

Raspodjela veziva u granulama dobivenim taljenjem u fluidiziranom sloju

Subotičanec, Valentino

Undergraduate thesis / Završni rad

2018

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:692890>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-20**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Valentino Subotičanec

**RASPODJELA VEZIVA U GRANULAMA
DOBIVENIM TALJENJEM U FLUIDIZIRANOM SLOJU**

ZAVRŠNI RAD

Voditelj rada:

Doc. dr. sc. Krunoslav Žižek

Članovi ispitnog povjerenstva:

Doc. dr. sc. Krunoslav Žižek

Prof. dr. sc. Gordana Matijašić

Doc. dr. sc. Vesna Očelić Bulatović

Zagreb, srpanj 2018.

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

SAŽETAK

Ovim istraživanjem sagledano je granuliranje u fluidiziranom sloju s *in-situ* taljenjem veziva kao moguća procesna tehnologija za pripravu mješavine azitromicin dihidrata i laktoze monohidrata pogodne za izradu tableta dobrih primjenskih svojstava. Dodatni ulazni procesni tokovi su zrak i čvrsti polietilen glikol (vezivo) čiji kolektiv kapljica nastaje *in-situ* taljenjem.

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

Uspješno granuliranje provedeno je *in-situ* taljenjem veziva. Dobiveni su kolektivi većih veličina čestica te izvrsne tecivosti. Termogravimetrijskom analizom određen je sadržaj veziva u granulama različitih veličina. Također, sagledana je raspodjela sadržaja veziva među granulama različitih veličinskih razreda.

Ključne riječi:

granuliranje u fluidiziranom sloju, *in-situ* taljenje, laktoza monohidrat, azitromicin dihidrat, polietilen glikol, raspodjela sadržaja veziva

BINDER DISTRIBUTION IN GRANULES OBTAINED BY MELTING IN FLUIDIZED BED

With this study, fluidized bed granulation by *in-situ* binder melting is scrutinized as a potential process technology for preparation of azithromycin dihydrate and lactose monohydrate mixture that is suitable for manufacturing of tablets with good end-use properties. Additional inlet process streams are air and solid polyethylene glycol (binder), whose droplet population is formed using *in-situ* melting.

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

Successful granulation is carried out for *in-situ* binder melting. Collectives of higher particle sizes and excellent flowability have been obtained. Binder content has been detected in granules of different sizes using thermogravimetric analysis. Binder content distribution among granule sizes has been discussed as well.

Keywords:

fluidized bed granulation, *in-situ* melting, lactose monohydrate, azithromycin dihydrate, polyethylene glycol, binder content distribution

Zahvaljujem mentoru, doc. dr. sc. Krunoslavu Žižeku na prihvaćenom mentorstvu, uloženom trudu, konstruktivnim savjetima te prenesenom znanju prilikom izrade ovog rada.

Također, zahvaljujem se asistentu Jošku Barbariću, mag. ing. cheming. na pomoći i savjetima prilikom izrade eksperimentalnog dijela rada.

Posebnu zahvalu upućujem mojoj obitelji i prijateljima na podršci i potpori u svim trenucima, a posebice u onim težim.

Sadržaj

1.	UVOD	1
2.	OPĆI DIO.....	2
2.1.	Proces granuliranja.....	2
2.2.	Granuliranje u fluidiziranom sloju.....	3
2.2.1.	Granuliranje u fluidiziranom sloju taljenjem	5
2.3.	Mehanistički opis procesa granuliranja	7
2.4.	Granuliranje - neizostavan procesni korak u proizvodnji dobrih tableta.....	9
2.5.	Raspodjela sadržaja veziva.....	12
3.	METODIKA.....	14
3.1.	Ispitivani sustav – ulazni i izlazni procesni tokovi pri granuliranju taljenjem	14
3.1.1.	Pomoćna tvar – laktoza monohidrat.....	14
3.1.2.	Vezivo – polietilen glikol.....	14
3.1.3.	Djelatna tvar – azitromicin dihidrat	15
3.2.	Procesna jedinica – granulator s fluidiziranim slojem.....	16
3.3.	Metode ispitivanja	17
3.3.1.	Diferencijalna pretražna kalorimetrija.....	17
3.3.2.	Podjela kolektiva okrupljenih jedinki po veličinskim razredima	18
3.3.3.	Određivanje tecivosti čvrste tvari metodom nasipnog kuta	19
3.3.4.	Termogravimetrijska analiza.....	20
3.4.	Tijek provedbe istraživanja	22
3.4.1.	Provedba testova šaržnog granuliranja.....	22
3.4.2.	Podjela kolektiva okrupljenih jedinki na četiri veličinska razreda.....	23
3.4.3.	Određivanje tecivosti čvrste tvari metodom nasipnog kuta	23
3.4.4.	Određivanje sadržaja veziva.....	24
4.	REZULTATI I RASPRAVA	25
4.1.	Utvrđivanje optimalnih uvjeta provedbe procesa granuliranja taljenjem.....	26
4.2.	Ugradnja djelatne tvari u matrice granula	27
4.3.	Karakterizacija izlaznog procesnog toka.....	27
4.3.1.	Sagledavanje pomaka raspodjele u područje većih veličina	27
4.3.2.	Određivanje tecivosti ulaznog i izlaznog procesnog toka.....	28
4.3.3.	Raspodjela sadržaja veziva.....	29

5. ZAKLJUČAK	37
6. LITERATURA.....	38
7. SIMBOLI	39

1. UVOD

Proizvodnja čvrstih dozirnih oblika za oralnu primjenu lijeka podrazumijeva korištenje mnogih procesnih tehnologija. Važan i neizostavan procesni korak u proizvodnji dobrih tableta je granuliranje. Tom procesnom tehnologijom moguće je postići svu traženu funkcionalnost mješavine za tabletiranje: izvrsnu tecivost i kompresivnost, jednoliku raspodjelu svih tvari u matricama tablete te kontrolirano otpuštanje djelatne tvari.¹ Time, rad na procesnoj jedinici tabletiranja je znatno olakšan, a tablete su ciljanih primjenskih svojstava sa znatno umanjenom mogućnošću pojave neželjenih defekata tableta.

Konvencionalne metode mokrog granuliranja pokazuju određene nedostatke zbog čega se opravdano javlja sve veći interes u akademskoj zajednici za istraživanje alternativnih metoda. Granuliranje taljenjem predstavlja jednu od alternativnih metoda koja ima značajan potencijal za primjenu u proizvodnji čvrstih dozirnih oblika u farmaceutskoj industriji.²

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

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

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

Dodatno, u dobivenim granulama različitih veličina odredit će se sadržaj veziva termogravimetrijskom analizom i usporediti s očekivanim odnosno ciljanim sadržajem. Nastoji se sagledati ujednačenost sadržaja vezivne tvari po veličinskim razredima i usporediti takva raspodjela sadržaja veziva, dobivena granuliranjem u fluidiziranom sloju s *in-situ* taljenjem, s onim raspodjelama prethodno dobivenima mokrim granuliranjem u različitim okruženjima.

2. OPĆI DIO

2.1. Proces granuliranja

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

Istraživanja fenomena granuliranja započeta su sredinom prošlog stoljeća, a začetnicima istraživačkog rada vezanog za granuliranje smatraju se Newitt i Conway-Jones³ te Capes i Danckwerts.⁴ Razvoj procesne tehnologije granuliranja započeo je okrupnjavanjem pijeska u bubnjastom granulatoru.

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

Stohastičko kretanje čvrste tvari osigurava mnogobrojne međusobne sudare jedinki u procesnom prostoru i ono je neophodno za induciranje njihova rasta. Ukoliko su jedinke vrlo sitne (fini prašak) dodatak vezivnog sredstva nije potreban već će, radi izrazite kohezivnosti takvih prašaka, međusobni sudari jedinki rezultirati nastankom čvrstih premoštenja i, u konačnici, nastankom granula. U tom slučaju, procesna tehnologija se naziva suho granuliranje. No, u većini slučajeva čvrsta premoštenja među sudarajućim jedinkama nemaju dostatnu razinu otpornosti degradacijama uslijed daljnjih sudara. Međučestična djelovanja potrebno je dodatno potaknuti dodatkom kapljevite vezivne tvari prilikom čega se stvaraju kapljevita premoštenja, najčešće pokretna. Tada je riječ o procesnoj tehnologiji mokrog granuliranja. Granuliranje taljenjem je relativno nova procesna tehnologija za koju se u novije vrijeme iskazuje pojačan interes u farmaceutskim krugovima.² Uključuje upotrebu rastaljene vezivne tvari koja rezultira nastankom kapljevutih premoštenja među česticama. Granule

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

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

2.2. Granuliranje u fluidiziranom sloju

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

Tablica 2.1. Prednosti i nedostaci granuliranja u fluidiziranom sloju.

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

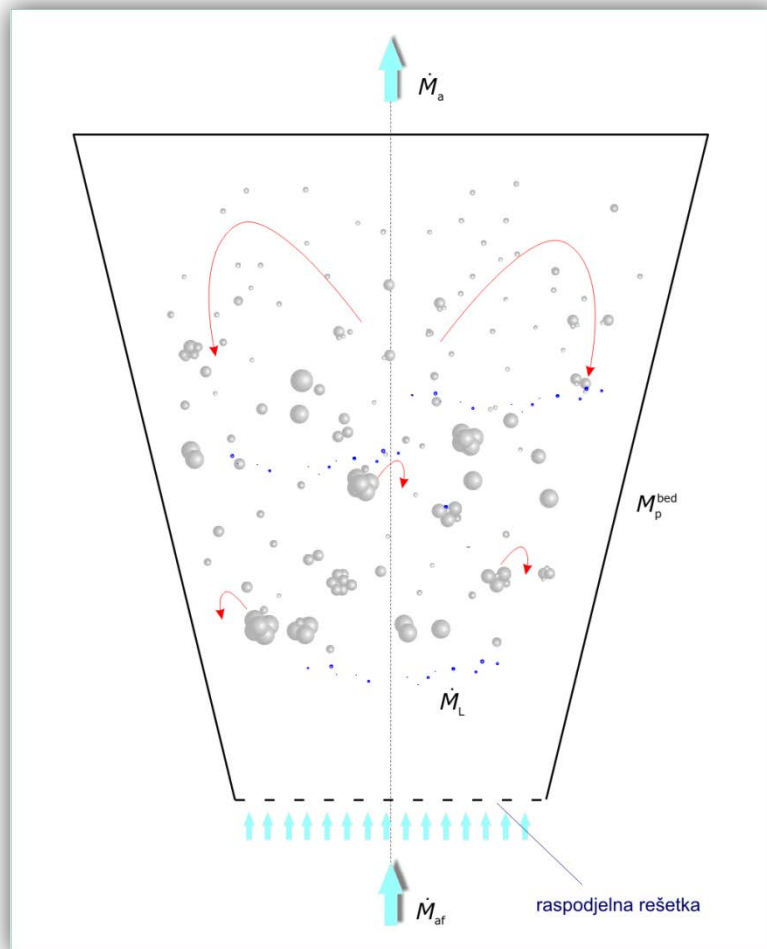
Stohastičko kretanje čestica u procesnom prostoru, neophodno za poticanje mehanizama rasta jedinki, ostvareno je strujom komprimiranog zraka. Granulati dobiveni granuliranjem u fluidiziranom sloju mogu sadržavati porozne granule (iz čvrstog supstrata) ili čvrste slojevite granule (iz tekućeg supstrata).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

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

2.2.1. Granuliranje u fluidiziranom sloju taljenjem

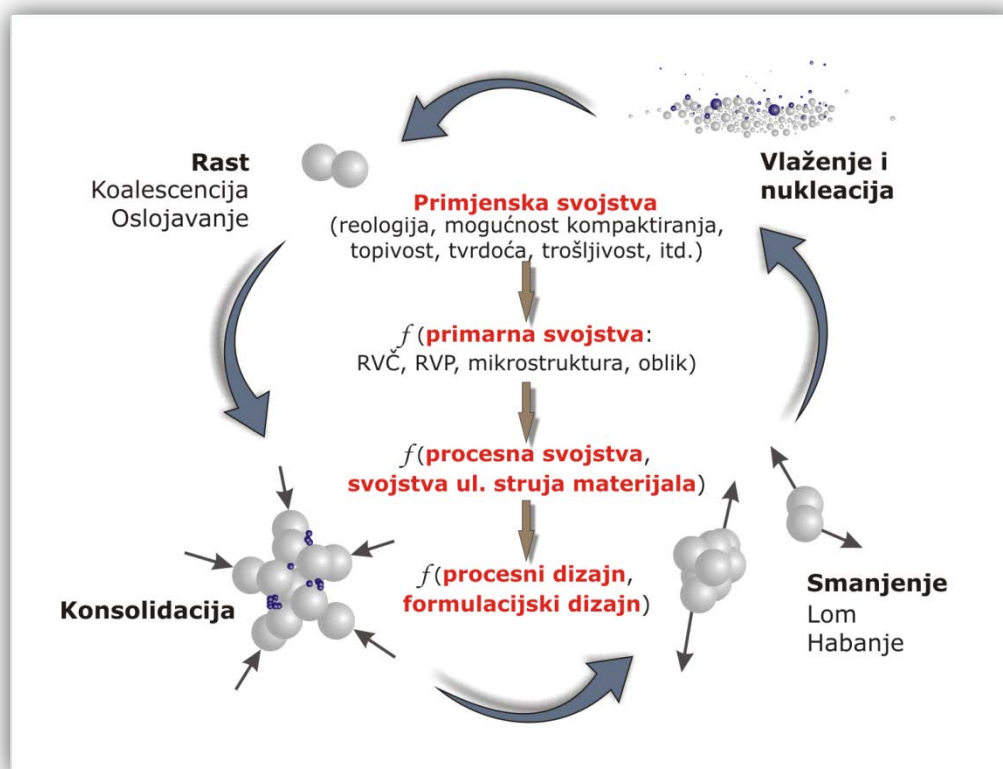
Granuliranje u fluidiziranom sloju taljenjem (engl. *Fluidized Bed Melt Granulation*) je tehnika u kojoj se čvrste čestice aglomeriraju primjenom veziva čije je talište na relativno niskim temperaturama (50-80°C), a provodi se na dva načina.² Prvi način je raspršivanje rastaljenog veziva na fluidizirani sloj čvrstoga, tzv. *spray-on* tehnika. Drugi način izvedbe je onaj kod kojeg se vezivo u čvrstoj formi (kontinuirana faza) i tvar koja se nastoji okrupniti (disperzna faza) dodaju u procesni prostor, zajedno fluidiziraju u struji zraka i zagrijavaju iznad temperature tališta korištenog veziva (tzv. *in-situ* tehnika).² U oba slučaja rastaljena tvar djeluje kao kapljevito vezivo, a granule nastaju očvršćivanjem rastaljenog veziva koje hlađenjem prelazi iz kapljevito u čvrsti oblik. Bolja kontrola procesa se ostvaruje provođenjem *in-situ* tehnike granuliranja. Posljednjih je godina povećan interes za granuliranje s taljenjem zbog brojnih prednosti ove tehnike u odnosu na mokro granuliranje raspršivanjem.²

Granuliranje taljenjem ne zahtijeva primjenu organskih ni vodenih otapala.² Nekorištenje organskih otapala eliminira mogućnost zaostajanja određene količine otapala u konačnom proizvodu, a posljedično i potrebu za njihovim sakupljanjem i recikliranjem što je značajno s aspekta zaštite okoliša.² Također, odsustvo vode u ovom procesu rezultira eliminacijom vlaženja i sušenja što čini proces vremenski kraćim i energetski povoljnijim u odnosu na mokro granuliranje s raspršivanjem. Glavni nedostatak granuliranja taljenjem je nužnost postizanja visokih temperatura unutar procesnog prostora koje mogu uzrokovati degradaciju i/ili oksidativnu nestabilnost čestica, naročito termolabilnih lijekova.² Ovaj tip granuliranja je naročito prikladan za okrupnjavanje lijekova i pomoćnih tvari farmaceutske industrije nestabilnih u otopinama te pripremu granula koje se koriste u formulacijama s kontroliranom brzinom otpuštanja ili pojačanom brzinom otpuštanja djelatne tvari. Primjeri hidrofilnih veziva koja se koriste u pripravi dozirnih oblika s pojačanim otpuštanjem uključuju polietilen glikole i poloksamere dok se hidrofobna veziva kao što su voskovi, masne kiseline, viši (dugolančani) alkoholi i gliceridi mogu koristiti za formulacije s dugoročnim otpuštanjem.



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

2.3. Mehanistički opis procesa granuliranja



Slika 2.2. Fizička slika procesa mokrog granuliranja, mehanizmi (potproces) koji upravljaju i usmjeravaju proces granuliranja.^{5,6}

Fizička slika procesa granuliranja (slika 2.2) izrazito je kompleksna i sastoji se od sedam mehanizama koji se istovremeno odvijaju i nadopunjuju.^{5,6} Razvoj pojedinog mehanizma, njihova istodobnost i nadopunjenost posljedica je kontinuiranosti, nasumičnosti i mnogobrojnosti sudara jedinki u procesnom prostoru. Svaka faza procesa granuliranja utječe na svojstva dobivenih granula, njihovu poroznost, čvrstoću, raspodjelu veličina čestica itd.^{5,6}

U samom početku procesa granuliranja prevladavaju mehanizmi vlaženja i naknadne nukleacije. Vlaženje jedinki predstavlja kapilarnu penetraciju kapljica vezivne komponente u masu čvrstih čestica ili njihovo nakupljanje na njihovoj površini.⁵ Procesom nukleacije, odnosno vezivanjem praškaste tvari i tekućeg veziva, nastaje primarna jezgra ili nukleus. U slučaju slabog vlaženja jedinki dolazi do vrlo široke raspodjele veličina nukleusa, a posljedično i široke raspodjele veličina čestica (RVC), nepoželjnog svojstva granuliranog materijala. Na nukleaciju utječu karakteristike praškastog materijala i vezivnog sredstva, temperatura, broj nasumičnih sudara itd.⁶

U isto vrijeme moguće je odvijanje mehanizma konsolidacije pri kojem sudar primarnih jedinki može dovesti do istiskivanja kapljevite faze te posljedično smanjenja

poroznosti i rasta gustoće granula. Upravo je poroznost važno svojstvo granule koje određuje njezinu čvrstoću i kontrolira kompresivnost granulata. Čvrste čestice koje nisu ostvarile kontakt s vezivnom tvari neće ni biti okrupnjene, tj. granulirane.

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

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

Tijek granuliranja ovisit će o mehanizmima koji se odvijaju u procesnom prostoru, odnosno o tome koji će prevladati. Izborom makroskopskih svojstava utječe se na mikrorazinu procesa, a time i na stupanj doprinosa pojedinog mehanizma u ukupnom procesu granuliranja. Uvjeti u pojedinim dijelovima procesne jedinice posljedica su odabira makroskopskih svojstava pri kojima se vodi proces granuliranja. Stoga, na fizičku sliku procesa granuliranja u fluidiziranom sloju s taljenjem, a time i na odabrano svojstvo kolektiva jedinki utječu brojni faktori, makroskopska svojstva sustava.⁵

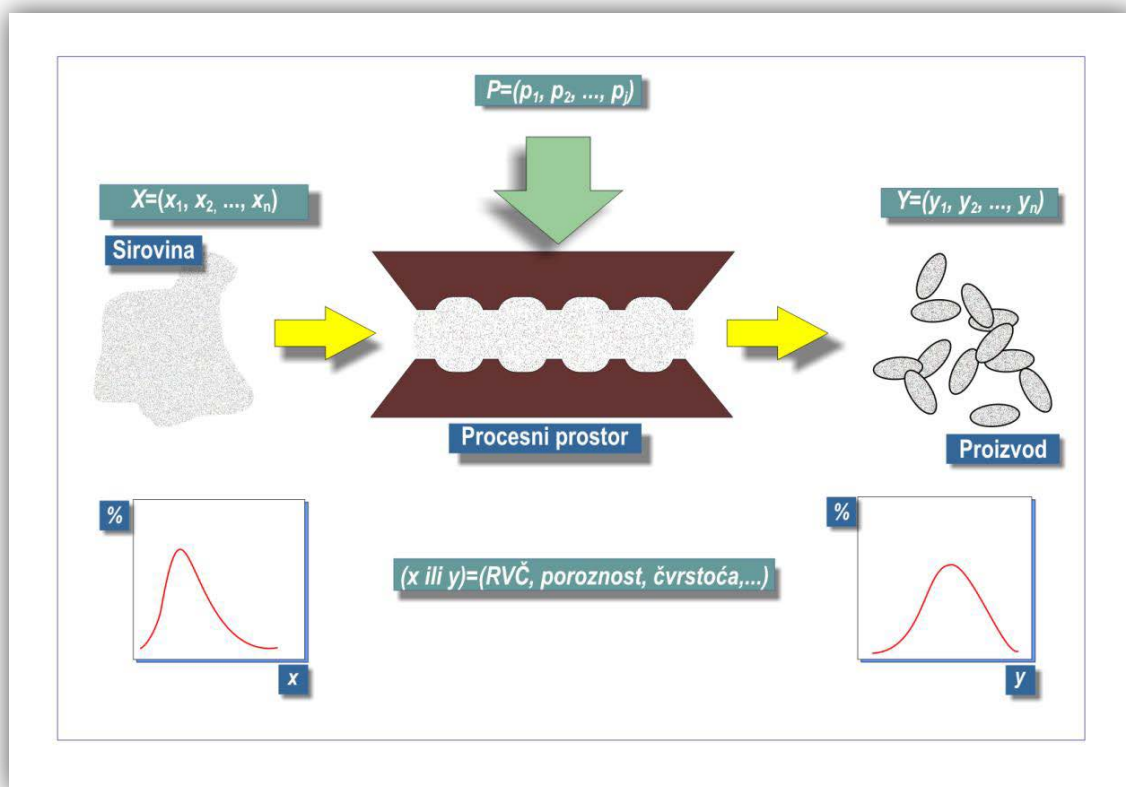
2.4. Granuliranje - neizostavan procesni korak u proizvodnji dobrih tableta

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

Procesnom tehnologijom tabletiranja nastaju okrupnjene matrice tableta. Matricu tablete sačinjava aktivna (djelatna) tvar i pomoćne tvari. Aktivna farmaceutska tvar (engl. *Active Pharmaceutical Ingredient*, API), najvažniji sastojak svake tablete, nositelj je njene farmakološke aktivnosti i direktno utječe na dijagnozu oboljenja, sprječavanje, liječenje i izlječenje bolesti. Pomoćne tvari, zastupljene u znatno većem omjeru, su prirodne ili sintetske farmakološki neaktivne tvari (engl. *pharmacologically inactive substances*) koje doprinose lakšem tabletiranju i kvaliteti tablete. Postoji više grupacija pomoćnih tvari odnosno njihovih uloga u formulacijama tableta.^{1,7}

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

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



Slika 2.3. Shematski prikaz procesne tehnologije tabletiranja.



Slika 2.4. Fotografija matrica tableta različitih oblika.

Pomoćna tvar u svom inicijalnom, praškastom obliku nije pogodna za tabletiranje budući rezultira tabletama loših primjenskih svojstava (mala tvrdoća, velika rastrošljivost, neujednačenost sadržaja djelatne tvari i dr.). Kompatibilnost sastojaka tablete u veličini, gustoći, tecivosti, sadržaju vlage i kompresivnosti je od izrazitog značaja za tabletiranje jer u protivnom dovodi do neželjenog efekta, segregacije aktivne tvari. Granuliranjem se postiže tražena funkcionalnost mješavine za tabletiranje: dobra reološka svojstva, izvrsna kompresivnost, jednolika raspodjela aktivne tvari u matricama tableta te kontrolirano otpuštanje aktivne tvari.¹ Prema tome, rad na procesnoj jedinici tabletiranja znatno je olakšan, dobivaju se tablete željenih svojstava te je smanjena mogućnost pojave neželjenih defekata tableta, laminacije i tzv. *cappinga*.

Procesni slijed koji osigurava dobivanje mješavine za tabletiranje željenih svojstava uključuje prethodno umješavanje djelatne tvari u masu pomoćnih tvari te naknadno granuliranje pripremljene mješavine primjenom odgovarajuće vezivne tvari. Isto tako, mnogi postupci pripreme mješavine za tabletiranje slijede procesne korake inicijalnog granuliranja pomoćne tvari u najvećem omjeru (punilo) te naknadnog miješanja iste s ostalim sastojcima, djelatnom i pomoćnim tvarima.^{1,7} Ovim istraživanjem nastoji se granulirati pomoćna tvar koja osigurava dostatnu voluminoznost mnogih formulacija tableta, laktoza monohidrat. U matricu čvrstoga nastoji se dodatnim eksperimentima ugraditi djelatna tvar.

2.5. Raspodjela sadržaja veziva

Pronađeno je i evidentirano da sadržaj veziva (*binder content*) značajno utječe na mehanističku sliku fenomena granuliranja (slika 2.2). Zaključuje se kako sadržaj veziva značajno promovira rast granula.^{5,8} Isto tako, primjećuje se da sadržaj veziva značajno utječe na druge mehanizme granuliranja, konsolidaciju i lom.⁸ U pravilu povećanje sadržaja veziva rezultira povećanjem inicijalne brzine i dosega konsolidacije. Također, uočava se da je značajan lom granula prisutan u slučaju malenih sadržaja veziva dok veći sadržaji veziva će preferencijalno rezultirati dovoljno čvrstim kapljevitim premoštenjima veziva i posljedično malenim mogućnošću za uspješan lom takve postojeće granule.

Osim što mnogi autori upozoravaju i ukazuju na značaj sadržaja veziva u provedbi uspješnog granuliranja, potrebno je istaknuti kako ključnu ulogu u uspješnom granuliranju ima i raspodjela sadržaja veziva (*binder content distribution*). Dokazuje se kako i ovo svojstvo sustava na mezorazini procesa ima velik utjecaj na mehanističku sliku fenomena granuliranja,⁹⁻¹¹ a na taj način i utječe značajno na karakteristike izlaznog procesnog toka odnosno na svojstva granula. Tu i sur. (2008)⁹ ukazuju da raspodjela sadržaja veziva utječe na raspodjelu veličina čestica granula.

Raspodjela sadržaja veziva pored toga što uvelike utječe na spregu svih mehanizama u fenomenu granuliranja je značajna budući da određuje i utječe na ujednačenost sadržaja veziva pa tako i ostalih komponenata u matricama tableta odnosno konačnog dozirnog oblika.¹ Jednolika raspodjela sadržaja veziva u granulama odnosno visoka ujednačenost sadržaja veziva u granulama po pojedinim veličinskim razredima podrazumijevala bi da sve granule neovisno o njihovoj veličini imaju jednak sadržaj veziva. Takva raspodjela sadržaja veziva posljedično dovodi do situacije u kojoj sve matrice lijeka odnosno sve tablete imaju jednak sadržaj vezivne tvari i na taj način postiže se uniformno svojstvo na razini svih tableta u populaciji.

Mnogi radovi^{5,9-11} također ukazuju da raspodjela sadržaja veziva ima dodatan značaj u modeliranju procesa granuliranja populacijskom bilancom. 1-D populacijske bilance temelje se na pretpostavci da je volumen granula odnosno veličina promatrane granule jedini nezavisno svojstvo koje utječe na rast granula. Pokazuje se mnogobrojnim istraživanjima⁵ da postoje određena ograničenja primjene 1-D populacijske bilance i to velikom opravdanošću budući da postoje i druge karakteristike granule (*granule traits*) koje utječu na mehanističku sliku fenomena i na taj način kreiraju odziv procesa na makrorazini. To su sadržaj veziva u granulama te poroznost same granule. Primjećuje se da postoji velika potreba za ugradnjom tih dodatnih karakteristika (značajki) granula u zapis populacijske bilance. Očekuje se da će

takva 3-D struktura populacijske bilance znatno bolje simulirati proces granuliranja te bolje predvidjeti promatrano svojstvo sustava što je i posve logično budući da i te značajke granule bitno utječu na doprinos svakog mehanizma granuliranja. Sadržaj veziva može značajno varirati među granulama u populaciji, pa čak i u granulama koje su u uskom rasponu veličina odnosno u jednom, vrlo uskom veličinskom razredu.

Dakle, iz sveprisutnog značaja raspodjele veziva sa stajališta modeliranja procesa, znatnog utjecaja na odziv procesa te ciljanog sadržaja veziva u svim matricama tableta proizlazi motivacija da se u ovom istraživanju dodatno ispita sadržaj veziva u granulama različitih veličinskih razreda i definira raspodjela sadržaja veziva u granulama dobivenim ovom alternativnom metodom granuliranja taljenjem.

3. METODIKA

3.1. Ispitivani sustav – ulazni i izlazni procesni tokovi pri granuliranju taljenjem

Ulazni procesni tokovi u tehnologiji granuliranja u fluidiziranom sloju taljenjem su zrak, sredstvo za fluidizaciju i medij za grijanje ili hlađenje, te razmatrani disperzni sustav kojeg čine dvije disperzne faze (praškasti sustav koji se nastoji okrupniti i djelatna tvar koja se nastoji ugraditi u granule), te kontinuirana faza, odnosno vezivo.

Izlazni procesni tok u primijenjenoj tehnologiji granuliranja jest kolektiv jedinica u čijoj populaciji su prisutne neokrupnjene jedinice, inicijalni trokomponentni praškasti sustav i svojom najvećom zastupljenošću granule. Nastalu granulu čine kompleksna matrica čvrste faze (djelatne i pomoćne tvari), kapljevite faze (veziva) te plinske faze (zrak zaostao u međuprostorima granule).

3.1.1. Pomoćna tvar – laktoza monohidrat

Kao disperzna faza u ovom radu korištena je pomoćna tvar farmaceutske industrije, laktoza monohidrat u praškastom obliku (Lachner s.r.o., Neratovice, Republika Češka). Laktoza monohidrat kemijski je inertna tvar koja se u farmaceutskoj industriji koristi u mnogim ljekovitim formulacijama s ulogom osiguravanja voluminoznosti matrica tableta. Uklapa se u farmaceutski oblik kako bi se omogućilo njegovo oblikovanje, da bi zaštitila djelatnu tvar i povećala njezinu postojanost, te osigurala željenu bioraspoloživost lijeka. Laktoza monohidrat je nekohezivan prašak te pripada skupini B prema Geldartovoj klasifikaciji prašaka. Ovakav disperzni praškasti sustav nastoji se okrupniti granuliranjem u fluidiziranom sloju primjenom *in-situ* tehnike taljenja.

3.1.2. Vezivo – polietilen glikol

Korišteno vezivo je polietilen glikol srednje molekulske mase 12 000 Da (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Savezna Republika Njemačka). Polietilen glikol je kruti polimerni materijal topiv u hidrofilnim otapalima, a primjenjuje se u farmaceutskoj, tekstilnoj, metaloprerađivačkoj, drvnoj, keramičkoj te brojnim drugim industrijama. Kao vezivno sredstvo inicijalno je zaprimljen u čvrstom obliku pločica te je naknadno usitnjen na željeni raspon veličina čestica.

3.1.3. Djelatna tvar – azitromicin dihidrat

Kao dodatna disperzna faza u ovom istraživanju korištena je djelatna tvar farmaceutske industrije, praškasti azitromicin dihidrat (Pliva Hrvatska d.o.o., Zagreb, Republika Hrvatska). Ova djelatna tvar nastoji se ugraditi u matrice granula laktoze monohidrata s jednakim ciljanim sadržajem neovisno o njihovoj veličini.

Azitromicin je antibiotik širokog spektra djelovanja kojeg je razvio tim hrvatskih farmaceutskih stručnjaka iz tvornice lijekova PLIVA i sastavni je dio Plivinog antibiotika Sumameda. Spada u skupinu makrolidnih antibiotika, odnosno antibiotika koji sadrže laktonski prsten s 11 - 19 ugljikovih atoma i glikozidno vezane posebne šećere. Azitromicin je polusintetski makrolidni antibiotik izveden iz svog prethodnika, eritromicina, slijedom – oksimiranje, Beckmannova pregradnja, redukcija i N-metiliranje. Kemijska transformacija makrolidnog prstena podrazumijeva uvođenje dušika u 14 - eročlani laktonski prsten na koji je potom vezana metilna skupina pa je tako formiran 15 - eročlani prsten, te spada u podskupinu nazvanu azalidi. U usporedbi s eritromicinom, azitromicin dihidrat posjeduje bolja svojstva, kao što su veća stabilnost i oralna bioraspoloživost, viša međustanična koncentracija i šire antibakterijsko djelovanje. Mehanizam djelovanja makrolida je usporavanje sinteze proteina u bakterijama te uklanjanje sposobnosti bakterije da se razmnožava i raste. Primjer je lijeka niske topljivosti u vodi, a klasificiran je kao lijek klase II prema BCS klasifikaciji (dostupno poglavljem 2.5., Tablica 2.3.) zbog visoke permeabilnosti kroz probavni trakt i niske topljivosti u određenim fiziološkim uvjetima. Azitromicin se prenosi bijelim krvnim stanicama i ciljano djeluje na mjestu infekcije.

3.2. Procesna jedinica – granulator s fluidiziranim slojem

Granuliranje, kao prvi korak eksperimentalne studije, provedeno je na procesnoj jedinici laboratorijskog mjerila, granulatoru s fluidiziranim slojem, smještenim u laboratoriju Zavoda za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo (slika 3.1). Procesni prostor čelične konstrukcije konusnog je oblika s prozorom izrađenim od pleksiglasa preko kojeg je omogućeno vizualno praćenje fluidizacije i samog procesa okrupnjavanja tvari. Filtar koji onemogućava odlazak sitnih čestica van procesnog prostora nalazi se u gornjem dijelu konusa, dok se u donjem dijelu konusa nalazi raspodjelna rešetka koja zadržava sloj čvrstog i omogućuje ulaz zraka doziranog kompresorom.



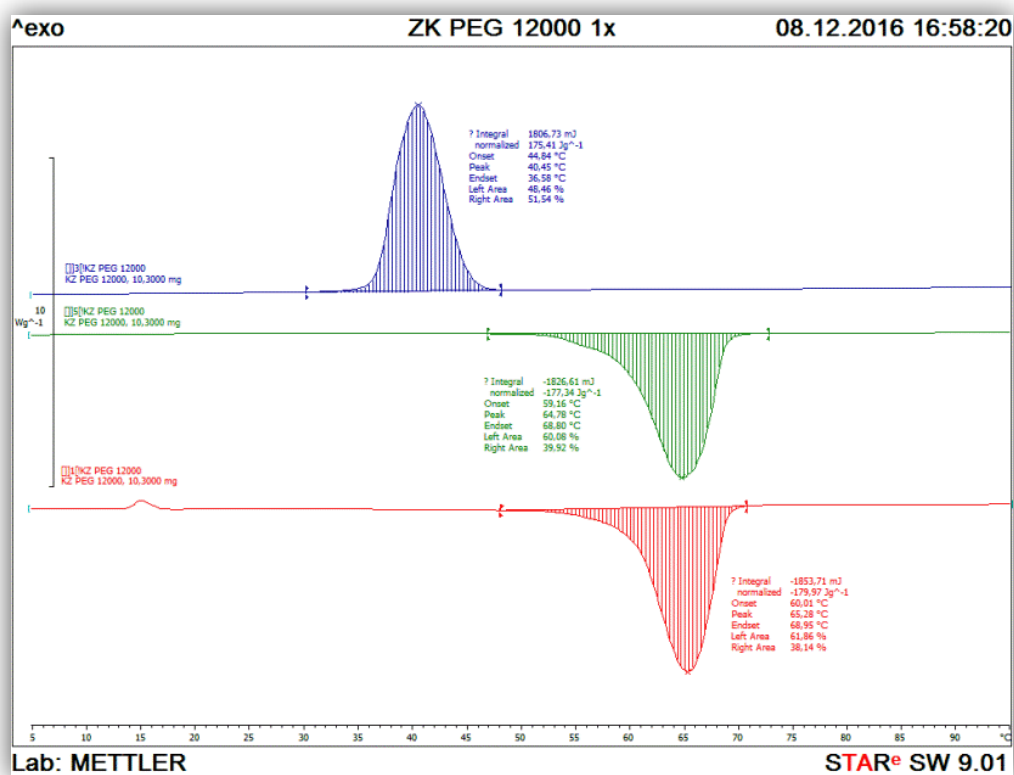
Slika 3.1. Fotografija granulatora s fluidiziranim slojem Uni-Glatt (Glatt GmbH, Binzen, Njemačka).

U okviru ovog istraživanja primijenjena je procesna tehnologija granuliranja *in-situ* tehnikom taljenja koja podrazumijeva istovremeno dodavanje vezivnog sredstva i tvari koju se nastoji okrupniti u procesni prostor. Temperaturna osjetila postavljena su na vrhu i na dnu konusa kako bi se mogao pratiti porast i pad temperature unutar procesnog prostora.

3.3. Metode ispitivanja

3.3.1. Diferencijalna pretražna kalorimetrija

Diferencijalna pretražna kalorimetrija (*Differential Scanning Calorimetry, DSC*) je najčešće korištena toplinska metoda određivanja temperatura i toplinskih tokova vezanih uz fazne prijelaze u tvarima. Mjerenja daju kvalitativne i kvantitativne podatke o fizikalnim i kemijskim procesima koji uključuju endotermne ili egzotermne efekte ili promjenu toplinskog kapaciteta. Provođenjem kalorimetrijskih mjerenja određuje se količina topline oslobođena reakcijom. Izvagani i referentni uzorak podvrgavaju se kontroliranom programu temperature te se mjeri diferencijalna toplina potrebna za održavanje uzorka i referentnog uzorka pri istoj temperaturi. Signal koji je proporcionalan razlici između dovoda topline ispitivanom i referentnom uzorku se registrira i stavlja u odnos prema temperaturi i vremenu. Metoda se primjenjuje za određivanje karakterističnih temperatura (taljenja, kristalizacije, staklastog prijelaza), entalpije, oksidacijske stabilnosti, specifičnih toplinskih kapaciteta itd. Koristi se za tekućine, praškaste tvari, plastike, gume, staklo, keramiku, kompozite i brojne druge materijale.⁹ Ovom se metodom odredio temperaturni profil polietilen glikola, odnosno dobivena je temperatura njegovog faznog prijelaza čvrsto - kapljevito i kapljevito - čvrsto.



Slika 3.2. Temperaturni profili polietilen glikola srednje molekulske mase 12000 Da.

3.3.2. Podjela kolektiva okrupnjenih jedinki po veličinskim razredima

Za podjelu kolektiva jedinki po odabranim veličinskim razredima korištena je analiza sitima u suhim uvjetima. Prosijavanje je provedeno pomoću žičanih i perforiranih sita uređajem za potresivanje (slika 3.3). Masa ostatka na situ vagana je nakon prosijavanja. Čestice koje su ostale na situ definirane su kao masa ostatka na situ odnosno čestice u promatranom veličinskom razredu dok su čestice manje od očice sita propale kroz isto sito te će biti prisutne u veličinskom razredu u području manjih veličina.



Slika 3.3. Fotografija uređaja za potresivanje sita AS 200 (Retsch GmbH, Haan, SR Njemačka).

3.3.3. Određivanje tecivosti čvrste tvari metodom nasipnog kuta

Određivanje tecivosti inicijalne praškaste tvari (laktoze monohidrata) i odabranog dobivenog kolektiva jedinki u svrhu karakterizacije ulaznog i izlaznog procesnog toka provodi se metodom nasipnog kuta, odnosno određivanjem kuta mirovanja. Tecivost prašaka izražava se sipkošću materijala kojeg karakterizira kut mirovanja. Prašci pokazuju svoja reološka svojstva prilikom istjecanja kroz otvore ili kanale. Brzina tečenja prašaka ovisi o svojstvu tvari, njezinoj gustoći, obliku i veličini čestica, veličini i dužini otvora kroz koji praškasti sustav istječe. Ukoliko su svi navedeni parametri konstantni, brzina ovisi o veličini čestica materijala. Procedura određivanja tecivosti je sljedeća: u lijevku (slika 3.4) se stavlja praškasti materijal tako da zauzme 2/3 volumena lijevka te istjecanjem praška kroz otvor lijevka na bazi aparature dolazi do formiranja stošca. Nastali stožac se fotografira i obradom fotografije u softverskom paketu *Klonk Image Measurement* određuje se vrijednost nasipnog kuta, odnosno kuta mirovanja.



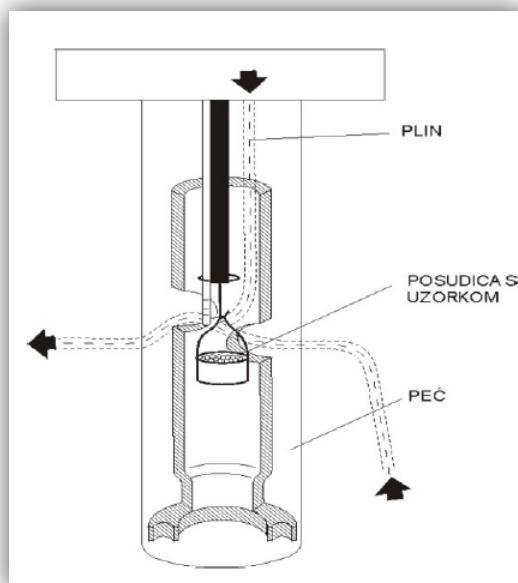
Slika 3.4. Fotografija lijevka za određivanje kuta mirovanja (Zavod za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo, FKIT).

3.3.4. Termogravimetrijska analiza

Termogravimetrijska analiza (TGA) je metoda koja mjeri količinu i brzinu promjene mase materijala u funkciji temperature ili vremena pri kontroliranoj atmosferi. Mjerenje se obično provodi u atmosferi kao što su $N_2/He/Ar/zrak$ ili O_2 . TGA analiza može se provoditi izotermnom ili neizotermnom metodom.

S TGA možemo odrediti i gubitak ili povećanje mase uslijed dekompozicije, oksidacije i dehidracije. Do gubitka mase može doći dekompozicijom uslijed pucanja kemijskih veza, isparavanjem (gubitak hlapljivih sastojaka uslijed povišenja temperature), pojavom redukcije (interakcija uzorka sa smanjenjem atmosfere) te desorpcije. Do povećanja mase dolazi prilikom oksidacije (interakcija uzorka s oksidirajućom atmosferom) i adsorpcije.

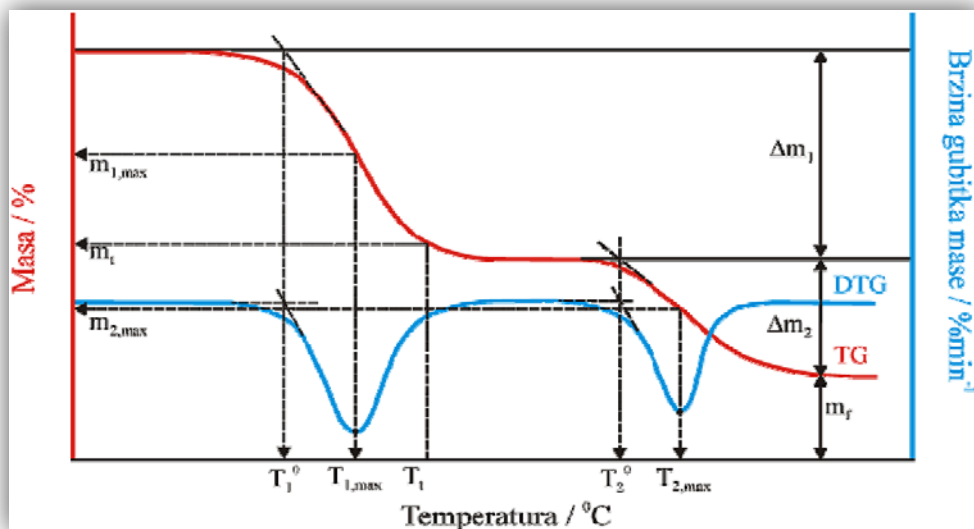
Uređaj koji prati promjenu mase naziva se termovaga koja na sebi ima posudicu na koju se stavi uzorak te on zatim ulazi u malu električnu peć koja sadrži termoelement koji mjeri točnu temperaturu (slika 3.5). Instrument treba imati visok stupanj preciznosti u mjerenjima kao što su težina, temperatura i vrijeme.



Slika 3.5. Shematski prikaz osnovnog dijela uređaja za termogravimetrijsku analizu.

Metode se dijele u dvije skupine: diferencijalne i integralne. Rezultat neizotermne termogravimetrijske analize je termogravimetrijska (TGA) krivulja (slika 3.6, crvena krivulja) koja predstavlja promjenu mase uzorka u ovisnosti o vremenu i temperaturi. Deriviranjem TGA krivulje dobije se diferencijalna termogravimetrijska (DTG) krivulja koja predstavlja brzinu promjene mase uzorka s temperaturom (slika 3.6, plava krivulja) ili vremenom. Termogravimetrijska krivulja pokazuje seriju manje ili više oštih gubitaka mase međusobno odijeljenih platoima konstantne mase. Oblik krivulje ovisi o uvjetima eksperimenta: brzini grijanja, obliku i masi uzorka te vrsti plina koji protječe kroz peć.

Pomoću termogravimetrijske analize možemo odrediti sastav materijala, predvidjeti termičku i oksidativnu stabilnost, sadržaj pojedinih komponenata u višekomponentnim mješavinama, predvidjeti životni vijek materijala, kinetiku dekompozicije, količinu vlage i hlapljivih sastojaka u materijalu te iz ne izgorenog ostatka odrediti udio anorganske tvari u materijalu.



Slika 3.6. Prikaz određivanja značajki TG i DTG krivulja.

3.4. Tijek provedbe istraživanja

3.4.1. Provedba testova šaržnog granuliranja

Testovi šaržnog granuliranja provedeni su u procesnoj jedinici granulatoru s fluidiziranim slojem. Cilj ove eksperimentalne studije u njenoj početnoj fazi jest pronalazak optimalnih procesnih uvjeta za granuliranje praškastog sustava azitromicin - laktoza monohidrat uz primjenu vezivnog sredstva, polietilen glikola.

U prvoj fazi eksperimentalne studije provedeni su testovi šaržnog granuliranja inicijalnog praška laktoze monohidrat u fluidiziranom sloju tehnikom *in-situ* taljenja polietilen glikola. Provedeno je više eksperimenata s različitim masenim udjelom i rasponom veličina čestica polietilen glikola, uz stalnu masu laktoze monohidrat od 250 g. Polietilen glikol je inicijalno zaprimljen u obliku pločica te je za potrebe provedbe eksperimenta usitnjen na željenu veličinu čestica (slika 3.7).



Slika 3.7. Usporedni prikaz inicijalnog (lijevo) i usitnjenog (desno) polietilen glikola.

Nakon potrebnih odvaga, laktoza monohidrat i polietilen glikol stavljeni su istovremeno u procesni prostor te je neophodno stohastičko okruženje potaknuto fluidizacijom omogućenom strujom komprimiranog zraka. Komprimirani zrak ima ulogu medija za grijanje i medija za hlađenje kako bi se omogućili potrebni fazni prijelaz polietilen glikola čvrsto-kapljevito i kapljevito - čvrsto. Ulazna temperatura zraka bila je 95°C kako bi unutar procesnog prostora bila osigurana temperatura od 69°C potrebna za fazni prijelaz čvrsto-kapljevito čitavog polietilen glikola (slika 3.2). Nakon 10 minuta započeto je snižavanje temperature do 36°C kako bi se osigurao fazni prijelaz polietilen glikola kapljevito – čvrsto (slika 3.2), odnosno kako bi nastala kapljevita premoštenja polietilen glikola očvrstnula. Uz sve navedeno, od velike je važnosti bilo često protresati filter na vrhu konusa kako bi gubitak materijala bio što manji. Kroz prva 3 provedena eksperimenta utvrđen je

maseni udio polietilen glikola u odnosu na masu laktoze monohidrat potreban za uspješno granuliranje. Korišteno je 250 g laktoze monohidrat te redom mase polietilen glikola veličina čestica u rasponu 90-200 μm , od 12,5 g, 18,75 g i 25 g, odnosno 5 %, 7,5 % i 10 % mase laktoze monohidrat. Svi ostali, ranije navedeni, uvjeti ostali su nepromijenjeni. Preostala 3 eksperimenta razlikuju se od prvotnih po korištenom rasponu veličina čestica polietilen glikola. Primijenjen je polietilen glikol raspona veličina čestica kako slijedi: < 90 μm , 200–400 μm , 400-600 μm , masenog udjela 10 % u odnosu na masu laktoze monohidrat. Preostali uvjeti su nepromijenjeni.

Dobiveni su kolektivi jedinki različitih karakteristika, a onaj najboljih odabran je za provedbu druge faze istraživanja, odnosno ugradnju djelatne tvari azitromicin dihidrata u granule. Ugradnja azitromicin dihidrata u matrice granula provedena je granuliranjem pri istim procesnim uvjetima kao i proces kojim je dobiven odabrani kolektiv jedinki najboljih karakteristika.

3.4.2. Podjela kolektiva okrupljenih jedinki na četiri veličinska razreda

Dobiveni kolektiv jedinki je sitima različitih veličina očica podijeljen na frakcije u 4 veličinska razreda definiranih raspona veličina čestica: 63-90 μm , 180-250 μm , 355-500 μm , > 710 μm . Sita se slažu od najmanje veličine očica prema najvećoj, krenuvši odozdo. Tako posložena sita stavljaju se na tresilicu (slika 3.3.). Na sito koje se nalazi na vrhu isipa se odabrani kolektiv jedinki i postupak tresenja se odvija 10 minuta uz prethodno namještenu amplitudu tresenja (6). Dobivene frakcije definiranog veličinskog razreda potom se izvažu, a najviše ih se očekuje u rasponu veličina čestica 200-500 μm jer su iste najpogodnije za nadolazeći proces tabletiranja.

3.4.3. Određivanje tecivosti čvrste tvari metodom nasipnog kuta

Određivanje tecivosti inicijalne praškaste tvari (laktoza monohidrat) i odabranih kolektiva jedinki u svrhu karakterizacije ulaznog i izlaznog procesnog toka materijala provodi se metodom nasipnog kuta, odnosno određivanjem kuta mirovanja. Metoda se provodi na način da se čvrsta tvar stavi u lijevak do 2/3 volumena čije smo dno zatvorili prstom. Pomicanjem prsta s dna lijevka dolazi to tečenja tvari kroz lijevak i formiranja stošca na bazi aparature. Formirani stožac se fotografira, a vrijednosti kutova mirovanja naknadno su određene obradom fotografija u softverskom paketu *Klonk Image Measurement*, stavljanjem u omjer visine stošca i polumjera njegove baze.

3.4.4. Određivanje sadržaja veziva

Uzorci granula veličinskih razreda 63-90 μm , 180-250 μm , 355-500 μm u masi od ~ 10 mg ispitani su termogravimetrijskom analizom na mjernoj jedinici Q500 (slika 3.8). Mjerenje je provedeno pri brzini zagrijavanja od 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$ u temperaturnom području od 25 $^{\circ}\text{C}$ do 600 $^{\circ}\text{C}$. Uzorci granula različitih veličina zagrijavani su u otvorenom platinskom lončiću u inertnoj atmosferi dušika uz protok 60 ml min^{-1} .



Slika 3.8. Fotografija uređaja za termogravimetrijsku analizu Q500 (TA Instruments, New Castle, SAD).

4. REZULTATI I RASPRAVA

Ovim istraživanjem pripremljena je mješavina za tabletiranje granuliranjem u fluidiziranom sloju *in-situ* tehnikom taljenja. Rezultati i rasprava podijeljeni su u tri kategorije:

1. Utvrđivanje optimalnih uvjeta provedbe procesa granuliranja primjenom veziva različitih masenih udjela i veličina čestica,
2. Ugradnja djelatne tvari u matrice granula,
3. Karakterizacija izlaznog procesnog toka primjenom različitih metoda sa sagledavanjem raspodjele sadržaja veziva među granulama različitih veličinskih razreda.

Prije same provedbe prvog dijela eksperimentalne studije, vezivno sredstvo polietilen glikol podvrgnuto je toplinskoj analizi, diferencijalnoj pretražnoj kalorimetriji kako bismo dobili temperaturne profile i uvid u temperature karakterističnih faznih prijelaza čvrsto - kapljevito i kapljevito - čvrsto. Navedeni fazni prijelazi vezivnog sredstva neophodni su za odabir pogodnih procesnih uvjeta, odnosno optimalne temperature unutar procesnog prostora kako bi se ostvarilo uspješno granuliranje. Temeljem temperaturnog profila za vezivno sredstvo polietilen glikol 12 000 (slika 3.2) dobivena je točna vrijednost temperature faznog prijelaza čvrsto-kapljevito u iznosu od 68,95 °C što ukazuje da se unutar procesnog prostora mora osigurati temperatura viša od navedene kako bi svo vezivno sredstvo prešlo u formu kapljevine. Time, osigurava se nastajanje nužnih kapljevutih premoštenja veziva među jedinkama i posljedično vezivanje manjih jedinki u veću, okrupnjenu jedinku odnosno u matricu granule. Temperatura faznog prijelaza kapljevito-čvrsto također je značajna za provedbu uspješnog granuliranja taljenjem. Tom temperaturom povratnog faznog prijelaza očvršćuju kapljevita premoštenja veziva među jedinkama tvoreći postojanu granulu. Temperatura faznog prijelaza kapljevito-čvrsto za vezivo polietilen glikol srednje molekulske mase 12 000 Da iznosi 36,58 °C (slika 3.2) te se ista morala osigurati hlađenjem unutar procesnog prostora kako bi se i dobio postojani granulati.

U sklopu prve faze ove eksperimentalne studije jedinice praška laktoze monohidrat nastoje se okrupniti primjenom procesne tehnologije granuliranja u fluidiziranom sloju tehnikom *in-situ* taljenja, uz pronalazak optimalnih procesnih uvjeta potrebnih za naknadnu ugradnju djelatne tvari, azitromicina u dobivene kolektive jedinki. Motrena te mijenjana makroskopska svojstva svojim će sinergijskim djelovanjem upravljati kompleksnim događajima na mikrorazini procesa na željeni način te time potaknuti željeni razvoj pojedinih mehanizama u samom procesu granuliranja. Takav slijed događaja na mikro- i mezorazini

fenomena dovodi do željenog odziva na makrorazini procesa, odnosno do uspješnog granuliranja.

4.1. Utvrđivanje optimalnih uvjeta provedbe procesa granuliranja taljenjem

Niz testova šaržnog granuliranja proveden je u procesnoj jedinici pogodnoj za granuliranje praškastog sustava azitromicin dihidrat – laktoza monohidrat, granulatoru s fluidiziranim slojem, primjenom tehnike *in-situ* taljenja. Slijedom testova šaržnog granuliranja te vizualnim praćenjem dobivenih kolektiva jedinki doneseni su zaključci o eventualnim promjenama procesnih uvjeta uslijed pojave problema prevelike disperznosti sustava, lijepljenja praškaste tvari te začepljenja pora filtra.

Prvotno je bilo potrebno pronaći optimalni maseni udio vezivnog sredstva u odnosu na masu pomoćne tvari te odrediti odgovarajući raspon veličina čestica vezivnog sredstva. Vezivno sredstvo inicijalnog čvrstog oblika pločica bilo je potrebno prethodno usitniti na željen raspon veličina čestica kako bi se pospješilo njegovo taljenje unutar procesne jedinice.

Kroz prva 3 provedena eksperimenta utvrđivan je potreban maseni udio polietilen glikola (dostupno u poglavlju 3.4.1.) u odnosu na masu laktoze monohidrat. Eksperimenti u kojima je korišten polietilen glikol raspona veličina čestica 90-200 μm rezultirali su kolektivom jedinki koji je sadržavao više inicijalnog, neokrupnjenog nego okrupnjenog materijala. Isto tako, tecivost dobivenog kolektiva jedinki nije bila zadovoljavajuća. No, ono što se pokazalo zadovoljavajućim jest udio polietilen glikola koji iznosi 10% mase laktoze monohidrat. Stoga se s tim podatkom krenulo u daljnje eksperimente uz nužnu promjenu nekih drugih uvjeta na makrorazini.

U preostala 3 eksperimenta korišten je polietilen glikol različitih veličinskih intervala (dostupno u poglavlju 3.4.1). Najbolji granulati dobiveni su s polietilen glikolom veličine čestica $< 90 \mu\text{m}$. Dobiveni kolektiv jedinki pokazuje odličnu tecivost, izrazito malo inicijalnog, neokrupnjenog materijala te sadrži sitnije granule uske raspodjele veličina čestica. Razlog tomu leži u maloj veličini čestica polietilen glikola koje taljenjem daju sitnije kapljice veziva koje pogoduju boljoj mehanističkoj slici fenomena te stvaranju kvalitetnijih kapljeviti premoštenja. Preostala dva raspona veličina čestica, očekivano, rezultirali su širokom raspodjelom veličina čestica, kolektiv jedinki je sadržavao granule većih veličina, kao i puno manjih veličina. Također, prilikom provedbe eksperimenata uočeni su problemi lijepljenja praškastog sustava za stijenke procesnog prostora ali i začepljenja pora filtra. Lijepljenje praškastog sustava i začepljenje pora filtra je iznimno izraženo u testovima gdje su korištene velike veličine čestica vezivnog sredstva i velike brzine protoka zraka koje su bile potrebne za

podizanje takvih velikih čestica s dna konusa. Uzevši u obzir sve navedeno dalo se zaključiti da je najbolji rezultat granuliranja praškastog sustava laktoza monohidrat postignut primjenom polietilen glikola veličina čestica < 90 mikrona masenog udjela 10 % mase laktoze monohidrat. Slijedom testova šaržnog granuliranja te vizualnim praćenjem dobivenih kolektiva jedinki doneseni su zaključci o eventualnim promjenama procesnih uvjeta uslijed pojave problema prevelike disperznosti sustava, lijepljenja praškaste tvari te začepjenja pora filtra.

Motrenje promjene promatranog svojstva dobivenog kolektiva jedinki ukazuje na dinamiku partikulativnog sustava u procesu fizikalne pretvorbe tvari. Temeljem dobivenih kolektiva jedinki nizom testova granuliranja definirani su pogodni uvjeti provedbe procesa te su odabrani oni koji pokazuju najpogodnije karakteristike za ugradnju same djelatne tvari.

4.2. Ugradnja djelatne tvari u matrice granula

Usljedila je druga faza eksperimentalnog istraživanja, ugrađivanje djelatne tvari azitromicina u odabrani najbolji kolektiv jedinki procesom granuliranja pri istim procesnim uvjetima kao i za odabrani najbolji kolektiv jedinki. U masu laktoze monohidrat nastojalo se granuliranjem ugraditi 10 % djelatne tvari azitromicina neovisno o veličini granula. Dobiveni kolektiv okrupljenih jedinki imao je izvrsnu tecivost i usku raspodjelu veličina čestica. Eksperiment je proveden dva puta radi provjere ponovljivosti metode.

4.3. Karakterizacija izlaznog procesnog toka

4.3.1. Sagledavanje pomaka raspodjele u područje većih veličina

Iz Tablice 4.1. vidljivo je kako je granuliranjem sustava laktoza monohidrat – azitromicin dihidrat, uz primijenjeno pogodno vezivno sredstvo polietilen glikol, ostvaren željeni pomak u područje većih veličina čvrstih čestica. Inicijalna, praškasta laktoza monohidrat sadrži sve čestice manje od $180 \mu\text{m}$ kako je dokazano analizom sitima u mokrim uvjetima uz prisutnost etanola kao kontinuirane faze. Mase čvrstih čestica pripadajućih veličinskih razreda (tablica 4.1) u kolektivima prvog i ponovljenog granulata jasno ukazuje na pomak raspodjele u područje većih veličina čestica odnosno na uspješno proveden postupak okrupnjavanja čvrstoga granuliranjem u fluidiziranom sloju tehnikom *in-situ* taljenja.

Tablica 4.1. Zastupljenost jedinki u odabranim veličinskim razredima.

VELIČINSKI RAZRED (μm)	MASA ČVRSTIH ČESTICA U VELIČINSKOM RAZREDU (g)		
	INICIJALNI PRAŠAK LM	GRANULAT LM + AZT, 1	GRANULAT LM + AZT, P
63 - 90	/	52,8	46,0
180 – 250	0,0	126,9	130,0
355 – 500	0,0	0,6	1,2
> 710	0,0	0,1	0,2

4.3.2. Određivanje tecivosti ulaznog i izlaznog procesnog toka

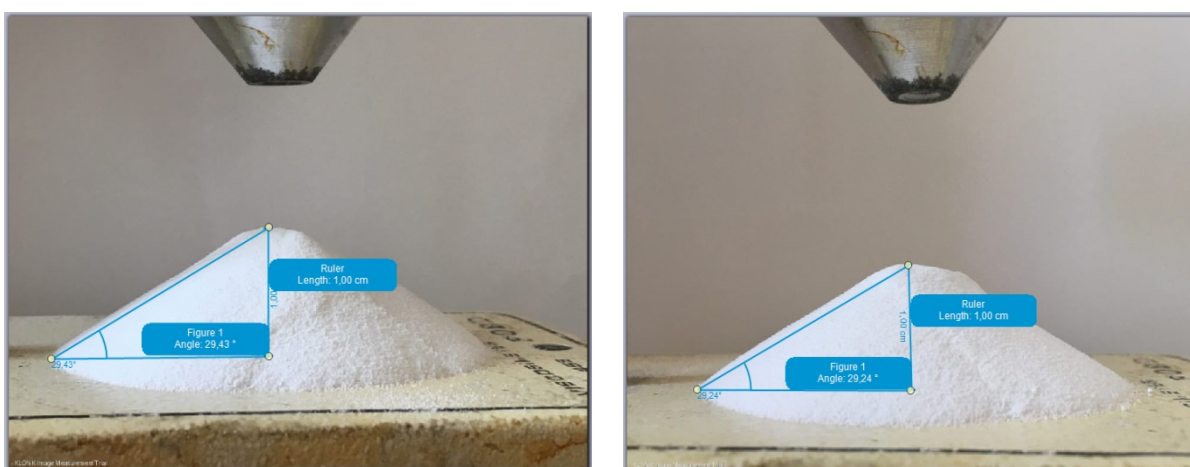
Karakterizacija ulaznog i izlaznog procesnog toka dodatno je podrazumijevala određivanje tecivosti čvrste tvari metodom nasipnog kuta, odnosno mjerenja kuta mirovanja. Određena je tecivost oba kolektiva jedinki s ugrađenim azitromicinom te inicijalnog praška laktoze monohidrat. Metoda se provodi na način da se praškasta tvar ili granulat pusti kroz lijevak za određivanje kuta mirovanja pri čemu dolazi do formiranja stošca na bazi aparature. Prašak laktoze monohidrat teško je prošao kroz lijevak i iz njega je padao u intervalima što ukazuje na izrazito lošu tecivost ovog praška. Kolektiv jedinki s ugrađenim azitromicinom lako je prošao kroz lijevak i ukazao na dobru dobivenu tecivost. Formirani stošci su fotografirani i kut mirovanja je određen obradom fotografije u softverskom paketu *Klonk Image Measurement*. Fotografije su obrađene povlačenjem triju linija koje čine trokut, odnosno u omjer su stavljeni visina stošca i polumjer baze stošca, što rezultira vrijednostima kutova mirovanja. Pripadajuća tecivost tvari prema dobivenim vrijednostima kutova mirovanja određena je temeljem tabličnih vrijednosti prikazanih Tablicom 4.2.

Tablica 4.2. Kutovi mirovanja i pripadajuće tecivosti.*

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

*The United States Pharmacopeia (USP)

Za prvi eksperiment ugradnje azitromicin dihidrata dobivena je vrijednost kuta mirovanja $29,43^\circ$, a za ponovljeni eksperiment $29,24^\circ$. Dobivene vrijednosti kutova mirovanja su vrlo slične što upućuje na dobru ponovljivost procesa sa stajališta tecivosti čvrstoga. Dodatno, kutovi mirovanja jasno ukazuju na izvrsnu tecivost oba kolektiva (tablica 4.2.). Uzevši u obzir činjenicu da je inicijalna laktoza monohidrat praškasti sustav loše tecivosti (prijašnjim istraživanjima detektiran kut mirovanja u iznosu od $46,87^\circ$), očito je da su granuliranjem taljenjem učinjeni pozitivni pomaci od loše tecivosti partikulskog sustava do izvrsne što iznimno pogoduje lakšem, uspješnijem i kvalitetnijem radu na procesnoj jedinici tabletiranja.



Slike 4.1. i 4.2. Fotografije formiranih stožaca za kolektive okrupnjenih jedinki G_LM+AZT_1 i G_LM+AZT_P; primjena *KLONK Image Measurement* softverskog paketa u određivanju kuta mirovanja.

4.3.3. Raspodjela sadržaja veziva

Sadržaj veziva (*binder content*) te raspodjela sadržaja veziva (*binder content distribution*), kao što se pojašnjava u poglavlju 2.5, značajno utječe na mehanističku sliku fenomena granuliranja, a time na svojstva izlaznog procesnog toka (granula). Također, raspodjela sadržaja veziva u granulama važno je sa stajališta postizanja ciljanog sadržaja veziva u svim matricama tableta koje slijede procesni korak granuliranja. Raspodjela sadržaja veziva, rečeno je, ima velik značaj u modeliranju procesa granuliranja pristupom populacijske bilance. Iz navedenih saznanja^{1,8,10} proizlazi motivacija da se u ovom istraživanju nakon ugradnje djelatne tvari u matrice granula dodatno odredi sadržaj veziva u granulama različitih

veličina te za ovu alternativnu metodu granuliranja *in-situ* taljenjem ispita i sagleda raspodjela sadržaja veziva.

Danas, u određivanju sadržaja veziva u granulama koriste se različite metode. Koriste se: masena i UV spektrometrija¹¹ te termogravimetrijska analiza (TGA).^{9,10} U ovom radu za određivanje sadržaja veziva u granulama različitih veličina korištena je termogravimetrijska analiza. Uzorci granula veličinskih razreda 63-90 μm , 180-250 μm , 355-500 μm u masi od ~ 10 mg ispitani su u temperaturnom području od 25 °C do 600 °C koje se već pokazalo pogodnim u određivanju sadržaja u granulama koje su također sadržavale polietilen glikol kao vezivnu tvar.¹⁰

Na slikama 4.3.-4.5 te 4.6-4.8 prikazani su temperaturni profili odnosno termogravimetrijske i diferencijalne termogravimetrijske (TG/DTG) krivulje čistih uzoraka polietilen glikola 12000, azitromicin dihidrata i laktoze monohidrata te njihovih tro-komponentnih mješavina odnosno matrica granula različitih veličinskih razreda. Takvi profili odnosno TG/DTG krivulje smatraju se snažnim alatom u određivanju toplinskih karakteristika tvari. Rezultati termogravimetrijske analize mogu jasno ukazati na termičku stabilnost mješavina, na temperaturno područje termičke degradacije polimera, ali i na kompatibilnost tvari te jakost interakcija u njihovoj mješavini. U ovom istraživanju, prikazuju se usporedno TG/DTG krivulje čistih komponenata te njihovih tro-komponentnih mješavina odnosno matrica kako bi se detektirao sadržaj jedne komponente, polietilen glikola u svim mješavinama.

Na slici 4.3 prikazuju se TG/DTG krivulje čistog polietilen glikola. Vidljivo je da se PEG 12000 raspada u temperaturnom području 348-422 °C, te se na 600 °C pronalazi zaostala masa u iznosu od svega 0,13 mas. % koja se pripisuje i vezuje se za udio prisutnih anorganskih nečistoća. Vidljivo je također iz diferencijalne termogravimetrijske krivulje kako se maksimalna brzina razgradnje ostvaruje pri temperaturi 407,46 °C. Takva slika jest karakterističan i prepoznatljivi termogravimetrijski otisak čistog polietilen glikola 12000. Upravo temeljem takvog identifikacijskog profila određeni su sadržaji veziva u tro-komponentnim matricama.

Slike 4.4 i 4.5 jasno ukazuju na temperaturna područja degradacije azitromicin dihidrata i laktoze monohidrata, zatim na pripadajuće temperature maksimalnih brzina razgradnji (301,54 i 258,11 °C), na povećani anorganski ostatak pri temperaturi 600 °C te na temperaturne profile u nižem temperaturnom području koji se pripisuju dihidratu odnosno hidratu.

Usporedbom profila tro-komponentnih matrica s termogravimetrijskim otiskom čistog polietilen glikola 12000 jasno se uočava karakteristično područje odnosno pik svojstven i prepoznatljiv vezivnoj tvari. Spregom termogravimetrijske i diferencijalne termogravimetrijske krivulje tro-komponentnih matrica u temperaturnom području karakterističnom za PEG određuju se maseni sadržaji. Tablicom 4.3 te slikom 4.9 prikazuju se maseni sadržaji veziva u granulama veličinskih razreda 63-90 μm , 180-250 μm , 355-500 μm .

Jednak sadržaj veziva u svim granulama neovisno o njihovoj veličini (za sve veličinske razrede) ukazivao bi na idealnu i jednoliku raspodjelu veziva (*uniform binder distribution*), odnosno na visoku ujednačenost sadržaja vezivne tvari po veličinskim razredima. No, ovdje postoji i primjetna je neujednačenost sadržaja vezivne tvari po veličinskim intervalima. Takva raspodjela sadržaja veziva primjećuje se i čak je izraženija i u drugim istraživanjima fenomena granuliranja.⁹⁻¹¹

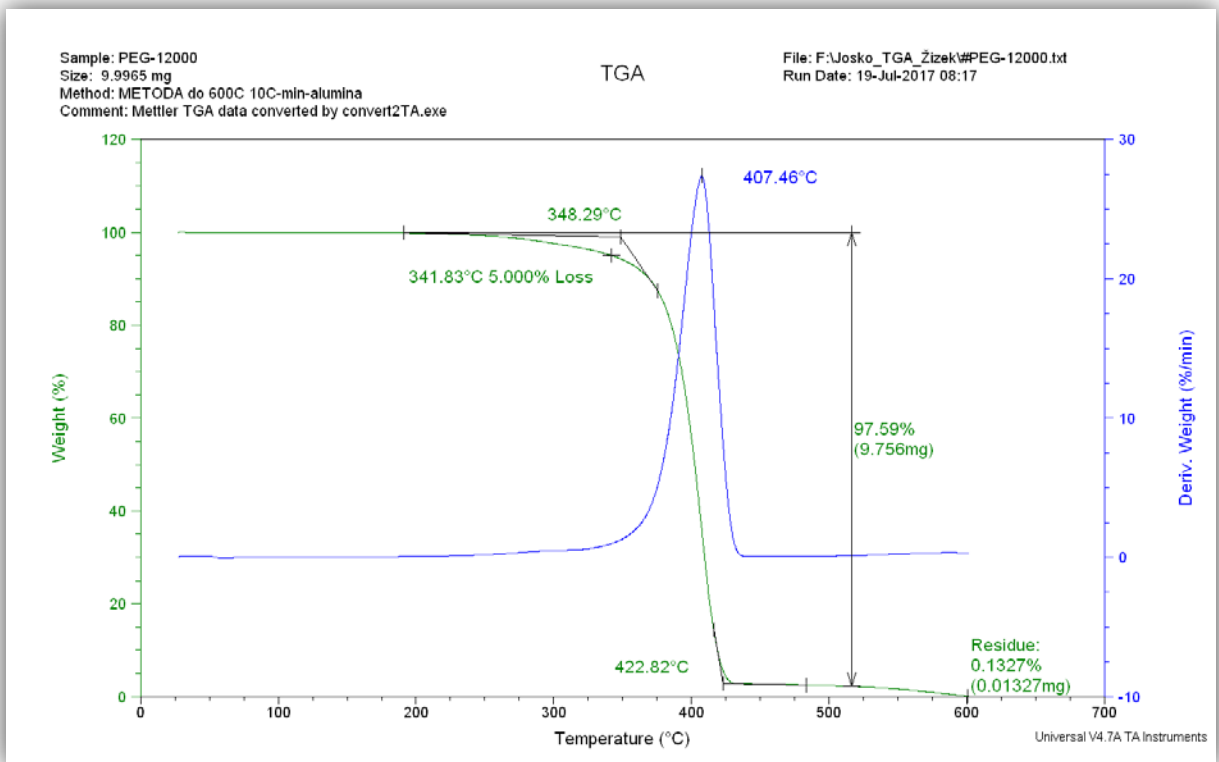
Idealna raspodjela sadržaja veziva u granulama dodatno bi podrazumijevala da je maseni sadržaj veziva u svakom veličinskom razredu identičan onome s kojim se i krenulo u pripremu granula i koji se pokazao pogodnim za dobro okrupnjivanje ovakvog sustava čvrstog u stohastičkom okruženju fluidiziranog sloja. Podsjećamo, u pripremi granula izvorne tečnosti te pogodne veličine korišteno je 0,0909 mas. % veziva u odnosu na ukupnu masu čvrstoga. Idealna ugradnja veziva u matrice granula podrazumijevala bi da svaka granula, neovisno o njihovoj veličini, ima sadržaj veziva identičan onome kao u cjelokupnoj masi čvrstoga (*bulk content*). Iz navedenog, pojašnjava se ciljani sadržaj veziva (*targeted binder content*) u iznosu od 0,0909 mas. % kojem smo težili.

Dobiveni rezultati dodatno su interpretirani pogodnim statističkim parametrima: standardnom devijacijom s centrom tendencije na ciljanoj vrijednosti sadržaja veziva (σ) prema izrazu (1) i standardnom devijacijom s centrom tendencije na srednjoj vrijednosti sadržaja veziva (s) prema izrazu (2).

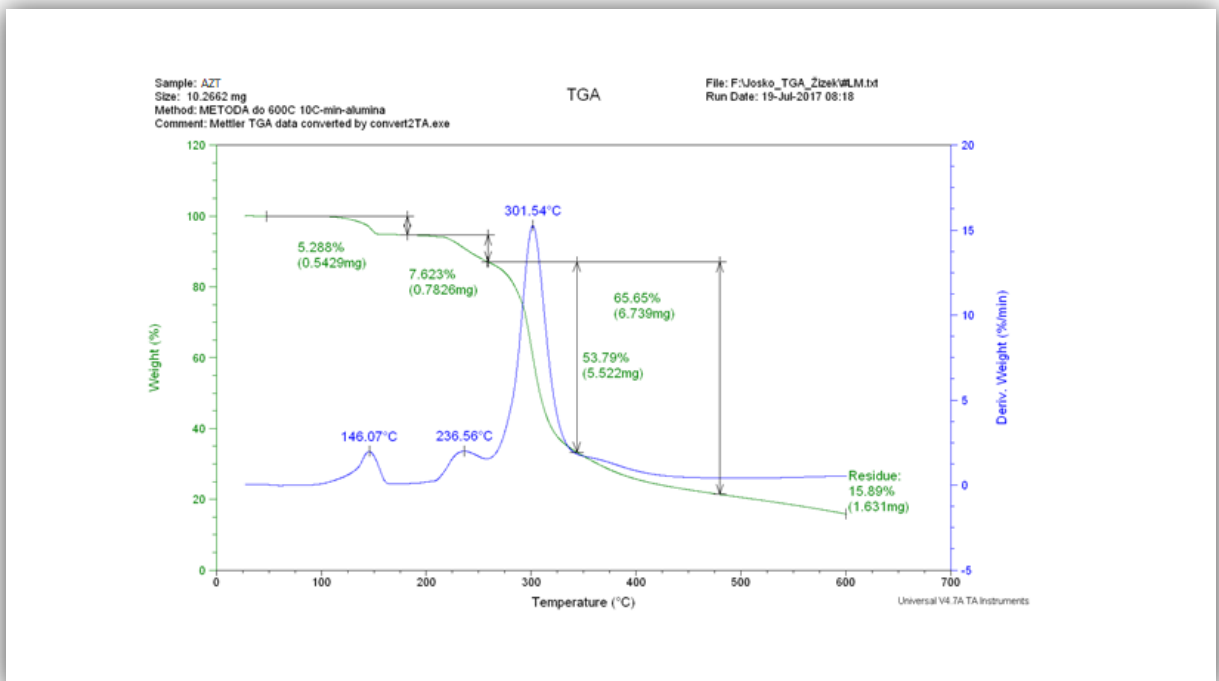
$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i - \mu)^2} \quad (1)$$

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

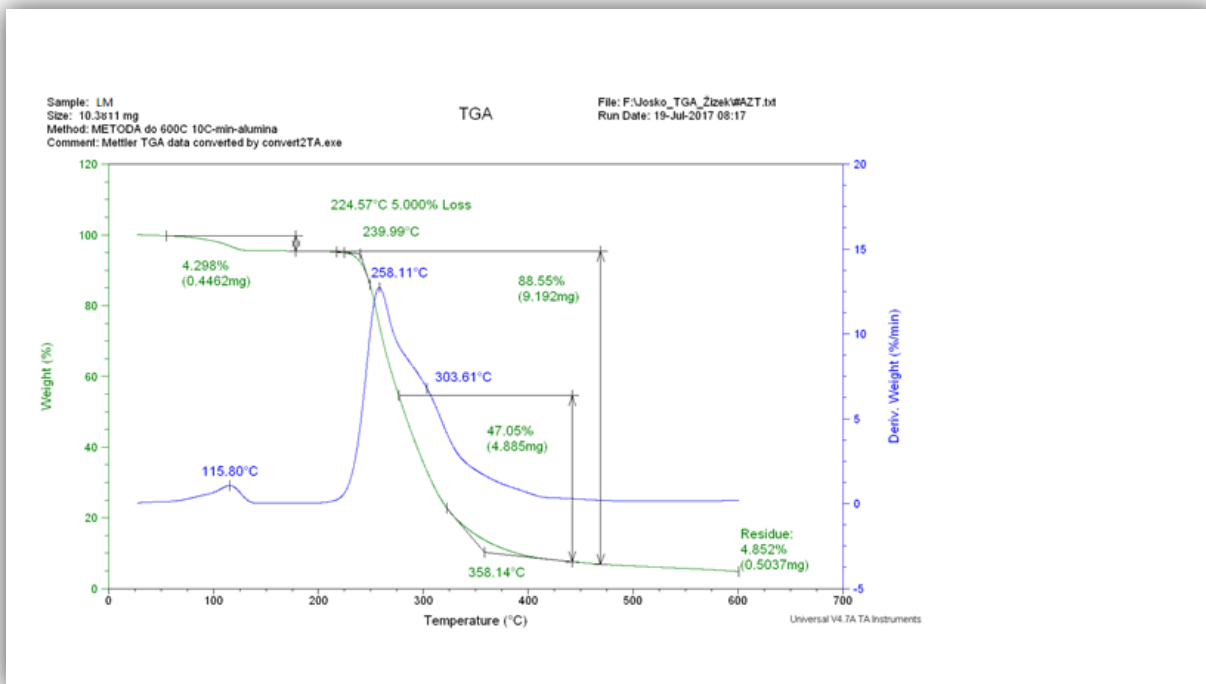
Izračunati statistički parametri za raspodjelu sadržaja veziva po veličinskim razredima za dobiven granulat prikazani su tablicom 4.4.



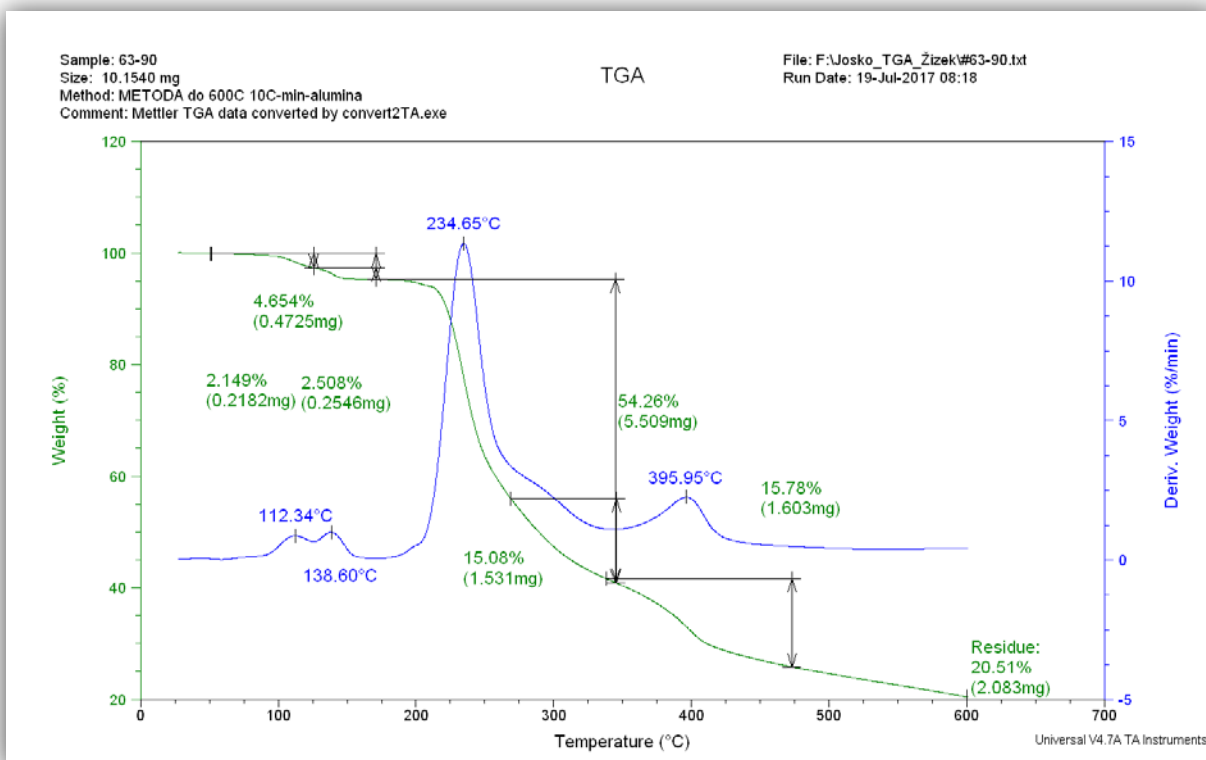
Slika 4.3. Prikaz TG/DTG krivulja za vezivo PEG 12000; uzorak čiste komponente.



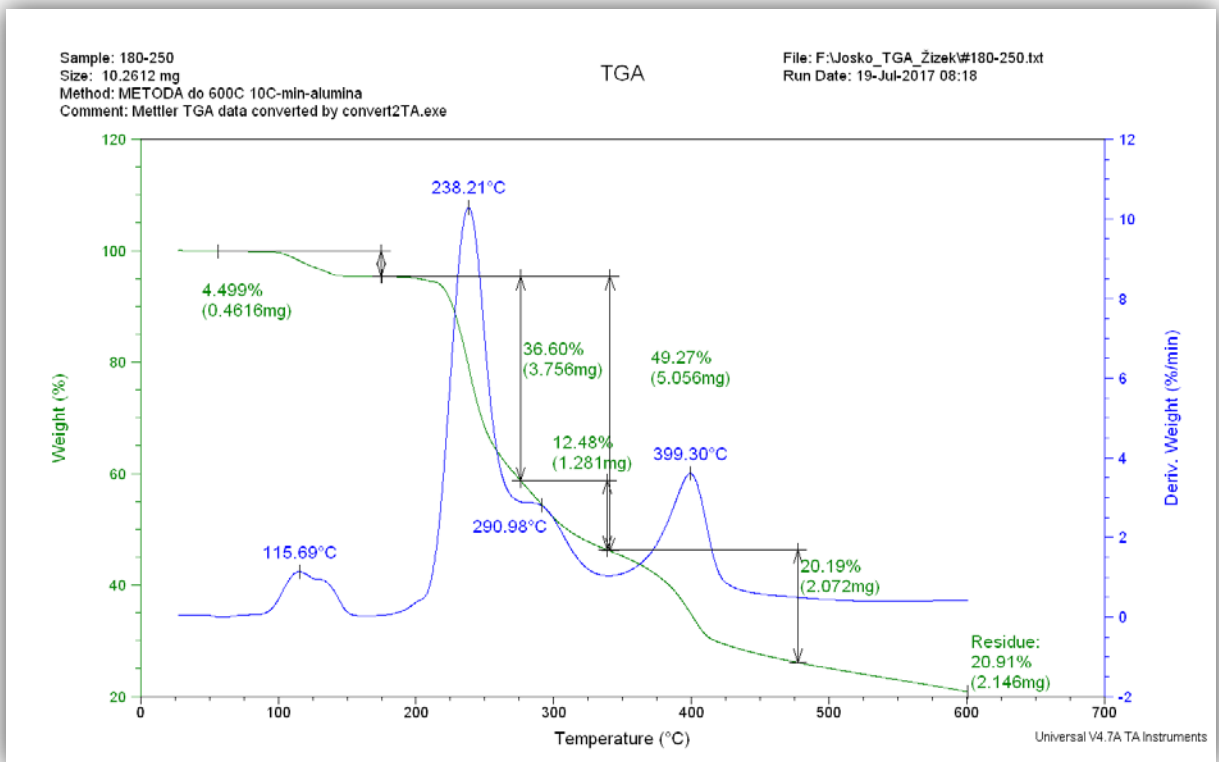
Slika 4.4. Prikaz TG/DTG krivulja za azitromicin dihidrat (AZT); uzorak čiste komponente.



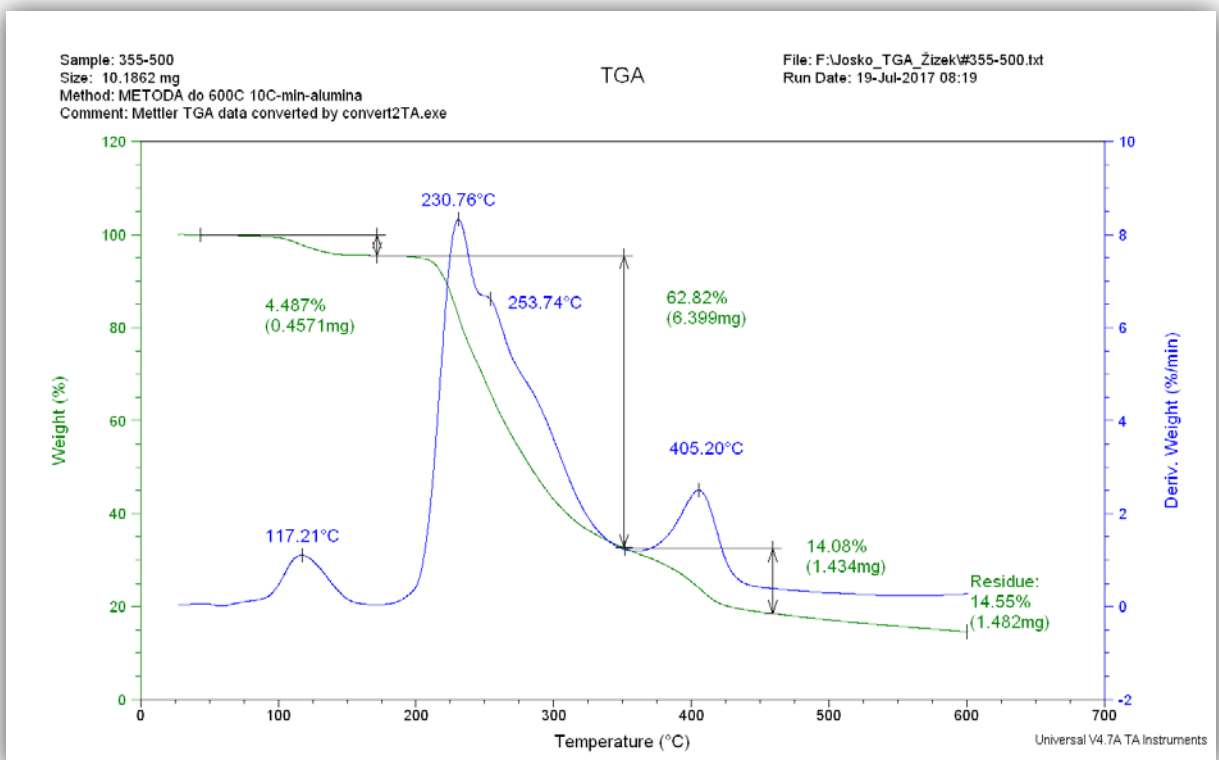
Slika 4.5. Prikaz TG/DTG krivulja za laktozu monohidrat (LM); uzorak čiste komponente.



Slika 4.6. Prikaz TG/DTG krivulja za uzorak granula veličinskog razreda 63-90 μm; uzorak tro-komponentne mješavine odnosno matrice.



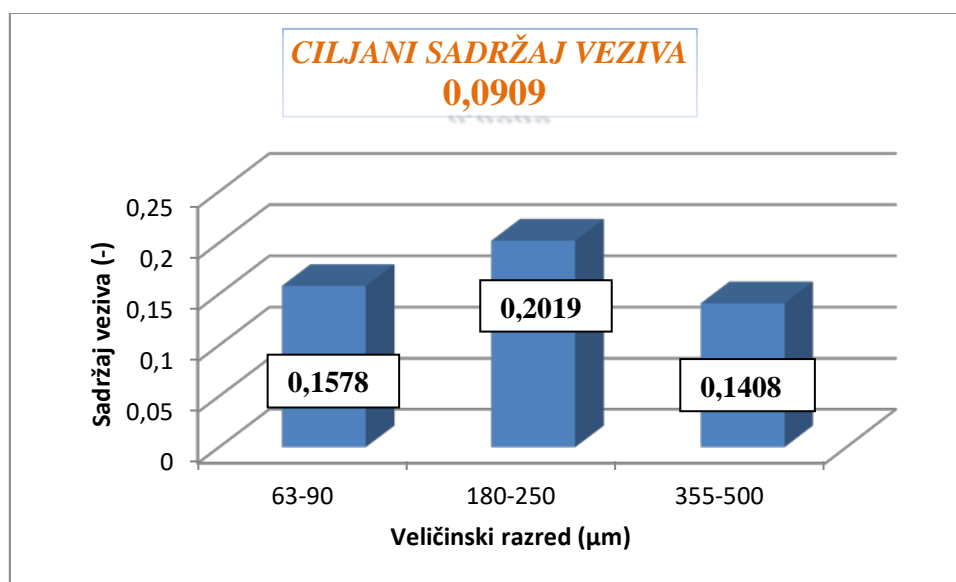
Slika 4.7. Prikaz TG/DTG krivulja za uzorak granula veličinskog razreda 180-250 μm ; uzorak tro-komponentne mješavine odnosno matrice.



Slika 4.8. Prikaz TG/DTG krivulja za uzorak granula veličinskog razreda 355-500 μm ; uzorak tro-komponentne mješavine odnosno matrice.

Tablica 4.3. Sadržaj veziva u granulama različitih veličina.

VELIČINSKI RAZRED (μm)	SADRŽAJ VEZIVA (-)
63-90	0,1578
180-250	0,2019
355-500	0,1408



Slika 4.9. Grafički prikaz raspodjele sadržaja veziva po veličinskim razredima za uzorak G_LM+AZT.

Tablica 4.4. Izračunati statistički parametri za raspodjelu sadržaja veziva po veličinskim razredima.

STATISTIČKI PARAMETAR	σ (-)	s (-)
G_LM+AZT	0,0802	0,0315

Dosadašnja istraživanja granuliranja taljenjem u stohastičkom okruženju smičnog granulatora⁹ te studije mokrog granuliranja u okruženjima fluidiziranog sloja te prevrtanja^{10,11} ukazuju na trend da se u granulama većih veličina pokazuje i očekuje veći sadržaj veziva. No, ovi rezultati ukazuju na suprotno. U veličinskom razredu u području najvećih veličina 355-500 μm pronalazi se najmanji maseni sadržaj veziva u iznosu od 0,1408, a najveći u veličinskom razredu srednjih veličina 180-250 μm . Razlog takve neujednačene raspodjele sadržaja veziva koja primjetno i nemalo odstupa od ciljanog sadržaja veziva moguće je tražiti u neosiguravanju dobre izmiješanosti sustava na razini čitavog procesnog prostora. Očekuje da bi bolja izmiješanost sustava osigurala jednoliku raspodjelu sadržaja veziva odnosno

visoku ujednačenost masenog sadržaja veziva po promatranim veličinskim razredima.^{5,6,9-11} Dodatna istraživanja ovog granuliranja te određivanja sadržaja veziva u granulama drugom alternativnom metodom spektrometrije omogućila bi dodatan, bolji uvid u promatrano svojstvo sustava na mezorazini procesa. Očekuje se da bi naredni testovi granuliranja u uvjetima boljeg miješanja i sustava čvrstog ujednačenijeg po veličini čestica rezultirala dodatnim pojašnjenjem i razumijevanjem raspodjele sadržaja veziva u granuliranju *in-situ* taljenjem veziva.

5. ZAKLJUČAK

Ovim istraživanjem sagledano je okrupnjavanje sustava laktoza monohidrata – azitromicin dihidrat granuliranjem u fluidiziranom sloju primjenom *in-situ* tehnike taljenja. Fizičkom pretvorbom praškastog sustava, azitromicin dihidrat – laktoza monohidrat u kolektiv okrupnjenih jedinki pripravljena je formulacija pogodnije tečnosti i znatno veće kompresivnosti. Posljedično, time se očekuje da će i matrice tablete biti boljih primjenskih svojstava (veće tvrdoće, manje varijabilnosti sadržaja djelatne tvari te kontroliranog profila otpuštanja djelatne tvari). U sadržanoj pretvorbi tvari korišten je polietilen glikol (PEG) 12000 Da kao vezivo.

Pronađeni su optimalni uvjeti provedbe procesa koji rezultiraju nastajanjem postojećih, okrupnjenih granula laktoze monohidrata za *in-situ* tehniku taljenja. Pri odabranim procesnim uvjetima provedeni su eksperimenti kojima je ugrađena djelatna tvar (azitromicin dihidrat) u masu granula, čiji je udjel u ukupnoj masi iznosio 10 %.

Okrupnjavanjem sustava laktoza monohidrat – azitromicin dihidrat pripremljeni su kolektivi većih veličina čestica, što je rezultiralo poboljšanjem tečnosti za oba granulata.

Termogravimetrijskom analizom određeni su maseni sadržaji veziva u granulama različitih veličina. Dobiveni rezultati ukazuju na nejednoliku raspodjelu sadržaja veziva u granulama veličinskih razreda 63-90 μm , 180-250 μm i 355-500 μm . Temeljem statističkih pokazatelja zaključuje se da sadržaj veziva u svim veličinskim razredima primjetno odstupa od ciljanog sadržaja veziva. Dodatni testovi granuliranja te određivanja sadržaja veziva u granulama drugom alternativnom metodom omogućila bi dodatan uvid u raspodjelu sadržaja veziva te moguće je ponudila razloge uspostave neujednačenog sadržaja veziva među granulama.

6. LITERATURA

1. M.D. Tousey, The granulation process 101, Basic technologies for tablet making, Pharm. Techn. (2002) 8-13
2. I. Aleksić, J. Đuriš, S. Cvijić, S. Ibrić, J. Parojčić, Granulacija topljenjem – alternativni postupak u izradi čvrstih farmaceutskih oblika, Arh. farm. (2015) 159 – 177
3. D.M. Newitt, J.M. Conway-Jones, A contribution to the theory and practice of granulation, Trans. I. Chem. Eng. 36 (1958) 422-441
4. C.E. Capes, P.V. Danckwerts, Granule formation by the agglomeration of damp powders: Part I. The mechanism of granule growth, Trans. I. Chem. Eng. 43 (1965) 116-124
5. K. Žižek, 2010. Komparativna istraživanja granulacijskog procesa, Doktorska disertacija, Zagreb, Republika Hrvatska.
6. S.M. Iveson, J.D. Litster, K. Hapgood, B.J. Ennis, Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation process: a review, Powder Technol. 117 (2001) 3-39
7. Mrežna stranica: <http://www.dfepharma.com/en/knowledge-base/oral-solid-dose/wet-granulation.aspx> (pristup 6. srpnja 2018.) – preuzimanje tehničkog dokumenta str. 1 – 5
8. K. Žižek, M. Hraste, Z. Gomzi, High shear granulation of dolomite – II: Effect of amount of binder liquid on process kinetics, Chem. Eng. Res. Des. 92 (2014) 1091-1106
9. W. Tu, S. Hsiau, A. Ingram, J. Seville, The effect of powder size on induction behaviour and binder distribution during high shear melt agglomeration of calcium carbonate, Powder Technol. 184 (2008) 298-312
10. R. Ramachandran, J.M.H. Poon, C.F.W. Sanders, T. Glaser, C.D. Immanuel, F.J. Doyle III, J.D. Litster, F. Stepanek, F. Wang, I.T. Cameron, Experimental studies on distributions of granule size, binder content and porosity in batch drum granulation: Inferences on process modelling requirements and process sensitivities, Powder Technol. 188 (2008) 89-101
11. J.D. Osborne, R.P.J. Sochon, J.J. Cartwright, D.G. Doughty, M.J. Hounslow, A.D. Salman, Binder addition methods and binder distribution in high shear and fluidised bed granulation, Chem. Eng. Res. Des. 89 (2011) 553-559

7. SIMBOLI

- N - broj uzoraka odnosno broj promatranih veličinskih razreda (no.)
- s - standardna devijacija s centrom tendencije na aritmetičkoj srednjoj vrijednosti sadržaja (-)
- \bar{x} - aritmetička srednja vrijednost sadržaja veziva (-)
- x_i - pojedini sadržaj veziva odnosno sadržaj veziva u pojedinom veličinskom razredu (-)
- μ - ciljana (očekivana) vrijednost sadržaja veziva (-)
- σ - standardna devijacija s centrom tendencije na ciljanoj vrijednosti sadržaja (-)
- i - promatrani veličinski razred ($i = 1...3$)

