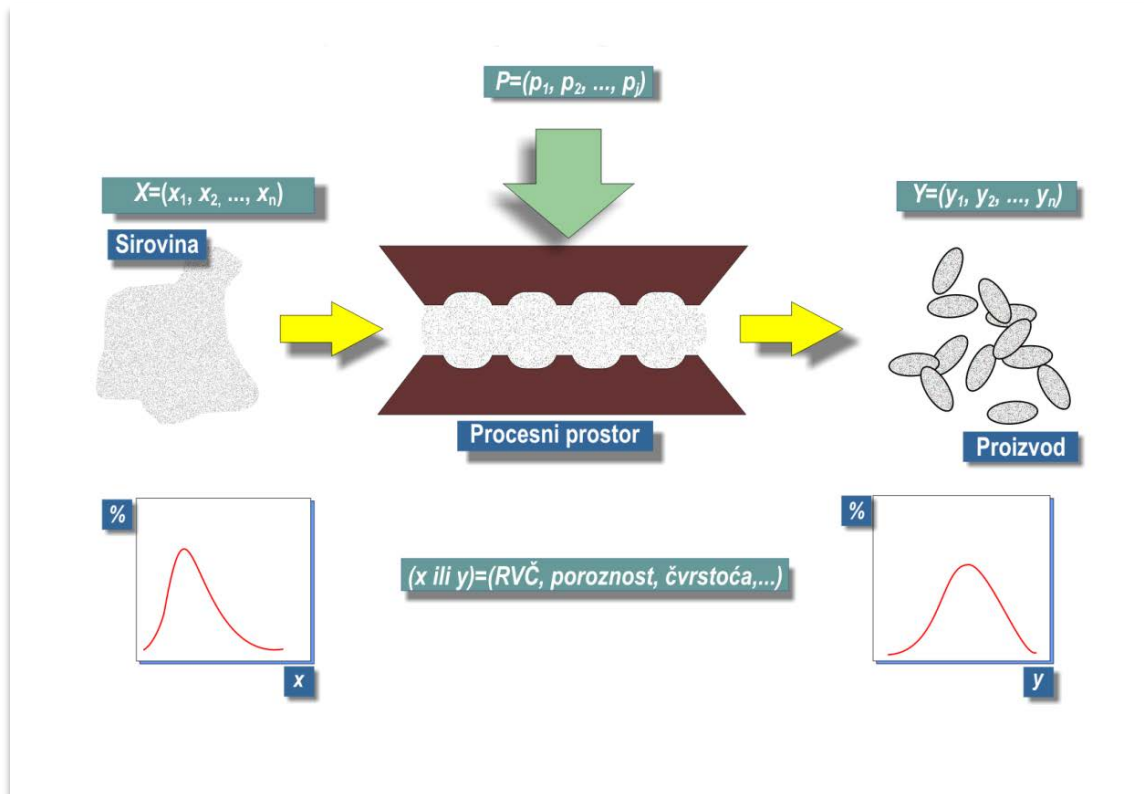
Kod *in-situ* metode vezivo u čvrstoj formi se u procesni prostor unese zajedno s masom koju se nastoji okrupniti (pomoćna i djelatna tvar). Proces granuliranja stohastički gibanog materijala započinje onog trenutka kada je temperatura unutar procesnog prostora dovoljna visoka da osigura potpuno taljenje vezivne tvari. Vezivo doživljava fazni prijelaz iz čvrstog u kapljeviti oblik pritom stvarajući kapljevite, međučestične mostove. Naknadnim hlađenjem sustava vezivna tvar očvrсне, formirajući okrupnjene čestice, granule. Na Slici 2.4. prikazan je procesni prostor granulatora s fluidiziranim slojem prilikom primjene *in situ* metode doziranja veziva.



**Slika 2.4.** Prikaz procesnog prostora u tehnologiji granuliranja u fluidiziranom sloju taljenjem kod *in situ* tehnike dodavanja veziva.

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

Tabletiranje je, poput granuliranja, proces okrupnjavanja u čijim se okrupnjenim matricama, tabletama, još razabiru izvorne jedinice. Međutim, kod tabletiranja se okrupnjavanje ostvaruje primjenom vanjske sile u kalupima, dok je za proces granuliranja nužno stohastičko gibanje praškaste tvari.



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

Procesnom tehnologijom tabletiranja (Slika 2.5.) nastaju okrupnjene matrice tablete. Matricu tablete čini djelatna tvar, najvažnija među njima, te pomoćne tvari u znatno većem udjelu. 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.

Granuliranje nužno prethodi procesu tabletiranja kako bi se poboljšala svojstva mješavine za tabletiranje (tecivost, kompresivnost i kompaktnost) te olakšalo rukovanje pri tabletiranju što posljedično rezultira boljom kvalitetom tablete i pravilnijim otpuštanjem djelatne tvari. Najbolji procesni slijed kojim se postiže minimalno odstupanje sadržaja djelatne tvari među jedinkama različitih veličina i morfologije u populaciji te posljedično ujednačenost sadržaja djelatne tvari u matricama tablete, je dobro umiješati djelatnu tvar u masi pomoćnih tvari te dobivenu mješavinu naknadno granulirati odabranim vezivom. Osim postizanja dobre mješavine, ovakvim se načinom granuliranja znatno poboljšavaju reološka i kompresivna svojstva mješavine koja su izuzetno bitna kod provedbe procesa tabletiranja.

Osim navedene procedure pripreme mješavine za tabletiranje, često se koristi i procedura granuliranja pomoćne tvari koja se koristi u najvećem omjeru te naknadno umješavanje istoga s djelatnom komponentom i ostalim pomoćnim tvarima.<sup>3</sup> U okviru ovog rada, granuliranjem će se pripremiti mješavina za tablete koja se sastoji od djelatne tvari, azitromicin dihidrata, te praškaste saharoze kao pomoćne tvari.

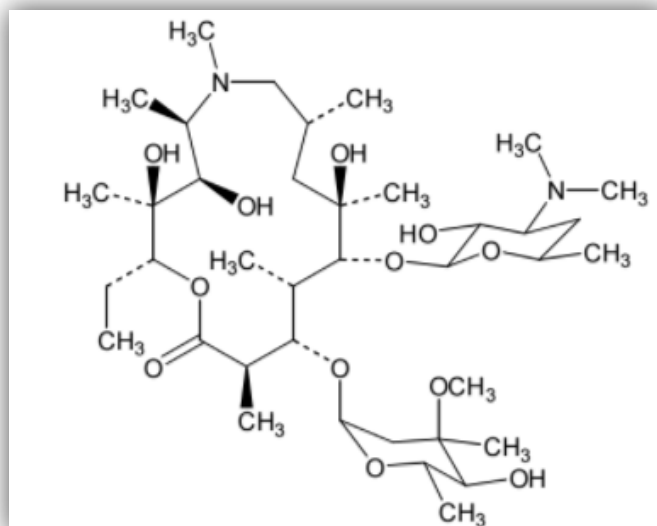
## 2.5. Djelatna tvar – Azitromicin dihidrat

Azitromicin je antibiotik širokog spektra djelovanja, prvi predstavnik nove podskupine makrolidnih antibiotika nazvane azalidi. Razvio ga je tim stručnjaka iz tvornice lijekova Pliva predvođeni stručnjakom Dr. Slobodanom Đokićem.<sup>6</sup>

Makrolidni antibiotici su složene mješavine vrlo sličnih antibiotika, koje se razlikuju po skupinama koje su supstituirane na ugljikove atome u osnovnoj strukturi koja se sastoji od laktonskih prstena s 11-19 ugljikovih atoma i glikozidno vezanih šećera. Reverzibilno se vežu na 50S podjedinicu bakterijskog ribosoma te na taj način sprječavaju ili usporavaju sintezu proteina u bakterijskom protoplastu inhibirajući aktivnost enzima peptidiltransferaze koji stvara peptidne veze između aminokiselina. Učinkoviti su na mikroorganizme u fazi dijeljenja te mogu djelovati bakteriostatski i baktericidno (ovisno o koncentraciji).

Makrolidni antibiotici imaju široki antimikrobni spektar. Djeluju na većinu aerobnih i anaerobnih gram-pozitivnih bakterija (pneumokoki, streptokoki, korinebakterije, listerije, *Clostridium sp.*), a vrlo slabo na gram-negativne bakterije, osim *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Actinomyces sp.* i *Hemophilus sp.* Učinkoviti su i protiv atipičnih mikobakterija (*Mycoplasma*, *Chlamydia* i *Rickettsia sp.*), ali ne i protiv gljivica i protozoa. Makrolidni antibiotici zauzimaju važno mjesto u liječenju zaraznih bolesti radi relativno širokog spektra antimikrobnog djelovanja i neškodljivosti.

Azitromicin (Slika 2.6.) je polusintetski makrolidni antibiotik koji je izveden iz svog prethodnika, eritromicina sljedećim procesima: oksimiranje, Beckmannova pregradnja, redukcija i N-metiliranje.<sup>4</sup> Sintezom azitromicina iz eritromicina poboljšana je stabilnost antibiotika, povećana je oralna bioraspodjeljivost i međustanična koncentracija te je dodatno prošireno antibakterijsko djelovanje.<sup>4,7</sup> Kemijskom transformacijom makrolidnog prstena uveden je dušik u 14-eročlani laktonski prsten na koji je potom vezana metilna skupina pa je tako formiran 15-eročlani prsten te time azitromicin spada u podskupinu nazvanu azalidi.<sup>5,7</sup> Azitromicin ciljano djeluje na mjestu infekcije zahvaljujući prenošenju putem bijelih krvnih stanica.



**Slika 2.6.** Kemijska struktura azitromicina.<sup>7</sup>

Azitromicin dihidrat, 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. Klasifikacija lijekova prema klasama Biofarmaceutskog klasifikacijskog sustava prikazana je na Slici 2.7.

Tržišno dostupni dozirni oblici azitromicin dihidrata su tableta, kapsula, oralna suspenzija te suspenzija s produljenim otpuštanjem djelatne tvari.



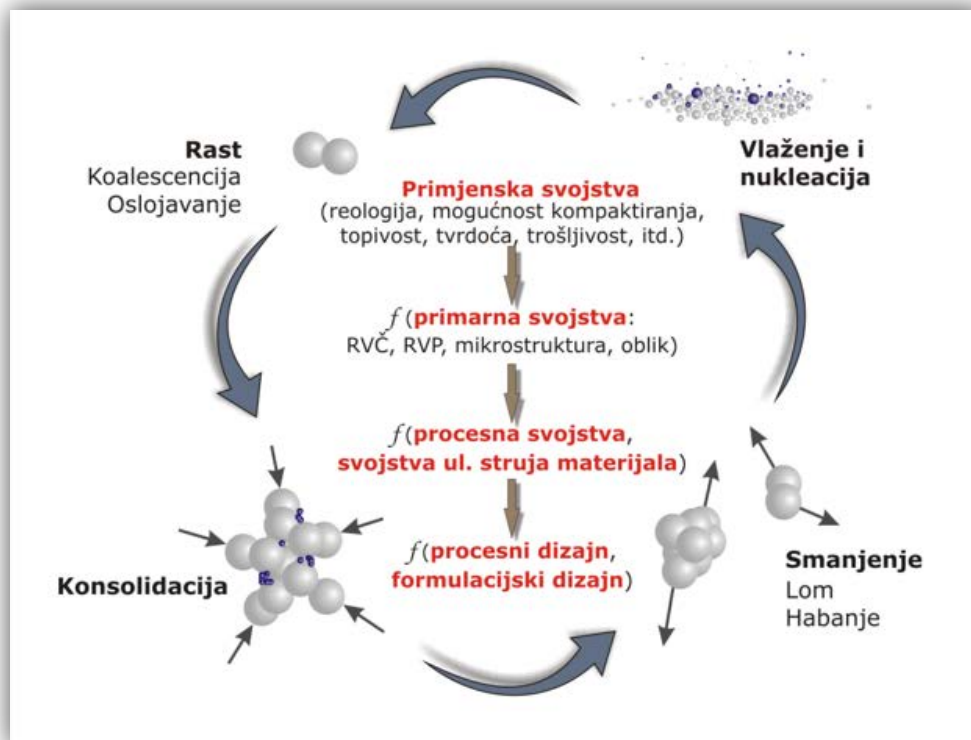
**Slika 2.7.** Klasifikacija lijekova prema klasama Biofarmaceutskog klasifikacijskog sustava.

## 2.6. Mehanistički opis procesa granuliranja taljenjem

Nasumični sudari čestica posljedica su stohastičkog gibanja koje se održava tijekom cijelog procesa granuliranja. Međusobni sudari jedinki u granulatoru potiču razvoj pojedinog elementarnog procesa, mehanizma granuliranja. Mehanistička slika procesa granuliranja je kompleksna i sastoji se od sedam mehanizama koji se istodobno odvijaju te nadopunjavaju (Slika 2.8.).

Već u samom početku procesa granuliranja prisutno je vremensko preklapanje mehanizama. U početnoj fazi granuliranja za većinu jedinki u granulatoru ipak će prevladavati vlaženje te naknadna nukleacija. Vlaženje jedinki podrazumijeva kapilarnu penetraciju kapljica vezivne tvari u masu čvrstoga ili depoziciju kapljica na površini danih matrica. Slabo vlaženje rezultirat će velikom količinom negranuliranog materijala na kraju procesa, pošto veći broj jedinki neće stupiti u kontakt s vezivom. Također, doći će do široke raspodjele veličine nukleusa, posljedično i do široke raspodjele veličina čestica (RVČ), što je nepoželjno svojstvo granulata. 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 u česticama. I upravo se zato u mezorazinskim istraživanjima granuliranja mnogo pažnje pridaje kontroli procesa vlaženja i nukleacije. Vlaženje praškastog materijala uslijed stohastičkog gibanja dovodi do procesa nukleacije. Nukleacija podrazumijeva inicijalni proces sjedinjavanja čestica s kapljevitom vezivnom formulacijom i stvaranje primarnih granula ili nukleusa. Nukleacija se manifestira nastajanjem u jednom od moguća dva oblika. Ukoliko je veličina kapljice veziva velika u odnosu na veličinu čestice, sloj veziva obložiti će više pojedinih čestica, dok će mala veličina kapljice u usporedbi s veličinom čestice dovesti do djelomično zasićenih nukleusa. Partikulativni sustavu u granulatoru u ovoj fazi uglavnom se sastoji od vlaženih jedinki od kojih će jedan dio dalje rasti dok će se drugi istovremeno lomiti, a treći će dio biti u početku konsolidiran pa naknadno aglomeriran ili usitnjen.





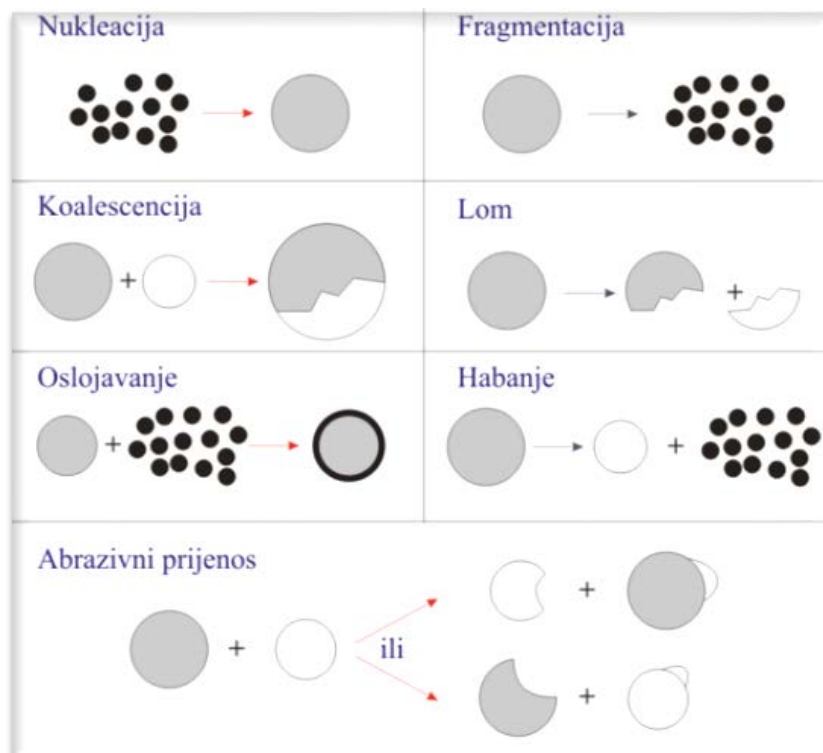
**Slika 2.8.** Fizička slika procesa mokrog granuliranja, mehanizmi (potproces) koji upravljaju i usmjeravaju proces mokrog granuliranja.

Određeni dio primarno nastalih nukleusa rast će mehanizmom koalescencije ili oslojavanja. Ukoliko se dvije manje jedinice sudare te nastane nova, veća jedinica, riječ je o mehanizmu koalescencije. Koalescencija podrazumijeva ugradnju cijele mase jedinice u strukturu novonastale jedinice. Zbog privlačnih sila na površinsku strukturu jedinice može se vezati masa vrlo sitnih čestica. Postojeća jedinica tada raste mehanizmom oslojavanja. Spomenuti mehanizmi rasta razlikuju se u tome što je za uspješnu koalescenciju nužan sudar među česticama te se broj čestica mijenja, odnosno od dvije čestice nastaje jedna veća, a oslojavanjem već postojeća čestica raste zbog prisutnosti vrlo sitnih jedinki koje se vežu za postojeću česticu uslijed izraženih privlačnih sila.

Sudar čestica međusobno ili sa stijenkom granulatora može rezultirati lomom, kao i konsolidacijom. Uslijed loma čestice od jedne jedinice nastaju dvije što je uzrokovano sudarima većih brzina. Ukoliko su sudari manjih brzina vjerojatnije je da će doći do habanja, odnosno odnošenja određene mase sitnih jedinki s površine čestice. Habanjem se ne mijenja ukupni broj jedinki. Također, mehanizam habanja vjerojatniji je za nepravilnije jedinice, odnosno one manje sferičnosti. S obzirom da habanje rezultira nastajanjem izrazito sitnih jedinki, gotovo svi procesi granuliranja se nastoje voditi u uvjetima održivosti minimalnog

habanja. U isto vrijeme, sudar određene jedinice može dovesti do istiskivanja kapljevine i plinske faze iz granule odnosno procesa konsolidacije koji uzrokuje gušće pakiranje primarnih čestice te posljedično rast gustoća granule, odnosno smanjenje njezine poroznosti. Poroznost granule određuje čvrstoću granule i njezinu deformabilnost te je stoga važan parametar konačnog produkta. Time konsolidacija postaje bitnom sastavnicom ukupne sinergije doprinosa pojedinih mehanizama u određivanju konačnog svojstva kolektiva granula.

Sinergističko djelovanje, a time i složenost fizičke slike ukupnog procesa posljedica su kontinuiranosti, nasumičnosti te mnogobrojnosti sudara čestica u granulatoru. Razvoj ukupnog procesa granuliranja određen je konkurentnošću i sinergijom pojedinih mehanizama, koji su prikazani na Slici 2.9.



**Slika 2.9.** Fizička slika procesa granuliranja, mehanizmi (potproces) koji upravljaju i usmjeravaju proces granuliranja.

Uvjeti u pojedinim prostornim dijelovima granulatora posljedica su utjecaja svih procesnih parametara pri kojima se vodi proces granuliranja, a koji su prikazani u Tablici 2.4. Međutim, bitno je naglasiti kako procesni parametri navedenu u tablici vrijede samo za granuliranjem raspršivanjem, dok se kod *in situ* granuliranja broj parametara koji utječu na proces bitno smanjuje. Navedeni parametri su: udio vezivne tvari, raspodjela veličina čestica praškastog sustava koji se nastoji okupniti, raspodjela veličina čestica čvrstog veziva te

temperatura i vrijeme granuliranja. Izborom procesnih parametara utječe se na mikrorazinu procesa odnosno na stupanj doprinosa pojedinog mehanizma u ukupnom procesu granuliranja, a time i na konačno svojstvo kolektiva granula. Time se granuliranje s pravom opisuje kao kompleksnu inženjersku disciplinu te joj se pripisuje veliki značaj, a ujedno pobuđuje i velik istraživački interes inženjera.

**Tablica 2.4.** Pregled makroskopskih svojstava koja upravljaju procesom pretvorbe tvari pri granuliranju u fluidiziranom sloju kod granuliranja raspršivanjem.

<i>Procesna svojstva</i>	<i>Svojstva ulaznih struja materijala</i>
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 – ulazni i izlazni procesni tokovi pri granuliranju taljenjem

Ulazne struje materijala u procesnoj tehnologiji granuliranja u fluidiziranom sloju jesu razmatrani disperzni sustav te vezivna tvar. Kod granuliranja raspršivanjem, za razliku od *in situ* metode, uz vezivnu tvar potrebno je uvesti i komprimirani zrak kao sredstvo za raspršivanje taline u kolektiv kapljica. U ovom eksperimentalnom 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 (granuliranje raspršivanjem) ili u obliku kolektiva čestica (*in situ* granuliranje).

Izlazna struja materijala u primijenjenoj tehnologiji granuliranja jest kolektiv jedinki (mješavina za tabletiranje) u čijoj populaciji su prisutne neokrupnjene jedinke, inicijalni dvokomponentni praškasti sustav, i u većem omjeru jedinke koje su doživjele fizičku pretvorbu, granule.

##### 3.1.1. Disperzna faza

U okviru ovog istraživanja kao disperzna faza korištene su praškasta saharoza (Lachner s.r.o., Neratovice, Republika Češka), pomoćna tvar koja u tableti služi kao punilo te praškasti azitromicin dihidrat (Pliva Hrvatska d.o.o., Zagreb, Republika Hrvatska) kao djelatna tvar. Saharoza je kemijski inertna tvar koja se u farmaceutskoj industriji koristi u mnogim ljekovitim formulacijama. Uloga joj je osiguravanje voluminoznosti matrica tableta, omogućavanje njihovog oblikovanja, zaštita i povećanje postojanosti djelatne tvari te osiguravanje željene bioraspoloživosti. Saharoza je od proizvođača zaprimljena u kristalnom obliku te je prije provedbe eksperimenata usitnjena u kugličnom mlinu. Šarža saharoze od 200 g usitnjavana je 15 minuta brzinom od 105 okretaja u minuti. Usitnjena saharoza prosijana je na situ veličine očice sita od 800  $\mu\text{m}$  ili 500  $\mu\text{m}$  te je kolektiv jedinki manji od navedenih veličina korišten u šaržnim testovima granuliranja.

Navedeni partikulski sustavi su nekohezivni prašci te ih je moguće dovesti u stanje stohastičke uzmiješanosti u fluidiziranom sloju što je temeljni uvjet održivosti mehanizama rasta u ukupnom procesu granuliranja. Mješavina inicijalnih prašaka bit će podvrgnuta fizičkoj pretvorbi pri procesu granuliranja taljenjem u struji fluidiziranog zraka.

### 3.1.2. Kontinuirana faza

Kontinuirana faza korištena u ovom istraživanju je izrazito liofilno (hidrofobno) vezivo gliceril monostearat, GMS (Carl Roth GmbH, Karlsruhe, SR Njemačka). Gliceril monostearat zaprimljen je u obliku pločica te je prethodno usitnjen i sitenom analizom podijeljen u četiri veličinska razreda: 90-180  $\mu\text{m}$ , 180-355  $\mu\text{m}$ , 355-710  $\mu\text{m}$  te  $>710\mu\text{m}$ .

## 3.2. Procesni prostor – granulator s fluidiziranim slojem

Procesna tehnologija granuliranja u fluidiziranom sloju raspršivanjem taline provedena je u procesnoj jedinici laboratorijskog mjerila, granulatoru s fluidiziranim slojem Uni-Glatt (Glatt GmbH, Binzen, Savezna Republika Njemačka) smještenom u laboratoriju s opremljenim ventilacijskim sustavom (Slika 3.1.). Sam procesni prostor je čelične konusne konstrukcije s prozorom izrađenim od polimernog materijala pomoću kojeg je omogućeno vizualno praćenje fluidizacije, kao i samog procesa granuliranja. 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 2.2.).

Komprimirani zrak ima višestruku ulogu. Osigurava fluidizaciju praškastog materijala, služi kao medij za grijanje/hlađenje sustava, pospješuje miješanje praškastog sustava te služi kao medij za raspršivanje vezivne tvari unutar dvofluidnog raspršivača. U struji toplog komprimiranog zraka praškasta smjesa 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 vezivna tvar dozira u obliku kapljica. Dvofluidni raspršivač je spojen na sustav grijanih silikonskih cijevi s toplinskom izolacijom i peristaltičkom pumpom kojim se osigurava transport veziva te na kompresor koji osigurava dotok komprimiranog zraka. Širina mlaza i veličina kapljica raspršenog veziva se regulira podešavanjem tlaka komprimiranog zraka odnosno regulacijom otvora sapnice na dvofluidnom raspršivaču. Navedeni sustav za doziranje nije potreban pri provedbi granuliranja *in-situ* metodom. U svrhu kontrole temperature unutar procesnog prostora korišteno je temperaturno osjetilo s digitalnim zaslonom.



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

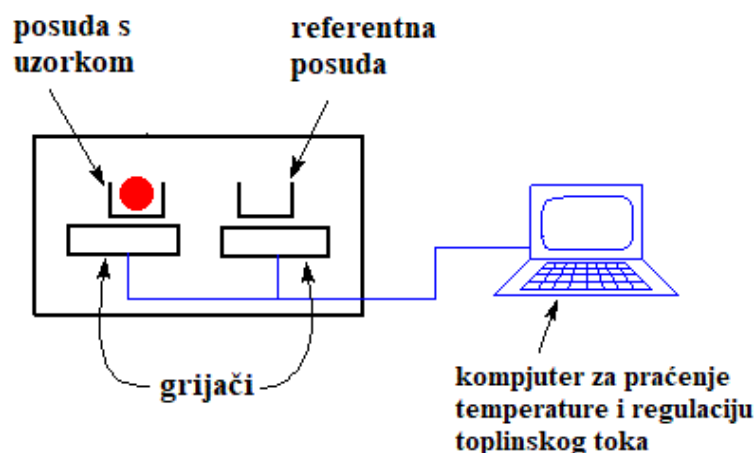
### **3.3. Metode ispitivanja**

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

Diferencijalna pretražna kalorimetrija (engl. *Differential Scanning Calorimetry*, DSC) je termoanalitička metoda kojom se mjere fizikalna svojstva tvari u funkciji temperature pri čemu je ispitivani uzorak izložen kontroliranom temperaturnom programu. Ovom se metodom mjeri količina topline koja se uzorku dovede ili se od njega odvede u jedinici vremena za vrijeme programiranog grijanja i/ili hlađenja ili tijekom izoternog postupka, uz protjecanje određenog plina. Odnosno, proučavaju se promjene u ispitivanom uzorku tijekom zagrijavanja. Tehniku su 1962. godine razvili E. S. Watson i M. J. O'Neill, a komercijalno je predstavljena 1963. godine.<sup>8</sup> Postoje dva tipa uređaja za provedbu analize: uređaj s kompenzacijom snage (engl. *power-compensating* DSC) i uređaj s toplinskim tokom (engl. *heat-flux* DSC).

Uređaj s kompenzacijom snage ima dvije mjerne ćelije koje su gotovo identične obzirom na gubitke topline. U jednu od ćelija postavlja se realni uzorak, dok je druga ćelija referentna te najčešće prazna, kao što je prikazano na Slici 3.2.<sup>10</sup> Zagrijavanje ćelija odvija se odvojeno, zadanom brzinom zagrijavanja, te mjeri odvojenim temperaturnim senzorima.

Tijekom mjerenja je potrebno da temperature oba uzorka, realnog i referentnog, budu jednake, odnosno da su ćelije u temperaturnoj ravnoteži.<sup>9</sup>

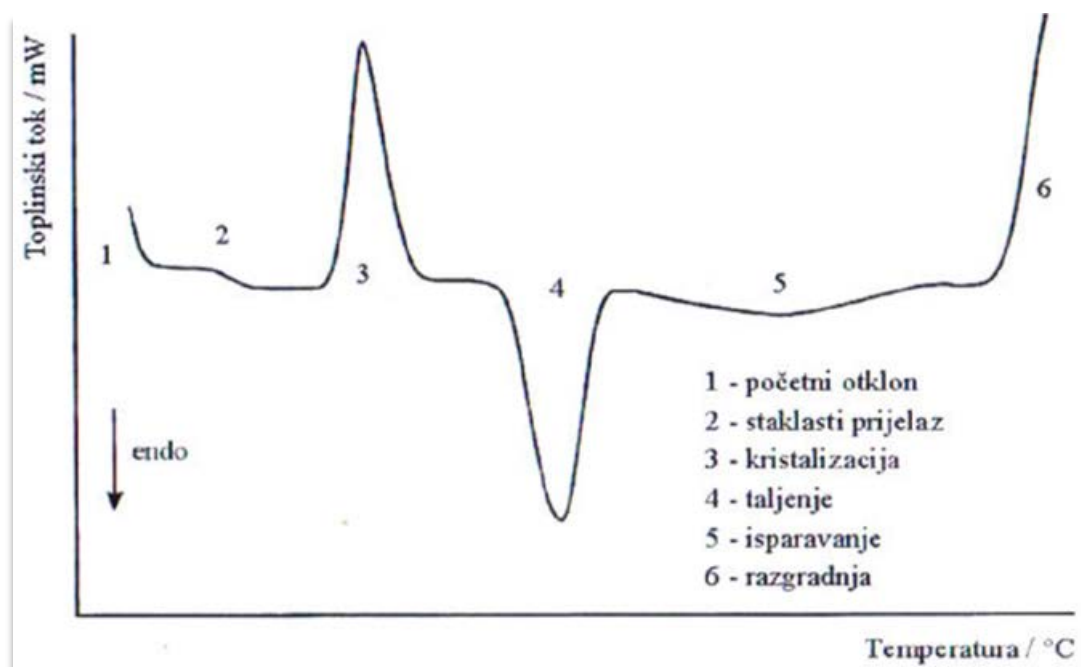


**Slika 3.2.** Shematski prikaz diferencijalnog pretražnog kalorimetra.<sup>10</sup>

Kada instrument registrira razliku u temperaturi između realnog i referentnog uzorka koja je rezultat određenog egzotermnog ili endotermnog procesa u uzorku, ugađa ulazni signal da kontinuirano registrira promjenu snage u funkciji trenutne vrijednosti temperature ispitivanog uzorka. Uređaj za toplinski tok ima dva grijača od kojih jedan grije posudu s uzorkom, a drugi referentnu posudu. Obzirom da je referentna posuda prazna, potrebno je manje topline kako bi se zagrijala na istu temperaturu kao i posuda u kojoj je uzorak. Ovom se metodom mjeri upravo razlika u dovedenoj toplini.<sup>10</sup>

Grafički prikaz rezultata dobivenih DSC analizom naziva se termogram, a teoretski prikaz jednog takvog prikazan je na Slici 3.3. Površina ispod egzotermnog ili endotermnog pika proporcionalna je količini utrošene ili oslobođene toplinske energije pa je DSC uređaj zapravo svojevrsni kalorimetar. Iz termograma se direktno može očitati temperatura ispitivanog uzorka, toplinski tok te djelomična ili ukupna entalpija. Nakon dosegnute određene temperature, na dijagramu se može primjetiti nagli porast toka topline, u obliku S krivulje, s promjenom temperature. Iz toga se da zaključiti kako je došlo do porasta toplinskog kapaciteta uzorka, a taj porast odgovara staklastom prijelazu polimera. Također, staklasti nam prijelaz govori na kojoj je temperaturi došlo do pokretanja makromolekule (temperatura staklišta,  $T_g$ ), iako se ta promjena ne događa trenutno nego kroz neki temperaturni interval, uobičajeno je da se za  $T_g$  uzima temperatura na sredini intervala. Bitno

je naglasiti kako je temperaturu staklišta na termogramu moguće očitati jedino kod amornih polimera.



Slika 3.3. DSC termogram.<sup>9</sup>

Daljnijim zagrijavanjem polimeri dobivaju energiju kako bi se posložili u vrlo sredene strukture, kristalite. Pri kristalizaciji se oslobađa dio topline, što prijelaz čini egzotermnim, te se to na termogramu može vidjeti kao minimum krivulje kojem odgovara temperatura kristalizacije,  $T_c$ .

Dodatnim zagrijavanjem polimer doživljava faznu promjenu taljenja te dostiže temperaturu taljenja,  $T_m$ . Tijekom cijelog faznog prijelaza polimer apsorbira toplinu te tu energiju troši isključivo na promjenu agregatnog stanja tj. početak slobodnog gibanja makromolekula, stoga se temperatura polimeta ne mijenja sve dok se svi kristali ne rastale. Pošto se radi o endotermnom prijelazu, temperatura taljenja ( $T_m$ ) se očitava kao maksimum krivulje na dijagramu.

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 podaci vezani uz fizikalne promjene (toplinski i specifičan toplinski kapacitet, toplina reakcije i temperature faznih prijelaza staklišta, tališta i kristalizacije), podatci o kemijskom procesu kao što je polimerizacija, umrežavanje, vulkanizacija, oksidacija i razgradnja te kinetički podatci (toplina reakcije, doseg reakcije, konverzija, konstanta brzine reakcije i aktivacijska energija te predviđanje brzine reakcije kod zadane temperature i konverzije).

Upravo zbog mogućnosti dobivanja velikog broja podataka, DSC metoda često se koristi kod karakterizacije materijala. Za analizu je potrebno jako malo uzorka (oko 10mg), što metodu čini još privlačnijom. 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>11</sup>

U okviru ovog istraživanja, vezivna tvar gliceril monostearat je podvrgnut DSC analizi s ciljem dobivanja temperaturnog profila veziva. Kao rezultat toplinske analize dobiven je DSC temperaturni profil iz kojeg se isčitavaju temperature karakterističkih faznih prijelaza taljenja i kristalizacije potrebne za odabir pogodnih procesnih uvjeta, odnosno temperature pri kojima je potrebno provoditi eksperimente granuliranj. Na Slici 3.4. prikazan je diferencijalni pretražni kalorimetar na kojem je obavljena analiza.



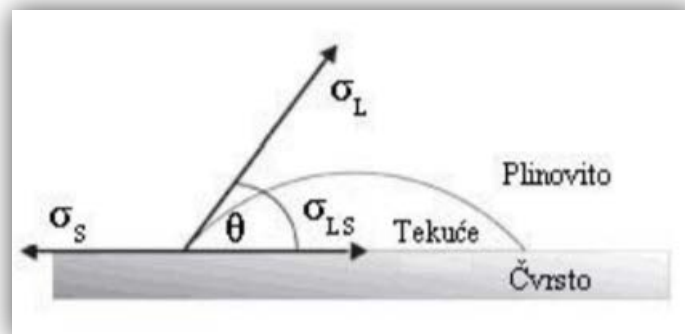
**Slika 3.4.** Fotografija diferencijalnog pretražnog kalorimetra (Zavod za inženjerstvo površina polimernih materijala, FKIT).

### 3.3.2. Metoda određivanja kontaktnog kuta

Potreba za ovim eksperimentalnim korakom u okviru istraživanja pojavila se zbog kompatibilnosti predhodno isprobavanih sustava, laktoza monohidrat-gliceril monostearat i mikrokristalna celuloza-gliceril monostearat. Kako bi se inicijalni prašak mogao okrupniti određenim vezivom moraju postojati interakcije među raznovrsim molekulama, odnosno privlačne sile moraju nadvladati odbojne kako bi kapljevitom vezivo moglo prodrijeti u masu čvrstoga.

Kvantitativna mjera vlaženja krutine kapljevino naziva se kontaktni kut (slika 3.5.), a zasniva se na fizikalnoj adsorpcijskoj teoriji adhezije, odnosno na sekundarnim vezama na međupovršini koje ona opisuje.<sup>17</sup> Slobodna energija međupovršine može se pripisati svakoj međupovršini između krutine (*S*), kapljevine (*L*) i njenih para (*V*) tj. za međupovršine: kruto-kapljevina ( $\gamma_{SL}$ ), kruto-para ( $\gamma_{SV}$ ) i kapljevina-para ( $\gamma_{LV}$ ). S ciljem osiguranja ravnoteže mora postojati horizontalna ravnotežna sila s određenim kontaktnim kutom ( $\theta$ ) na međupovršini kruto-kapljevina kako opisuje Young-ova jednadžba (3.1.).

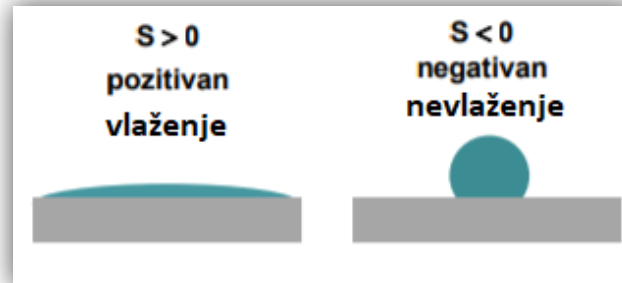
$$\gamma_{SV} = \gamma_{SL} + \gamma_{LV} \cos \theta \quad 3.1.$$



**Slika 3.5.** Kontaktni kut kapljevine na krutini.

Niže vrijednosti kontaktnog kuta znače veće razlijevanje, odnosno bolje vlaženje kapljevine i obrnuto, veće vrijednosti podrazumijevaju manju sposobnost vlaženja. Konkretno, za vrijednosti kontaktnog kuta manje od 90° kaže se da kapljevina vlaži krutu tvar, dok vrijednosti veće od 90° označavaju da kapljevina ne vlaži krutinu. Mjeru vlaženja predstavlja koeficijent razlijevanja (*S*) koji je definiran razlikom slobodne energije krutine i kapljevine direktno u kontaktu s parama  $\gamma_{SV}$  i  $\gamma_{LV}$  i krutine prekrivene ravnim, tankim slojem kapljevine  $\gamma_{SL}$ .<sup>17</sup> Njegova vrijednost govori o kompatibilnosti sustava, odnosno ako je

vrijednost pozitivna doći će do vlaženja krutine kapljevnom, a ako je negativna do vlaženja neće doći (slika 3.6.).



**Slika 3.6.** Vlaženje krutine kapljevnom i vrijednosti koeficijenta razlijevanja.

Kombiniranjem Young-ove jednadžbe (3.1.) i Dupre-ove jednadžbe za rad adhezije dobije se alternativna Young-Dupre-ova (3.2.) jednadžba koja pokazuje da postoji odnos između veličine kontaktnog kuta ( $\theta$ ) i rada adhezije ( $W_A$ ).

$$W_A = \gamma_{LV} (1 + \cos\theta) \quad (3.2.)$$

Slobodna površinska energija ( $\gamma$ ) krutine ne može se odrediti direktnim mjerenjem, već se određuje indirektno, mjerenjem kontaktnog kuta s različitim kapljevima. Vrijednosti kontaktnog kuta, različitim modelima predloženim u literaturi, omogućavaju proračun površinske energije. Neki od mogućih modela su: Fowkes-ova teorija, Teorija geometrijske sredine (Owens, Wendt, Rabel i Kaelble, OWRK), Teorija harmonijske sredine (Wu-ova teorija) te Kiselo-bazna teorija. U sklopu ovog eksperimentalnog rada, za određivanje slobodne energije površine, korišteni su OWRK i Wu modeli te će biti detaljnije objašnjena u daljnjem tekstu.

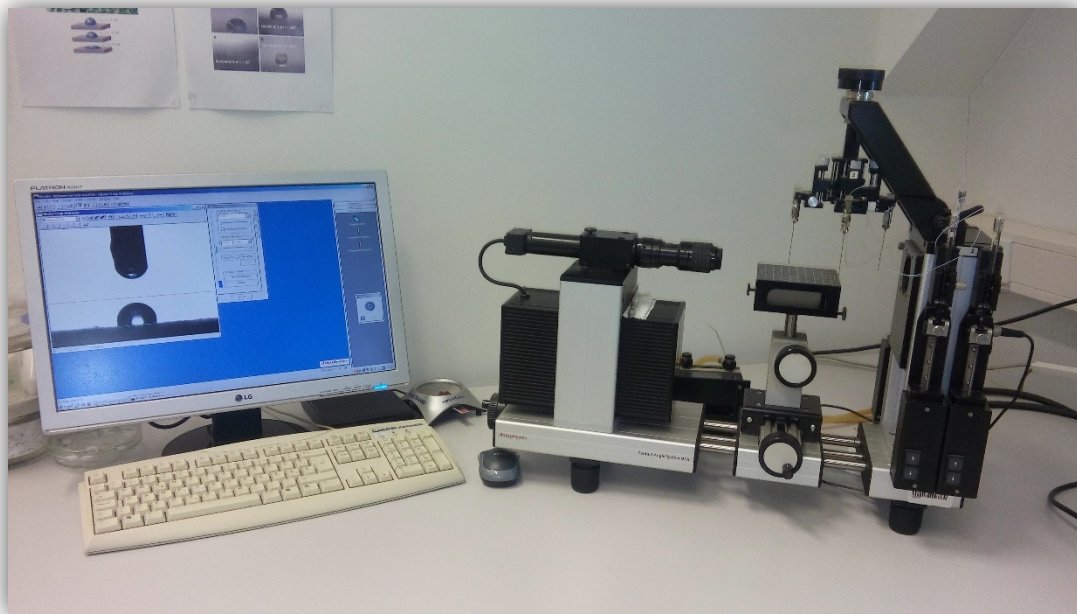
OWRK model predstavlja izraz za slobodnu energiju površine uz pravilo geometrijske sredine disperznih i polarnih komponenta kapljevne i krutine (jedn. 3.3.), gdje disperzna komponenta predstavlja Londonove sile, a polarna komponenta uključuje keesomove, Debye i vodikove veze.

$$\gamma_{sl} = \gamma_s + \gamma_l - 2\sqrt{\gamma_s^d \gamma_l^d} - 2\sqrt{\gamma_s^p \gamma_l^p} \quad (3.3.)$$

Wuova teorija (jedn. 3.4.) također uzima u obzir disperzne i polarne komponente kapljevne i krutine, međutim kod izračuna se koristi pravilo harmonijske sredine.

$$\gamma_{sl} = \gamma_s + \gamma_l - \frac{4\gamma_s^d\gamma_l^d}{\gamma_s^d + \gamma_l^d} - \frac{4\gamma_s^p\gamma_l^p}{\gamma_s^p + \gamma_l^p} \quad (3.4.)$$

Kako bi se odredila površinska energija krutine i njena disperzna i polarna komponenta, mjeri se kontaktni kut s različitim kapljevina na krutoj površini uređajem koji se naziva goniometar (slika 3.7.). Goniometar je uređaj koju se sastoji od pomičnog stalka, igala za doziranje kapljevine i kamere spojene na kompjuter na kojem se nalazi pripadajući softver. Kruti, predhodno očišćeni uzorak, smješta se na stalak te se iglom ispusti standardna kapljevina koja tvori kap, određenog kontaktnog kuta, na krutini. Slika stvorene kapi kapljevine na krutini snima se kamerom, uz mogućnost prethodnog izoštravanja slike. Pri izvođenju eksperimenta koristile su se standardne kapljevine dijodometana (nepolarna kapljevina) i glicerola (polarna kapljevina) koje su tvorile kontaktni kut na ispitivanom uzorku. Nakon provedenog eksperimenta softverski su izračunate vrijednosti slobodne energije površine za ispitivane uzorke odabranim modelom.

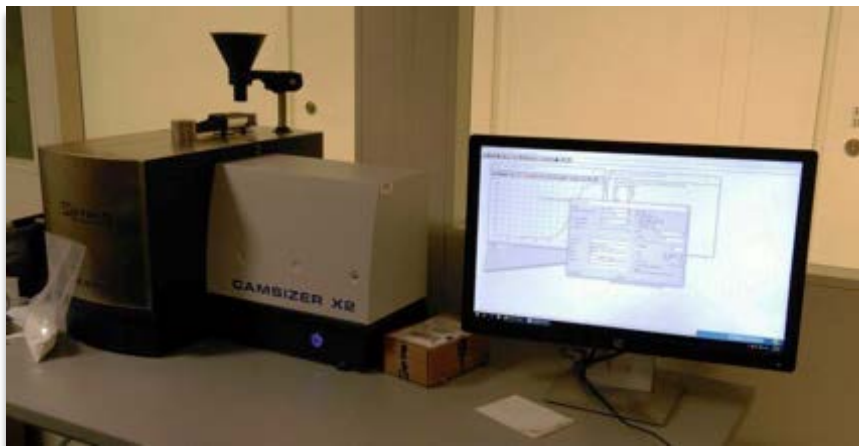


**Slika 3.7.** Fotografija goniometra DataPhysics OCA20  
(Zavod za inženjerstvo površina polimernih materijala, FKIT).

### 3.3.3. Određivanje raspodjele veličina čestica

Opisivanje raspodjele veličina čestica u procesu granuliranja praškastih sustava ključni je korak same karakterizacije. Potrebna je karakterizacija kolektiva koji još nije doživio fizičku pretvorbu (ulaznog praškastog materijala) te kolektiva okrupnjenih jedinki kao izlazne struje materijala, čime se može usporediti stanje disperznosti neokrupnjenih jedinki te onih dobivenih granuliranjem, u ovom slučaju u fluidiziranom sloju metodom raspršivanja ili *in situ* metodom. Postupci određivanja veličine čestica dijele se na direktne i indirektne. Direktnim metodama se mjeri određena stvarna dimenzija čestice, a kod indirektnih se mjeri svojstvo čestice koje ovisi o veličini, a potom se indirektno zaključuje o kojoj bi se veličini radilo. Pri navođenju raspodjela veličine čestica kolektiva, nužno je definirati i primjenjenu metodu određivanja te je moguće uspoređivati isključivo raspodjele veličina čestica različitih kolektiva ukoliko su dobivene istom metodom.

U sklopu ovog eksperimentalnog istraživanja raspodjela veličina čestica inicijalne saharoze te odabranih granulata određena je uređajem CAMSIZER X2 (Retsch GmbH, Haan, SR Njemačka) (Slika 3.8.) koji prema klasifikaciji metoda mjerenja raspodjele veličine čestica spada u metodu pretraživanja slikom. Korišteni instrument ima mogućnost istovremenog mjerenja raspodjele veličina kolektiva praška, ali i analize oblika čestica što ga, uz jednostavno korištenje, čini superiornim u odnosu na druge metode.



**Slika 3.8.** Fotografija uređaja za određivanje raspodjele veličina čestica CAMSIZER X2 (Retsch GmbH, Haan, SR Njemačka).

CAMSIZER X2 opremljen je dvjema kamerama koje mjere veličine čestica u rasponu od 30  $\mu\text{m}$  do 30 mm, a dobivene slike (preko 300 po sekundi)<sup>14</sup> obrađuju se digitalno. Zahvaljujući mogućnosti skeniranja svih čestica i novorazvijenim algoritmima za prilagodbu,

rezultati mjerenja su gotovo 100% kompatibilni onima dobivenima sitenom analizom.<sup>12,13</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 ulazne i izlazne struje materijala. Osim toga, otvor očice sita kod prosijavanja definirana je oznaka finoće te metode koja je ujedno i ograničenje, što nije slučaj kod primjene uređaja CAMSIZER X2.

### 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 3.9. Spektrofotometrija je grana analitičke kemije koja proučava djelovanje elektromagnetskog zračenja na kemijski sastav i strukturu te proučava spektre nastale interakcijom zračenja i ispitivane tvari.



**Slika 3.9.** Fotografija spektrofotometra UV-1280 (Shimadzu, Kyoto, Japan).

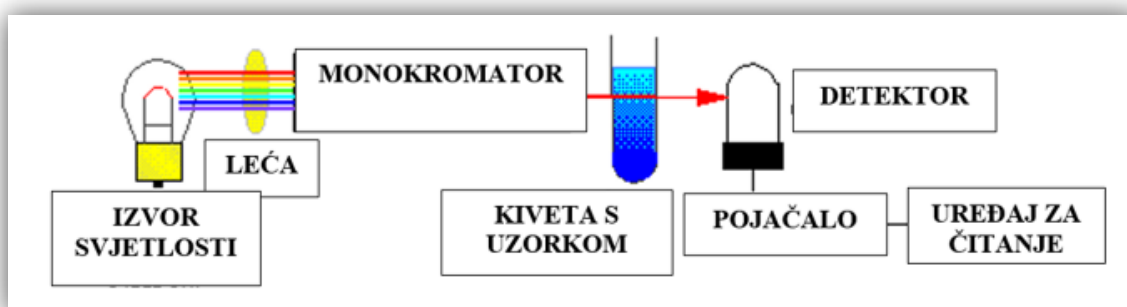
Apsorpcijska spektrofotometrijska analiza temelji se na sposobnosti atoma, iona i molekula da apsorbiraju zračenje, a količina apsorbiranog zračenja izravno ovisi o koncentraciji ispitivane tvari. U okviru ovog rada sadržaj djelatne tvari u dobivenom granulatu određen je UV/VIS spektrofotometrijskom analizom tijekom koje je ispitivana tvar apsorbirala svjetlost u ultraljubičastom (UV) i vidljivom (VIS) dijelu elektromagnetskog 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 kapljevitom stanju, u obliku otopine.<sup>16</sup> Međutim, kako je za spektrofotometrijsko mjerenje nužno dovoljno intenzivno obojenje, neke se tvari ne mogu analizirati samo otopljene u otapalu, nego indirektno, prevedene u intenzivnije obojeni oblik nekom kemijskom reakcijom. Najčešće izvođene reakcije su 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.

Osnovni princip spektrofotometrijske metode osniva se na Beer-Lambertovom 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>16</sup> Beerov zakon opisuje apsorpciju monokromatskog i paralelnog upadnog snopa zračenja u homogenoj sredini te daje funkcijski odnos između veličine mjerene apsorpcijskom metodom, apsorbancije, i veličine koja se određuje, koncentracije ispitivane tvari.

Instrument koji se koristi za UV/VIS spektrofotometrijskih mjerenje naziva se spektrofotometar. Izvor svjetlosti odašilje svjetlost, određene valjne duljine, koja prolazi kroz ispitivani uzorak. Kako uzorak apsorbira dio svjetlosti, njen se intezitet na izlazu smanji te se mjeri razlika ulaznog i izlaznog inteziteta. Osnovni dijelovi spektrofotometra su izvor svjetlosti, držač uzorka, monokromator i detektor (Slika 3.10.).<sup>15</sup>



**Slika 3.10.** Shematski prikaz principa rada spektrofotometra.<sup>15</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 intezitet svjetla detektira na detektoru. 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 te se djelomično apsorbira. 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. Spektrofotometar može imati 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.<sup>15</sup> Najčešće se primjenjuje za mjerenje kapljevityh 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**

Kako bi se minimalizirala pogreška pri analizi spektrometrijskim metodama, nužan korak je kalibracija. Kalibracija je postupak usporedbe mjernog sustava sa standardiziranim sustavom u svrhu uklanjanja ili minimaliziranja pogreške mjernog sustava.<sup>15</sup> Rezultat kalibracijskog postupka je kalibracijska krivulja ili kalibracijska površina, ovisno radi li se o jednokomponentnom ili višekomponentnom sustavu.

Postoji više mogućih kalibracijskih postupaka, no u sklopu ovog istraživanja korištena je metoda vanjskog standarda. Metoda vanjskog standarda je metoda u kojoj je utjecaj matrice (tvar u kojoj se nalazi analit) zanemarljiv i ne ovisi o koncentraciji analita te je pri primjeni ovog postupka nužna stabilnost instrumenta.<sup>15</sup> Kako bi se izradio kalibracijski dijagram potrebno je pripremiti određeni broj uzoraka s rastućom koncentracijom analita, svaki uzorak se podvrgne spektrometrijskom mjerenju te se dobiju pripadajuće apsorbancije za pripremljene koncentracije, iz čega se zatim izrađuje dijagram. Osim uzoraka u kojima se nalazi analit, nužna je priprema slijepe probe budući da ona određuje odziv instrumenta kada nije prisutan analit u uzorku. U pripremi standardnih otopina postoji mogućnost pojave sustavne pogreške (analitičar, instrument), kao i pogreške signala slijepe probe te svih ostalih točaka baždarne krivulje. Zbog toga nije poželjno oduzimanje signala slijepe probe od ostalih mjerenja jer to daje pogrešnu sliku o pogreškama u procesu baždarenja.

Kao što je opisano Lambert-Beer zakonom, ovisnost koncentracije o apsorbanciji je linearna, stoga se dobivene točke metodom vanjskog standarda povezuju u pravac čija se jednadžba određuje linearnom regresijom, tj. metodom najmanjih kvadrata.



### **3.4. Tijek provedbe istraživanja**

#### **3.4.1. Određivanje temperaturnog profila veziva DSC analizom**

Termoanalitička metoda, metoda diferencijalne pretražne kalorimetrije prvi je korak karakterizacije u ovom eksperimentalnom istraživanju. Primijenjena je za određivanje temperaturnog profila korištene vezivne tvari, glicerila monostearata. Ova toplinska analiza nužno prethodi provedbi granuliranja u fluidiziranom sloju taljenjem budući da definira temperature karakterističnih faznih prijelaza čvrsto-kapljevito i kapljevito-čvrsto za vezivo, informacije ključne pri odabiru optimalne temperature unutar procesnog prostora za ostvarenje uspješnog granuliranja. Temperatura taljenja veziva bitna je za određivanje maksimalne temperature u procesnom prostoru, koja mora biti nešto viša od same temperature taljenja kako bi svaka kruta čestica veziva, u slučaju korištenja *in situ* metode, zasigurno doživjela promjenu agregatnog stanja u kapljevito, ili kako+prethodno rastaljeno vezivo (metoda raspršivanja), ne bi očvrsnulo prije penetriranja u masu čvstoga i stvaranja kapljevutih premoštenja. Međutim, temperatura u procesnom prostoru ne smije biti previsoka kako ne bi došlo do degradacije vezivne tvari. S druge strane, informacija o temperaturi kristalizacije vezivne formulacije utječe na odabir temeperature u procesnom prostoru pri hlađenju kod granuliranja taljenjem u fluididziranom sloju. Stupanjem veziva u kontakt s praškastim sustavom dolazi do stvaranja kapljevutih premoštenja, koja naknadnim očvršćivanjem osiguravaju nastanak granula, bitno je ostvariti dovoljno nisku temeperaturu hlađenja koja osigurava fazni prijelaz vezivne tvari iz kapljevite u čvrstu formu.

Potrebno je podesiti temperature u procesnom prostoru prema temperaturnom profilu veziva, čime se direktno utječe na mehanističku sliku fenomena granuliranja. Temperatura faznog prijelaza čvrsto-kapljevito je ona temperatura koju je potrebno ostvariti u procesnom prostoru kako bi vezivo prešlo u kapljevitu fazu, dok je temperaturu faznog prijelaza kapljevito-čvrsto potrebno postići kako bi nastala kapljevita premoštenja procesom granuliranja očvrsnula te kako bi se kao izlazna struja materijala dobio kolektiv okrupnjenih jedinki, granule željenih svojstava.

### 3.4.2. Provedba testova šaržnog granuliranja laktoze monohidrata i mikrokristalne celuloze

Prvotni cilj ovog istraživanja bio je kao pomoćnu tvar u pripremi mješavine za tabletiranje koristiti laktozu monohidrat (LM). Inicijalnim eksperimentima granuliranja nije dobiven granulnat zadovoljavajućih svojstava te se pribjeglo granuliranju mikrokristalne celuloze (MCC) kao pomoćne tvari koja u kombinaciji s vezivom glicerilom monestearatom također nije rezultirala zadovoljavajućim okrupnjavanjem. Nekompatibilnost sustava pomoćna tvar-vezivo pokušala se objasniti sa stajališta energija međupovršine u idućem procesnom koraku. U Tablici 3.1. prikazani su uvjeti provedbe procesa granuliranja laktoze monohidrata i mikrokristalne celuloze uz korištenje glicerila monostearata kao veziva.

**Tablica 3.1.** Procesni uvjeti provedenih eksperimenata granuliranja laktoze monohidrata i mikrokristalne celuloze u fluidiziranom sloju *in-situ* metodom doziranja veziva.

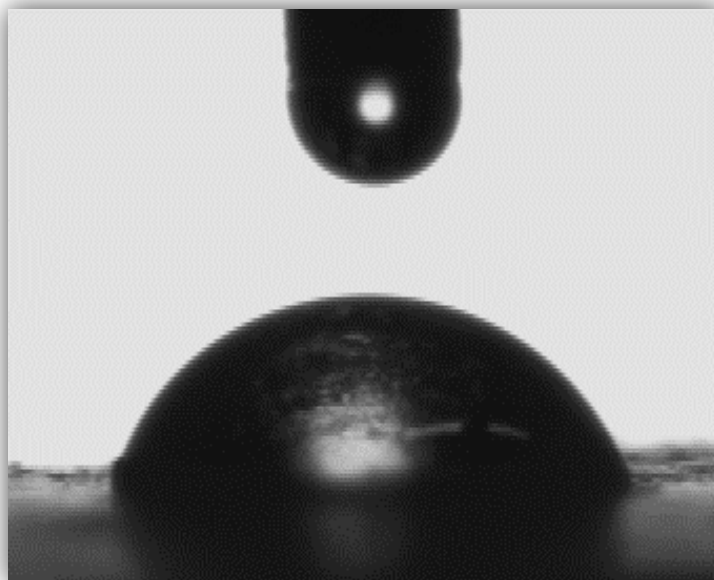
Eksperiment	Pomoćna tvar	Masa pomoćne tvari, g	Masa veziva, g	Masa djelatne tvari, g	Veličina čestica veziva, veličina očiće sita
<b>GMS-L-1</b>	LM	180,0	20,0	20,0	180 – 355 $\mu\text{m}$
<b>GMS-L-2</b>	LM	250,0	25,0	0,0	180 – 355 $\mu\text{m}$
<b>GMS-L-3</b>	LM	225,0	25,0	0,0	180 – 355 $\mu\text{m}$
<b>GMS-C-4</b>	MCC	225,0	25,0	0,0	180 – 355 $\mu\text{m}$

### 3.4.3. Određivanje slobodne površinske energije krutog uzorka mjerenjem kontaktnog kuta

Ovim eksperimentalnim korakom odredile su se slobodne energije površine krutih uzoraka laktoze monohidrata, mikrokristalne celuloze, saharoze te veziva glicerila monostearata u svrhu izračunavanja međupovršinskih energija navedenih pomoćnih tvari i veziva. Potreba za ovim korakom pojavila se tijekom provedbe testova šaržnog granuliranja zbog nekompatibilnosti sustava laktoza-gliceril monosterat i mikrokristalna celuloza-gliceril monosterat. Kontakni kutovi standardnih kapljevina i krutih uzoraka izmjereni su na goniometru te su proračunate vrijednosti slobodnih energija površine (OWRK i Wu modelima) za odabrane krute uzorke.

Kako su uzorci laktoze, celuloze i saharoze izvorno u praškastom obliku, bilo ih je potrebno prethodno tabletirati prešanjem, dok je uzorak glicerila monostearata izvorno u obliku krutih pločica te ga se za mjerenje moglo koristiti bez prethodne pripreme. Kruti uzorak u obliku tableta ili pločica postavljen je na stalak gonimetra te se podešavanjem stalka postavio točno ispod igle za doziranje standarde kapljevine. U okviru ovog eksperimenta kao standardne kapljevine koristile su se glicerol i diodometan pri čemu se vodilo računa da kruti uzorci ne budu topljivi u kapljevini kako bi se mogla formirati kap određenog kontaktnog kuta kapljevine na krutini (primjer kontaktnog kuta nalazi se na Slici 3.11.). Kamerom koja se nalazi u sklopu uređaja goniometra, moguće je snimati sliku koju je prethodno potrebno izoštriti. Kamera je priključena na kompjuter gdje se prati ispuštanje standardne kapljevine na uzorak i formiranje kapi. Slika na monitoru se prethodno izoštri. U programu koji se nalazi na kompjuteru zadaje se naredba ispuštanja kapi standardne kapljevine kroz iglu, koja se nalazi poviše stalka, direktno na kruti uzorak na stalku. Kada je kap kapljevine na krutini formirana, kamerom se snimi fotografija koja je vidljiva na monitoru kompjutera. Zadaju se granice kapi na fotografiji te program izbaci vrijednost kontaktnog kuta i energiju površine disperzne i polarne komponente za ispitivani kruti uzorak prema korištenoj standardnoj kapljevini čije vrijednosti energije površine za disperznu i polarnu komponentu već postoje u programu. Zatim se odabire željeni model za proračun slobodne energije površine ispitivane krutine, modeli korišteni u okviru ovog istraživanja su OWRK i Wu, a pripadajuće jednadžbe modela nalaze se u poglavlju 3.3.2. (jedn. 3.3. i 3.4.). Dobiveni rezultati kasnije su se koristili za izračun rada adhezije  $W_A$  i koeficijenta razlijevanja,  $S$ , koji je izravan pokazatelj vlaženja krutog uzorka kapljevinom. Kod određivanja energije površine krutih uzoraka, izvedena su po tri mjerenja za svaku od standardnih kapljevina te su se uzele srednje vrijednosti kontaktnog kuta i energije površine disperzne i polarne komponente. Dobivene vrijednosti koeficijenta

razlijevanja za sustave laktoza monohidrat-gliceril monosterat, mikrokrystalna celuloza-gliceril monosterat i saharoza-gliceril monosterat uspoređene su te su doneseni zaključci o međudjelovanjima pomoćne tvari i veziva te utjecaju slobodne energije međupovršine na proces granuliranja taljenjem.



**Slika 3.8.** Fotografija kontaktnog kuta dijodometana na krutom uzorku gliceril monostearata.

#### **3.4.4. Provedba testova šaržnog granuliranja praškaste saharoze**

Nakon neuspješnog granuliranja laktoze monohidrata i mikrokrystalne celuloze pronašla se pomoćna tvar čije je granuliranje vezivom glicerilom monostearatom rezultiralo uspješnim granulatom. Početni cilj istraživanja je pronalazak optimalnih procesnih uvjeta za granuliranje talinom u fluidiziranom sloju praškastog sustava saharoze te vezivne tvar, glicerila monostearata, u odsustvu djelatne tvari azitromicina. Testovi šaržnog granuliranja provedeni su samo za pomoćnu tvar kako bi se izbjeglo neekonomično raspolaganje djelatnom tvari, što je bilo moguće s obzirom na znatno veći maseni udio punila u odnosu na djelatnu tvar u disperznoj fazi.

Kao što je prethodno navedeno, u sklopu ovog rada koristile su se dvije metode doziranja vezivne tvari, *in-situ* metoda i metoda raspršivanjem (raspršivanje odozdo i raspršivanje odozgo). U prvoj fazi eksperimentalnog dijela provedeni se testovi šaržnog granuliranja inicijalne saharoze (prethodno usitnjene) u fluidiziranom sloju *in situ* metodom doziranja veziva. Prije provedbe svakog eksperimenta odvagano je određena masa inicijalne saharoze i određena masa glicerila monostearata, određeng veličinskog razreda, tako da ukupna

masa mješavine bude 250 grama. Vaganje je provedeno na digitalnoj vagi uz korištenje zaštitne opreme, rukavica i zaštitne maske budući da sustav pokazuje sklonost prašenju. Odvagana početna masa praškaste saharoze i glicerila monostearata stavljena je u procesni prostor granulatora s fluidiziranim slojem te je potaknuta u stohastičko strujom komprimiranog zraka. Komprimirani zrak, osim što omogućuje neophodno stohastičko gibanje sloja čvrstog unutar konusa, ima i uloga medija za zagrijavanje procesnog prostora na temperaturu nešto višu od temperature karakterističnog faznog prijelaza vezivne formulacije čvrsto-kapljevito. Temperatura komprimiranog zraka regulira se postavljanjem ulazne temperature koja je u ovo eksperimentu bila 90°C, a temperatura u procesnom prostoru pratila se temperaturnim osjetilom postavljenim u gornjem dijelu konusa. Kada je temperatura u procesnom prostoru dosegla 65°C, kad se po temperaturnom profilu veziva dobivenom DSC analizom svo vezivo rastalilo, ulazna temperatura komprimiranog zraka smanjila se na sobnu temperaturu kako bi krenuo proces hlađenja te skrućivanja nastalih kapljeviti premoštenja. U slučaju doziranja veziva *in-situ* metodom, štopericom se pratilo vrijeme granuliranja koje započinje pri zagrijavanju s početkom taljenja veziva (50°C u procesnom prostoru) te završava na istoj temperaturi pri hlađenju procesnog prostora. Nakon što je procesni prostor ohlađen ispod temperature skrućivanja veziva po DSC profilu, završilo se s radom granulatora, te je novonastali granulati iznešeni iz procesnog prostora.

**Tablica 3.2.** Procesni uvjeti granuliranja u fluidiziranom sloju *in situ* doziranjem veziva.

<i>Makroskopsko svojstvo</i>	<i>Vrijednosti</i>
<b>Masa pomoćne tvari, g</b>	212,5 – 245,0
<b>Masa veziva, g</b>	5,0 – 25,0
<b>Masa djelatne tvari, g</b>	0 i 25,0
<b>Veličina čestica pomoćne tvari, promjer očice sita</b>	< 500 μm i < 800 μm
<b>Veličina čestica veziva, promjer očice sita</b>	90 -180 μm, 180-355μm, 180-710 μm, >710 μm
<b>Ulazna temperatura komprimiranog zraka, °C</b>	90°C - 15°C
<b>Volumni protok zraka za fluidizaciju (m<sup>3</sup> s<sup>-1</sup>)</b>	3,73 x 10 <sup>-2</sup>

Eksperimenti šaržnog granuliranja u fluidiziranom sloju raspršivanjem taline provedeni su prema procesnim uvjetima danima u Tablici 3.2., a svi provedeni testovi šaržnog

granuliranja u fluidiziranom sloju *in-situ* metodom bez i s ugrađenom aktivnom komponentom dani su u Tablici 3.3.

**Tablica 3.3.** Promjenjivi procesni uvjeti provedenih eksperimenata granuliranja saharoze kao pomoćne tvari u fluidiziranom sloju *in situ* metodom doziranja veziva.

Eksperiment	Masa pomoćne tvari, g	Masa veziva, g	Masa djelatne tvari, g	Veličina čestica pomoćne tvari, veličina očiće sita	Veličina čestica veziva, veličina očiće sita
<b>GMS-S-1</b>	225,0	25,0	0	< 800 µm	180 – 355 µm
<b>GMS-S-2</b>	237,5	12,5	0	< 800 µm	>710 µm
<b>GMS-S-3</b>	237,5	12,5	0	< 800 µm	180 – 355 µm
<b>GMS-S-4</b>	242,5	7,5	0	< 800 µm	180 – 355 µm
<b>GMS-S-5</b>	245,0	5,0	0	< 800 µm	180 – 355 µm
<b>GMS-S-6</b>	245,0	5,0	0	< 500 µm	180 – 355 µm
<b>GMS-S-7</b>	245,0	5,0	0	< 800 µm	180 – 355 µm
<b>GMS-S-8</b>	245,0	5,0	0	< 800 µm	90 – 180 µm
<b>GMS-S-11</b>	242,5	7,5	0	< 800 µm	180 – 355 µm
<b>GMS-S-12</b>	245,0	5,0	0	< 800 µm	180 – 355 µm
<b>GMS-S-22</b>	220,0	5,0	25,0	< 800 µm	180 – 355 µm

U slučaju šaržnih granuliranja u fluidiziranom sloju raspršivanja veziva (gornje i donje raspršivanje) odvagala se jednaka masa pomoćne i vezivne tvari kao pri granuliranja *in-situ* metodom. Izvagana masa saharoze stavljena je u procesni prostor granulatora s fluidiziranim slojem te je komprimiranim zrakom potaknuto stohastičko gibanje partikulskog sustava. Istovremeno, vezivna tvar u krutom agregatnom stanju van procesne jedinice podvrgnuta je procesu taljenja na miješalici s istovremenim grijanjem. Nakon što je postignuta željena temperatura u procesnom prostoru, temperatura viša od temperature taljenja veziva, a vezivna tvar je u obliku taline započelo je doziranje veziva u procesni prostor. Kao što je prethodno navedeno, te prikazano na Slici 2.3., prije provedbe granuliranja raspršivanjem taline potrebno je modificirati uređaj za granuliranje. Obzirom da se vezivo tali van procesnog prostora, nužno je da su silikonske cijevi, kojima se talina transportira u procesni prostor, grijane kako vezivo ne bi očvrstnulo unutar cijevi ili u samoj peristaltičkoj pumpi. Održavanje kapljevitoagregatnog stanja veziva ostvaruje se grijaćim trakama i toplinskom izolacijom. U

svrhu kontrole temperature unutar procesnog prostora korišteno je temperaturno osjetilo smješteno u gornjem dijelu konusa. Isto tako, praćeno je vrijeme doziranja vezivne tvari.. 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, ulazna temperatura komprimiranog zraka spuštena je ispod temperature faznog prijelaza kapljevito-čvrsto kako bi se nastala kapljevita premoštenja očvrstnula, kao što je to bilo u prethodnom slučaju. Također, nakon što je procesni prostor ohlađen ispod temperature očvršćivanja, provedba eksperimenta granuliranja je okončana.

Testovi šaržnog granuliranja u fluidiziranom sloju raspršivanjem taline prevedeni 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 primjenom procesnih uvjetima danima u Tablici 3.4., a svi prikaz svih provedenih provedeni testovi šaržnog granuliranja (donji i gornji položaj raspršivanja) bez i s ugrađenom djelatnom tvari dani su u Tablici 3.5.

**Tablica 3.4.** Procesni uvjeti granuliranja u fluidiziranom sloju s raspršivanjem veziva.

<i>Makroskopsko svojstvo</i>	<i>Vrijednosti</i>
<b>Masa pomoćne tvari (g)</b>	212,5 – 245,0
<b>Masa veziva (g)</b>	5,0; 12,5; 17,5
<b>Masa djelatne tvari (g)</b>	0 i 25
<b>Maseni protok veziva (g min<sup>-1</sup>)</b>	7,8
<b>Širina mlaza (okretaja od 0. položaja)</b>	1 i 2
<b>Tlak za raspršivanje (bar)</b>	0,8; 1,0; 1,2; 1,5
<b>Volumni protok zraka za fluidizaciju (m<sup>3</sup> s<sup>-1</sup>)</b>	3,73 x 10 <sup>-2</sup>
<b>Položaj dvofluidnog raspršivača</b>	donji, gornji

**Tablica 3.5.** Primjenjeni procesni uvjeti provedenih eksperimenata granuliranjem u fluidiziranom sloju raspršivanjem taline.

<b>Eksperiment</b>	<b>Masa pomoćne tvari, g</b>	<b>Masa veziva, g</b>	<b>Masa djelatne tvari, g</b>	<b>Položaj dvofluidnog raspršivača</b>	<b>Širina mlaza (okretaj od 0.položaja)</b>	<b>Tlak zraka za raspršivanje (bar)</b>
<b>GMS-S-10</b>	237,5	12,5	0	donji	1	1,0
<b>GMS-S-13</b>	237,5	12,5	0	donji	1	1,0
<b>GMS-S-14</b>	237,5	12,5	0	donji	1	1,5
<b>GMS-S-15</b>	232,5	17,5	0	donji	1	1,0
<b>GMS-S-16</b>	245,0	5,0	0	donji	1	1,0
<b>GMS-S-17</b>	237,5	12,5	0	donji	1	1,2
<b>GMS-S-18</b>	237,5	12,5	0	gornji	1	1,0
<b>GMS-S-19</b>	237,5	12,5	0	gornji	2	1,0
<b>GMS-S-20</b>	237,5	12,5	0	gornji	2	0,8
<b>GMS-S-21</b>	212,5	12,5	25,0	donji	1	1,0
<b>GMS-S-23</b>	212,5	12,5	25,0	gornji	2	1,0

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 procesnog prostora, prevlaženosti sustava 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. Karakterizacijom izlazne struje materijala te vizualnim praćenjem odabrani su najbolji kolektivi jedinki za granuliranje *in-situ*



metodom doziranja veziva te za granuliranje raspršivanjem taline (donje i gornje raspršivanje) te su pri tim procesnim uvjetima provedeni testovi šaržnog granuliranja s djelatnom tvari, azitromicin dihidratom, udjela 10 mas.%.

### **3.4.5. Određivanje raspodjele veličina čestica inicijalne saharoze i odabranih granulata**

Karakterizacija inicijalne saharoze, kao ulazne struje materijala, te odabranih kolektiva dobivenih provedenim granuliranjima podrazumijeva određivanje stanja disperznosti sustava jedinki, odnosno određivanje raspodjele veličina čestica, koja se u ovom radu odredila digitalnom obradom slike primjenom laboratorijskog instrumenta Camsizer X2 čiji je princip rada dostupan u poglavlju 3.3.3.

Raspodjela veličina čestica inicijalne saharoze i odabranih granulata iskazana je funkcijom gustoće raspodjele,  $q_3(x)$ , te karakterističnim statističkim veličinama koje ukazuju na raspodjelu veličina čestica populacije jedinki:  $x_{10}$ ,  $x_{50}$ ,  $x_{90}$  te Sauterovim srednjim promjerom,  $x_{3,2}$ . Navedene statističke veličine ( $x_{10}$ ,  $x_{50}$ ,  $x_{90}$ ) ukazuju na kumulativni udio pojedinih čestica manjih od zadane veličine čestica,  $x$  te nam uz Sauterov promjer govore o stupnju okrupnjenosti praškastog sustava. Karakteristična statistička veličina medijan veličina ja koja razdvaja populaciju čestica na dva jednaka dijela (50% čestica je veće od te veličine, dok je 50% manje od promatrane veličine čestica).

Dobivenim rezultatima raspodjela veličina čestica može se pratiti promjena promatranog svojstva dobivenog kolektiva jedinki što 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.

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

Iduća faza eksperimentalnog istraživanja je proučavanje ciljanog svojstva mješavine za tabletiranje, ujednačenosti sadržaja djelatne tvari u granulama ovisno o veličinskom razredu u koji spadaju. U svakom od testova šaržnog granuliranja u kojima je ugrađena djelatna tvar, *GMS-S-21*, *GMS-S-22* i *GMS-S-23*, početni maseni udio djelatne tvari u negranuliranoj smjesi je 10%, uz definirani udio pomoćne tvari i veziva, ovisno o eksperimentu. Kako je granuliranje nužan korak koji prethodi tabletiranju jer se njime dobivaju ciljana svojstva tablete, bitno je da udio djelatne tvari ostane oko 10 mas.% u granulama svih veličina kako bi posljedično udio djelatne komponente u tableti bio 10% te kako bi se djelatna tvar ravnomjerno raspodijelila u masi tablete.

Za UV/VIS spektrofotometrijsko određivanje sadržaja djelatne tvari u granulama točno određenih veličina bilo je potrebno pronaći pogodnu analitičku metodu za detekciju azitromicina dihidrata kojeg je nemoguće detektirati direktno te se detektira indirektnom metodom uslijed koje degradacijom azitromicina u kiselini (odabrana je klorovodična kiselina) nastaje kompleks (eritronolid) istoga uz prisutnost žutog obojenja, što se posljedično detektira UV/VIS spektroskopijom (tijek metode dostupan je u poglavlju 3.3.4.).

Temeljna standardna otopina azitromicin dihidrata priprema se točnim vaganjem 150 miligrama azitromicina na analitičkoj vagi te otapanjem odvage u 100 mililitara metanola. Otopina je potom podvrgnuta homogenizirana primjenom ultrazvučne kupelji. Usporedno s temeljnom standardnom otopinom azitromicina pripravljena je 11 N<sup>1</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.

---

<sup>1</sup> Normalitet (*N*) = količinska koncentracija ekvivalentnih jedinica

**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	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 baždarnog 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 baždarnog 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 dva veličinska razreda iz granulata u koje je ugrađena aktivna komponenta dobivenih eksperimentima *GMS-S-21*, *GMS-S-22* i *GMS-S-23*, te tri granulata koja su dobivena pri istim procesnim uvjetima bez ugrađivanja djelatne tvari, *GMS-S-12*, *GMS-S-16* i *GMS-S-19*, a odabrani veličinski razredi za tri uzorka s djelatnom tvari su: 355-500 µm i 710-850 µm. Granulati su u veličinske razrede podijeljeni primjenom sitena analize, odnosno granice veličinskih razreda definirane su promjerima očica raspoloživih sita. Očekuje se da će ciljana raspodjela djelatne tvari biti, neovisno o veličinama granula, što ujednačenija.

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® Xtra PET-45/25 filtera, a filtrat je iskorišten za

pripremu šest razrijeđenih otopina u koje je stavljeno 1,25 ml filtrata te 8,75 ml alikvota 11 N klorovodične kiseline. Dobiveni uzorci termostirani su na 60°C u trajanju od 70 min, a zatim podvrgnuti spektrofotometrijskoj analizi. Nakon provedbe eksperimenta dobivene su koncentracije azitromicin dihidrata u granulama odabranih veličinskih razreda pomoću prethodno pripremljenih baždarnih dijagrama za granulate dobivene eksperimentima *GMS-S-21*, *GMS-S-22* i *GMS-S-23* postupkom linearne regresije.

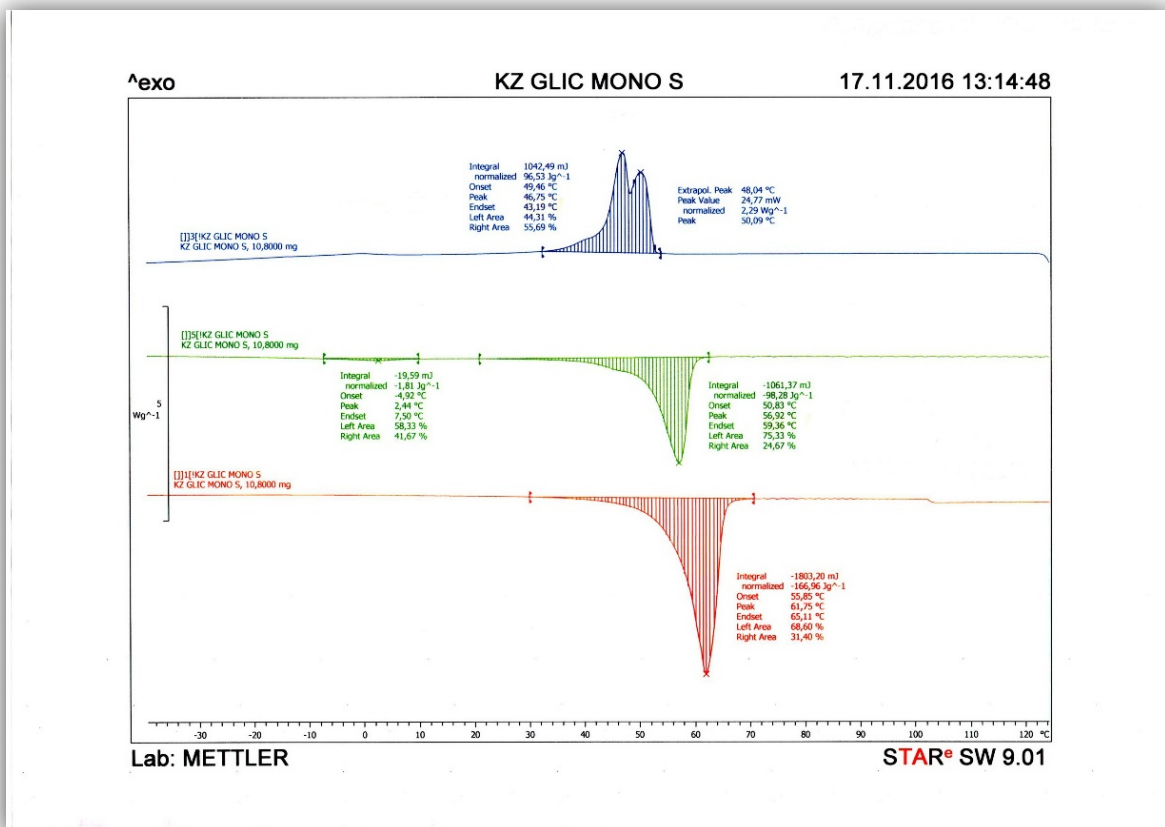
## 4. Rezultati i rasprava

U ovom radu pripremljena je mješavina za tabletiranje granuliranjem u fluidiziranom sloju raspršivanjem rastaljenog veziva (gornje i donje raspršivanje) te *in-situ* metodom doziranja veziva. Preliminarna istraživanja sastoje se od određivanja temperaturnog profila veziva DSC metodom s ciljem određivanja optimalne temperature unutar procesnog prostora, te određivanja raspodjele veličina čestica inicijalne praškaste saharoze kako bi se rezultati mogli usporediti s raspodjelom veličina čestica odabranih granulata čime se dobiva uvid u stupanj okrupnjenosti ispitivanog sustava. Uslijedili su testovi šaržnih granuliranja pri različitim procesnim uvjetima kako bi se odredili najpogodniji procesni uvjeti za dobivanje granulata traženih svojstava, koji su potom korišteni pri granuliranju sustava u koji je ugrađena djelatna tvar.

Uslijedila je karakterizacija odabranih kolektiva, s i bez ugrađene djelatne tvari, odnosno određivanje raspodjele veličina čestica odabranih granulata kako bi se dobio uvid u uspješnost fizičke pretvorbe (okrupnjavanja) pomakom raspodjele veličina čestica ka većim veličinama. Jedan od najbitnijih koraka u sklopu ovo istraživanja je određivanje udjela aktivne komponente u dobivenim granulatum po veličinskim razredima. Ciljani udio aktivne komponente je 10 mas.%, pošto se ta količina stavila u mješavinu za granuliranje. Uspješnost granuliranja prvenstveno će se voditi time da udio aktivne komponente bude što bliži 10 mas.% pošto se ovim eksperimentom pripremala mješavina za tabletiranje, a od izuzetne je važnosti da udio aktivne komponente bude jednak u svakoj tableti te da aktivna komponenta bude jednoliko raspodjeljena po tableti. Osim navedenoga, u ovom se eksperimentalnom radu odredila energija međupovršina svih ispitivanih sustava punilo-vezivo, zbog nekompatibilnosti primarno granuliranih sustava čime se ta nekompatibilnost pokušala objasniti.

#### 4.1. Temperaturni profil veziva - gliceril monostearata dobiven DSC analizom

U preliminarnom eksperimentu vezivna tvar, gliceril monostearat podvrgnut je toplinskoj analizi, diferencijalnoj pretražnoj kalorimetriji kako bi se dobio DSC temperaturni profili iz kojeg je dobiven uvid u temperature karakterističkih faznih prijelaza čvrsto-kapljevito i kapljevito-čvrsto, koja je od izuzetne važnosti za provedbu procesa granuliranja talinom u fluidiziranom sloju. Rezultat DSC mjerenja je temperaturni profil glicerila monostearata koji se nalazi na Slici 4.1.



Slika 4.1. DSC profili gliceril monostearata dobiven diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom.

Temeljem temperaturnog DSC profila za vezivo gliceril monostearat dobivena je vrijednost temperature faznog prijelaza čvrsto u kapljevito u iznosu od 59,36 °C što nam direktno ukazuje da se unutar procesnog prostora mora osigurati temperatura viša od navedene kako bi se svo vezivo rastalilo, ili kako nebi došlo do prijevremenog skrućivanja u slučaju doziranja veziva raspršivanjem (u slučaju kad je vezivo prethodno rastaljeno izvan procesne jedinice) kako bi došlo do kapljevutih premoštenja među čvrstim česticama koja su neophodna za uspješan rast granula. Temperatura faznog prijelaza kapljevito-čvrsto, kojom

nastala kapljevita premoštenja očvršćuju, iznosi 43,19 °C. Temperatura faznog prijelaza kapljevito-čvrsto bitna je kod sušenja granulata i diktira temperaturu ispod koje se treba spustiti temperatura u procesnom prostoru kako bi se granulat osušio te se nebi naknadno lijepio nakon vađenja iz granulatora. Da se zamjetiti kako su temperature taljenja i skrućivanja za gliceril monostearat jako bliske što ovo vezivo čini jako nezgodnim za rukovanje te je od izuzetne važnosti održavanje visoke temperature kako u procesnom prostoru, tako i u silikonsim cijevila pri doziranju veziva raspršivanjem, kako nebi došlo do njegovog prijevremenog skrućivanja. Može se zaključiti kako je određivanje temperaturnog profila DSC analizom neophodan preliminarni karakterizacijski korak, pri čemu se dobiju temperature faznih prijelaza kroz koje vezivna tvar prolazi tijekom procesa granuliranja, za odabir pogodnih procesnih uvjeta, odnosno optimalne temperature unutar procesnog prostora kako bi se ostvarilo uspješno granuliranje.

#### **4.2. Slobodna energija međupovršine određenih sustava punilo-vezivo**

U okviru ovog eksperimentalnog rada prvotni cilj bio je uz djelatnu tvar azitromicin i vezivo gliceril monostearat kao pomoćnu tvar koristiti laktozu monohidrat, te takvu inicijalnu mješavinu okrupniti procesom granuliranja talinom u fluidiziranom sloju. Kako prvi šaržni testovi granuliranja nisu bili uspješni, odnosno laktoza monohidrat se nije mogla okrupniti glicerilom monostearatom kao vezivom pri raznim procesnim uvjetima, pribjegli su rješavanju mijenjanjem pomoćne tvari u sustavu. Nakon laktoze monohidrata pokušalo se s mikrokristalnom celulozom kao punilom, međutim rezultat testova granuliranja bio je sličan, odnosno mikrokristalna celuloza se također nije mogla okrupniti korištenim vezivom. Sustav koji je rezultirao uspješnim granuliranjem bio je onaj u kojem se kao pomoćna tvar koristila praškasta saharoza te se kao takav koristio u daljnim testovima šaržnog granuliranja. Razlog neuspješnosti granuliranja, odnosno kompatibilnosti susatava laktoza monohidrat-gliceril monostearat i mikrokristala celuloza-gliceril monostearat može ležati u slabom vlaženju krutine rastaljenim vezivom, što je moguće dokazati negativnom vrijednošću koeficijenta razlijevanja kao posljedice slobodne energije međupovršine ispitivanih sustava. Zbog svega navedenog pribjegli su određivanju slobodne energije površine pomoćnih tvari i veziva metodom kontaktnog kuta te se proračunala vrijednost energije međupovršine tri sustava pomoćna tvar-vezivo.

U sklopu metode kontaktnog kuta, iz dobivenih vrijednosti slobodne energije površine polarne i disperzne komponente, odabranim se metodama (OWRK i Wu) došlo do vrijednosti

slobodne energije površine za sve četiri komponente (tri pomoćne tvari i vezivo), rezultati su prikazani u Tablici 4.1.

**Tablica 4.1.** Vrijednosti slobodne energije površine korištenih punila i veziva dobivene OWRK i Wu modelom.

	OWRK			Wu		
	$\gamma^d$ , mJ m <sup>-2</sup>	$\gamma^p$ , mJ m <sup>-2</sup>	$\gamma$ , mJ m <sup>-2</sup>	$\gamma^d$ , mJ m <sup>-2</sup>	$\gamma^p$ , mJ m <sup>-2</sup>	$\gamma$ , mJ m <sup>-2</sup>
<b>Gliceril monostearat</b>	21,06	0,11	21,17	24,12	0,00	24,12
<b>Laktoza monohidrat</b>	43,28	15,02	61,84	43,53	16,64	63,68
<b>Mikrokristalna celuloza</b>	45,72	16,12	58,30	45,84	17,84	60,17
<b>Saharoza</b>	41,47	15,32	56,79	41,86	16,17	58,57

Nadalje, iz dobivenih vrijednosti slobodnih energija površine svake komponente izračunate su energije međupovršine za sustave pomoćna tvar-vezivo, kao i rad adhezije ( $W_A$ ) te koeficijent razlijevanja ( $S$ ). Rezultati proračuna prikazani su u Tablici 4.2.

**Tablica 4.2.** Vrijednosti slobodne energije međupovršine, rada adhezije i koeficijenta razlijevanja za sustave punilo-vezivo kod OWRK i Wu modela.

mJ m <sup>-2</sup>	OWRK			Wu		
	$\gamma_{AB}$	$W_A$	$S$	$\gamma_{AB}$	$W_A$	$S$
<b>Laktoza-GMS</b>	16,52	64,72	22,38	24,58	63,22	14,98
<b>Celuloza-GMS</b>	18,29	62,95	21,61	22,21	62,08	13,84
<b>Saharoza-GMS</b>	16,26	61,70	19,36	21,48	61,21	12,97

Ispitivane pomoćne tvari (laktoza, celuloza i saharoza) imaju slične vrijednosti slobodne energije površine i visoke vrijednosti polarne komponente, dok vezivo gliceril monostearat ima izrazito nisku polarnost te je liofilno.

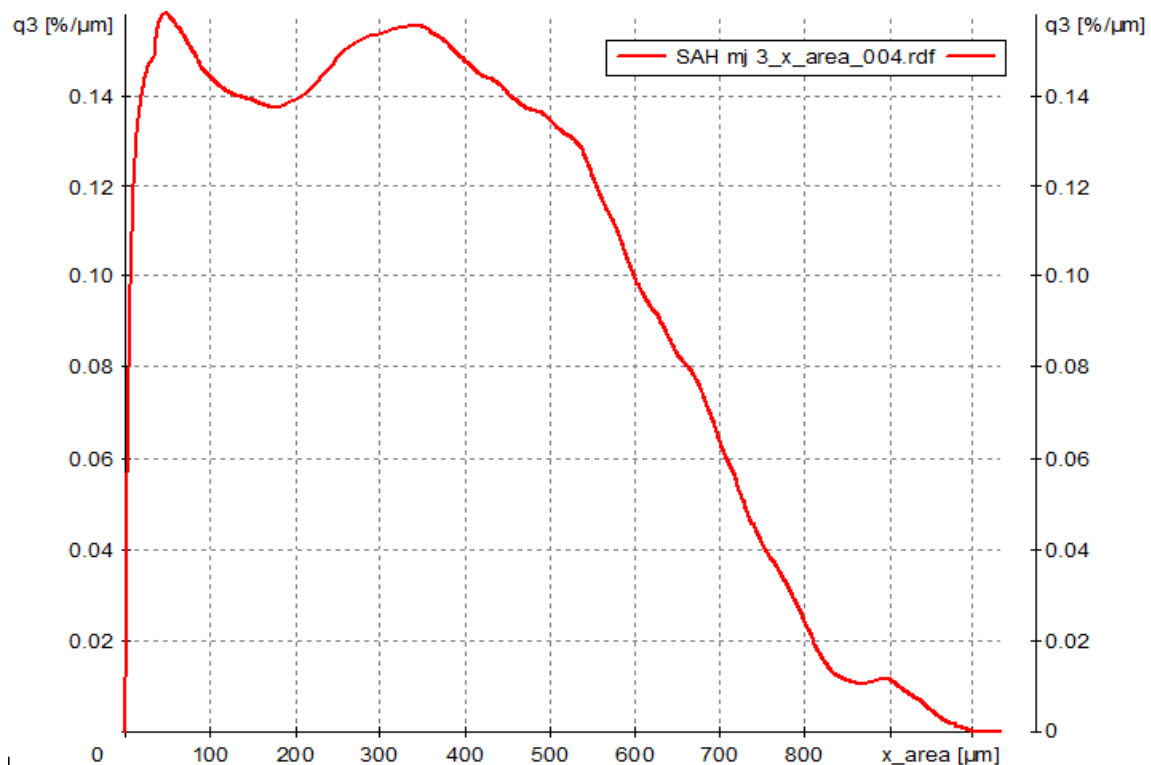
Vrijednosti parametara adhezije definiranih parova iz Tablice 4.2. ne ukazuje na značajne razlike energija međupovršine, koeficijenta razlijevanja i termodinamičkog rada adhezije čime se da zaključiti kako površinska energija nije ključan parametar kod granuliranja navedenih sustava. Njome se ne može objasniti nekompatibilnost sustava laktoza-GMS, celuloza-GMS odnosno kompatibilnost sustava saharoza-GMS. Također, vrijednosti koeficijenta razlijevanja za svako od sustava pomoćna tvar-vezivo je pozitivna što



ukazuje da bi odabrano vezivo u rastaljenom stanju trebalo dobro vlažiti površinu čestica svake od testirane pomoćne tvari. Razlog kompatibilnosti sustava bi se nadalje mogao tražiti u povećanim interakcijama među sitnijim česticama laktoze monohidrata i mikrokristalne celuloze što onemogućuje dobro prodiranje kapljevito veziva u masu čvrstoga, što bi zahtjevalo daljnja eksperimentalna istraživanja.

### 4.3. Raspodjela veličina čestica inicijalne saharoze

Karakterizacija inicijalne saharoze, 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. Raspodjela veličina čestica inicijalne saharoze iskazana je funkcijom gustoće raspodjele,  $q_3(x)$ , te karakterističnim statističkim veličinama koje ukazuju na raspodjelu veličina čestica populacije jedinki:  $x_{10}$ ,  $x_{50}$ ,  $x_{90}$ , i Sauterovim srednjim promjerom, čije su vrijednosti prikazane u Tablici 4.3.



Slika 4.2. Raspodjela veličina čestica inicijalne saharoze.

**Tablica 4.3.** Opis raspodjele veličine čestica za inicijalnu saharozu primjenom karakterističnih promjera.

Karakterističan promjer	Vrijednost, $\mu\text{m}$
$x_{10}$	61,25
$x_{50}$	339,13
$x_{90}$	647,26
<b>Sauterov srednji promjer</b>	<b>558,15</b>

Na grafičkom prikazu raspodjele veličina čestica vidljivo je kako je raspodjela praškaste saharoze izrazito polidisperzna te se ne može izdvojiti neka veličina čestica koja je najučestalija, ne postoji nikakav izraženi pik. Vrijednosti karakterističnih promjera nam govore kako je 10% od ukupnog broja čestica manja od 61,25  $\mu\text{m}$ , 50% čestica manja je od 339,13  $\mu\text{m}$ , dok je 90% čestica manjih od 647,26  $\mu\text{m}$ . Vrijednost Sauterovog srednjeg promjera za inicijalnu saharozu iznosi 558,15  $\mu\text{m}$ .

#### 4.4. Optimlni uvjeti provedbe testova šaržnog granuliranja

Niz testova šaržnog granuliranja provedeno je u procesnoj jedinici pogodnoj za granuliranje nekohezivnog praškastog sustava, granulatoru s fluidiziranim slojem. U okviru ovog rada uspoređivala su se dva načina doziranja veziva, *in-situ* metoda i doziranje raspršivanjem. U oba slučaja proveden je niz testova šaržnog granuliranja pri odgovarajućim procesnim uvjetima navedenim u Tablici 3.2. i Tablici 3.4. Prvo su obavljani testovi šaržnog granuliranja samog punila, bez ugrađivanja djelatne tvari, kako bi se izbjeglo neekonomično rukovanje djelatnom tvari.

U prvom dijelu šaržnih testova granuliranja nastojalno se okrupniti praškastu saharozu u granulatoru s fluidiziranim slojem primjenom *in-situ* metode doziranja veziva. *In situ* metoda mnogo je elegantnija od metode raspršivanja taline jer nije potrebna nikakava dodatna oprema pri izvođenju pokusa. Prašak koji je potrebno okrupniti i jedinke veziva zajedno se stavljaju u konus granulatora te zajedno fluidiziraju. Povećanjem temperature u procesnom prostoru, koja se posljedično povećava zbog sve veće ulazne temperature komprimiranog zraka, koji primarno služi za fluidizaciju, dolazi do taljenja čestica veziva koje tako rastaljeno tvori kapljevita premoštenja između čestica praška. Tijekom granuliranja *in situ* metodom doziranja veziva mijenjali su se procesni uvjeti: veličina čestica inicijalne saharoze, veličina čestica veziva te maseni udio veziva na ukupnu masu praška od 250g. Pri

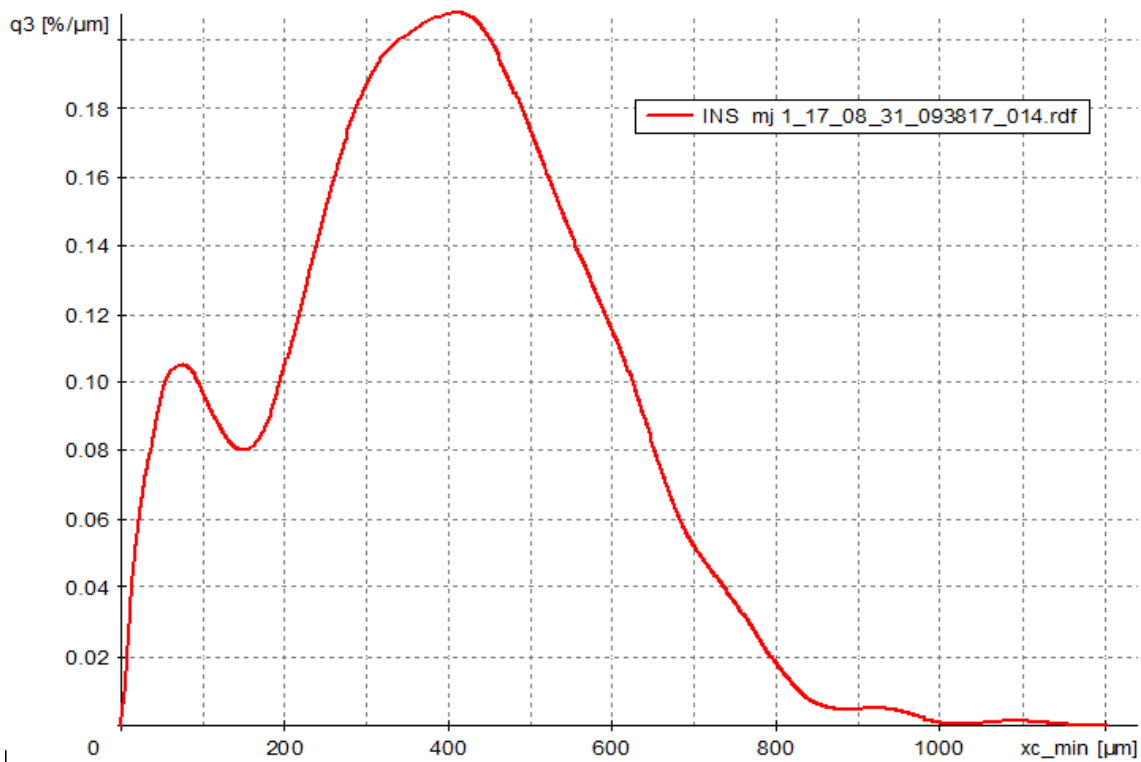
provedbi eksperimenta dolazilo je do prevlaženosti sustava, do prevelikih granula ili do slabe okrupnjenosti praškaste tvari. Do prevlaženosti sustava dolazi ukoliko je udio veziva preveliki što je bio slučaj kod granulata *GMS-S-1*, *GMS-S-2* i *GMS-S-3*. Udio veziva u navedenim granulatum bio je 10% i 5%, te su se zbog prevelikog udjela veziva stvorile grude *GMS-a*, a i granule koje su nastale bile su prevelike da bi se koristile kao mješavina za tablete. Potaknuto dobivenim, idući korak bio je smanjivanje udjela veziva na 3% i 2% (*GMS-S-4* i *GMS-S-5*). Oba granulata bila su zadovoljavajućih svojstava, međutim radi bolje ponvljivosti eksperimenta, ali i zbog manje količine potrošenog veziva što je ekonomičnije, zaključilo se kako je udio veziva od 2% ipak bolji izbor navedenog procesnog uvjeta. Nadalje, mijenjalo se mikroskopsko svojstvo veličina čestica inicijane saharoze. Napravljeni su šaržni testovi s saharozom manjom od 800 $\mu$ m koja je prosijana sitom navedenog promjera očice sita, te saharozom koja je prosijana sitom promjera očice sita 500 $\mu$ m. Kod raspodjele veličina čestica inicijalne saharoze koja je pomaknuta prema manjim veličinama došlo je do slabijeg okrupnjavanja te je veliki dio čestica ostao neokrupnjen, što se može objasniti većom interakcijom između manjih čestica što onemogućuje penetriranje veziva u masu čvrstoga. Također, tijekom testova šaržnog granuliranja koristili su se različiti veličinski razredi čestica veziva: 90-180  $\mu$ m, 180-355  $\mu$ m te čestice veće od 710  $\mu$ m. Pri korištenju čestica veziva veličinskog razreda 180-355  $\mu$ m dobiveni su granulati boljih svojstava. Zaključeno je kako su optimalni procesni uvjeti za provođenje granuliranja praškaste saharoze u fluidiziranom sloju *in-situ* metodom doziranja veziva: inicijalna saharoza raspodjele veličina čestica manje od 800  $\mu$ m, vezivo gliceril monostearat veličinskog razreda 180-355  $\mu$ m te udio veziva od 2%, odnosno 5,0 g na ukupnu masu od 250g praška (*GMS-S-5*). Šaržni test je ponovljen te je također dobiven granulati zadovoljavajućih svojstava (*GMS-S-12*). Navedeni procesni uvjeti korišteni su pri granuliranju uz ugradnju aktivne komponente.

Kod granuliranja talinom u fluidiziranom sloju raspršivanjem koristile su se dvije metode doziranja veziva, doziranje odozgo te doziranje odozdo. Navedene metode manje su elegantne za korištenje od *in situ* metode zbog potrebe modifikacije procesnog prostora (Slika 2.3.). Obzirom da se vezivna tvar kod doziranja veziva raspršivanjem tali van procesnog prostora te dozira na sloj čvrstoga u obliku kapljica taline dvofluidnim raspršivačem, bilo je nužno održati temperaturu karakterističnog faznog prijelaza čvrsto-kapljevito u svakom dijelu 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. Uvjeti koju su se mijenjali tijekom granuliranja u fluidiziranom sloju raspršivanjem taline su: masa pomoćne tvari, masa veziva, masa djelatne tvari, položaj

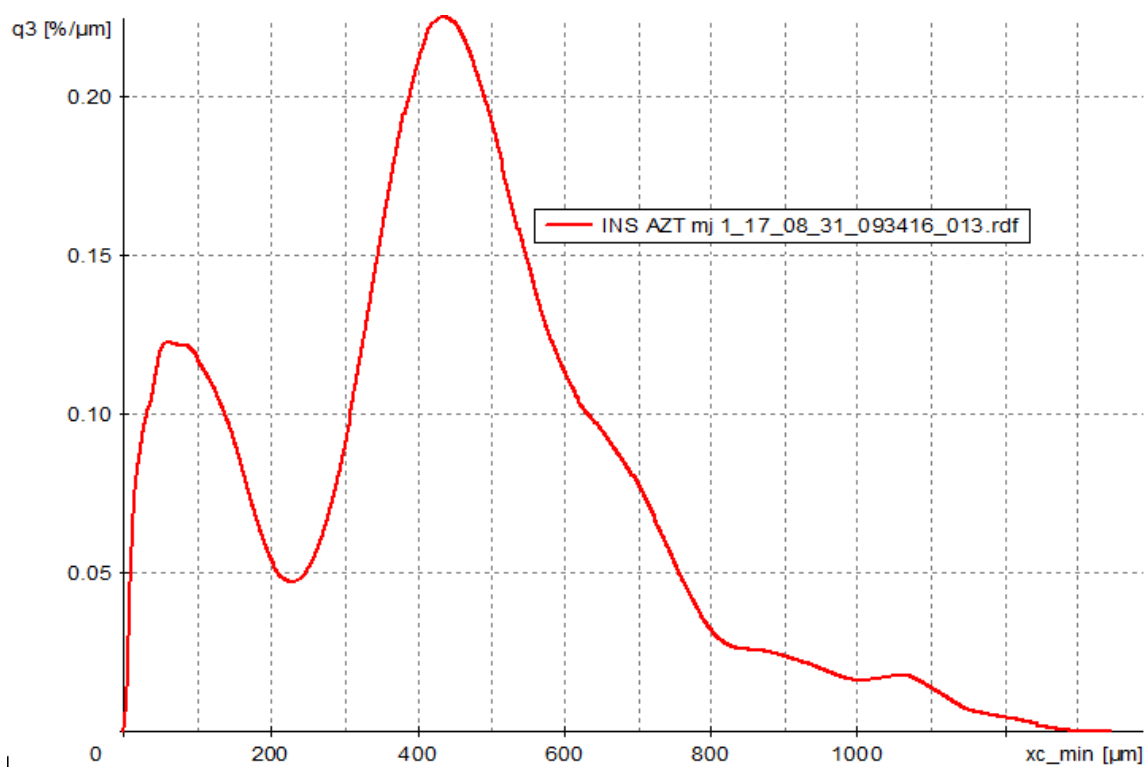
dvofluidnog raspršivača, širina mlaza te tlak zraka za raspršivanje. U granuliranje raspršivanjem (odozdo i odozgo) početno se krenulo s većim udjelom vezivne tvari (5mas%, 12,5 g) nego što je određeno kao potrebno testovima šaržnog granuliranja s *in situ* metodom doziranja veziva zbog pretpostavke gubitka veziva pri transportu peristaltičkom pumpom do dvo-fluidnog raspršivača. Međutim, pokušalo se i s većom količinom veziva od navedene (7mas%, 17,5 g) te s manjom količinom veziva (2 mas%, 5,0g), testovi šaržnog granuliranja pri navedenim udjelima veziva rezultirala su granulatom neželjenih svojstava. U slučaju veće količine veziva došlo je do prevlaženosti sustava i lijepljenja materijala za stijenku granulata, dok kod manje količine veziva nije došlo do okrupnjavanja sustava. U svakom od provedenih testova šaržnog granuliranja protok veziva bio je nepromijenjene vrijednosti od  $7,8 \text{ g min}^{-1}$ . U uvjetima donjeg raspršivanja (*bottom spray*) dolazilo je do prevelikog gubitka praškastog materijala i lijepljenja za stijenke granulatora uslijed djelovanja zraka za raspršivanje. Kod granulata *GMS-S-14* i *GMS-S-17* tlakovi zraka za raspršivanje iznosili su 1,5 bar i 1,2 bar što je dovelo do lijepljenja materijala za stijenku granulatora. Zaključilo se kako je optimalni tlak zraka za raspršivanje kod donjeg raspršivanja veziva 1 bar jer u tom slučaju ne dolazi do prevelikog lijepljenja materijala za stijenku, a vezivo je dovoljno raspršeno kako bi se uspješno raspodijelilo po masi čvrstoga. U uvjetima gornje raspršivanja (*top spray*) dolazilo je do prevelikog gubitka materijala zbog širine mlaza raspršivanja veziva koja se regulira brojem okretaja od nultog položaja na sapnici raspršivača. Kod dobivanja granulata *GMS-S-18* širina mlaza na sapnici bila je postavljena na 1 okretaj od nultog položaja što je uzrokovalo preveliki gubitak materijala i slabu iskoristivost procesa, povećanjem okretaja od nultog položaja na 2 (*GMS-S-19*), što rezultira suženjem mlaza dispergiranih kapljica veziva, smanjilo je gubitak praškastog materijala. Iz testova šaržnog granuliranja zaključilo se kako su optimalni uvjeti provedbe procesa granuliranja talinom s donjim raspršivanjem: udio veziva od 5% (12,5 g na ukupnu masu praška), tlak za raspršivanje od 1 bar, širina mlaza na sapnici postavljena na 1 puni okretaj od nultog položaja te protok veziva od  $7,8 \text{ g min}^{-1}$  (*GMS-S-13*), dok su optimalni uvjeti za provedbu granuliranja talinom u fluidiziranim slojem gornjim raspršivanjem: udio veziva od 5% (12,5 g na ukupnu masu praška), tlak za raspršivanje od 1 bar, širina mlaza na sapnici postavljena na 2 puni okretaj od nultog položaja te protok veziva od  $7,8 \text{ g min}^{-1}$  (*GMS-S-19*). Navedeni procesni uvjeti korišteni su kod granuliranja s ugrađivanjem djelatne tvari.

## 4.5. Raspodjela veličina čestica dobivenih granulata

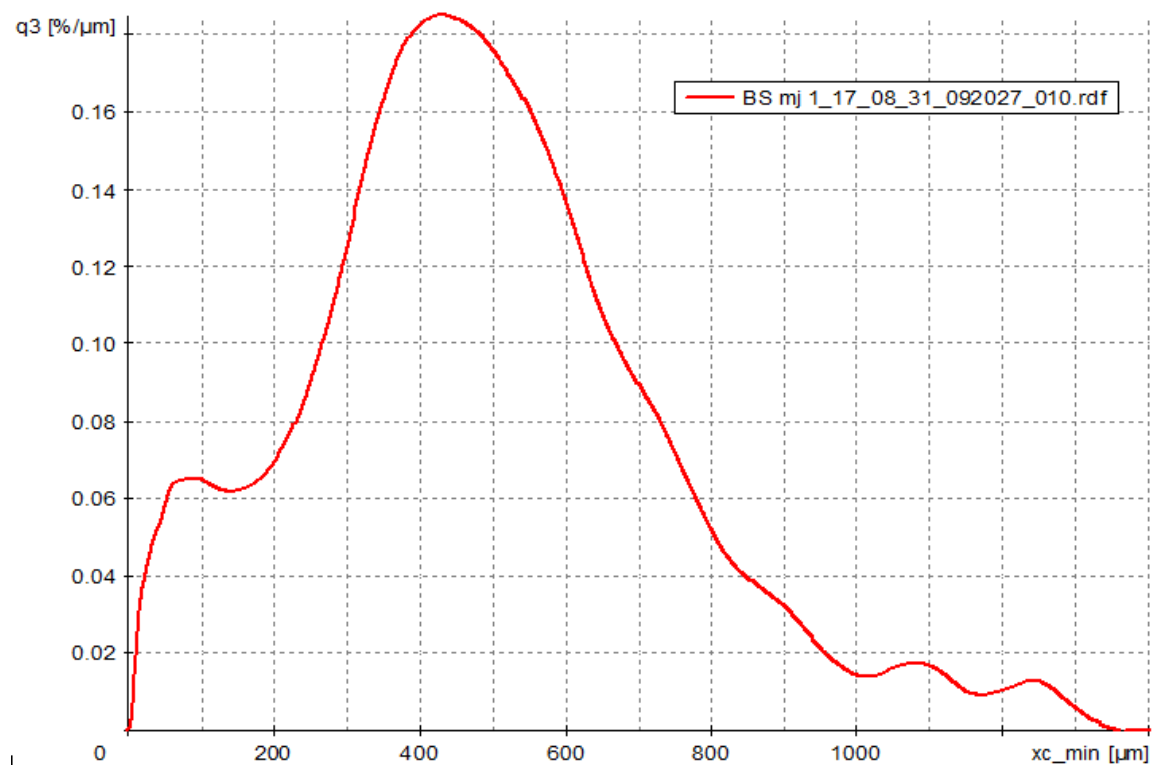
Karakterizacija izlazne struje materijala podrazumijeva karakterizaciju odabranih dobivenih kolektiva jedinki, odnosno najboljih dobivenih granulata s i bez ugrađene djelatne tvari za sve korištene metode doziranja veziva, s gornjim i donjim raspršivanjem te *in situ* metodom. Raspodjele veličina čestica odabranih granulata određene su digitalnom obradom slike 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:  $x_{10}$ ,  $x_{50}$ ,  $x_{90}$  i Sauterovim promjerom,  $x_{3,2}$ . Rezultati su prikazani na slikama 4.3. – 4.8. i u Tablici 4.4.



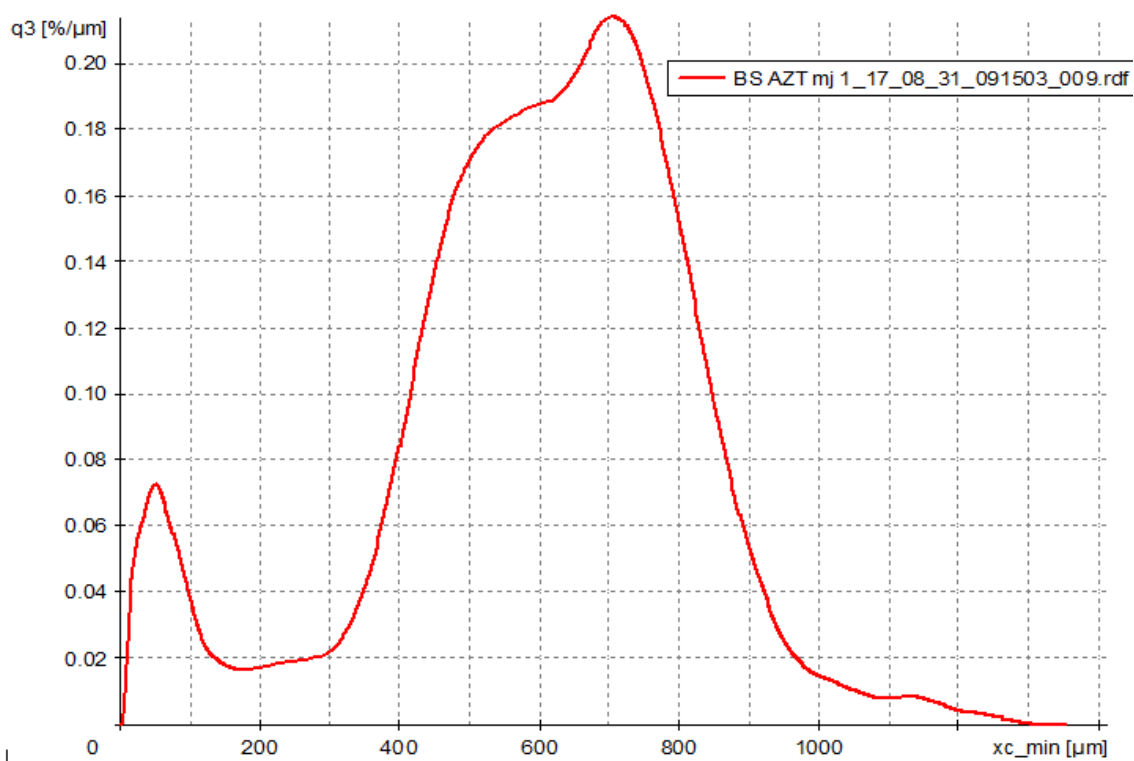
Slika 4.3. Raspodjela veličina čestica granulata dobivenog eksperimentom GMS-S-12.



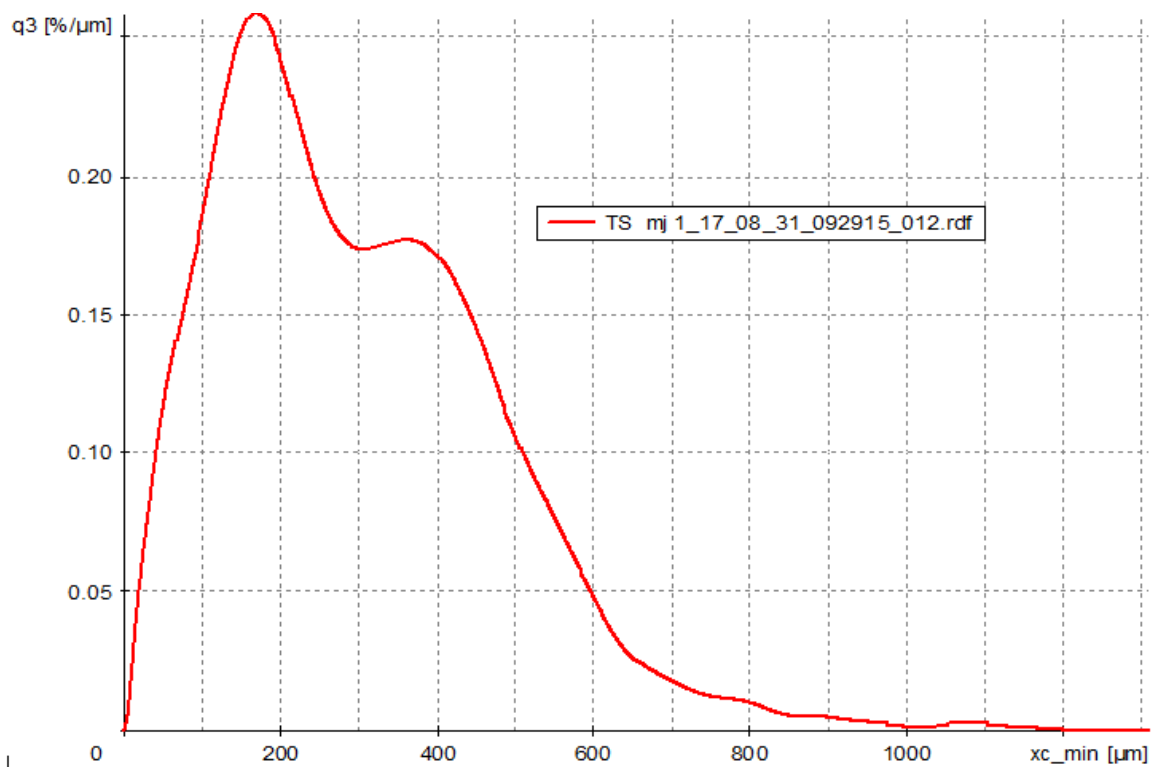
**Slika 4.4.** Raspodjela veličina čestica granulata dobivenog eksperimentom GMS-S-22.



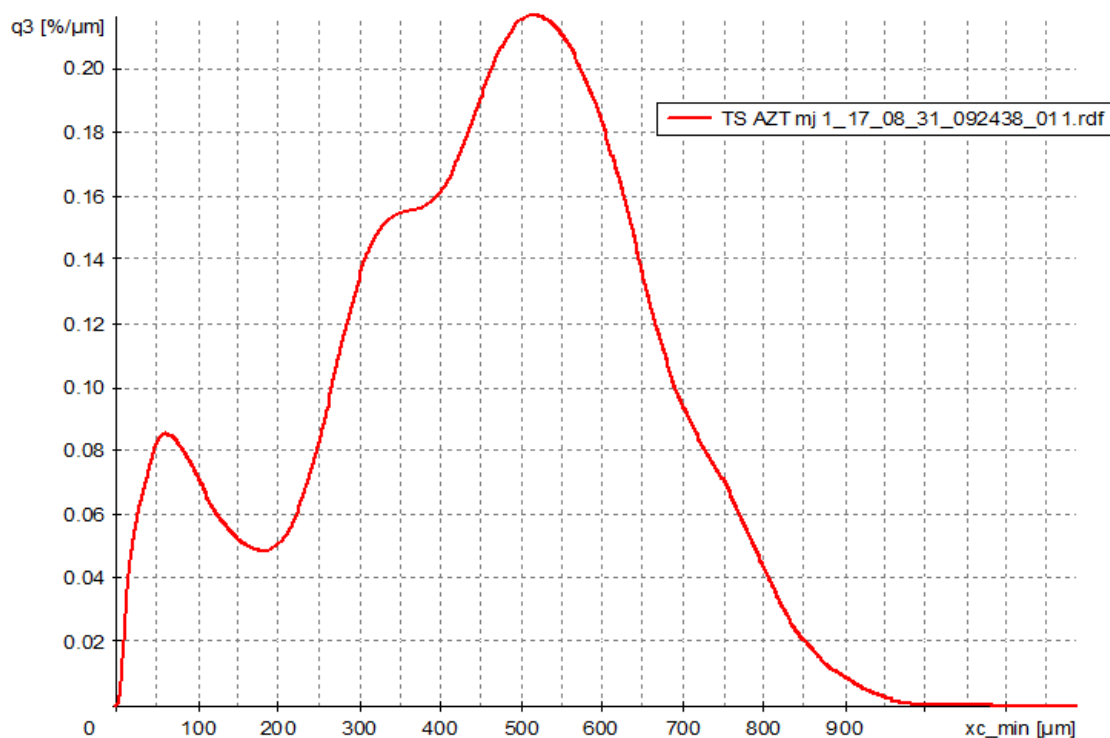
**Slika 4.5.** Raspodjela veličina čestica granulata dobivenog eksperimentom GMS-S-16.



Slika 4.6. Raspodjela veličina čestica granulata dobivenog eksperimentom GMS-S-21.



Slika 4.7. Raspodjela veličina čestica granulata dobivenog eksperimentom GMS-S-19.



**Slika 4.8.** Raspodjela veličina čestica granulata dobivenog eksperimentom GMS-S-23.

**Tablica 4.4.** Opis raspodjela veličina čestica ispitivanih granulata primjenom karakterističnih statističkih veličina.

GRANULAT	Karakteristični promjer, $\mu\text{m}$			Sauterov srednji promjer
	$x_{10}$	$x_{50}$	$x_{90}$	
<b>GMS-S-12</b>	105,21	385,00	623,71	542,40
<b>GMS-S-22</b>	87,43	437,45	731,38	672,16
<b>GMS-S-16</b>	164,97	467,36	795,04	725,82
<b>GMS-S-21</b>	295,48	620,92	831,41	732,51
<b>GMS-S-19</b>	93,86	268,34	527,34	499,00
<b>GMS-S-23</b>	132,32	472,67	692,31	595,36

Navedene statističke veličine uspoređene s vrijednostima istih kod inicijalne saharoze daju uvid u okrupnjenost odabranih granulata te pomak veličina čestica ka većim veličinama uzrokovano procesom granuliranja. Odabrana su tri najuspješnija granulata iz šaržnih testova granuliranja te su se isti procesni uvjeti koristili za granuliranje uz ugrađivanje djelatne tvari što rezultira s šest granulata kojima se odredila raspodjela veličina čestica. Za inicijalnu saharozu 50% čestica manje je od 339,13  $\mu\text{m}$  ( $x_{50}$ ) (Tablica 4.4.), dok je za sve



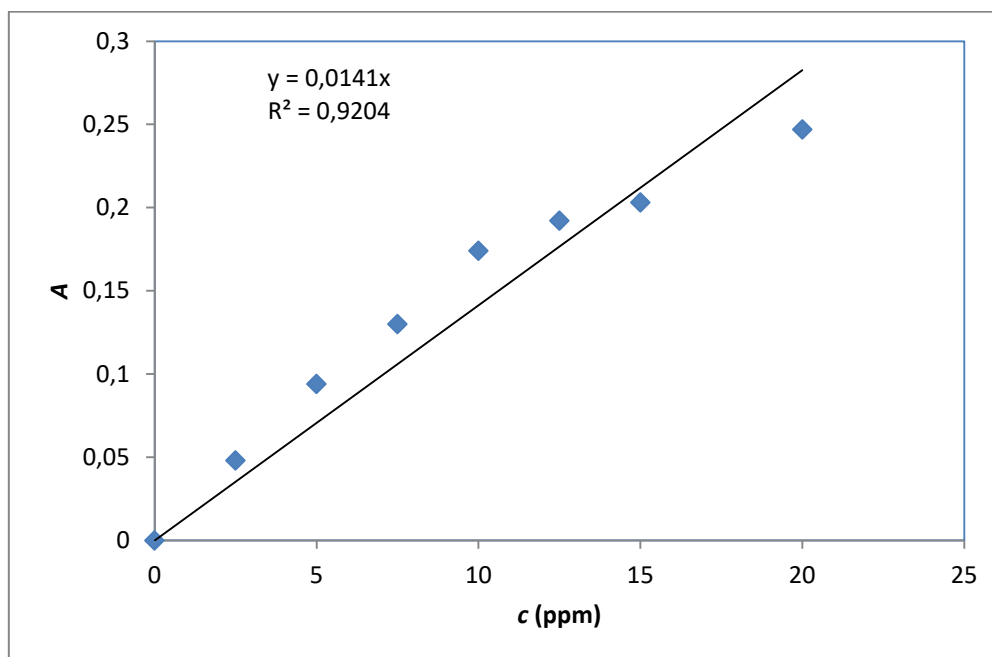
ispitivane granulate osim granulata *GMS-S-19* ta vrijednost veća što dokazuje kako je došlo do pomaka u veličini čestica u odnosu na inicijalnu saharozu uzrokovano procesom granuliranja. Vrijednosti Sauterovog srednjem promjera nabolje nam daju uvid u okrupnjenost sustava. Vrijednost Sauterovog promjera kod inicijalne saharoze iznosi 558,15  $\mu\text{m}$ , dok su vrijednosti za granulate *GMS-S-16* i *GMS-S-21* 725,82  $\mu\text{m}$  i 732,51  $\mu\text{m}$  iz čega se može uvidjeti kako su navedeni granulati doživjeli najveće okrupnjavanje procesom granuliranja. Oba granulata dobivena su granuliranjem talinom u fluidiziranom sloju raspršivanjem odozdo pri istim procesnim uvjetima. U granulatu *GMS-S-16* nije ugrađena djelatna tvar, dok u granulatu *GMS-S-21* jest. Po vrijednostima Sauterovog srednjeg promjera granulati dobiveni granuliranjem taljenjem u fluidiziranom sloju raspršivanjem taline odozgo, bez i s ugrađenom djelatnom tvari (*GMS-S-19* i *GMS-S-23*), najslabije su doživjeli fizičku pretvorbu u krupnije čestice. Po grafovima raspodjela veličina čestica vidljivo je kako su raspodjele veličina čestica dobivenih granulata manje polidisperzne u odnosu na raspodjelu čestica inicijalne saharoze, iako se u većini slučajeva radi o bimodalnim raspodjelama, iz čega se da zaključiti kako značajni dio praška nije okrupnjen. Također, pri svakom procesu granuliranja u kojima je ugrađivana djelatna tvar došlo je do značajnijeg pomaka raspodjele veličina čestica ka većim veličinama nego kod granuliranja bez ugrađivanja djelatne tvari pri istim procesnim uvjetima, što nam dokazuje veća vrijednost Sauterovog srednjeg promjera.

#### **4.6. Udio djelatne tvari u granulama**

Kako je već prethodno navedeno, granuliranje je korak koji nužno prethodi tabletiranju te se njime priprema mješavina za tablete traženih svojstava kako bi posljedično tableta bila dobrih primjenskih svojstava. Jedan od najbitnijih svojstava tablete je udio aktivne komponente, koje u tableti ima znatno manje od punila. Ovim se istraživanjem pokušala pripremiti mješavina tablete s ciljanim udjelom aktivne komponente. U sva tri testa šaržnog granuliranja s ugrađenom djelatnom tvari, *GMS-S-21*, *GMS-S-22* i *GMS-S-23* početni maseni udio djelatne tvari u smjesi je 10%, odnosno 25 g na ukupnu masu praška od 250 g. Ciljani udio djelatne tvari u svim granulama, neovisno o njihovim veličinama, je 10 mas.%, te će s ovog gledišta granuliranje čije granule imaju udio azitromicina najbliže 10% biti produkt najuspješnijeg granuliranja. Za UV/VIS spektrofotometrijsko određivanje sadržaja djelatne tvari u granulama točno određenih veličina pronađena je pogodna analitička metoda za detekciju azitromicina dihidrata, točnije kompleksa (eritronolida) koji nastaje degradacijom azitromicina uz prisutnost žutog obojenja. 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.

Za svako UV/VIS spektrofotometrijsko određivanje sadržaja djelatne tvari neophodna je priprema standardnih otopina koje su korištene u izradi baždarnog pravca na osnovi kojeg je određen maseni udio azitromicina dihidrata u dobivenim granulama. Dobiveni baždarni dijagram nalazi se na Slici 4.9.



**Slika 2.9.** Baždarni dijagram za UV/VIS spektrofotometrijsko određivanje.

Za određivanje udjela azitromicina u realnim uzorcima odabrana su dva veličinska razreda iz granulata dobivenih eksperimentima *GMS-S-21*, *GMS-S-22* i *GMS-S-23* prikazana u Tablici 4.4. Raspodjela veličina čestica određena je sitenom analizom, stoga su granice veličinskih razreda definirane promjerima očica raspoloživih sita. Odabrani su razredi s, česticama srednje veličine i krupnim česticama u svrhu usporedbe. Ciljana raspodjela djelatne tvari bi, neovisno o veličinama granula, trebala biti što ujednačenija te što bliži ciljanom 10%. Iz Tablice 4.4. može se zamjetiti kako je udio azitromicin dihidrata u svim granulatum i svim veličinskim razredima zadovoljavajući i nije se značajno odmaknuo od 10 mas.%. Granulat u kojem se zamjećuje najznačajnije odstupanje je *GMS-S-22*, gdje osim što je raspodjela azitromicina najneujednačenija, udio istoga najznačajnije odstupa od ciljanih 10%. *GMS-S-22* je granulat dobiven granuliranjem taljenjem uz *in-situ* metodu doziranja veziva. S druge strane, kod granulata *GMS-S-23* može se zamjetiti zaista malo odstupanje udjela djelatne tvari

od ciljanog, što je slučaj kod oba odabrana razreda iz čega se da zaključiti kako se azitromicin dihidrat ravnomjerno raspodijelio što ovaj granulati čini najpogodnijom mješavinom za tabletiranje s gledišta udjela djelatne tvari. *GMS-S-23* pripremljen je granuliranjem raspršivanjem taline odozgo uz udio veziva od 5%, te širine mlaza na sapnici dvo-fluidnog raspršivača 2 puna okretaja od nultog položaja. Navedeni procesni uvjeti napogodniji su za dobivanje granulata s ciljanim udjelom i jednolikom raspodjelom djelatne tvari što je izuzetno važno svojstvo kod pripreme mješavine za tabletiranje.

**Tablica 4.5.** Udjel djelatne tvari u granulama po veličinskim razredima dobivene proračunom razrjeđenja za eksperimente *GMS-S-21*, *GMS-S-22* i *GMS-S-23*.

Veličinski razred granulata	Udio djelatne tvari, %
<b>GMS-S-21 (355-500<math>\mu</math>m)</b>	12,02
<b>GMS-S-21 (710-800<math>\mu</math>m)</b>	9,16
<b>GMS-S-22 (355-500<math>\mu</math>m)</b>	7,51
<b>GMS-S-22 (710-800<math>\mu</math>m)</b>	12,11
<b>GMS-S-23 (355-500<math>\mu</math>m)</b>	10,59
<b>GMS-S-23 (710-800<math>\mu</math>m)</b>	10,51

## 5. Zaključak

U sklopu ovog eksperimentalnog istraživanja sagledano je okrupnjavanje azitromicin dihidrata i praškaste saharoze primjenom procesne tehnologije granuliranja u fluidiziranom sloju taljenjem različitim metodama doziranja veziva (metoda raspršivanja i *in-situ* metoda). Kao vezivo koristila se izuzetno liofilna tvar gliceril monostearat.

Osim granuliranja saharoze kao pomoćne tvari, pokušalo se s granuliranjem laktoze monohidrata i mikrokristalne celuloze, međutim oba su sustava pomoćna tvar-vezivo rezultirali kolektivom neokrupnjenih jedinki. Nekompatibilnost navedenih sustava pokušala se objasniti sa stajališta energija međupovršine dobivenih metodom kontaktnog kuta. Vrijednost energije površine svake od testirane pomoćne tvari izuzetno je bliska te je koeficijent razlijevanja za svaki sustav pomoćna tvar-vezivo pozitivan iz čega se zaključuje kako energija međupovršine nije svojstvo koje utječe na proces granuliranja pri korištenju navedenih sustava pomoćna tvar-vezivo.

Pronađeni su optimalni uvjeti provedbe procesa granuliranja praškaste saharoze koji rezultiraju postojanim, okrupnjenim granulama za određene metode doziranja veziva. Pri optimalnim procesnim uvjetima provedeni su eksperimenti kojima je ugrađena djelatna tvar, azitromicin dihidrat, čiji je udjel u ukupnoj masi iznosio 10%.

Okrupnjavanjem sustava praškasta saharoza–azitromicin dihidrat pripravljene su formulacije većih veličina čestica, što rezultira boljom tecivošću te lakšim rukovanjem praškastog sustava, a time i olakšanom daljnom primjenom pri tabletiranju.

UV/VIS spektrofotometrijskom analizom određeni su sadržaji djelatne tvari u granulama različitih veličinskih razreda. Dobiveni rezultati ukazuju na uspješnu ugradnju djelatne tvari u granule. Prema vrijednostima udjela djelatne tvari granulat *GMS-S-23* ima najbolju raspodjelu djelatne tvari u oba testirana veličinska razreda.

Uzevši u obzir dobivene rezultate ispitivanja ciljanog svojstava raspodjele djelatne tvari u dobivenim granulatima, zaključuje se da granulat dobiven granuliranjem u fluidiziranom sloju s gornjim raspršivanjem taline, u usporedbi s granulatima dobivenim donjim raspršivanjem te *in-situ* doziranjem veziva pokazuje bolje ciljano svojstvo raspodjele djelatne tvari te je time pogodniji za daljnja istraživanja i primjenu kao mješavine za tabletiranje.

## 6. Literatura

1. I. Aleksić, J. Đuriš, S. Cvijić, S. Ibrić, J. Parojčić, Granulacija topljenjem – alternativni postupak u izradi čvrstih farmaceutskih oblika, *Arh. farm.* (2015) 159 – 177
2. I. Mašić, I. Ilić, R. Dreu, S. Ibrić, J. Parojčić, S. Srećić, Melt granulation in fluidized bed: a comparative study of spray-on versus in situ procedure, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 40 (2014) 23 – 32
3. M.D. Tousey, The granulation process 101, *Basic technologies for tablet making, Pharm. Techn.* (2002) 8-13
4. H.C. Kim, S.H. Kang, Total synthesis of Azithromycin, *Angewandte Chemie* (2009) 1827
5. Mrežna stranica: [www.farmaceuti.com](http://www.farmaceuti.com) (pristup: 28.08.2017.)
6. Mrežna stranica: [www.wikipedia.org](http://www.wikipedia.org) (pristup: 28.08.2017.)
7. N. Sultana, F. Hussain, M. Saeed Arayne, A. Fatima, Degradation studies of azithromycin and its spectrophotometric determination in pharmaceutical dosage forms, *Pak. J. Pharm. Sci.* 19 (2) (2006) 94-98
8. Mrežna stranica: [www.wikipedia.org](http://www.wikipedia.org) (pristup 31.08.2017.)
9. T. Kovačić, *Struktura i svojstva polimera, sveučilišni udžbenik, Kemijsko-tehnološki fakultet Sveučilišta u Splitu*, 2010.
10. Mrežna stranica: [www.pslc.ws/macrog/dsc.htm](http://www.pslc.ws/macrog/dsc.htm) (pristup 31.08.2017.)
11. M. Leskovic, *Dodatci polimernim materijalima i proizvodima, Interna skripta za vježbe, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, ak. god. 2016./2017.*
12. Westermann, *Otkrivanje defektnih čestica (Defekte Partikel erkennen), Pregled tehničke literature i dokumentacije, Kem. Ind.* 61 (2), 141
13. Mrežna stranica: <https://www.indiamart.com/adilabtech/retsch-milling-sieving-solutions.html> (pristup: 31.8.2017.)
14. Mrežna stranica: [www.retsch-technology.com/camsizerx2](http://www.retsch-technology.com/camsizerx2) (pristup: 21.08.2017.)
15. A. Horvat, K. Margeta, *Instrumentalna analiza, Nastavni materijali, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb*, 2009.
16. G. Schwedt: *The Essential Guide to Analytical Chemistry*, John Wiley & Sons, ISBN 0 471 97412 9, New York (1997)
17. S. Lučić Blagojević, *Adhezija i adhezijski proizvodi, Interna skripta, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu, ak. god. 2015/2016.*

## 7. SIMBOLI

- $\Delta H_c$  – entalpija kristalizacije (J)  
 $\Delta H_m$  – entalpija taljenja (J)  
 $q_3(x)$  – volumna ili masena funkcija gustoće raspodjele ( $m^{-1}$ )  
 $S$  – ravnotežni koeficijent razlijevanja ( $N m^{-1}$ )  
 $T_c$  – temperatura kristalizacije (kristalište) ( $^{\circ}C$ )  
 $T_g$  – temperatura staklastog prijelaza (staklište) ( $^{\circ}C$ )  
 $T_m$  – temperatura taljenja (talište) ( $^{\circ}C$ )  
 $W_A$  – termodinamički rad adhezije ( $N m^{-1}$ )  
 $x$  – veličina jedinice (iskazana promjerom) (m)  
 $x_{10}$  – 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)
- $\gamma^d$  – disperzijska komponenta slobodne energije površine ( $N m^{-1}$ )  
 $\gamma^p$  – polarna komponenta slobodne energije površine ( $N m^{-1}$ )  
 $\gamma_{LV}$  – energija međupovršine kapljevina –para ( $N m^{-1}$ )  
 $\gamma_{SL}$  – energija međupovršine krutina-kapljevina ( $N m^{-1}$ )  
 $\gamma_{SV}$  – energija međupovršine krutina-para ( $N m^{-1}$ )  
 $\theta$  – kontaktni kut kapljevine na krutini ( $^{\circ}$ )

## ŽIVOTOPIS

Ivana Zorić [REDACTED] gdje je završila Gimnaziju Dubrovnik 2011. godine. Nakon završetka srednje škole upisuje Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu, studijski program Kemijsko inženjerstvo, koji završava 2015. godine, čime stiče titulu prvostupnice inženjerke kemijskog inženjerstva. Iste godine upisuje diplomski studij na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije, diplomski studij Kemijsko inženjerstvo, modul Kemijsko procesno inženjerstvo. Diplomski rad pod nazivom „Granuliranje u fluidiziranom sloju taljenjem: usporedni studij *in-situ* metode i metode raspršivanjem“ izrađen je na Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo pod mentorstvom doc. dr. sc. Krunoslava Žižeka.