

Granuliranje pomoćne tvari farmaceutske industrije prevrtanjem na kosom disku

Gavran, Iva

Undergraduate thesis / Završni rad

2016

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:667496>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-16**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Iva Gavran

**GRANULIRANJE
POMOĆNE TVARI FARMACEUTSKE INDUSTRIJE
PREVRTANJEM NA KOSOM DISKU**

ZAVRŠNI RAD

Voditelj rada:

Doc. dr. sc. Krunoslav Žižek

Članovi ispitnog povjerenstva:

Doc. dr. sc. Krunoslav Žižek

Izv. prof. dr. sc. Gordana Matijašić

Izv. prof. dr. sc. Zvezdana Findrik Blažević

Zagreb, srpanj 2016.

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

SAŽETAK

U ovome je radu sagledano mokro granuliranje prevrtanjem kao moguća procesna tehnologija za pripravu pogodne formulacije farmaceutske tvari saharoze u svrhu dobivanja tableta dobrih primjenskih svojstava pri procesnoj tehnologiji tabletiranja. Testovi šaržnog granuliranja provedeni su prevrtanjem praškaste tvari u procesnoj geometriji kosog diska u laboratorijskom mjerilu. U fizičkoj pretvorbi tvari dodatno je korišten zrak i vezivo, vodena otopina polivinilpirolidona čiji je kolektiv kapljica dodavan raspršivanjem.

Studij fenomena granuliranja u laboratorijskom mjerilu usmjeren je k pronalaženju procesnih uvjeta i sastava veziva koji će sinergističkim djelovanjem upravljati mikro- i mezorazinskim događajima na povoljan i ciljani način te time rezultirati kolektivom postojećih okrupnjenih jedinki, granula saharoze.

Detektirane promjene svojstva kolektiva jedinki, raspodjele veličina čestica, s vremenom granuliranja ukazuju na doseg fizičke pretvorbe farmaceutske tvari u procesu granuliranja.

Proces sadržane pretvorbe tvari modeliran je mehanističkim pristupom, primjenom populacijske bilance. Pristup modeliranja populacijskom bilancom u ovom radu podrazumijeva ispitivanje mogućnosti primjene 1-D populacijske bilance u diskretiziranom obliku te Size-Independent Kernel (SIK) modela koalescencije u simuliranju stvarne promjene raspodjele veličina čestica saharoze s vremenom.

Primijenjeni pristup ukazuje na zastupljenost sadržanih mehanizama u procesu granuliranja. Metodom optimizacije, očitovanom u minimiziranju ukupne sume kvadrata odstupanja, procijenjen je karakterističan procesni parametar, konstanta brzine koalescencije. Time, kvantificirana je kinetika fizičke pretvorbe saharoze u stohastičkom okruženju kosog diska.

Ključne riječi:

mokro granuliranje prevrtanjem, kosi disk, pomoćna tvar, saharoza, raspodjela veličina čestica, modeliranje procesa, populacijska bilanca

TUMBLE GRANULATION OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENT USING INCLINED DISC UNIT

In this thesis, wet tumble granulation is scrutinized as a potential process technology for formulation of pharmaceutical substance, saccharose in order to produce tablets with good end-use properties in a tableting process technology. Batch granulation tests were performed by tumbling of powder substance in process geometry of inclined disc in a lab-scale. Air and binder, water solution of polyvinylpyrrolidone whose droplet population is added by spraying, are additionally used in physical conversion of a substance.

Study of the granulation phenomenon in a lab-scale is focused towards detection of process conditions and binder composition that will synergically drive micro- and meso-scale events in a favourable and aimed way and therewith result in a collective of stable enlarged entities, saccharose granules.

Detected changes of the property of a group of entities, particle size distribution (PSD) with respect to granulation time point to the extent of physical conversion of pharmaceutical substance within granulation process.

Process of underlying conversion of a substance is modelled with mechanistic approach using population balance. Such modelling approach in this thesis implies testing the applicability of a 1-D discretized population balance with Size-Independent Kernel (SIK) coalescence model for simulation of real temporal changes of saccharose PSD.

Used approach indicates the contributions of underlying mechanisms in the granulation process. Optimization method that connotes minimizing the overall sum of squared errors is used for estimation of characteristic process parameter, coalescence rate constant. Thus, kinetic of physical conversion of saccharose in a stochastic environment of an inclined disc is quantified.

Keywords:

wet tumble granulation, inclined disc, excipient, saccharose, particle size distribution, process modelling, population balance

Zahvaljujem se mentoru, doc. dr. sc. Krunoslavu Žižeku na pruženoj pomoći, strpljenju i svim savjetima tijekom izrade ovog rada. Hvala Vam za svako odgovoreno pitanje, za veliko znanje koje ste mi prenijeli i vrijeme koje ste mi posvetili.

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

Posebno zahvaljujem roditeljima, sestri te ostatku obitelji i prijateljima na podršci, potpori i razumijevanju.

SADRŽAJ

1.	UVOD	1
2.	OPĆI DIO.....	2
2.1.	Procesna tehnologija granuliranja.....	2
2.2.	Granuliranje prevrtanjem	3
2.3.	Granuliranje – neizostavan procesni korak u proizvodnji dobrih tableta	5
2.4.	Mehanistički opis procesa mokrog granuliranja	6
2.5.	Modeliranje procesa granuliranja pristupom populacijske bilance	9
3.	METODIKA	12
3.1.	Ispitivani sustav – ulazne i izlazne procesne struje pri mokrom granuliranju	12
3.1.1.	Disperzna faza	12
3.1.2.	Kontinuirana faza	13
3.2.	Procesna jedinica – disk granulator	14
3.3.	Kolektiv okrupnjenih jedinki (granulat)	19
3.4.	Metode ispitivanja.....	20
3.4.1.	Laserska difrakcija	20
3.4.2.	Određivanje tecivosti čvrste tvari.....	21
3.5.	Procedura modeliranja populacijskom bilancom.....	22
4.	REZULTATI.....	23
4.1.	Odabir procesnih uvjeta i sastava veziva potrebnih za dobivanje kolektiva postojanih granula saharoze	23
4.2.	Ispitivanje ponovljivosti procesa sa stajališta promatranog svojstva kolektiva (raspodjele veličina čestica)	44
4.3.	Određivanje tecivosti odabranih kolektiva jedinki saharoze	47
4.4.	Utjecaj vremena granuliranja na promatrano svojstvo kolektiva jedinki, raspodjelu veličina čestica (eksperimentalna)	48
4.5.	Test primjenjivosti 1-D populacijske bilance u predviđanju stvarnih promjena raspodjele veličina čestica saharoze tijekom njezine fizičke pretvorbe.....	53
5.	RASPRAVA	57
6.	ZAKLJUČAK	65
7.	LITERATURA.....	66
8.	SIMBOLI	67

1. UVOD

Većina formulatora farmaceutskih proizvoda smatra da je mokro granuliranje jedinstven i neizostavan procesni korak u proizvodnji dobrih tableta. Mokrim granuliranjem postiže se sva tražena funkcionalnost mješavine za tabletiranje: dobra reološka svojstva (tecivost), izvrsna kompresivnost, jednolika raspodjela aktivne tvari u matricama tableta, te kontrolirano otpuštanje aktivne 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.

Matricu tablete čini aktivna tvar, najvažnija među njima, te pomoćne tvari u znatno većem omjeru. Mnoge procedure pripreme mješavine za tabletiranje slijede procesne korake granuliranja pomoćne tvari u najvećem omjeru (punilo) te naknadnog miješanja iste s ostalim sastojcima, aktivnom i pomoćnim tvarima. Ovim istraživanjem nastoji se granulirati pomoćna tvar koja osigurava dostatnu voluminoznost mnogih formulacija tableta, saharoza. Takvim okrupnjavanjem praškaste saharoze prevrtanjem na kosom disku, očekuje se, mješavina za tabletiranje bila bi pogodnije tecivosti, veće kompresivnosti, željene ujednačenosti sadržaja aktivne tvari, a matrice tablete boljih primjenskih svojstava (izostanak neželjenih defekata, kontroliranog otpuštanja aktivne tvari, itd.). Eksperimentima sadržanim ovim istraživanjem nastoji se provesti i simulirati uspješna fizička pretvorba praškaste saharoze u stohastičkom okruženju prevrtanja sloja čvrstoga na kosom disku.

Niz testova šaržnog granuliranja, očekuje se, dovest će do utvrđivanja uvjeta provedbe mokrog granuliranja prevrtanjem i sastava veziva potrebnih za dobivanje kolektiva postojećih granula saharoze.

Nadalje, nastoji se sagledati utjecaj vremena granuliranja kao procesne varijable na promatrano svojstvo partikulativne tvari, raspodjelu veličina čestica saharoze u dobivenim kolektivima jedinki.

Također, studij fenomena podrazumijeva i modeliranje procesa pretvorbe pomoćne tvari primjenom populacijske bilance. Navedeni pristup podrazumijeva testiranje mogućnosti primjene 1-D populacijske bilance u diskretiziranom obliku² te Size-Independent Kernel (SIK) modela koalescencije³ u simuliranju cjelokupne fizičke pretvorbe tvari odnosno u predviđanju stvarnih promjena raspodjela veličina čestica saharoze tijekom procesa granuliranja. Primjena takvog mehanističkog pristupa može ukazati na doprinose pojedinih mehanizama u ukupnom fenomenu mokrog granuliranja i rezultirati kvantificiranjem kinetike fizičke pretvorbe saharoze u granuliranu formu.

2. OPĆI DIO

2.1. Procesna tehnologija granuliranja

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

Procesom granuliranja utječe se te poboljšavaju svojstva partikulativnog sustava: reologija, permeabilnost, topljivost, poroznost, nasipna gustoća, atraktivnost, pogodnost pri rukovanju itd. Uslijed toga što praškasti sustavi čine trećinu svih proizvoda kemijske procesne industrije posljedično slijedi i njezina izrazito široka primjena u metalurgiji, prehrambenoj, farmaceutskoj industriji, industriji detergenata, proizvodnji katalizatora i keramike te agrikulturnoj domeni. Procesna tehnologija granuliranja je vrlo zastupljena u farmaceutskoj domeni. Proces granuliranja nerijetko prethodi procesu tabletiranja u svrhu osiguravanja željene funkcionalnosti mješavine za tabletiranje.

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

2.2. Granuliranje prevrtanjem

Sredinom prošlog stoljeća započeo je razvoj procesne tehnologije granuliranja upravo granuliranjem u bubnjastom granulatoru procesom granuliranja pijeska. Procesna tehnologija kontaktiranja faza prevrtanjem sastoji se od nagnute rotirajuće ploče s obrubom ili cilindra kao elementa kojim se postiže i održava stohastičko kretanje partikulativne tvari. Uređajima za aglomeraciju prevrtanjem pripadaju disk, bubnjasti te konusni granulator. Zbog prisutnosti nagnute površine čestice su izložene slučajnom gibanju, tzv. fenomenu slučajnog hoda. Disk granulator ili kosi disk sastoji se od nagnute rotirajuće ploče s obrubom, diska koji je podešen pod određenim kutom nagiba. Kut nagiba diska je nerijetko u domeni od 40° - 70° dok je promjer samog diska u domeni 30 cm do 10 m što ovisi o proizvodnom kapacitetu istoga odnosno potrebama za granuliranim materijalom. Ključno makroskopsko svojstvo koje se mora sagledavati pri svakom radu s disk granulatorom je kritična brzina odnosno kritičan broj okretaja diska. Pri kritičnom broju okretaja diska izjednačuju se karakteristične sile u procesnom prostoru, a masa sadržane partikulativne tvari biva zalijepljena po obodu odnosno za stjenke procesnog prostora. U tim uvjetima izostaje željeno stohastičko kretanje, posljedično i mehanistička slika fenomena te dobro okrupnjavanje granuliranjem. Stoga, u praksi se uvijek nastoji raditi pri brzinama manjim od kritične kako bi se izbjeglo neželjena akumulacija partikulativne tvari u perifernim područjima procesnog prostora disk granulatora. Iz bilance sila gravitacije i centrifugalne slijedi izraz za procjenu kritične brzine.

Radni broj okretaja diska obično je u području od 0,50 do 0,75 od kritičnog broja okretaja. Nagib diska uvjetuje i kritičnu brzinu, optimalan broj okretaja diska čime se postiže spontano kretanje čestica po elementu. Ukoliko je brzina mala, čestice će kliziti umjesto okretati se što je nepoželjno. Optimalna brzina ovisit će i o svojstvima praškastog materijala. Male čestice putuju više po disku i onda se kotrljaju ispod većih jedinki. Stoga će se formirane granule naći na negruliranom materijalu te dolazi do prirodne klasifikacije veličine segregacijom na disku. Stoga disk granulator može ukloniti granule neželjene veličine te postiže prednost u odnosu na bubnjaste granulatore. Segregacija granula na disku ostvaruje balansiranje procesa granuliranja koji se može kontrolirati podešavanjem položaja mlaznice i praškastog materijala.

Princip rada disk granulatora je takav da se čvrste čestice uvode kontinuirano ili šaržno u centralni dio diska te stvoreni aglomerati, uslijed okretanja diska, spontano prelaze preko okvira ploče. Ukoliko nije poželjno da granulati izlaze izvan okvira diska tada obrub zadržava šaržu aglomerata. Nagibnim kutom diska definiramo postojanost aglomerata u

okviru diska. U prijašnjim eksperimentalnim istraživanjima provedeni su testovi vezni za kretanje partikulativne tvari po disku te je zaključeno da se najviše čvrste tvari, gledano s aspekta diska kao kružnice, zadržava u području III. kvadranta. Budući da granuliranje direktno uključuje postupak raspršivanja, tj. dodatka vezivne formulacije, element za dodavanje veziva lociran je upravo u područje gdje se najviše partikulativne tvari zadržava. Disk i bubnjasti granulator sadrže strugače koji mehanički podešavaju tok materijala te sprečavaju njegovo nakupljanje uz stjenke i određuju debljinu sloja aglomerata. Nužno je da strugači budu podešeni uz stjenku diska, odnosno bubnja radi skupljanja partikulativne tvari u eventualnim međuprostorima. Uspoređujući karakteristike bubnjastog i disk granulatora uočavamo da je prednost disk granulatora što u izlaznoj struji osigurava jednoliku veličinu aglomerata, zauzima manje prostora te je lakši nadzor procesa. Bubnjasti granulator ima veći kapacitet te duže vrijeme zadržavanja. Uz navedena dva granulatora koji se primjenjuju pri granuliranju prevrtanjem primjenjuje se i konusni granulator. Sastoji se od skraćenog konusa sa zdjelastim dnom. Domena primjene navedenih uređaja je jednaka, najčešće u poljoprivrednoj i metalurškoj industriji.

Tablica 2.1. Prednosti i nedostaci granuliranja prevrtanjem na kosom disku.

PREDNOSTI	NEDOSTATCI
Visok stupanj učestalosti nasumičnih sudara među jedinkama	Nemogućnost istovremenog granuliranja i sušenja pa je potreban dodatni sušionik
Procesna jedinica ne zauzima puno prostora	Nemogućnost uzgibavanja finih, kohezivnih prašaka
Lagan nadzor procesa	Relativno nizak stupanj izmiješanosti pojedinih faza
Niski operativni troškovi	Otvoreni sustav i gubitak materijala uslijed kretanja diska

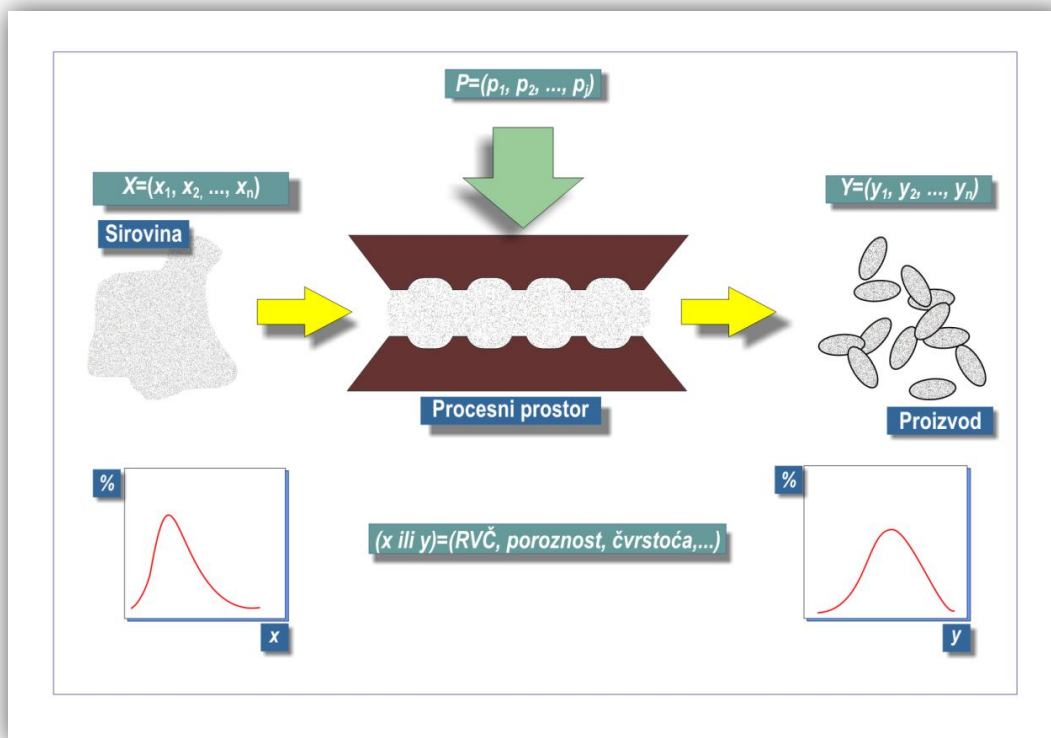
2.3. Granuliranje – neizostavan procesni korak u proizvodnji dobrih tableta

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

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

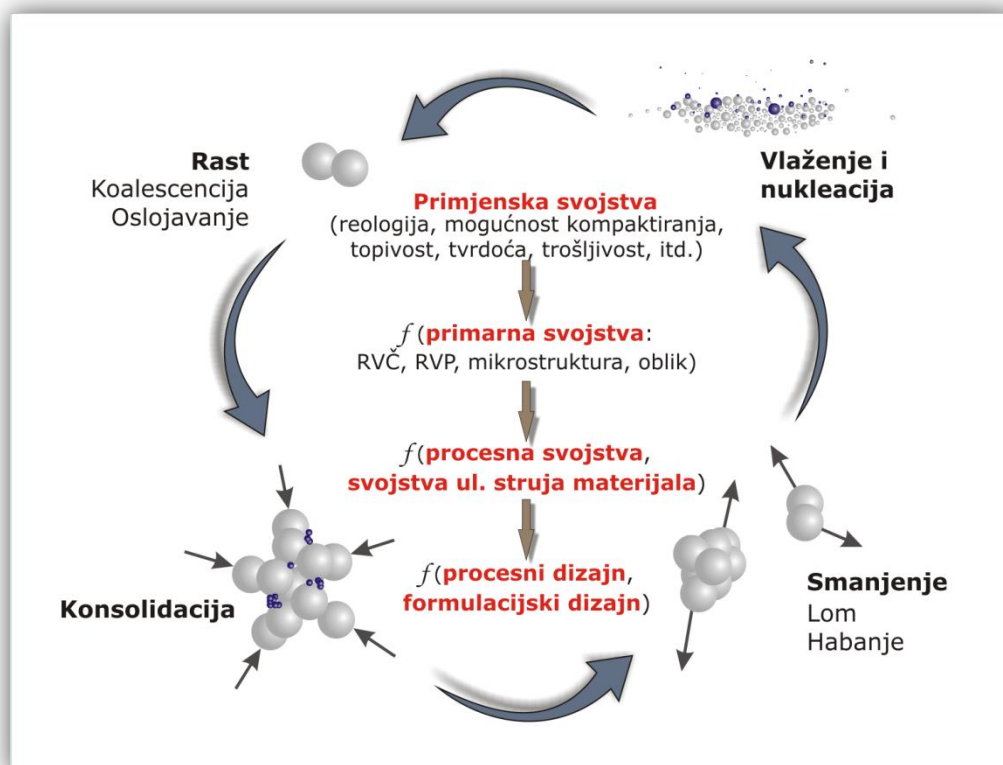
Tablica 2.2. Pregled pomoćnih tvari i njihovih uloga u formulacijama tableta.¹

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



Slika 2.1. Shematski prikaz procesne tehnologije tabletiranja.

2.4. Mehanistički opis procesa mokrog granuliranja



Slika 2.2. Fizička slika procesa mokrog granuliranja, mehanizmi (potprocesi) koji upravljaju i usmjeravaju proces mokrog granuliranja.^{4,5}

Stohastičko gibanje partikulativne tvari, i njezino održavanje jednim od načina nasumičnog miješanja te njime potaknuti brojni i nasumični sudari jedinki potiču razvoj pojedinog elementarnog procesa, mehanizama granuliranja. Mehanistička slika procesa granuliranja je kompleksna i sastoji se od sedam mehanizama koji se istovremeno odvijaju i nadopunjavaju (slika 2.2.).^{4,5}

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

Već u samom početku procesa mokrog granuliranja prisutno je vremensko preklapanje mehanizama. Poticanjem čvrstih čestica u stohastičko kretanje uslijed kosine diska i raspršivanjem vezivne formulacije potaknuto je minimalno dva mehanizma granuliranja. U toj početnoj fazi granuliranja za većinu jedinki u granulatoru će prevladavati vlaženje te naknadna nukleacija. Vlaženje jedinki je zapravo kapilarna penetraciju kapljica vezivne komponente u masu čvrstoga. Nukleacija predstavlja inicijalni proces sjedinjavanja čestica s vezivnom formulacijom i stvaranje primarnih granula ili nukleusa. Do nukleacije može doći i izvan perioda početne faze granuliranja budući da se pri sudarima trofaznih jedinki može istisnuti dodatna količina veziva za naknadno vlaženje čestičnih matrica. Jedinke koje nisu stupile u kontakt s vezivnom formulacijom se u konačnici procesa prepoznaju kao negranulirani materijal koji je dio izlazne struje materijala. Ukoliko je prisutno slabo vlaženje dolazi do vrlo široke raspodjele veličina nukleusa što u većini slučajeva rezultira širokom raspodjelom veličina čestica (RVC), nepoželjnim svojstvom granuliranog proizvoda. U isto vrijeme sudar određene jedinice može dovesti do istiskivanja kapljevite faze iz granule odnosno procesa konsolidacije koji uzrokuje gušće pakiranje primarnih čestice te posljedično raste gustoća granule.

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

Oblik jedinke, njezina veličina, poroznost i tvrdoća te temperatura i uvjeti u procesnoj jedinici uvjetuju na koji način će doći do smanjenja u granulatoru. Ukoliko se jedinka sudarom razdvoji u veće dijelove kažemo da se lomi. Habanje se javlja ukoliko se jedinki sudarom iz njezine površinske strukture odnosno sa rubnih dijelova odnosi određena masa sitnih jedinki. Mehanizam habanja će biti vjerojatniji za jedinke manjih sferičnosti. Sudari malih brzina udara teže k smanjenju habanjem, a one 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.

Uvjeti u pojedinim prostornim segmentima granulatora posljedica su utjecaja svih procesnih parametara pri kojima se vodi proces 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. Upravo navedeno jest prva faza proučavanja ovog istraživanja.

2.5. Modeliranje procesa granuliranja pristupom populacijske bilance

Opis pretvorbe tvari u procesnom prostoru zahtijeva primjenu kemijsko inženjerske metodologije, bilanci tvari i energije. U partikulskim procesima, u kojima dolazi do promjena u populaciji jedinki, neophodna je primjena populacijske bilance. U modeliranju procesa granuliranja postoje, izuzev populacijske bilance, i drugi pristupi poput: metoda diskretnih elemenata (DEM metoda), hibridni modeli DEM s populacijskom bilancom te hibridni modeli populacijske bilance s integriranim metodama volumena fluida (VoF metode). U ovom istraživanju primijenjen je mehanistički pristup populacijskom bilancom.

Modeliranje procesa granuliranja može se razmatrati s dvije razine procesa: mezorazine i mikrorazine procesa. S obzirom da su u strukturu populacijske bilance ugrađeni doprinosi svih mehanizama granuliranja (vlaženje i nukleacija, rast, konsolidacija i smanjenje) koji djeluju na mezorazini procesa granuliranja i na taj način kreiraju konačan odziv procesa, populacijsku bilancu smatramo matematičkim zapisom mezorazine procesa granuliranja. U osnovi primjene populacijskih bilanci stoji tvrdnja da je *broj jedinki (čestica) određenog svojstva* veličina koja se može izraziti bilancom. U slučaju mokrog granuliranja populacijska bilanca se koristi za modeliranje procesa fizičke pretvorbe tvari, odnosno za predviđanje broja čestica određenog svojstva (veličine) tijekom procesa granuliranja.

Opći oblik populacijske bilance postavili su Randolph i Larson 1971. godine:⁶

$$\frac{\partial n}{\partial t} = -\nabla \cdot \bar{v}_e n - \sum_{i=1}^m \nabla \cdot \bar{v}_i n + B - D \quad (2.1.)$$

Više-dimenzijska, mikroskopska populacijska bilanca (jednadžba 2.1.) je najopćenitiji iskaz dinamičke promjene gustoće populacije određenog promatranog svojstva. Svaka jedinka populacije određena je svojim vanjskim i unutarnjim koordinatama. Vanjske koordinate jedinke (x, y, z) definiraju njen smještaj u procesnom prostoru dok unutarnje koordinate omogućuju njezinu kvantitativnu karakterizaciju (veličina, sastav, poroznost itd.). Uvid u promjenu više unutarnjih koordinata (promatranih svojstava jedinke) koje posjeduju određenu raspodjelu u populaciji, iziskuje obvezatnu primjenu više-dimenzijskog oblika populacijske bilance.

Doprinosi promjeni populacije (njenog parametra raspodjele, n) raspodijeljeni su i prikazani dvama članovima divergencije (konvektivnim članovima) te dvama diskretnim članovima. Prvi član divergencije, $-\nabla \cdot \bar{v}_e n$ naziva se članom vanjskih koordinata i opisuje promjenu u populaciji (parametra raspodjele, n) s prostornim koordinatama procesnog volumena (x, y, z). Doprinos člana vanjskih koordinata u ukupnoj promjeni u populaciji je

zanemariv u uvjetima dobrog miješanja sustava. Drugi član divergencije, član unutarnjih koordinata, $\sum_{i=1}^m \frac{\partial}{\partial \xi_i} \bar{v}_i n$ iskaz je promjene u populaciji koja nastaje kao posljedica promjene promatranog svojstva. Doprinos izmjene tvari procesnog prostora s okolinom (kontinuiranosti procesa) u promjeni populacije sadržan je upravo u ovom konvektivnom članu populacijske bilance. U ovaj član također je ugrađen doprinos svakog diferencijalnog mehanizma promjene populacije. Diskretni članovi, funkcija nastajanja i funkcija nestajanja (B i D) predstavljaju promjenu u populaciji uslijed prisutnosti diskretnih, iznenadnih mehanizama promjene.

Gotovo sve matematičke studije mezorazine procesa granuliranja polaze od jednostavnije populacijske bilance eliminacijom pojedinih članova jednadžbe 2.1. Primjenjivost populacijske bilance u simulaciji realnog ponašanja sustava stoga uvelike zavisi o stvarnoj opravdanosti pojedinih pretpostavki u njenom pojednostavljenju. Pretpostavka dominiranja pojedinog mehanizma unatoč kompleksnom vremenskom preklapanju mehanizama u većini istraživanja, zasigurno doprinosi nepotpunom razumijevanju mezorazine procesa granuliranja.

Granula je čestična matrica sastavljena od triju faza: čvrste, kapljevite i plinske. Stoga će potpuna, kvantitativna karakterizacija takovog kompleksnog disperznog sustava iziskivati nužno ujedinjenje triju unutarnjih koordinata sustava (v_s, v_L, v_G) u populacijsku bilancu. U slučajevima kada je rast jedinki primarno ostvaren koalescencijom, unutarnje koordinate sustava u 3-D populacijskoj bilanci dane su svojstvom granule koje je očuvano tijekom procesa volumenom pojedinih faza granule.

Pojedina istraživanja ukazuju da volumen plinske faze u granuli nakon kratkog perioda postaje zanemariv. Granula time biva dovoljno određena ukupnim volumenom v , $v = v_s + v_L$, a pojednostavljenje 3-D populacijske bilance u 2-D oblik postaje opravdanim. Tada za slučaj šaržnog granulatora u kojem je dobrim miješanjem minimizirana segregacija praškastog sustava, a jedini mehanizam promjene unutarnjih koordinata, v i v_L , u granulatoru je koalescencija, populacijska bilanca poprima oblik:

$$\begin{aligned} \frac{\partial n(t, v, v_L)}{\partial t} = & \frac{1}{2} \int_0^v \int_0^{\min(v_L, v-u)} \beta(v-u, v_L - \gamma_L, u, \gamma_L) \cdot n(t, v-u, v_L - \gamma_L) \cdot n(t, u, \gamma_L) d\gamma_L du \\ & - n(t, v, v_L) \int_0^\infty \int_0^u \beta(v, v_L, u, \gamma_L) \cdot n(t, u, \gamma_L) d\gamma_L du \end{aligned} \quad (2.2.)$$

Za daljnje pojednostavljenje u 1-D oblik nužno je pretpostaviti da u svakom pojedinom veličinskom intervalu sve granule imaju jednak sadržaj vezivne komponente odnosno da u njima postoji vrlo uska raspodjela veličina veziva (ujednačenost sadržaja veziva). Diskretni

doprinosi koalescencije u 1-D populacijskoj bilanci iskazani su integralno- parcijalnom diferencijalnom jednađbom sa dvije kontinuirane veličine (veličina jedinke v i vrijeme t):

$$\frac{\partial n(t,v)}{\partial t} = \frac{1}{2} \int_0^v \beta(v-u,u) \cdot n(t,u) \cdot n(t,v-u) du - n(t,v) \int_0^\infty \beta(v,u) \cdot n(t,u) du \quad (2.3.)$$

Parametar brzine koalescencije $\beta(u,v,t)$, kojeg se često naziva i jezgrom koalescencije, predstavlja normaliziranu učestalost sudara među granulama, ukupnih volumena u i v , koje vode do uspješne koalescencije. Općenito gledajući, brzina koalescencije određena je dvama doprinosima:

$$\beta(u,v,t) = \beta_0(t) \beta(u,v) \quad (2.4.)$$

Doprinos svih procesnih svojstava te svojstava ulaznih struja materijala u određivanju brzine koalescencije sadržan je u konstanti brzine koalescencije, $\beta_0(t)$. Drugi član, $\beta(u,v)$ predstavlja utjecaj veličine sudarajućih jedinki na ukupnu kinetiku koalescencije. Različiti empirijski i teoretski izrazi su predloženi i upotrebljavani za aproksimaciju brzine koalescencije. U ovom radu korišten je teoretski Size-Independent Kernel (SIK) model koalescencije:³

$$\beta = \beta_0 \quad (2.5.)$$

Rješenje populacijske bilance nije trivijalno. Veliki iskorak u rješavanju 1-D populacijske bilance ostvaren je primjenom Hounslowove metode diskretizacije.² Ona donosi niz diskretiziranih populacijskih bilanci za predviđanje promjene broja jedinki u pojedinim veličinskim intervalima i (N_i) tijekom procesa fizičke pretvorbe tvari:

$$\frac{dN_i}{dt} = N_{i-1} \sum_{j=1}^{i-1} (2^{j-i+1} \beta_{i-1,j} N_j) + \frac{1}{2} \beta_{i-1,i-1} N_{i-1}^2 - N_i \sum_{j=1}^{i-1} (2^{j-i} \beta_{i,j} N_j) - N_i \sum_{j=i}^{i_{\max}} \beta_{i,j} N_j \quad (2.6.)$$

Dakle, pristup rješavanju integralno-parcijalne diferencijalne jednađbe s dvije kontinuirane veličine svodi se na podjelu raspodjele veličina čestica (kontinuirane domene veličine čestica) u promatranoj tvari na niz diskretnih veličinskih intervala i u kojima je tada stalni parametar srednji promjer veličinskog intervala. Za svaki se interval $i=1...n$ postavlja odgovarajuća bilanca prema jednađbi (2.6.) što vodi do sustava od n običnih diferencijalnih jednađbi pri čemu je n broj intervala kojim je prezentirana raspodjela veličina čestica promatrane tvari. Drugim riječima, promatra se vremenski slijed promjena broja čestica pojedinog veličinskog intervala (promatranog svojstva) u ukupnoj populaciji.

3. METODIKA

3.1. Ispitivani sustav – ulazne i izlazne procesne struje pri mokrom granuliranju

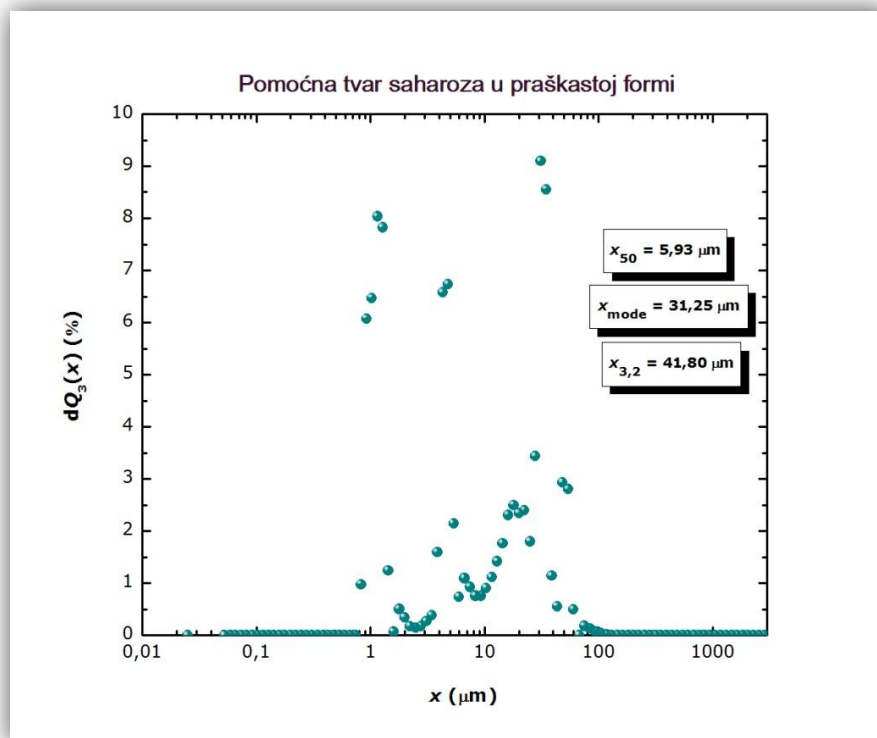
Ulazne struje materijala u procesnoj tehnologiji mokrog granuliranja u disk granulatoru čine razmatrani disperzni sustav, vezivna formulacija te zrak koji služi kao sredstvo za raspršivanje veziva u kolektiv kapljica. U okviru ovog istraživanja, disperzni sustav čine disperzna faza, partikulski sustav koji se nastoji okrupniti i kontinuirana faza, vezivo odnosno dvokomponentna kapljevita smjesa.

Izlaznu struju materijala u procesu mokrog granuliranja čini kolektiv jedinki u čijoj su populaciji prisutne neokrupnjene jedinice, inicijalni praškasti sustav i granule, s većom zastupljenošću. Granula je matrica u koju je ugrađena čvrsta faza, kapljevita faza (vezivo) te plinska faza, zadržani zrak u međuprostorima koji granulu čini poroznom.

3.1.1. Disperzna faza

U ovom istraživanju kao disperzna faza korištena je pomoćna farmaceutska tvar, praškasta saharoza (Lachner s.r.o., Neratovice, Republika Češka), koja u tableti služi kao punilo. Praškasti sustav saharoze nastoji se okrupniti procesom mokrog granuliranja prevrtanjem na kosom disk granulatoru primjenom raspršene vezivne formulacije, vodene otopine PVP-a. .

Karakterizacija inicijalne saharoze, kao ulazne struje materijala, u ovom istraživanju podrazumijeva određivanje njezinog stanja disperznosti odnosno određivanje raspodjele veličina čestica metodom laserske difrakcije u suhim uvjetima pri tlaku od 0,3 MPa (dostupno poglavljem 3.4.1.). Raspodjela veličina čestica inicijalne saharoze iskazana je diferencijalnom funkcijom raspodjele, $dQ_3(x)$ (101 Div) i karakterističnim promjerima populacije jedinki: medianom raspodjele, najučestalijom veličinom u populaciji te Sauterovim srednjim promjerom, $x_{3,2}$ (slika 3.1.). Na istovjetan način detektirane su i iskazane i ostale raspodjele veličina čestica.



Slika 3.1. Grafički prikaz inicijalne raspodjele veličina čestica saharoze dobivene metodom laserske difrakcije.

3.1.2. Kontinuirana faza

U pripremi veziva korištena je demineralizirana voda i polivinilpirolidon (PVP), Kollidon® 30 (Molekula, Newcastle, Ujedinjeno Kraljevstvo). Veziva su pripravljena kao dvokomponentne kapljevite mješavine različitih masenih udjela PVP-a (% mas.) (tablica 3.1.):

Tablica 3.1. Pripremljene vezivne formulacije PVP-a.

	VEZIVO 1	VEZIVO 2
Maseni udio PVP-a (%)	30	40
Maseni udio demi vode (%)	70	60
Masa PVP-a (100g),	30	40
Masa demi vode (100 g)	70	60
Eksperiment proveden s tom vezivnom formulacijom	GAS 4–GAS 20	GAS 21-GAS 42

3.2. Procesna jedinica – disk granulator

Svi eksperimenti (testovi) mokrog granuliranja prevrtanjem provedeni su na procesnoj jedinici laboratorijskog mjerila, disk granulatoru (slika 3.2.) smještenom u laboratoriju opremljenim ventilacijskim sustavom. Sam procesni prostor je čelične cilindrične konstrukcije s podesivim nagibom diska granulatora čime je optimiziran i broj okretaja diska. Disk granulator je putem elektromotora povezan na glavno upravljačko kućište putem kojeg se regulira brzina vrtnje diska dok se sam položaj, nagib diska podešava fizički s njegove stražnje strane. U procesni prostor uvodi se praškasti sustav koji se nastoji okrupniti. Stohastičko gibanje postiže se prevrtanjem mase čvrstoga unutar disk granulatora. Unutar procesnog prostora nalaze se i strugači koji su ugrađeni na konstrukciju diska. Uloga strugača je usmjeravanje i održavanje stohastičkog kretanja partikulativnog sustava, kao i sprječavanje lijepljenja praškaste tvari za stijenku granulatora.



Slika 3.2. Fotografija disk granulatora u laboratorijskom mjerilu
(Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zavod za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo, Zagreb, Republika Hrvatska).

Vezivo se u procesni prostor uvodi dvofluidnim raspršivačem (slika 3.3.) koji je, matematički gledano, smješten iznad trećeg kvadranta diska. Dvofluidni raspršivač sastoji se od dvije čelične cijevi, kroz jednu cijev struji vezivo dok kroz drugu struji komprimirani zrak. Njime se vezivna formulacija raspršuje u kolektiv kapljica pomoću komprimiranog zraka. S

jednom cijevi spojen je na peristaltičku pumpu pomoću koje se dozira vezivo dok se druga cijev spaja na kompresor kojim se kontrolira tlak zraka za raspršivanje. Dovod zraka i veziva osiguran je putem sigurnosnih ventila i cjevčica koje su spojene na dvofluidni raspršivač. Dovod veziva osiguran je gumenim cjevčicama putem peristaltičke pumpe. Princip rada peristaltičke pumpe jest stvaranje podtlaka, koji pokreće vezivo, uslijed savijanja gumenih cjevčica. Brzina doziranja veziva regulira se ventilom čija oznaka doziranja odgovara određenom protoku veziva po minuti. Cijev kojom se dovodi komprimirani zrak u dvo-fluidni raspršivač direktno je spojena na kompresor, a dovod zraka osigurava se okretanjem sigurnosnog ventila kojim se ujedno i podešava tlak u kompresoru. Tako komprimirani zrak dozira se u dvofluidnom raspršivač pomoću sigurnosnog ventila na metalnom stalku koji je povezan s cijevi za dovod komprimiranog zraka putem kompresora. Ovisno o tlaku komprimiranog zraka mijenja se veličinu kapljica veziva, što je tlaka komprimiranog zraka veći, vezivna formulacija raspršuje se u kolektiv manjih kapljica. Podešavanjem ventila na samoj sapnici regulira se širina mlaza veziva koji se smanjenjem broj okretaja ventila od početnog položaja proširuje.



Slika 3.3. Fotografija procesnog elementa za raspršivanje veziva, dvofluidnog raspršivača (Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zavod za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo, Zagreb, Republika Hrvatska).

Svaki provedeni test šaržnog granuliranja sastojao se od slijeda koraka:

- i. Odvagana početna masa praškaste tvari stavljena je u procesni prostor te potaknuta u stohastičko kretanje,
- ii. Doziranje veziva peristaltičkom pumpom pogodnim protokom,
- iii. Naknadno sušenje kolektiva jedinki.

Prije provedbe svakog eksperimenta odvagano je po 100 g ili 200 g inicijalne saharoze. Vaganje je provedeno na digitalnoj vagi uz korištenje rukavica i zaštitne maske kao zaštite budući da sadržani sustav tvari ima sklonost prašenju. Potrebno je pripremiti vezivnu formulaciju pogodnog masenog omjera ovisi o uvjetima u eksperimentu.

Prije svakom provedenog eksperimenta uključen je ventilacijski sustav zbog, već prethodno navedene, sklonosti partikulativnog sustava prašenju. Odvagana početna masa praškaste saharoze stavljena je u disk granulator te je potaknuta u stohastičko kretanje mase čvrstog prevrtanje na kosom disku. Dozirana je vezivna formulacija peristaltičkom pumpom pogodnog protoka, a ostali uvjeti provedbe procesa vezani uz vezivo podešeni su na određene vrijednosti, ovisno o eksperimentu. Granuliranje stohastički prevrtanog sloja čvrstoga započinje dodavanjem raspršene forme veziva. U trenutku puštanja veziva upaljena je štoperica radi praćenja vremena doziranja veziva. Promatrano je ponašanje partikulativnog sustava nakon 15, 30, 45, 60, 75, 90 i 180 sekundi. Temeljem motrenog ponašanja partikulativnog sustava uslijed ugođenih makroskopskih varijabli doneseni su zaključci koji su primjenjivani na daljnjim eksperimentima u svrhu dobivanja optimalnih procesnih uvjeta za dan praškasti sustav. Izlazna struja materijala, okrupnjeni sustav jedinki, naknadno se sušio na zraku.

Eksperimenti šaržnog granuliranja na disk granulatoru provedeni su pri procesnim uvjetima prikazanim u tablicama 3.2.-3.6.

Tablica 3.2. Procesni uvjeti mokrog granuliranja prevrtanjem na kosom disku.

MAKROSKOPSKO SVOJSTVO	VRIJEDNOST	JEDINICA
Broj okretaja diska	39; 43; 46; 50	(min ⁻¹)
Kut nagiba diska	40; 50; 60	(°)
Lokacija dvofluidnog raspršivača	III. kvadrant	(-)
Masa praškaste tvari	100; 200	(g)
Maseni protok veziva	7,92; 12,64; 13,44; 17,56	(g min ⁻¹)
Širina mlaza	1,0; 1,5; 2,0	okretaja od 0.-og položaja/najužeg mlaza)
Tlak zraka za raspršivanje veziva	5; 6; 7	(oznaka na kompresoru)
Vrijeme granuliranja, <i>t</i>	30; 45; 60; 75; 90; 180 5; 10; 15; 20; 25; 30 (PBM)	(s)

Tablica 3.3. Procesni uvjeti granuliranja prevrtanjem na kosom disku pri nagibu diska od 60°.

Uzorak	Vrijeme granuliranja, s	Masa saharoze, g	Kut nagiba diska, °	Broj okretaja, min ⁻¹	Protok veziva	Kompresor	Vezivo	Širina mlaza
GAS 4	45	100	60	50	min.	5	30:70	1
GAS 5	60	100	60	50	min.	5	30:70	1
GAS 6	75	100	60	50	min.	5	30:70	1
GAS 7	90	100	60	50	min.	5	30:70	1
GAS 8	180	100	60	50	min.	5	30:70	1
GAS 9	30d:30m:30d	100	60	50	min.	5	30:70	1
GAS 10	15d:15m:15d	100	60	50	min.	5	30:70	1
GAS 11	15:15:15:15	100	60	50	min.	5	30:70	1
GAS 12	15	100	60	50	min.	5	30:70	1
GAS 13	30	100	60	50	min.	5	30:70	1
GAS 14	30 (3x10)	100	60	50	min.	5	30:70	1
GAS 15	40(4x10)	100	60	50	min.	5	30:70	1
Uzorak	Vrijeme granuliranja, s	Masa saharoze, g	Kut nagiba diska, °	Broj okretaja, min ⁻¹	Protok veziva	Kompresor	Vezivo	Širina mlaza
GAS 16	30	100	60	50	min.	5	30:70	1,5
GAS 17	45	100	60	50	min.	5	30:70	1,5
GAS 18	30	100	60	50	min.	5	30:70	2
Uzorak	Vrijeme	Masa	Kut	Broj	Protok	Kompresor	Vezivo	Širina

	granuliranja, s	saharoze, g	nagiba diska, °	okretaja, min ⁻¹	veziva			mlaza
GAS 19	30	100	60	50	min.	7	30:70	1
GAS 20	30	100	60	50	min.	6	30:70	1

Tablica 3.4. Procesni uvjeti granuliranja prevrtanjem na kosom disku
s vezivom masenog omjera 40:60.

Uzorak	Vrijeme granuliranja, s	Masa saharoze, g	Kut nagiba diska, °	Broj okretaja, min ⁻¹	Protok veziva	Kompresor	Vezivo	Širina mlaza
GAS 21	30	100	60	50	min.	5	40:60	1
GAS 22	30	100	60	50	20	5	40:60	1
GAS 23(21)	30	100	60	50	min.	5	40:60	1
GAS 24	45	100	60	50	min.	5	40:60	1
GAS 25	30	100	60	39	min.	5	40:60	1
GAS 26	45	100	60	39	min.	5	40:60	1
GAS 27	60	100	60	39	min.	5	40:60	1
GAS 28	30	100	60	46	min.	5	40:60	1
GAS 29(26)	45	100	60	39	min.	5	40:60	1

Tablica 3.5. Procesni uvjeti granuliranja prevrtanjem na kosom disku pri nagibu diska od 40°.

Uzorak	Vrijeme granuliranja, s	Masa saharoze, g	Kut nagiba diska, °	Broj okretaja, min ⁻¹	Protok veziva	Kompresor	Vezivo	Širina mlaza
GAS 30	30	100	40	43	min.	5	40:60	1
GAS 31	30	100	40	43	min.	6	40:60	1
GAS 32	30	100	40	43	min.	7	40:60	1
GAS 33	30	200	40	43	min.	7	40:60	1
GAS 34	30	200	40	43	20	7	40:60	1
GAS 35	45	200	40	43	20	7	40:60	1
GAS 36	60	200	40	43	min.	7	40:60	1
GAS 37	45	200	40	43	12	7	40:60	1

Tablica 3.6. Procesni uvjeti granuliranja prevrtanjem na kosom disku pri nagibu diska od 50°.

Uzorak	Vrijeme granuliranja, s	Masa saharoze, g	Kut nagiba diska, °	Broj okretaja, min ⁻¹	Protok veziva	Kompresor	Vezivo	Širina mlaza
GAS 38	30	200	50	47	12	6	40:60	1
GAS 39	30	200	50	47	15	6	40:60	1
GAS 40	45	200	50	47	15	6	40:60	1
GAS 41	30	200	50	47	20	6	40:60	1
GAS 42	45	200	50	47	20	6	40:60	1

3.3. Kolektiv okrupnjenih jedinki (granulat)

U okviru ovog istraživanja, promatrano svojstvo izlazne struje materijala je isključivo raspodjela veličina čestica u dobivenim kolektivima okrupnjenih jedinki. Stoga, karakterizacija kolektiva okrupnjenih jedinki kao izlazne struje materijala u ovom istraživanju podrazumijeva određivanje njezinog stanja disperznosti nakon procesa mokrog granuliranja odnosno mjerenje pripadajuće raspodjele veličina čestica metodom laserske difrakcije (dostupno u poglavlju 3.4.1.). Volumna raspodjela veličina čestica kolektiva jedinki iskazana je diferencijalnom funkcijom raspodjele, $dQ_3(x)$ i karakterističnim promjerima populacije jedinki: medianom raspodjele, najučestalijom veličinom u populaciji te Sauterovim srednjim promjerom, $x_{3,2}$ (grafički prikazi dostupni u poglavlju *Rezultati*).

Prvotno detektirana volumna raspodjela veličina čestica konvertirana je dostupnim softverskim paketom *WingSALD II-3101* u odgovarajuću brojčanu kroz 15 veličinskih intervala (15 Div) uz pretpostavku maksimalne sferičnosti svih jedinki u populaciji za domenu veličina u kojima su jedinice brojčano zastupljene. Dakle, numerički skup podataka iskazan kroz 101 točku (x , $dQ_3(x)$) u domeni veličina jedinki 0,050-3000,000 μm aproksimiran je skupom podataka kroz 15 točaka (x , $dQ_0(x)$) u domeni veličina jedinki 0,500-50,000 μm (tablica 3.7.).

Tablica 3.7. Razmatrani veličinski intervali i .

x (μm)	$x_{sr., i}$ (μm)	Interval, i
50,000	-	-
36,782	43,3910	15
27,058	31,9200	14
19,905	23,4815	13
14,643	17,2740	12
10,772	12,7075	11
7,924	9,3480	10
5,830	6,8770	9
4,288	5,0590	8
3,155	3,7215	7
2,321	2,7380	6
1,707	2,0140	5
1,256	1,4815	4
0,924	1,0900	3
0,680	0,8020	2
0,500	0,5900	1

3.4. Metode ispitivanja

U ovome radu metoda korištena za određivanje raspodjela veličina čestica u razmatranim kolektivima jest laserska difrakcija u suhim uvjetima. Tecivost odabranih prašaka određena je metodom nasipnog kuta.

3.4.1. Laserska difrakcija

Pri određivanju raspodjela veličina čestica korišten je uređaj koji radi na principu difrakcije svjetlosti (slika 3.4.). Kao izvor zračenja koristi se He-Ne laser koji daje monokromatsko svjetlo dajući tzv. analizatorsku zraku. Jedinka u sudaru sa svjetlosnom zrakom formira određeni obrazac raspršenja svjetlosti koji se sustavom leća fokusira na detektor. Obrazac raspršenja karakteristika je svake jedinke jer znatno ovisi o njezinu promjeru. Analiza snimljenih obrazaca aproksimativnim funkcijama raspršenja ("Mie Scattering", "Rayleigh Scattering" i "Fraunhofer Diffraction" modeli) omogućuje procjenu ekvivalentnog promjera raspršenja. Rezultat analize je volumna raspodjela veličina čestica.



Slika 3.4. Fotografija uređaja za određivanje raspodjele veličina čestica metodom laserske difrakcije SALD-3101 (Shimadzu, Kyoto, Japan) (Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zavod za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo, Zagreb, Republika Hrvatska).

3.4.2. Određivanje tecivosti čvrste tvari

Karakterizacija ulazne i izlazne struje materijala dodatno podrazumijeva određivanje tecivosti čvrste tvari metodom mjerenja kuta mirovanja (nasipnog kuta). Praškasta tvar puštena je kroz lijevak za određivanje kuta mirovanja (slika 3.5.) te je okomito fotografiran formirani stožac od praška. Dobivenom stošcu određen je kut nagiba odnosno kut mirovanja obradom fotografije primjenom *KLONK Image Measurement* softverskog paketa. Slika se obrađuje tako da se u omjer stave visina stošca i polumjer osnovice stošca, što rezultira vrijednosti kuta mirovanja za promatrani prašak.



Slika 3.5. Fotografija lijevka za određivanje kuta mirovanja (Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zavod za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo, Zagreb, Republika Hrvatska).

Pripadajuća tecivost čvrstoga prema detektiranom kutu mirovanja određena je temeljem američke Pharmacopeje*. Kutovi mirovanja i pripadajuće tecivosti čvrste tvari iskazani su u tablici 3.8.

Tablica 3.8. Kutovi mirovanja i pripadajuće tecivosti čvrstoga.*

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

3.5. Procedura modeliranja populacijskom bilancom

Modeliranje procesa pretvorbe tvari u ovome radu podrazumijeva ispitivanje mogućnosti primjene 1-D populacijske bilance u diskretiziranom obliku² te Size-Independent Kernel (SIK) modela koalescencije³ u simuliranju realnih promjena svojstva pomoćne tvari tijekom procesa granuliranja, raspodjele veličina čestica.

U tu svrhu, za promatrani sustav jedinki saharoze različitih veličina u domeni 0,500-50,000 μm (brojčano gledajući) raspisan je 1-D Hounslowov model u diskretiziranom obliku (izraz 2.6.). U njegovu strukturu ugrađen je doprinos SIK modela koalescencije (izraz 2.5.). Budući je u ovoj studiji raspodjela veličina čestica praškaste saharoze u njihovim kolektivima razmatrana kroz petnaest veličinskih intervala, matematički zapis vremenske promjene broja jedinki određenog svojstva (određene veličine) u populaciji ($i = 1...15$) sastoji se od petnaest običnih diferencijalnih jednačbi (ODJ). Definirani sustavi jednačbi za SIK model koalescencije, prikazani u poglavlju Prilozi, numerički su riješeni primjenom Runge-Kutta IV metode (dostupna programskim paketom *Matlab*).

Simulirane raspodjele veličina čestica, dobivene Runge-Kutta IV metodom, prvotno su iskazane brojčanim udjelima jedinki u pojedinim veličinskim intervalima, $(d\hat{Q}_0(x))_i$. U proceduri rješavanja korištena je varijabilna veličina koraka, a kao početni uvjet primijenjena je inicijalna raspodjela veličina čestica praškaste saharoze.

Usporedni studij brojčanih zapisa eksperimentalnih i simuliranih raspodjela omogućen je definiranjem normalizirane vrijednosti umnoška kubiranog srednjeg promjera promatranog veličinskog intervala i i brojčanog udjela jedinki u istom veličinskom intervalu i ,

$$\frac{x_{sr,i}^3 (dQ_0(x))_i}{\sum_{i=1}^{15} x_{sr,i}^3 (dQ_0(x))_i} . \text{ Odstupanje simuliranih od eksperimentalnih (realnih)}$$

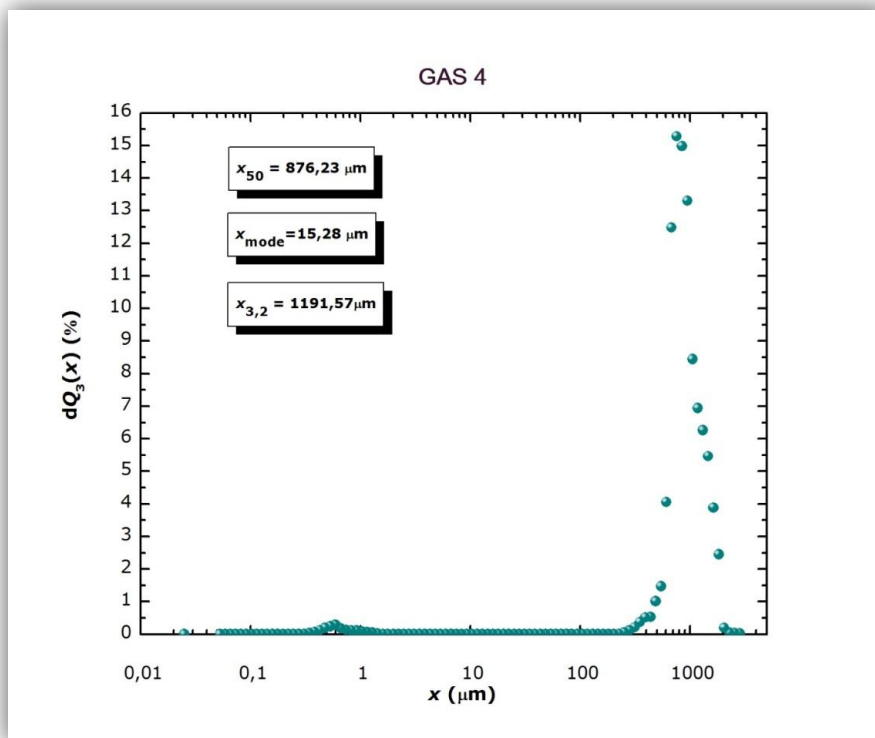
definirano je za čitavu vremensku domenu (0-30 s) i iskazano ukupnom sumom kvadrata odstupanja, SSE :

$$SSE = \sum_t \sum_{i=1}^{15} \left(\frac{x_{sr,i}^3 (dQ_0(x))_i}{\sum_{i=1}^{15} x_{sr,i}^3 (dQ_0(x))_i} - \frac{x_{sr,i}^3 (d\hat{Q}_0(x))_i}{\sum_{i=1}^{15} x_{sr,i}^3 (d\hat{Q}_0(x))_i} \right)^2 \quad (3.1.)$$

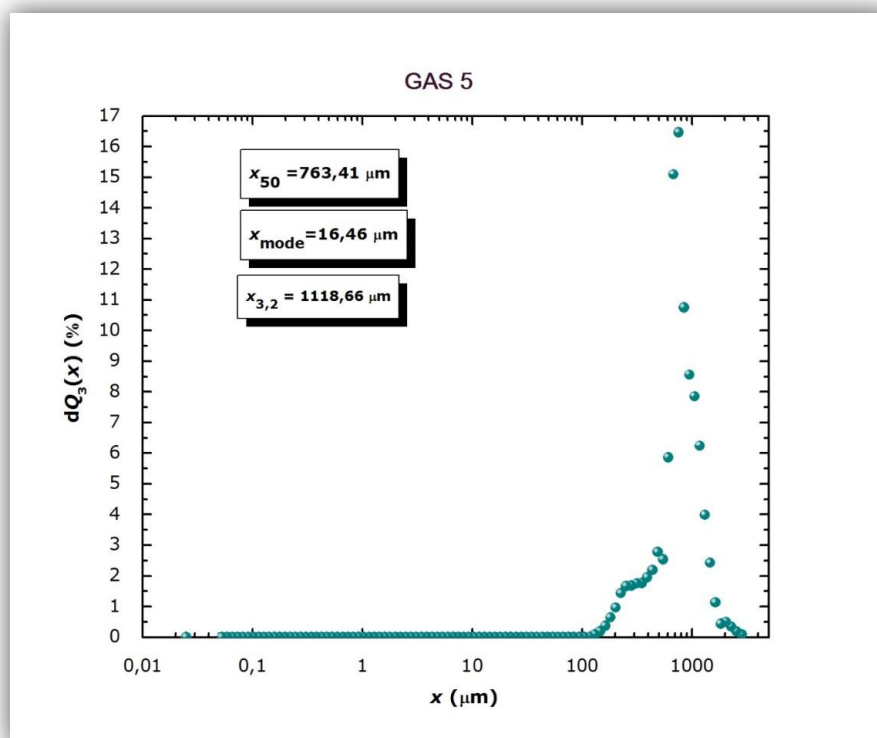
Metoda optimizacije, očitovana u minimiziranju ukupne sume kvadrata odstupanja (funkcije cilja), korištena je u procjeni procesnog parametra, konstante brzine koalescencije β_0 .

4. REZULTATI

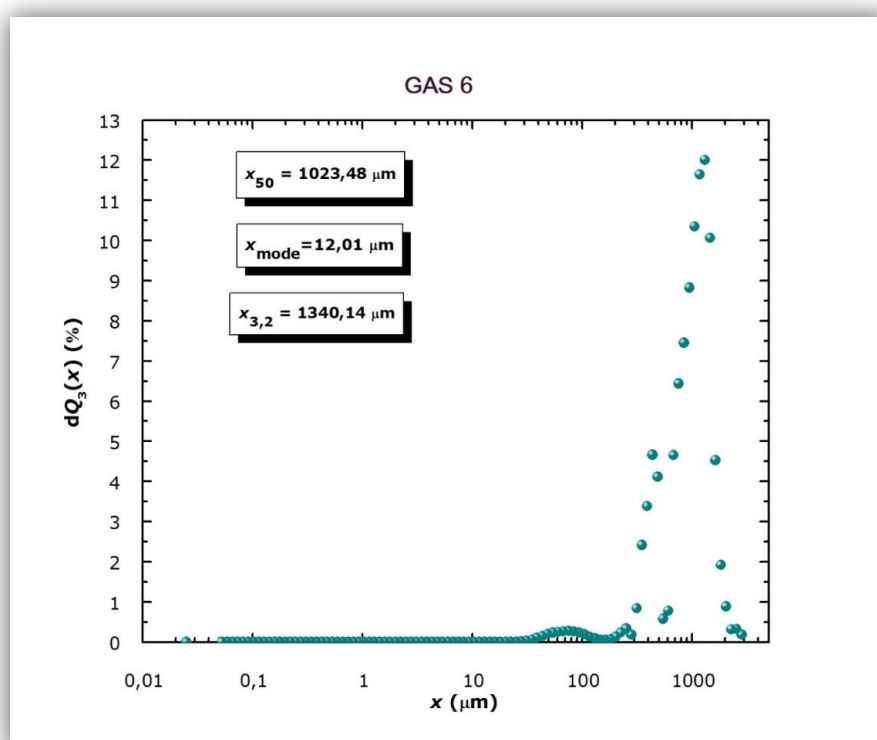
4.1. Odabir procesnih uvjeta i sastava veziva potrebnih za dobivanje kolektiva postojanih granula saharoze



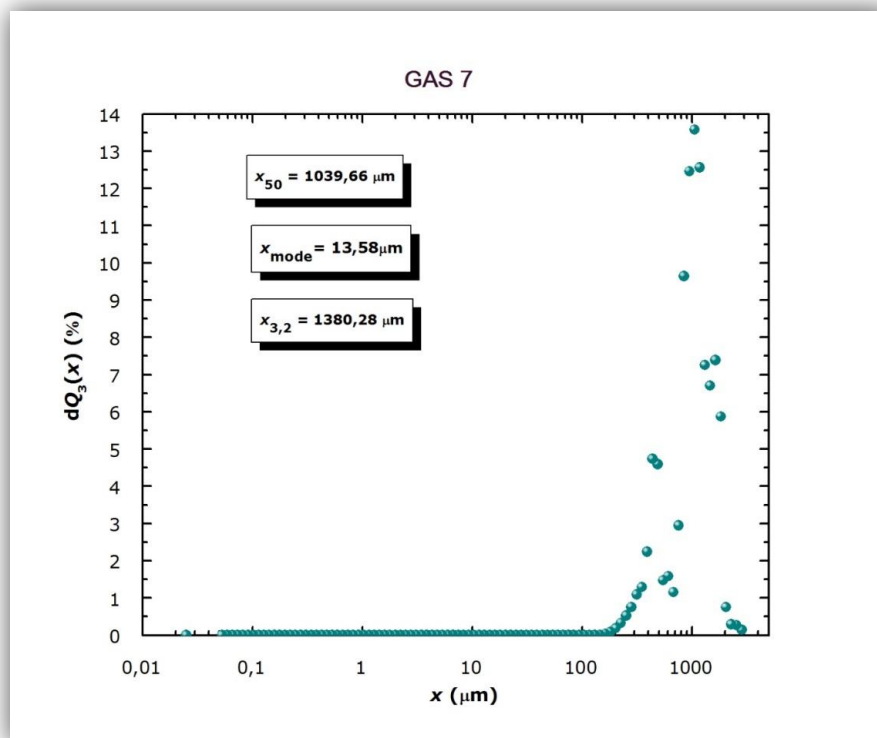
Slika 4.1. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica saharoze u kolektivu GAS 4 dobivene metodom laserske difrakcije.



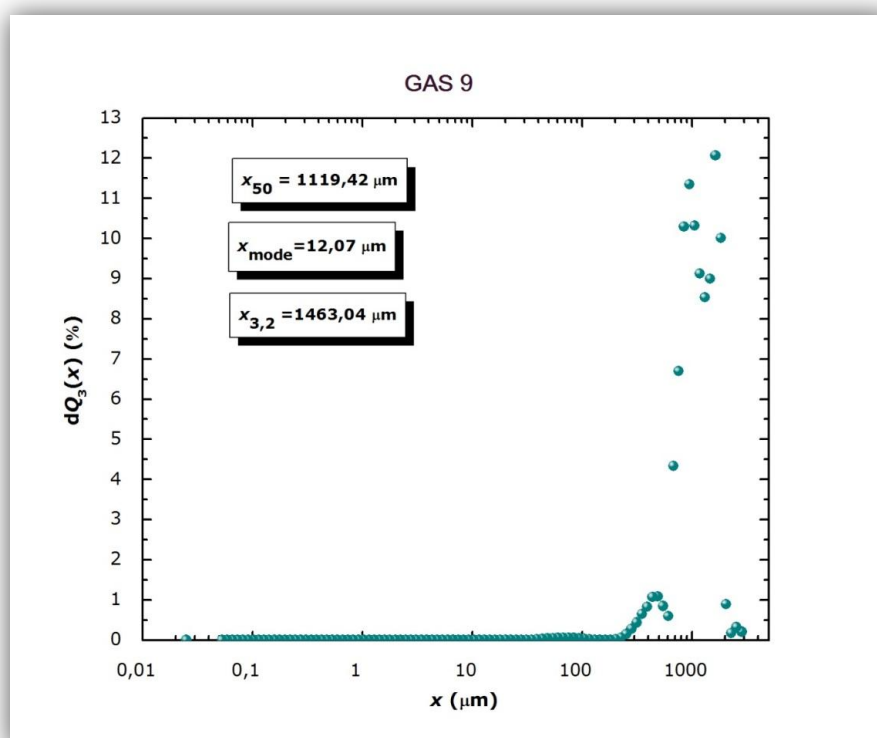
Slika 4.2. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica saharoze u kolektivu GAS 5 dobivene metodom laserske difrakcije.



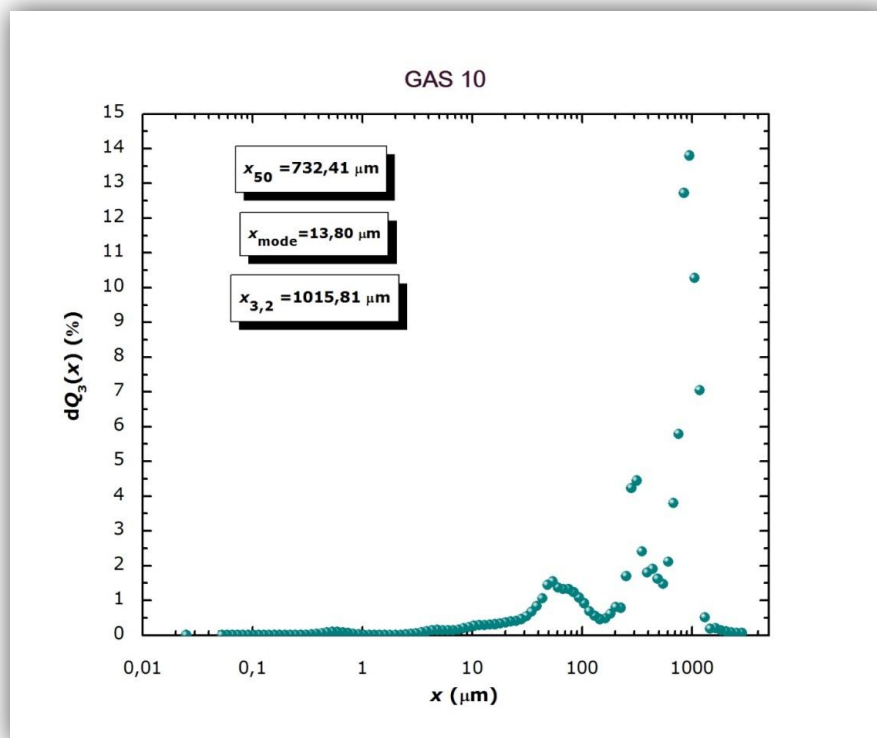
Slika 4.3. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica saharoze u kolektivu GAS 6 dobivene metodom laserske difrakcije.



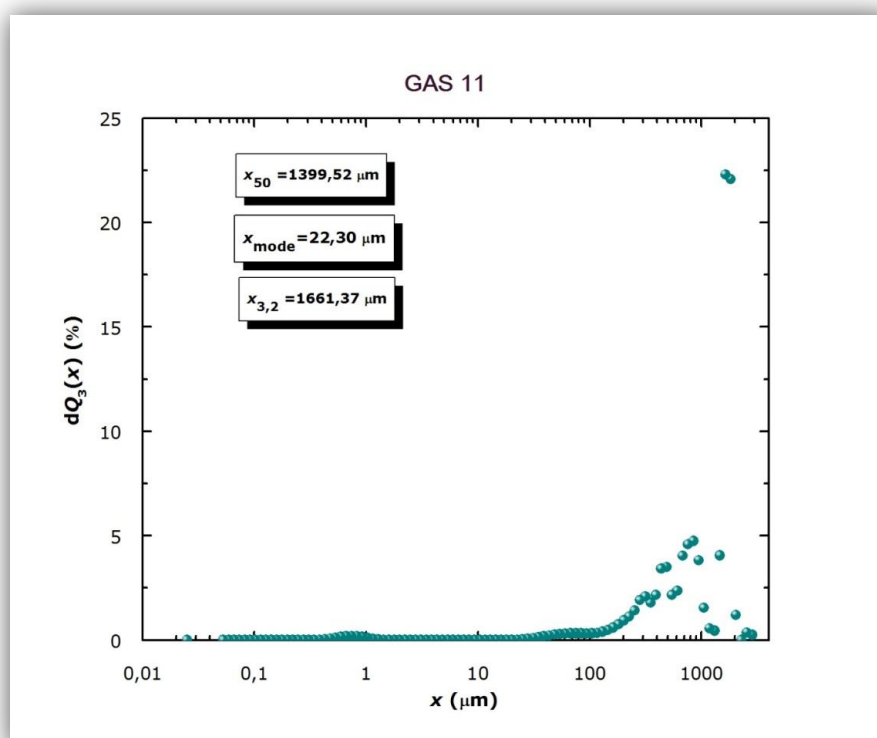
Slika 4.4. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica saharoze u kolektivu GAS 7 dobivene metodom laserske difrakcije.



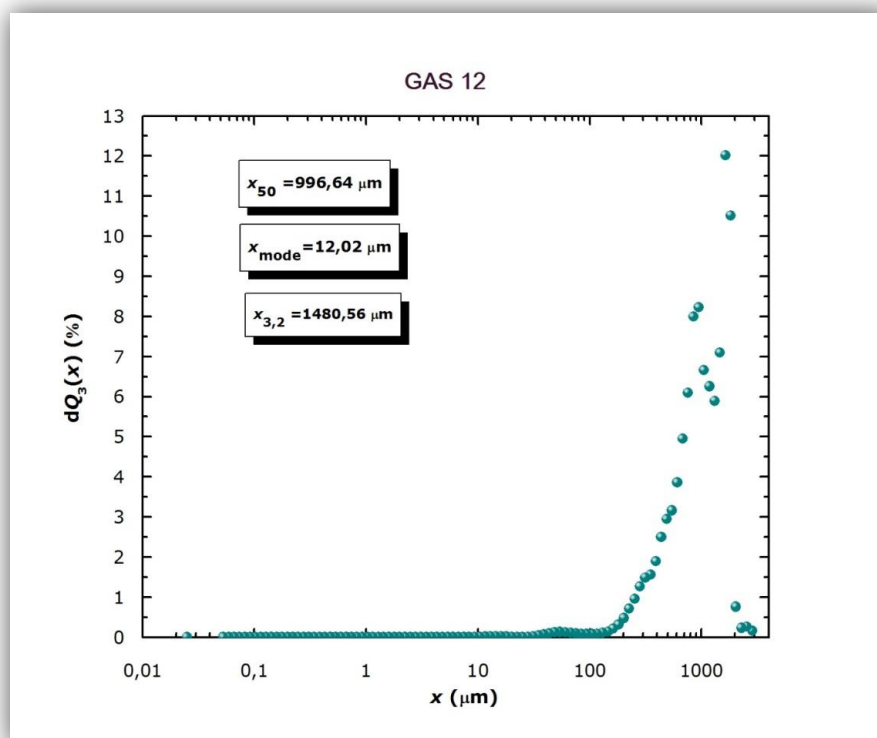
Slika 4.5. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica saharoze u kolektivu GAS 9 dobivene metodom laserske difrakcije.



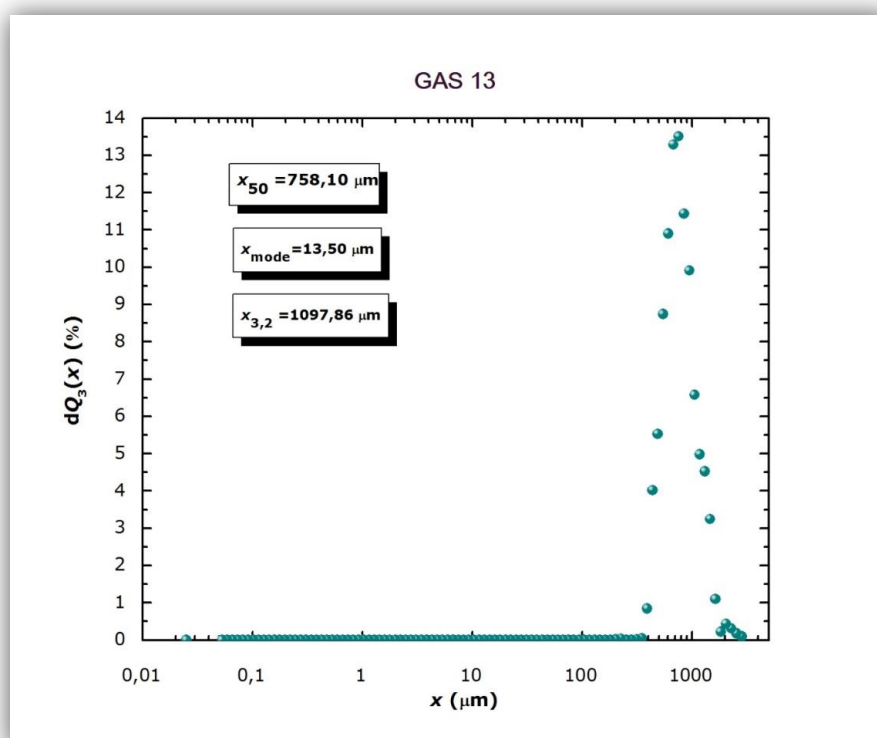
Slika 4.6. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica saharoze u kolektivu GAS 10 dobivene metodom laserske difrakcije.



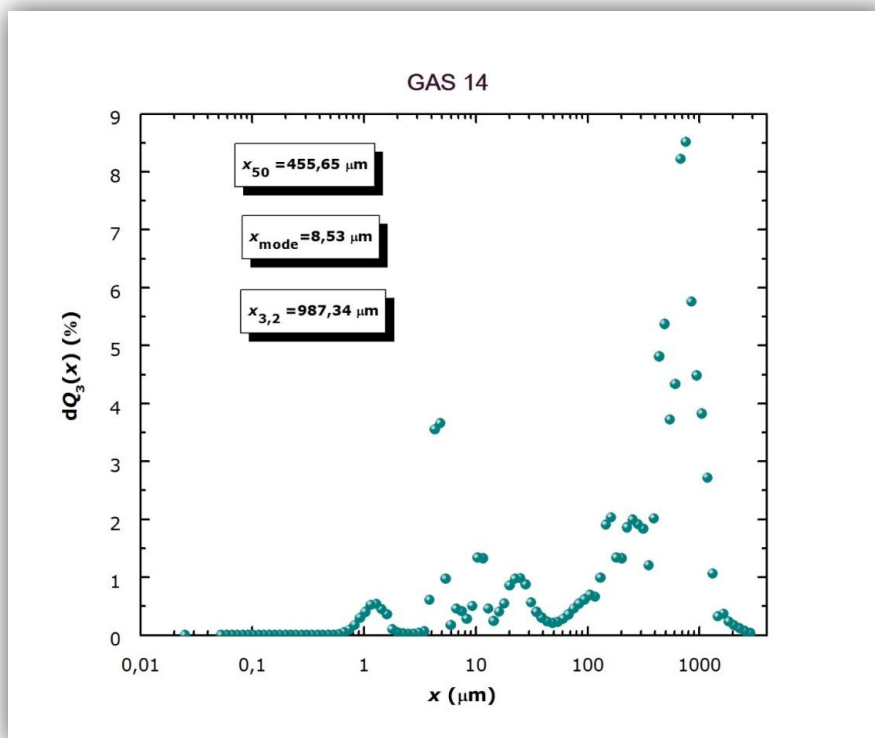
Slika 4.7. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica saharoze u kolektivu GAS 11 dobivene metodom laserske difrakcije.



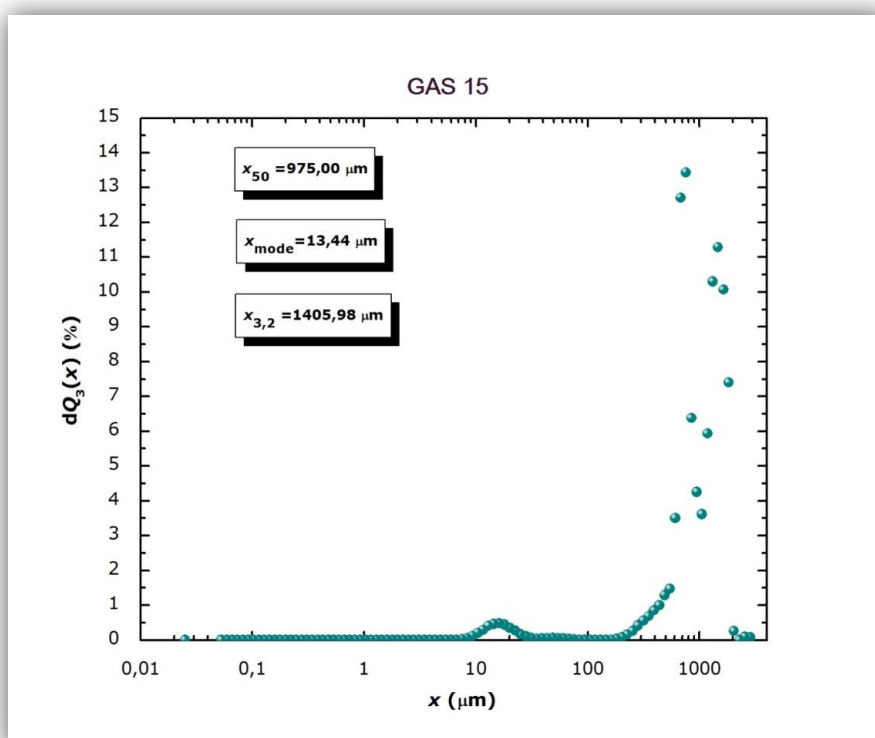
Slika 4.8. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica saharoze u kolektivu GAS 12 dobivene metodom laserske difrakcije.



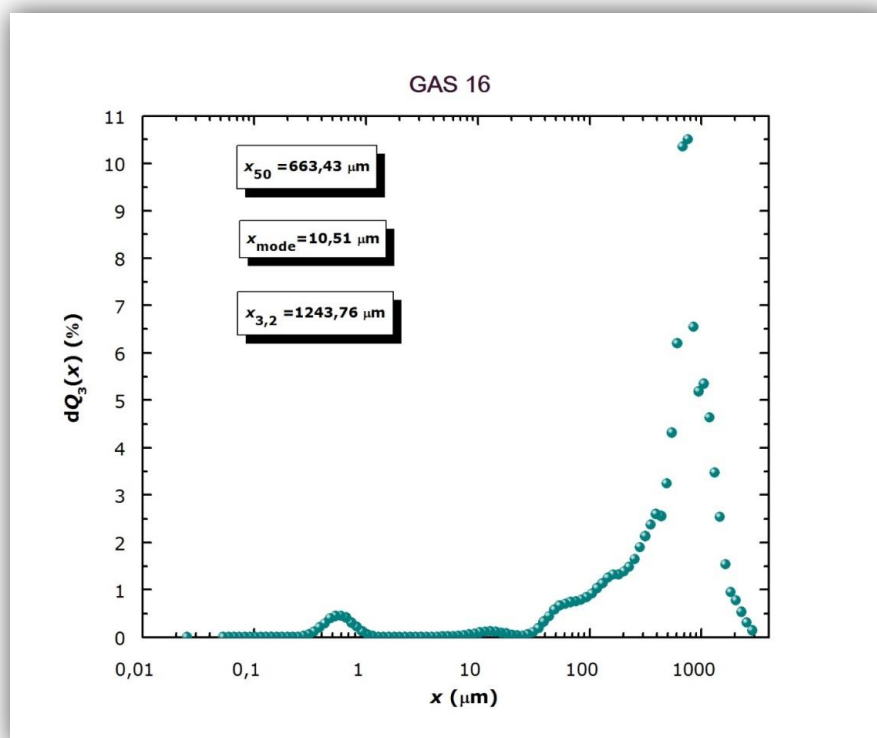
Slika 4.9. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica saharoze u kolektivu GAS 13 dobivene metodom laserske difrakcije.



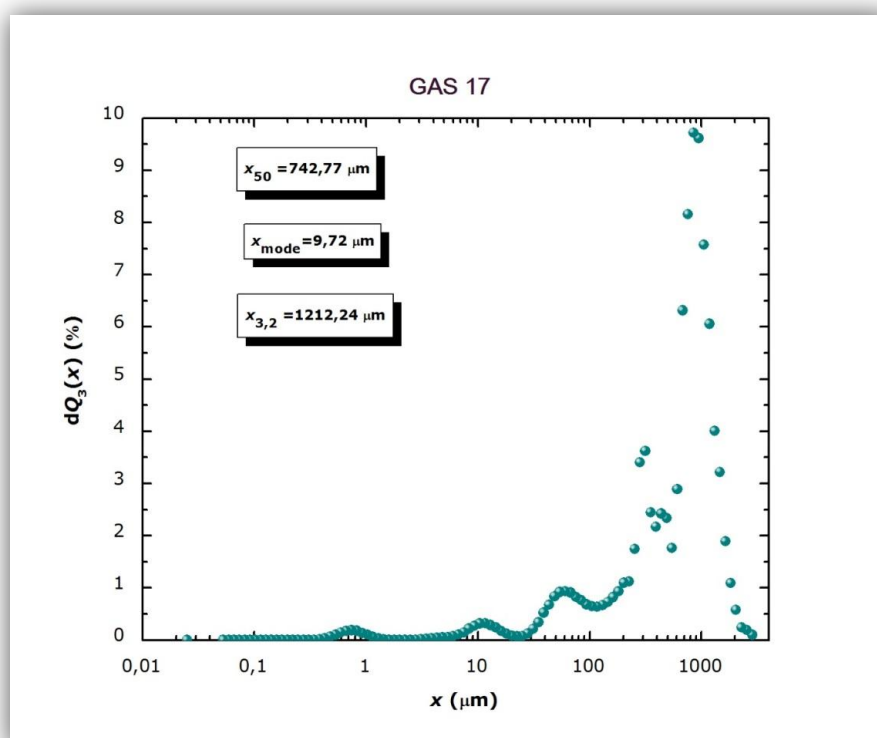
Slika 4.10. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica saharoze u kolektivu GAS 14 dobivene metodom laserske difrakcije.



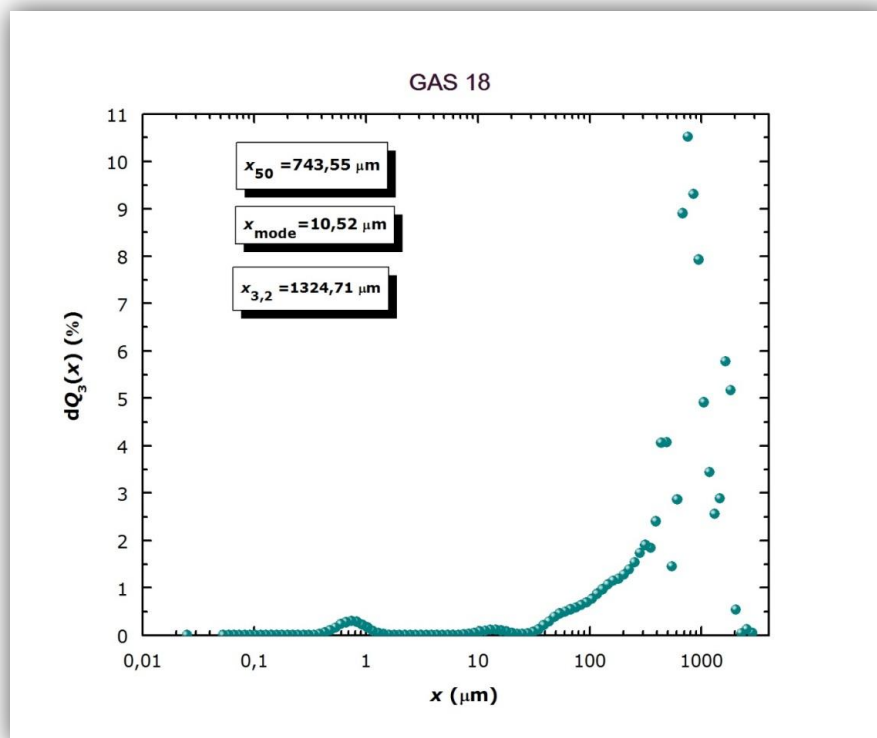
Slika 4.11. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica saharoze u kolektivu GAS 15 dobivene metodom laserske difrakcije.



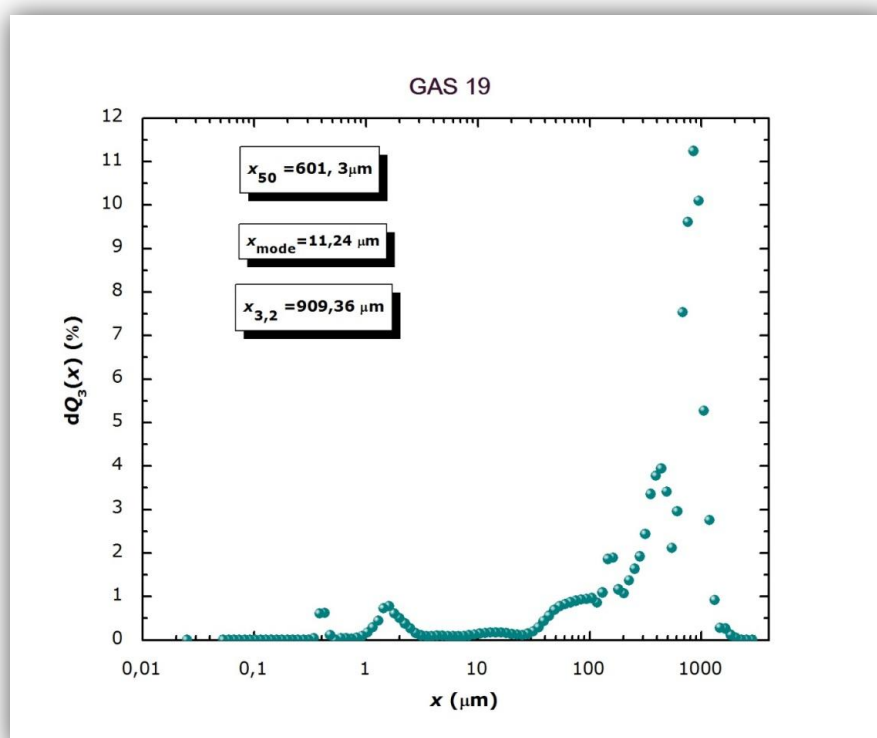
Slika 4.12. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica saharoze u kolektivu GAS 16 dobivene metodom laserske difrakcije.



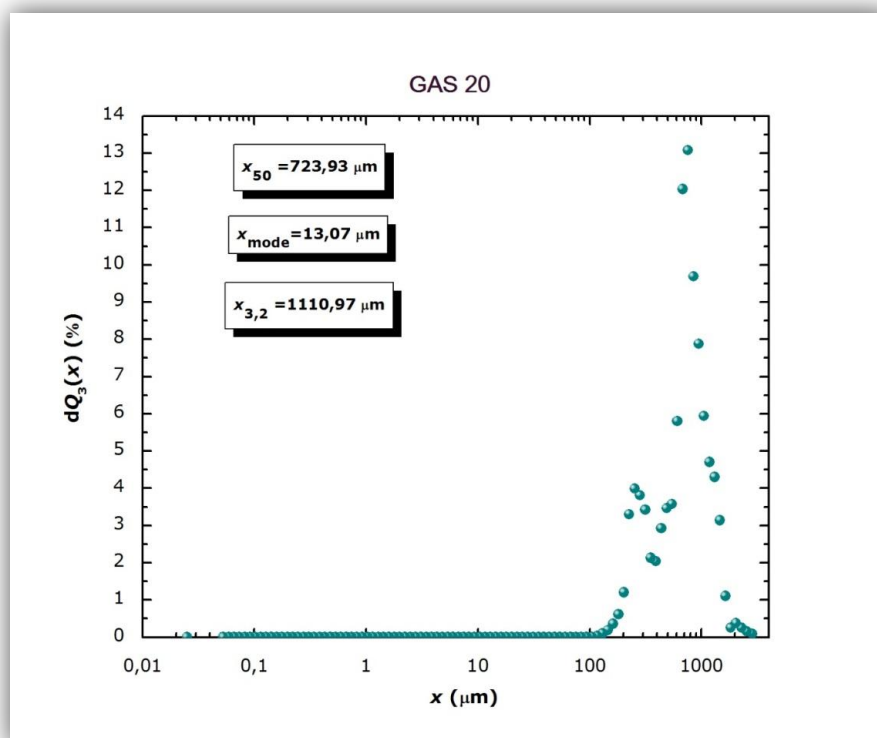
Slika 4.13. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica saharoze u kolektivu GAS 17 dobivene metodom laserske difrakcije.



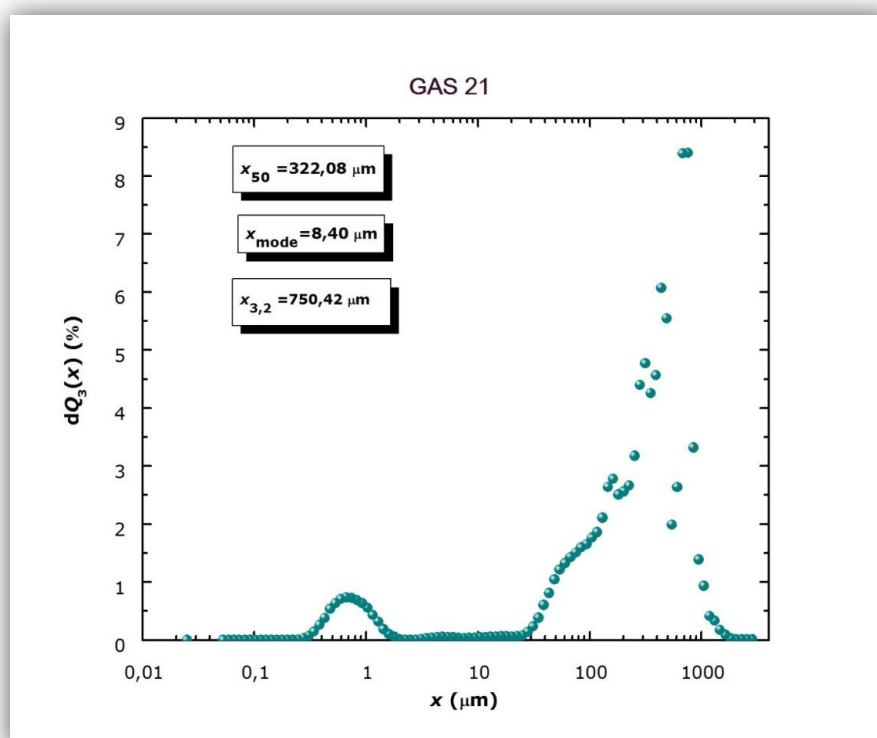
Slika 4.14. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica saharoze u kolektivu GAS 18 dobivene metodom laserske difrakcije.



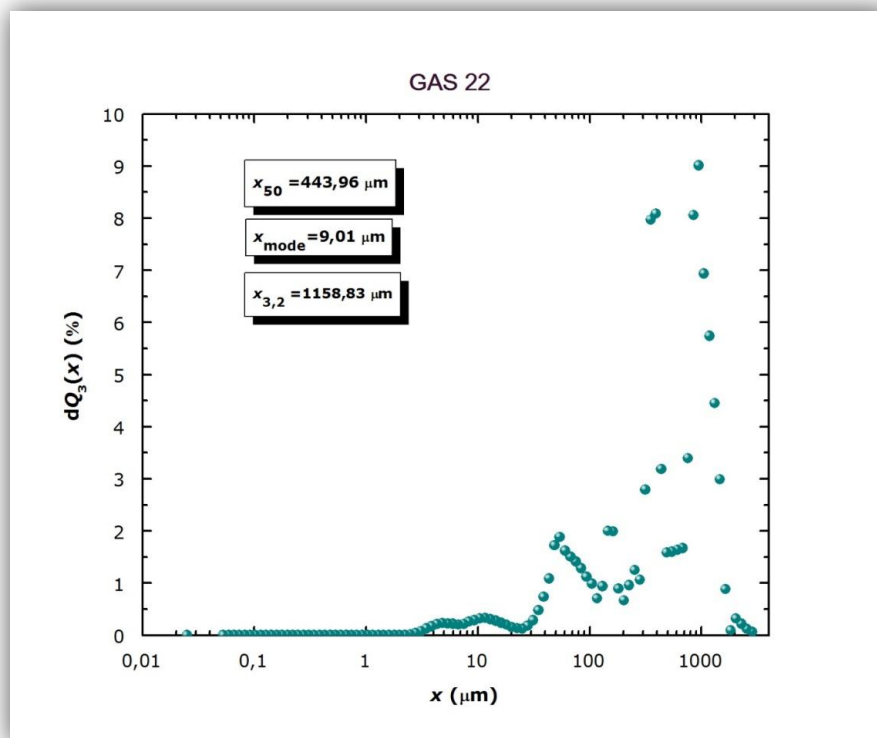
Slika 4.15. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica saharoze u kolektivu GAS 19 dobivene metodom laserske difrakcije.



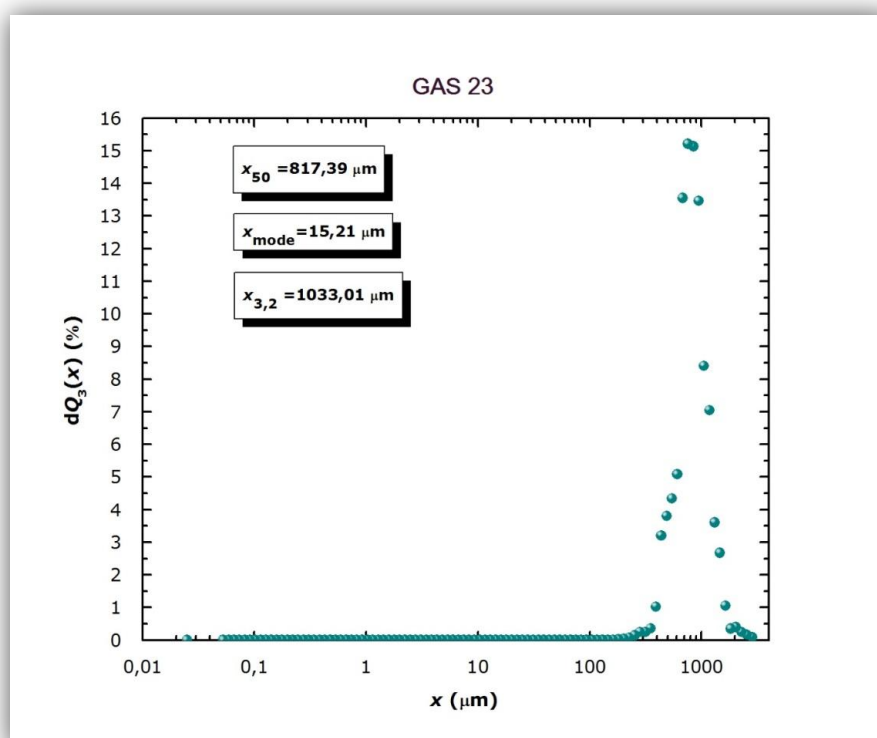
Slika 4.16. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica saharoze u kolektivu GAS 20 dobivene metodom laserske difrakcije.



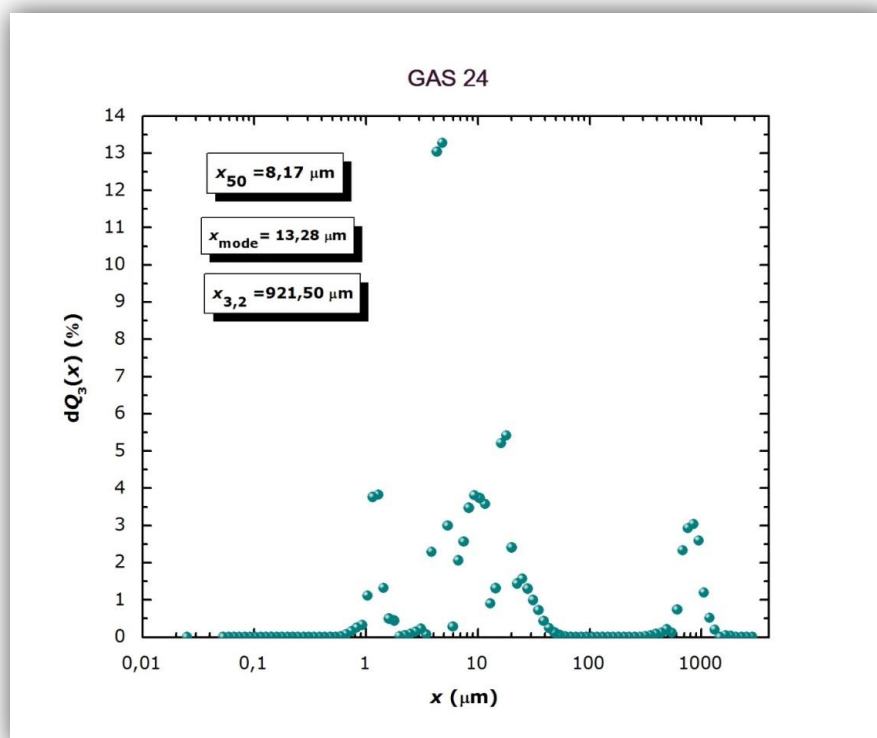
Slika 4.17. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica saharoze u kolektivu GAS 21 dobivene metodom laserske difrakcije.



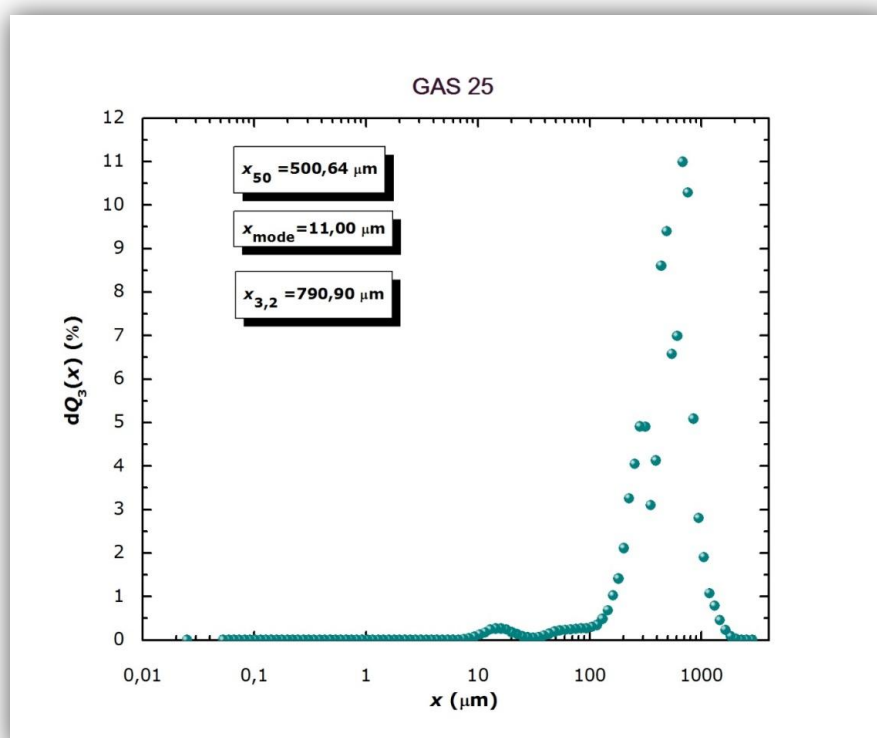
Slika 4.18. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica saharoze u kolektivu GAS 22 dobivene metodom laserske difrakcije.



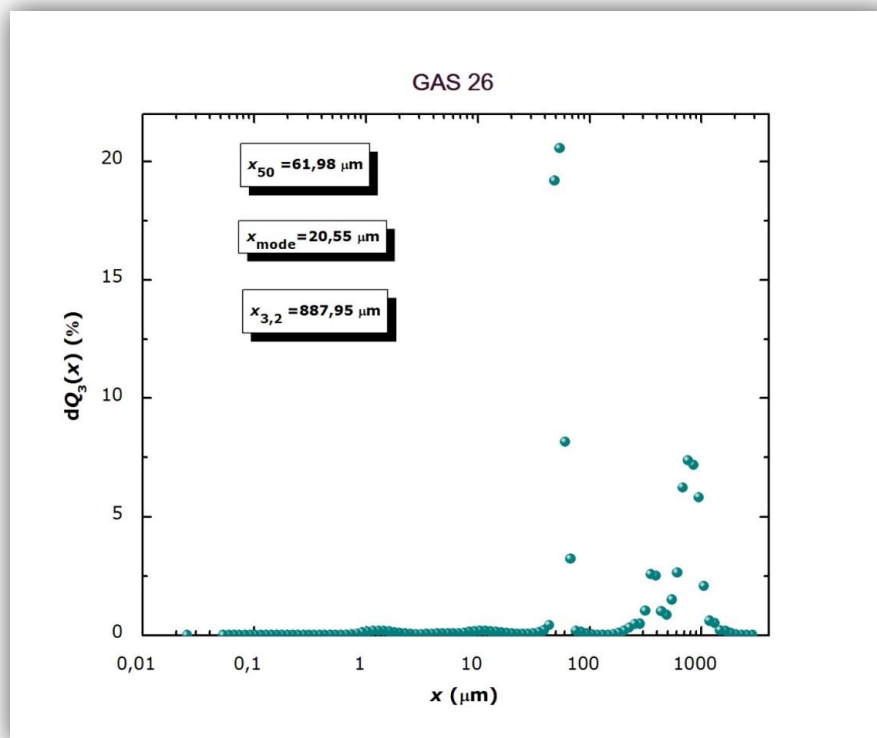
Slika 4.19. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica saharoze u kolektivu GAS 23 dobivene metodom laserske difrakcije.



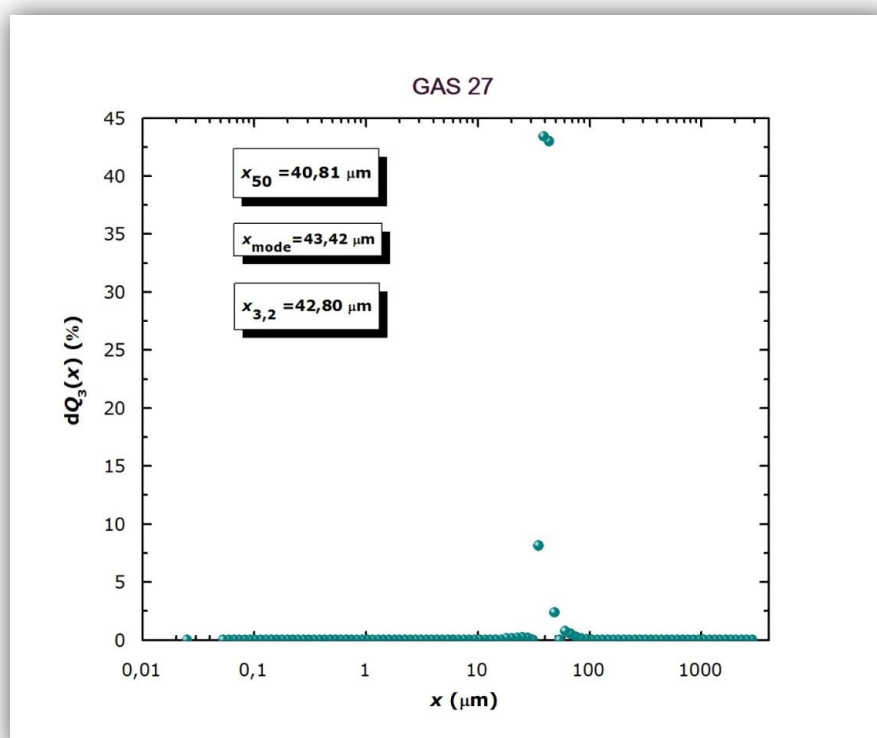
Slika 4.20. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica saharoze u kolektivu GAS 24 dobivene metodom laserske difrakcije.



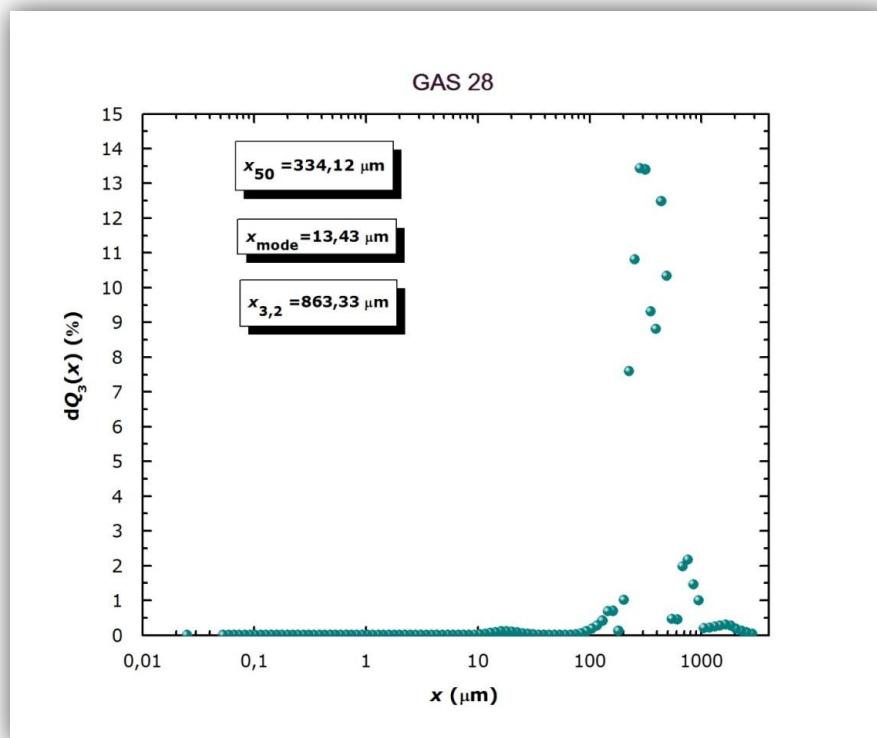
Slika 4.21. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica saharoze u kolektivu GAS 25 dobivene metodom laserske difrakcije.



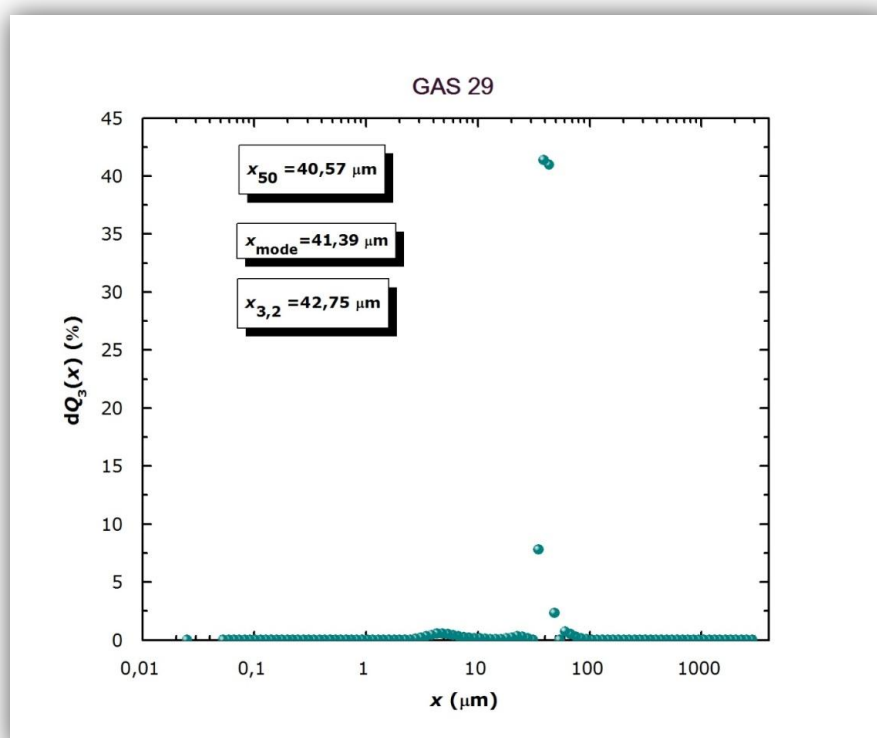
Slika 4.22. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica saharoze u kolektivu GAS 26 dobivene metodom laserske difrakcije.



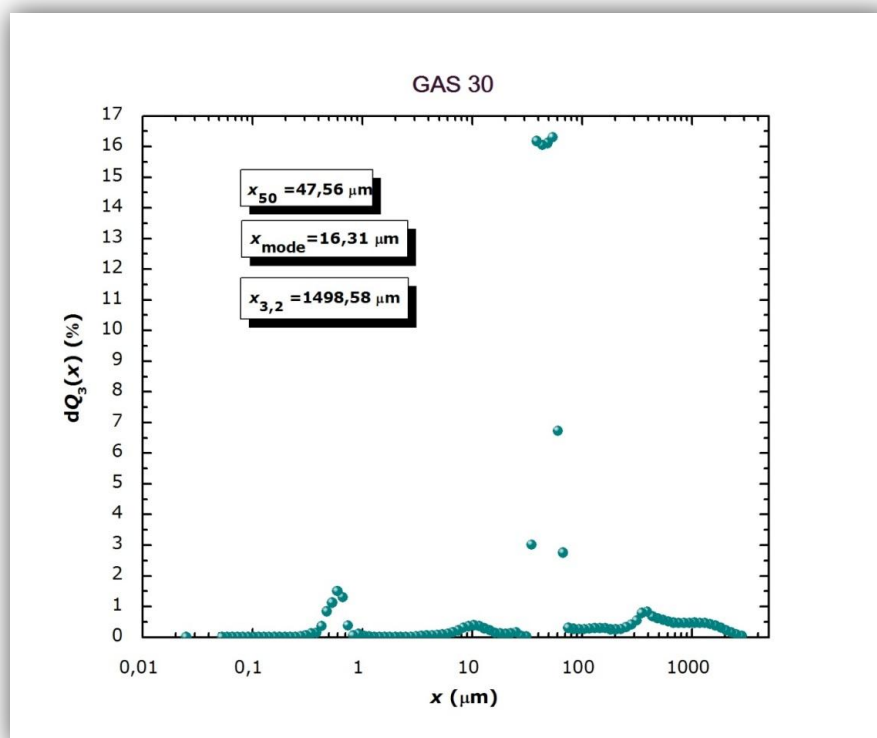
Slika 4.23. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica saharoze u kolektivu GAS 27 dobivene metodom laserske difrakcije.



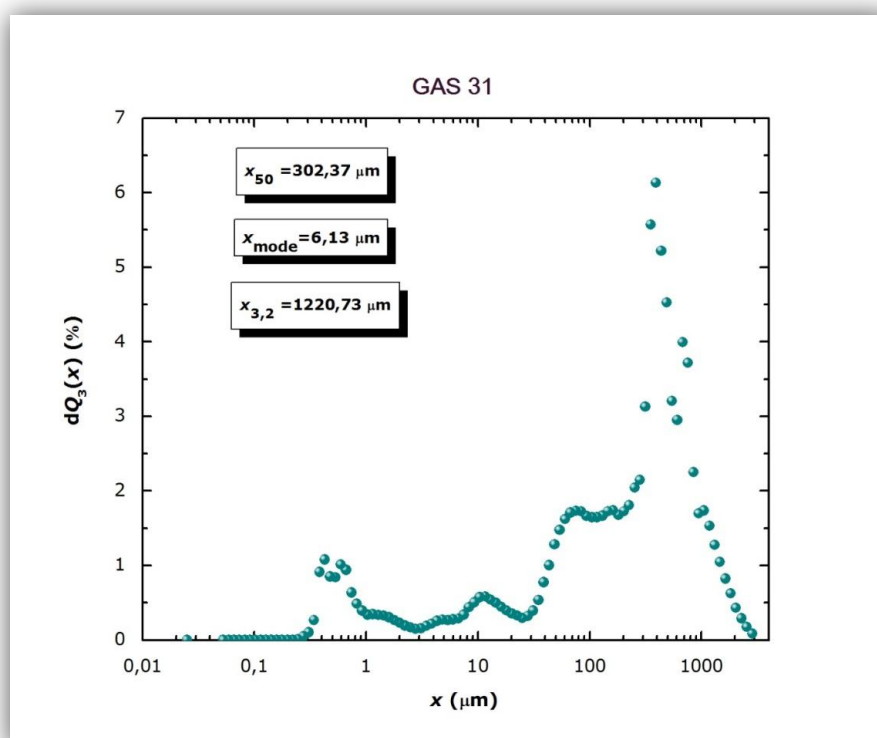
Slika 4.24. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica saharoze u kolektivu GAS 28 dobivene metodom laserske difrakcije.



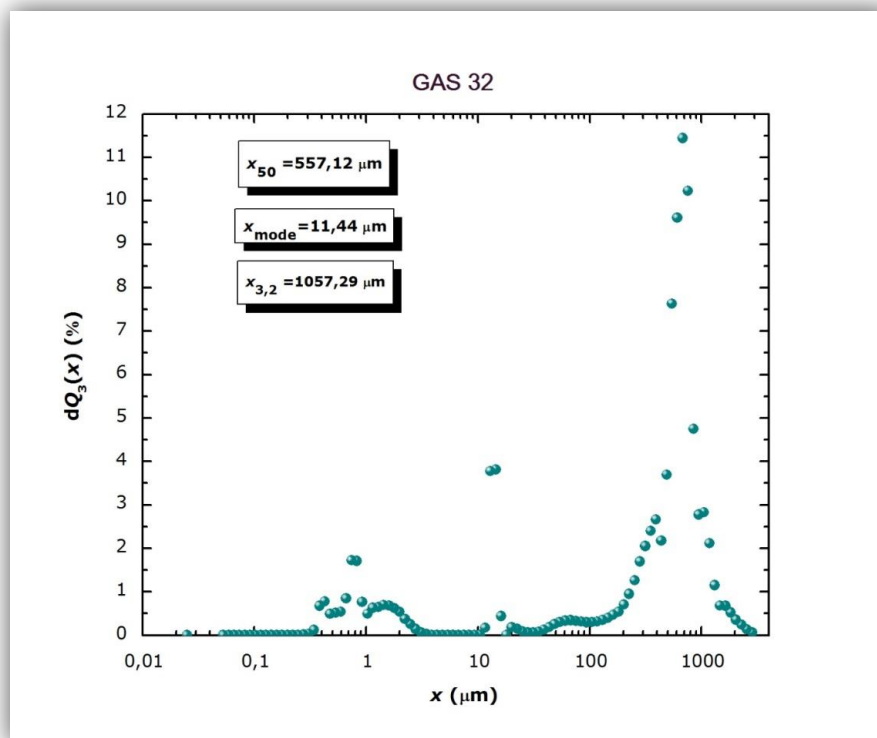
Slika 4.25. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica saharoze u kolektivu GAS 29 dobivene metodom laserske difrakcije.



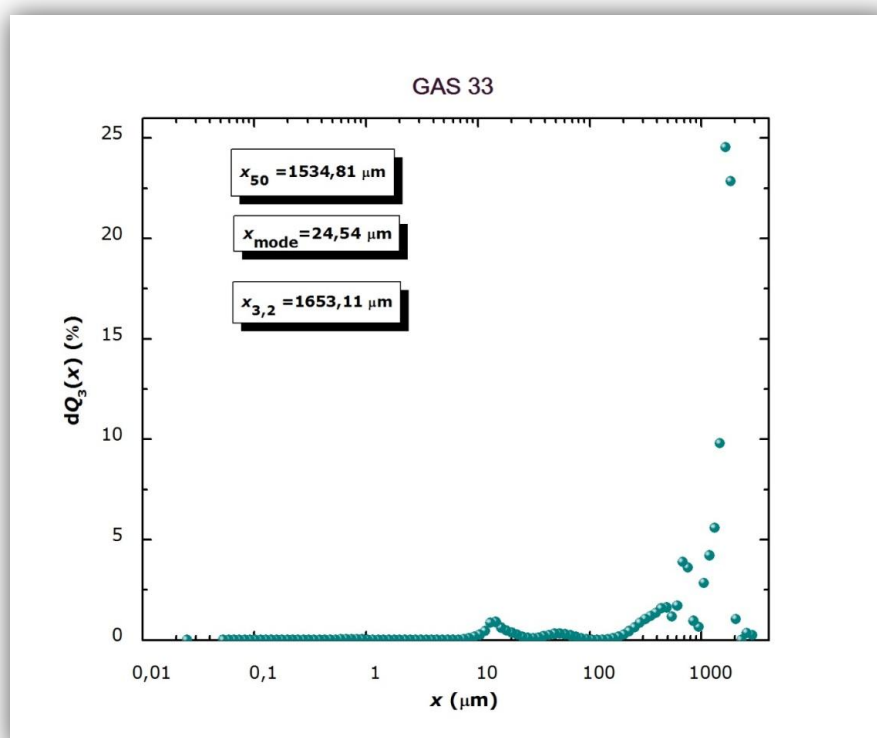
Slika 4.26. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica saharoze u kolektivu GAS 30 dobivene metodom laserske difrakcije.



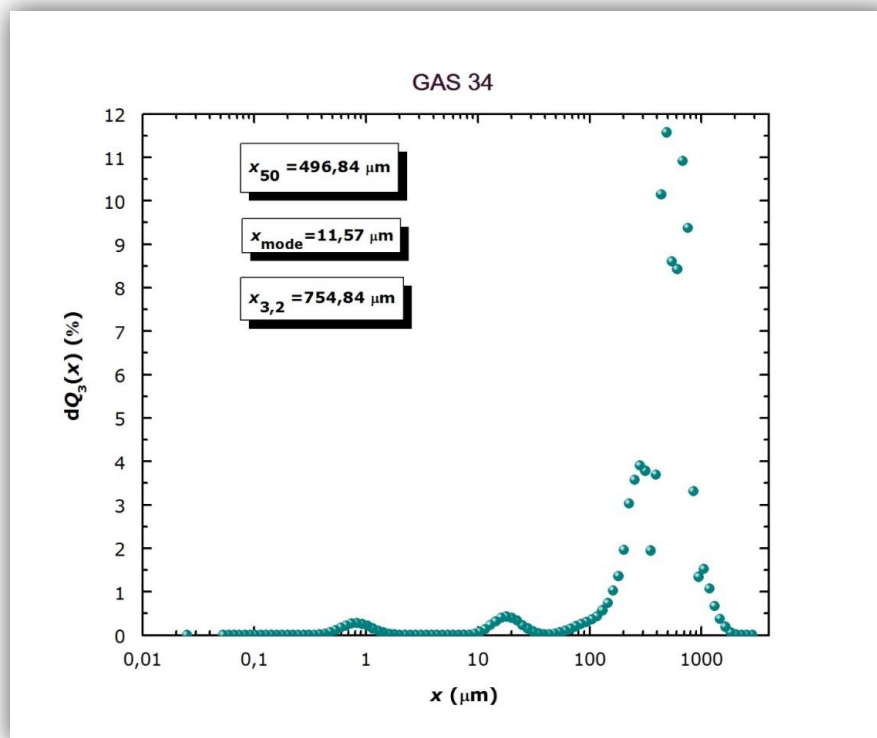
Slika 4.27. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica saharoze u kolektivu GAS 31 dobivene metodom laserske difrakcije.



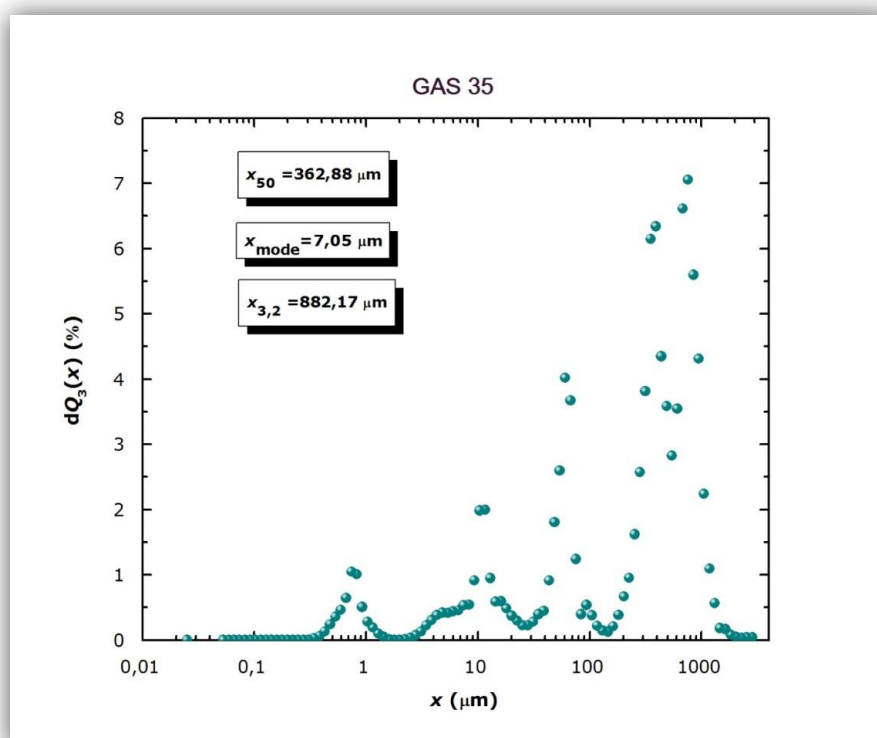
Slika 4.28. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica saharoze u kolektivu GAS 32 dobivene metodom laserske difrakcije.



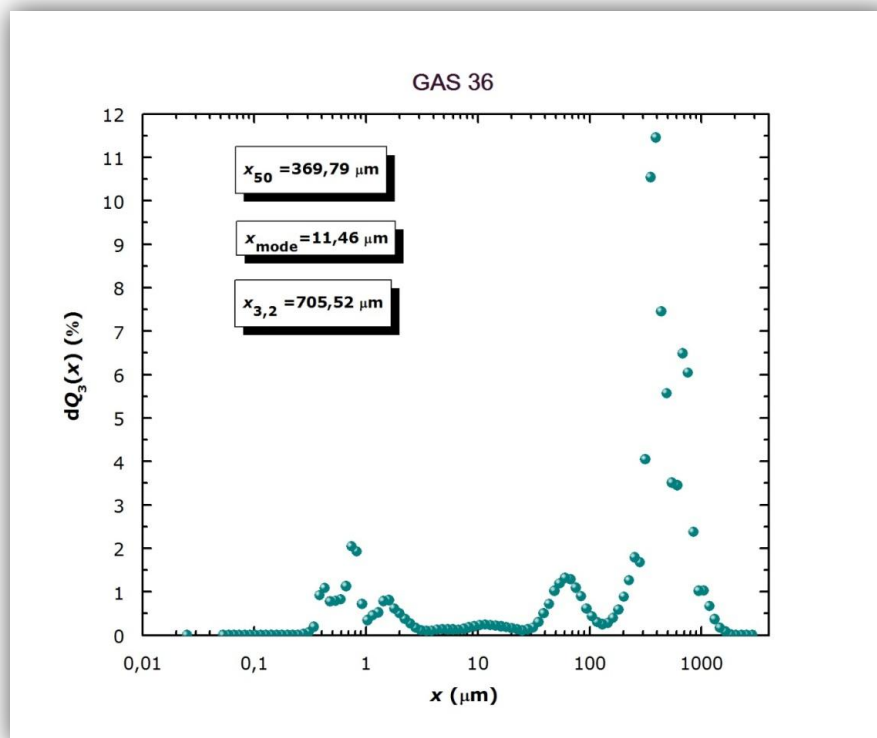
Slika 4.29. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica saharoze u kolektivu GAS 33 dobivene metodom laserske difrakcije.



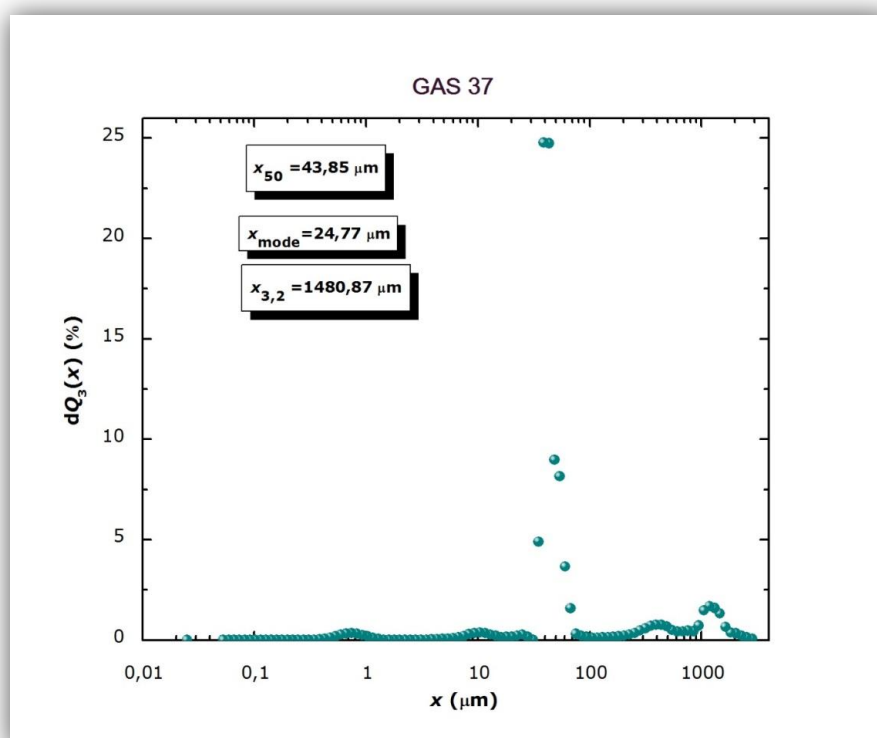
Slika 4.30. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica saharoze u kolektivu GAS 34 dobivene metodom laserske difrakcije.



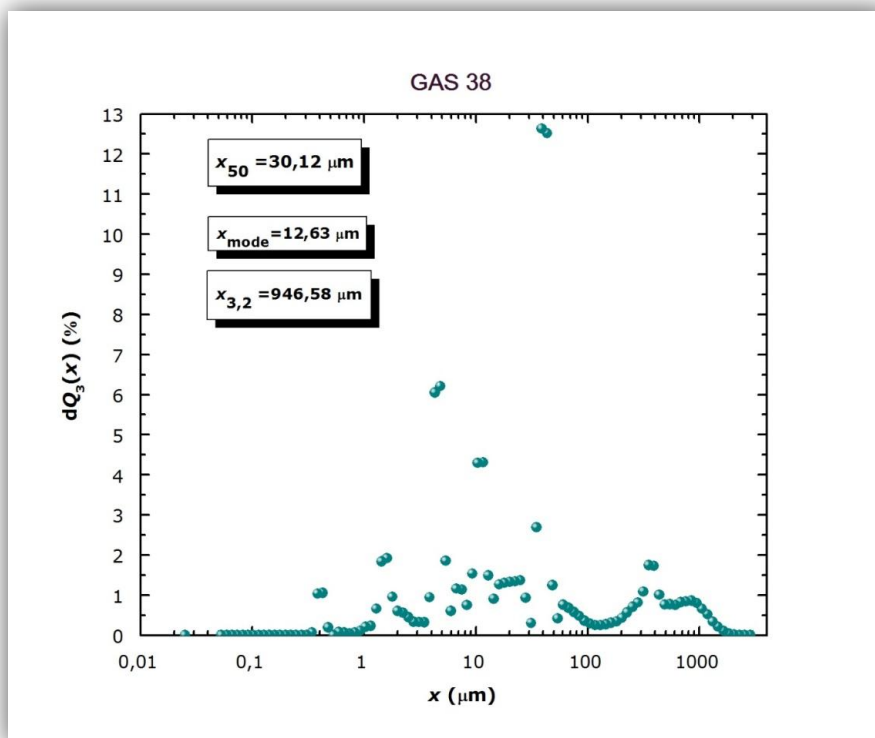
Slika 4.31. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica saharoze u kolektivu GAS 35 dobivene metodom laserske difrakcije.



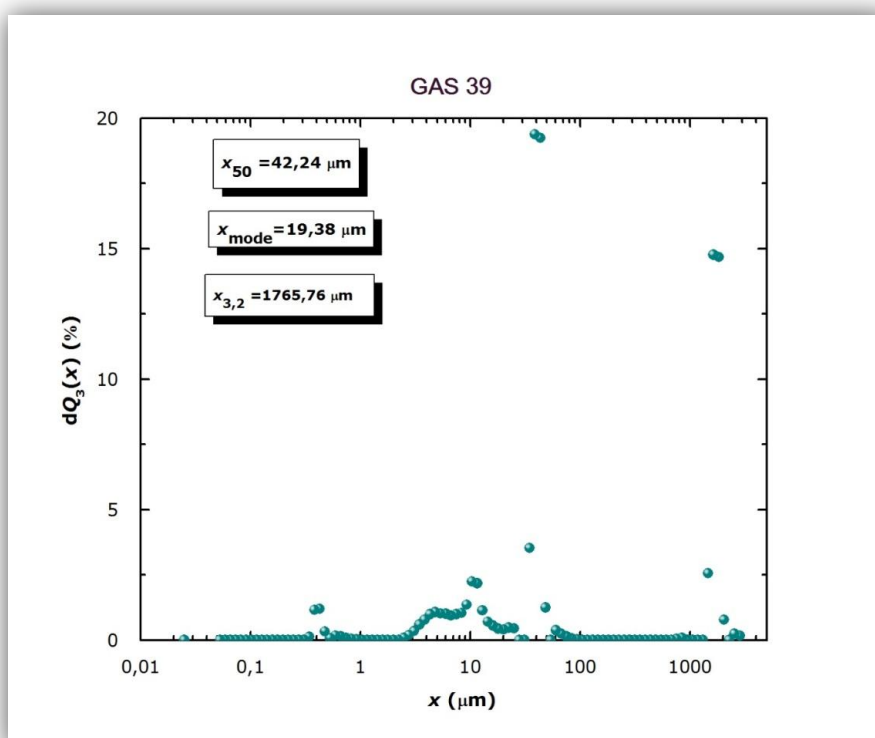
Slika 4.32. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica saharoze u kolektivu GAS 36 dobivene metodom laserske difrakcije.



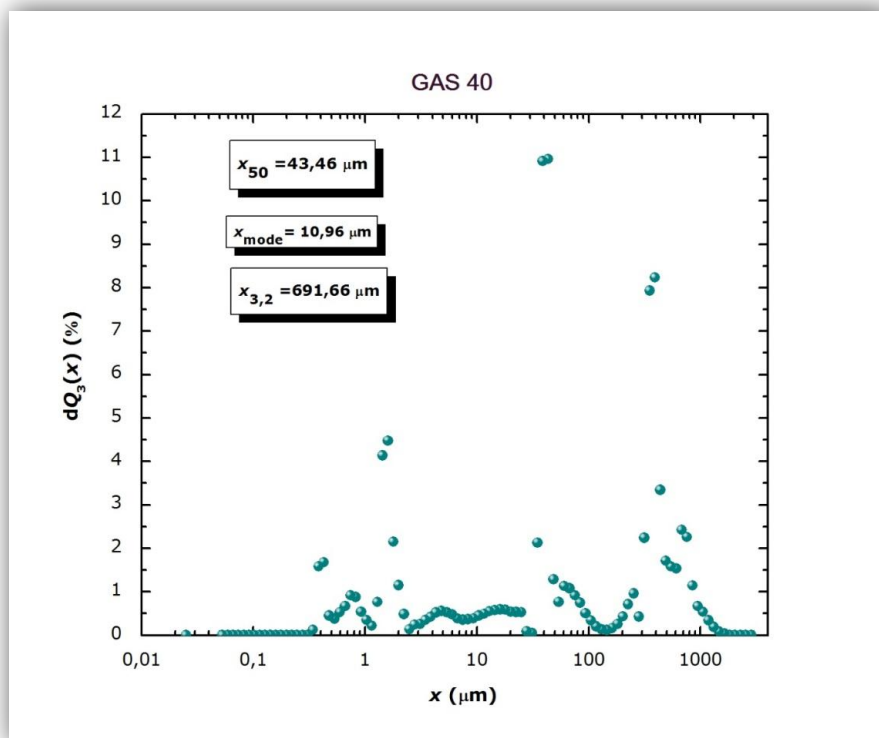
Slika 4.33. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica saharoze u kolektivu GAS 37 dobivene metodom laserske difrakcije.



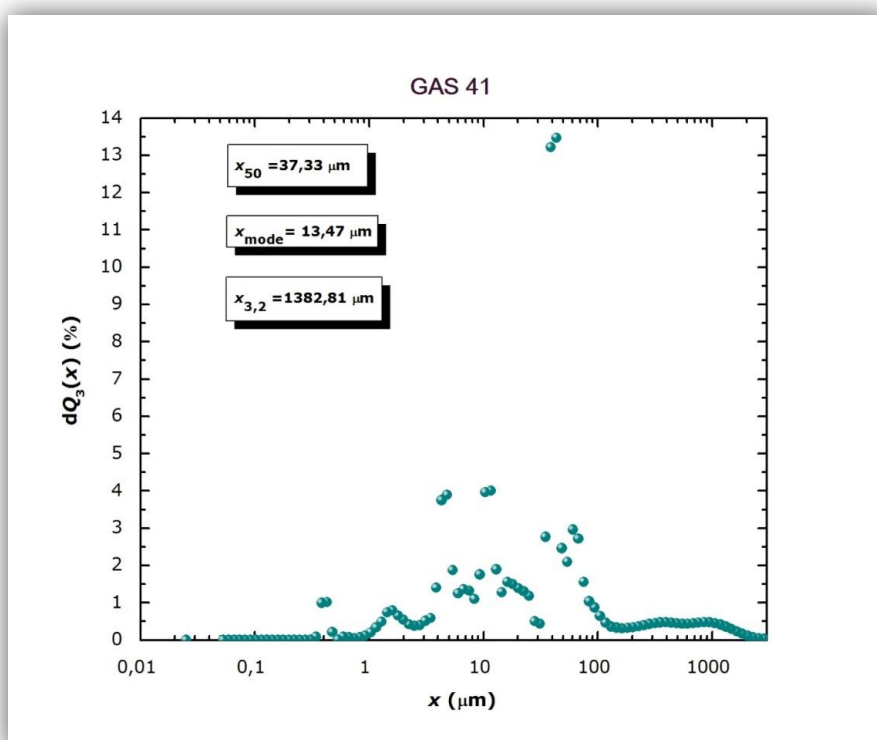
Slika 4.34. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica saharoze u kolektivu GAS 38 dobivene metodom laserske difrakcije.



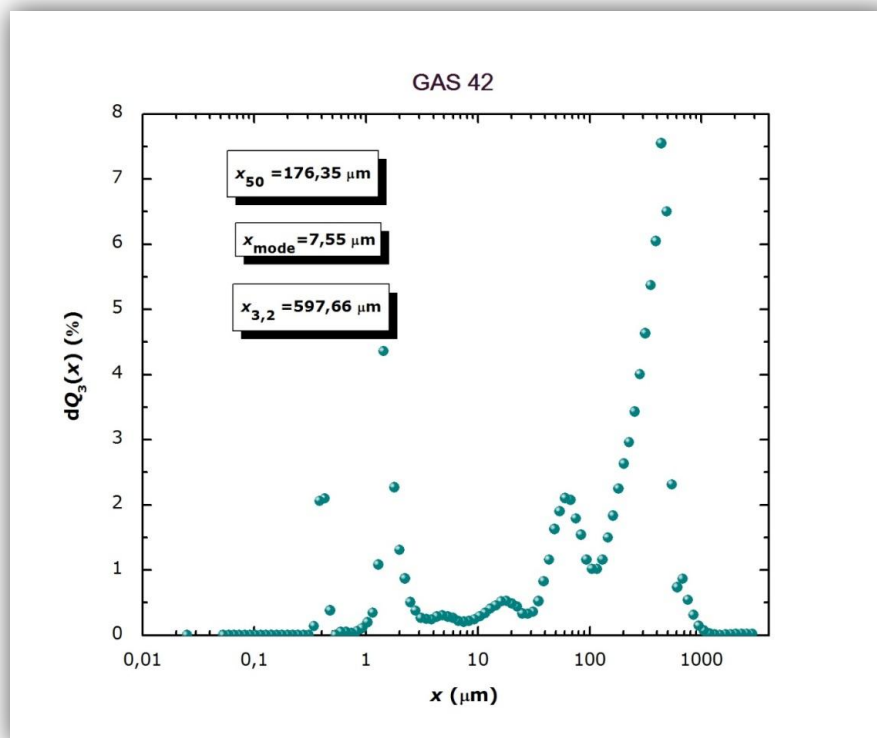
Slika 4.35. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica saharoze u kolektivu GAS 39 dobivene metodom laserske difrakcije.



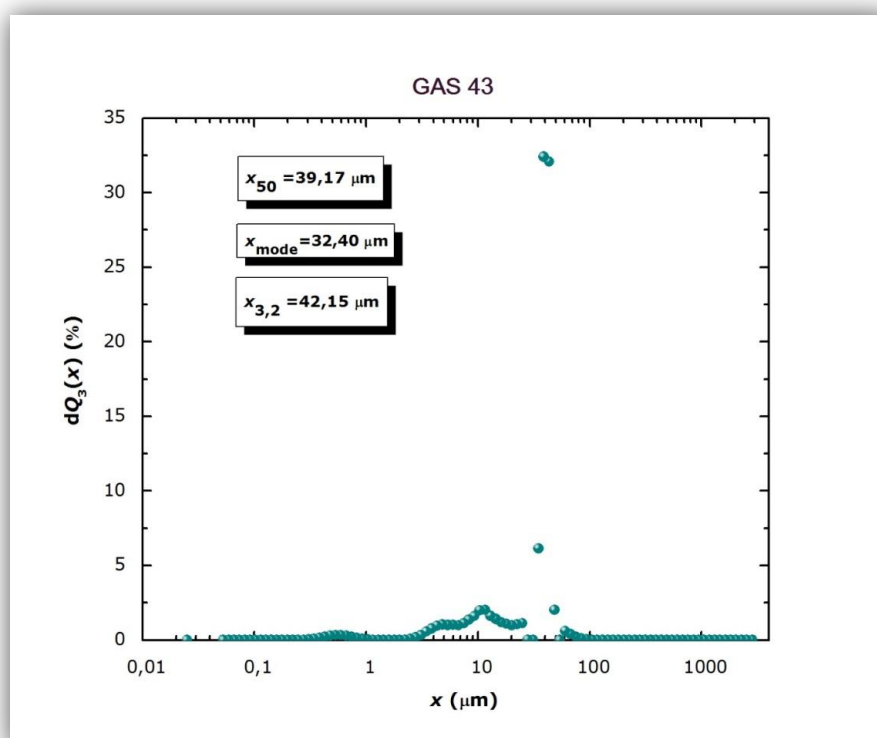
Slika 4.36. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica saharoze u kolektivu GAS 40 dobivene metodom laserske difrakcije.



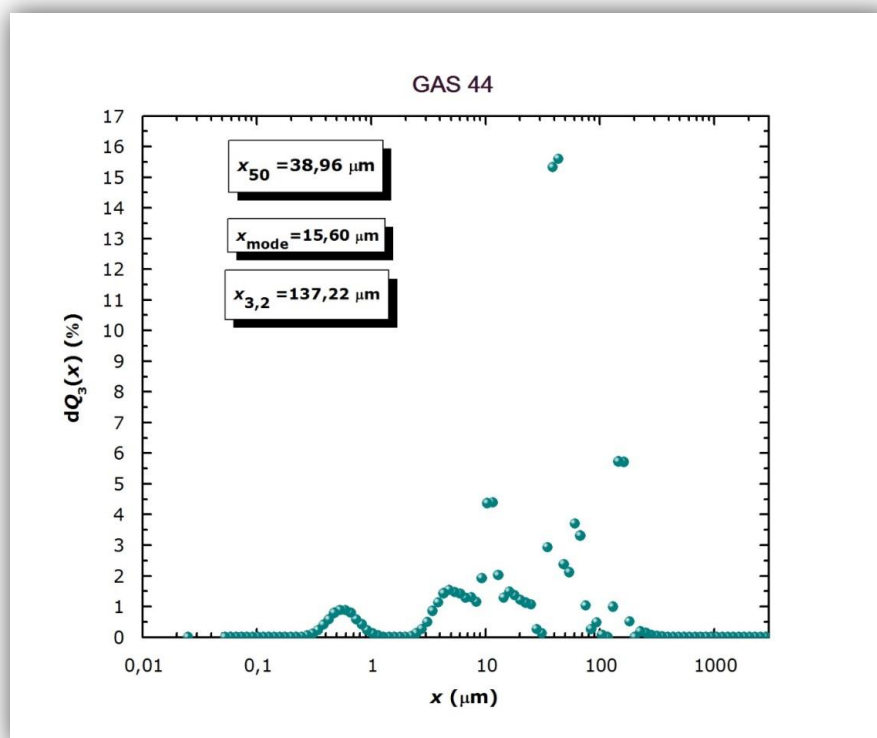
Slika 4.37. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica saharoze u kolektivu GAS 4 dobivene metodom laserske difrakcije.



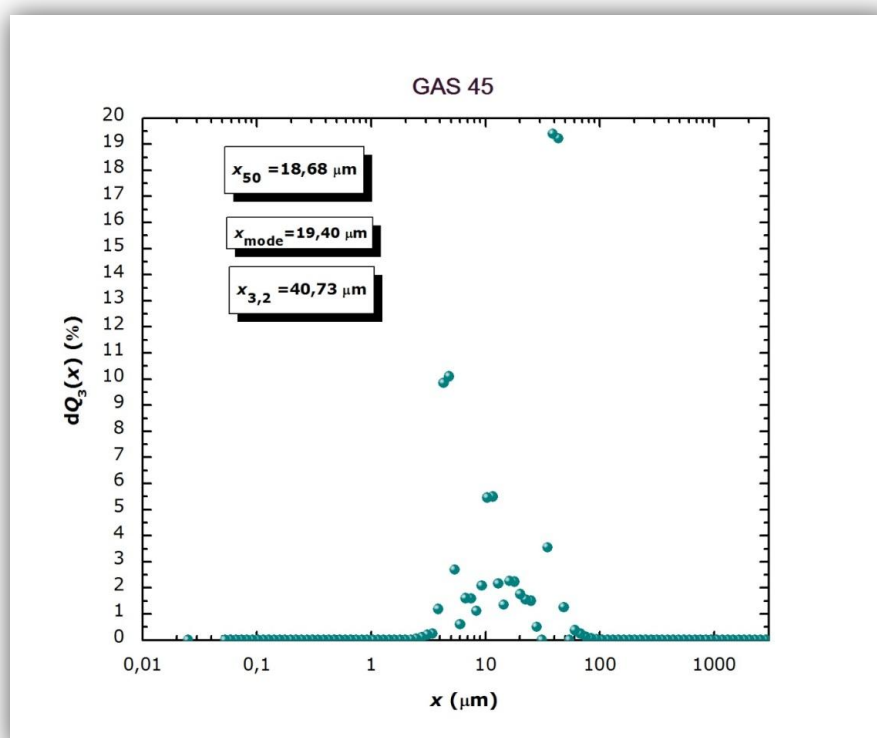
Slika 4.38. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica saharoze u kolektivu GAS 42 dobivene metodom laserske difrakcije.



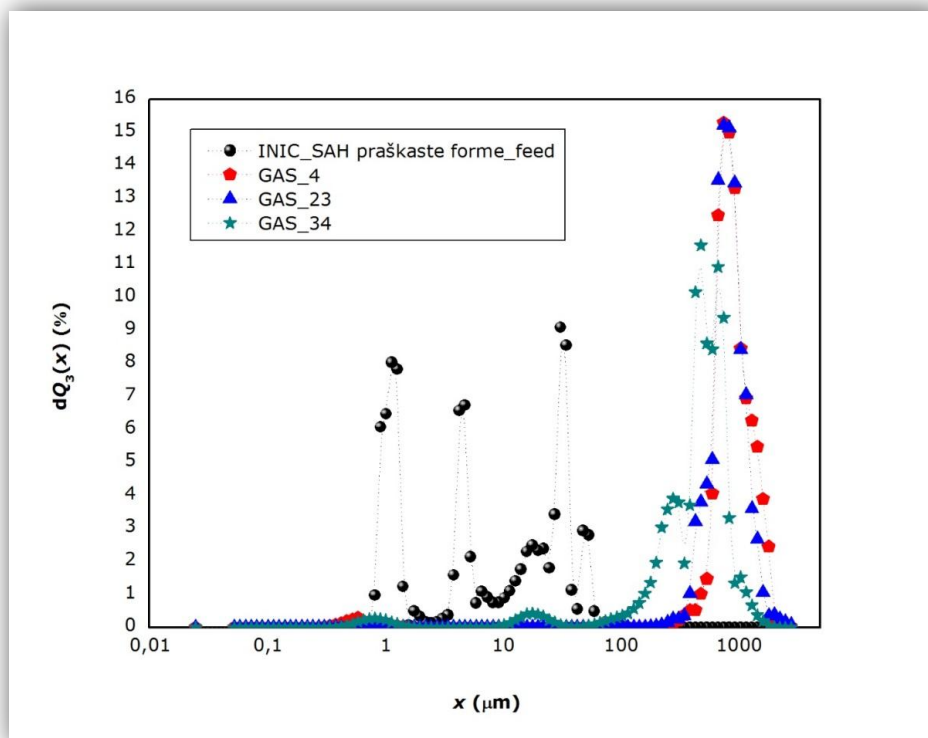
Slika 4.39. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica saharoze u kolektivu GAS 43 dobivene metodom laserske difrakcije.



Slika 4.40. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica saharoze u kolektivu GAS 44 dobivene metodom laserske difrakcije.



Slika 4.41. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica saharoze u kolektivu GAS 45 dobivene metodom laserske difrakcije.

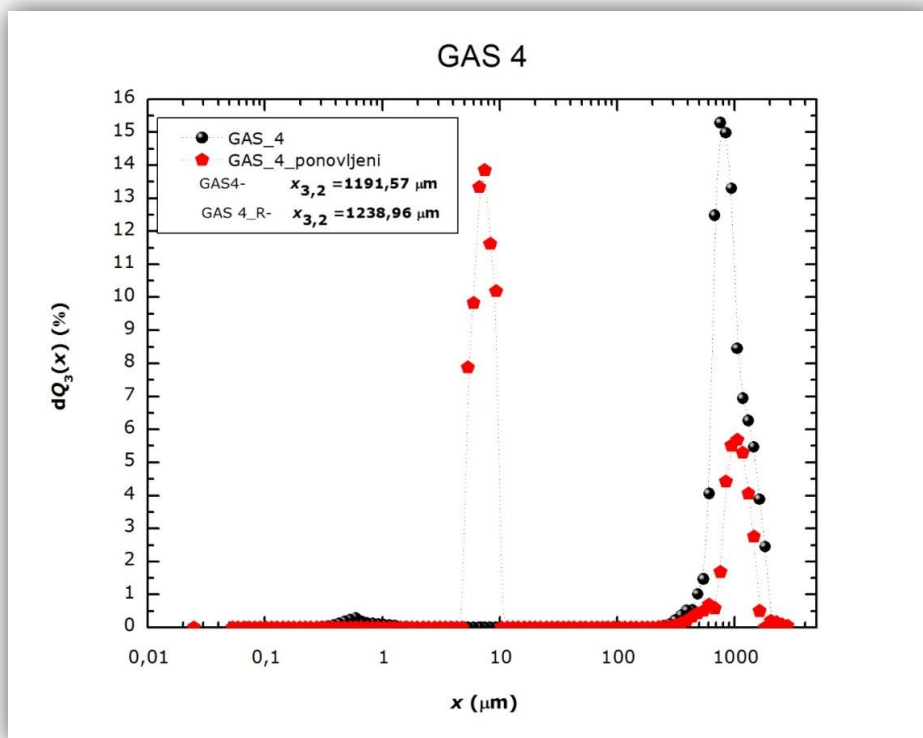


Slika 4.42. Skupni grafički prikaz raspodjela veličina čestica saharoze u odabranim kolektivima.

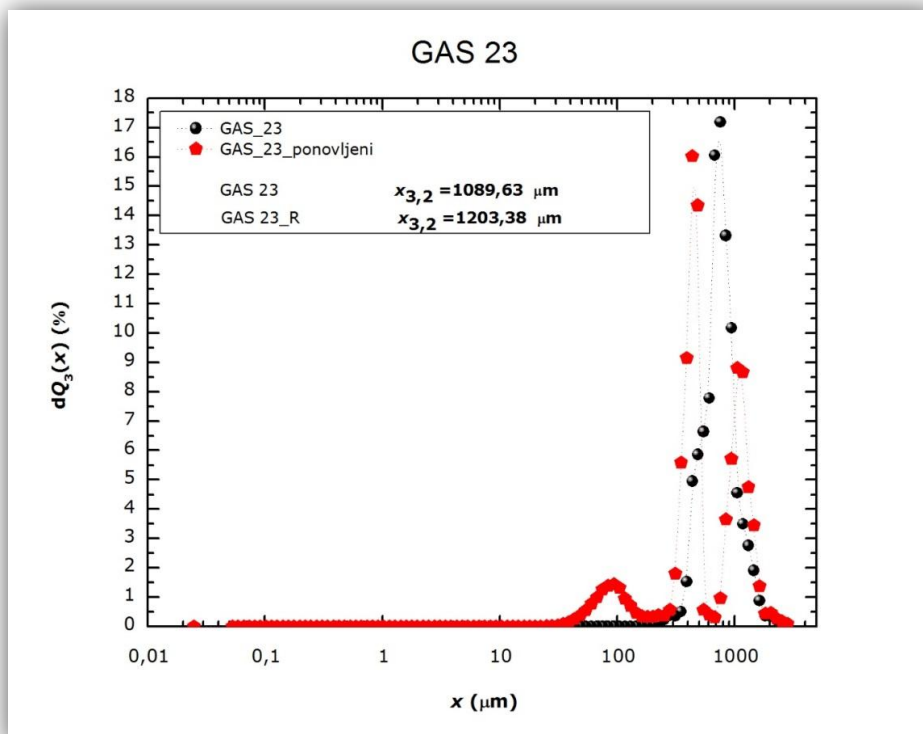
4.2. Ispitivanje ponovljivosti procesa sa stajališta promatranog svojstva kolektiva (raspodjele veličina čestica)

Tablica 4.1. Ispitana ponovljivost za odabrane kolektive iskazana vrijednostima Sauterova srednjeg promjera, $x_{3,2}$.

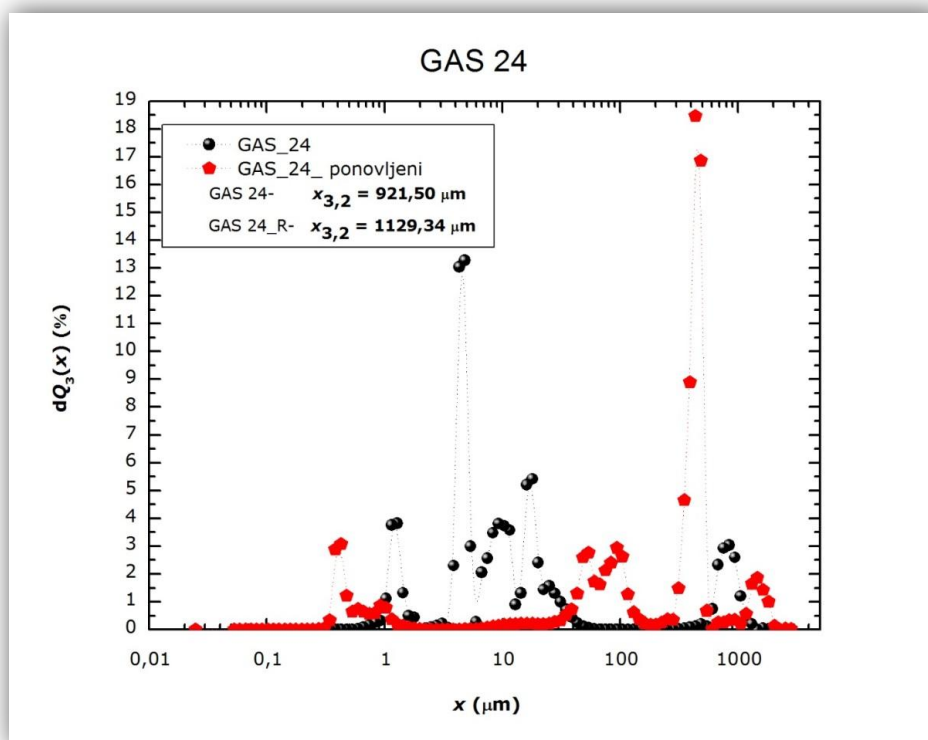
ODABRANI KOLEKTIVI JEDINKI	PRVI TEST GRANULIRANJA $x_{3,2}$ (μm)	PONOVLJENI TEST GRANULIRANJA $x_{3,2}$ (μm)
GAS 4	1191,57	1238,96
GAS 23	1089,63	1203,38
GAS 24	921,50	1129,34
GAS 34	754,84	1395,88



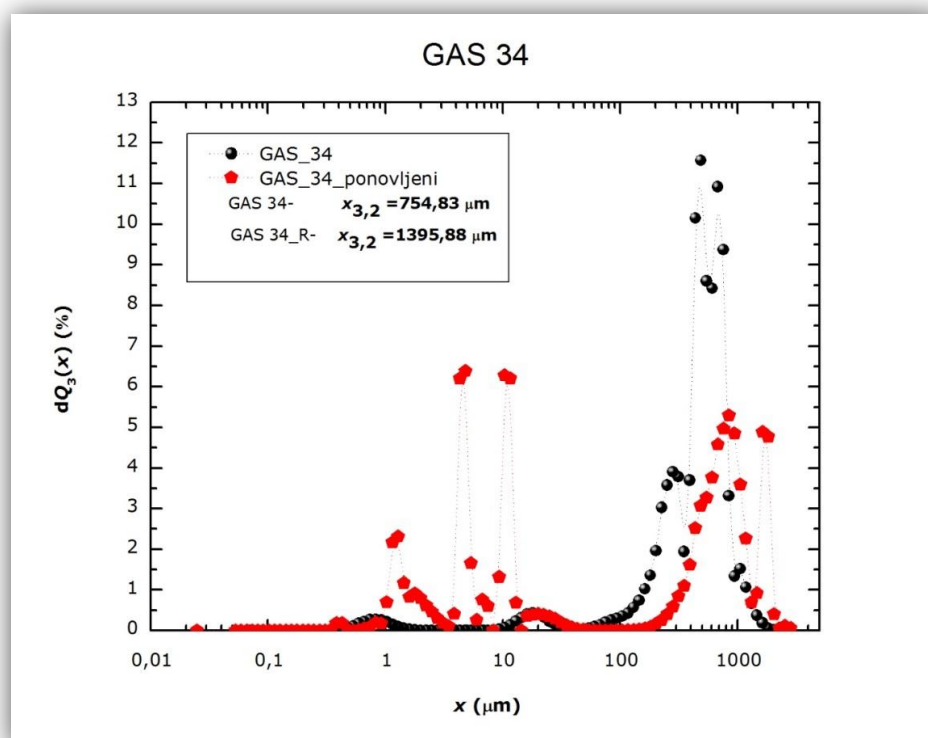
Slika 4.43. Grafički prikaz raspodjela veličina čestica saharoze u kolektivima GAS 4 i GAS 4_ponovljeni.



Slika 4.44. Grafički prikaz raspodjela veličina čestica saharoze u kolektivima GAS 23 i GAS 23_ponovljeni.



Slika 4.45. Grafički prikaz raspodjela veličina čestica saharoze u kolektivima GAS 24 i GAS 24_ponovljeni.



Slika 4.46. Grafički prikaz raspodjela veličina čestica saharoze u kolektivima GAS 34 i GAS 34_ponovljeni.

4.3. Određivanje tecivosti odabranih kolektiva jedinki saharoze



Slika 4.47. Fotografija formiranog stožaca za kolektiv GAS 34; primjena *KLONK Image Measurement* softverskog paketa u određivanju kutova mirovanja.

Tablica 4.2. Kutovi mirovanja za odabrane kolektive.

KOLEKTIV JEDINKI	KUT MIROVANJA (°)
Praškasta saharoza	42,65
GAS 4	34,76
GAS 23	32,00
GAS 24	31,81
GAS 34	33,95

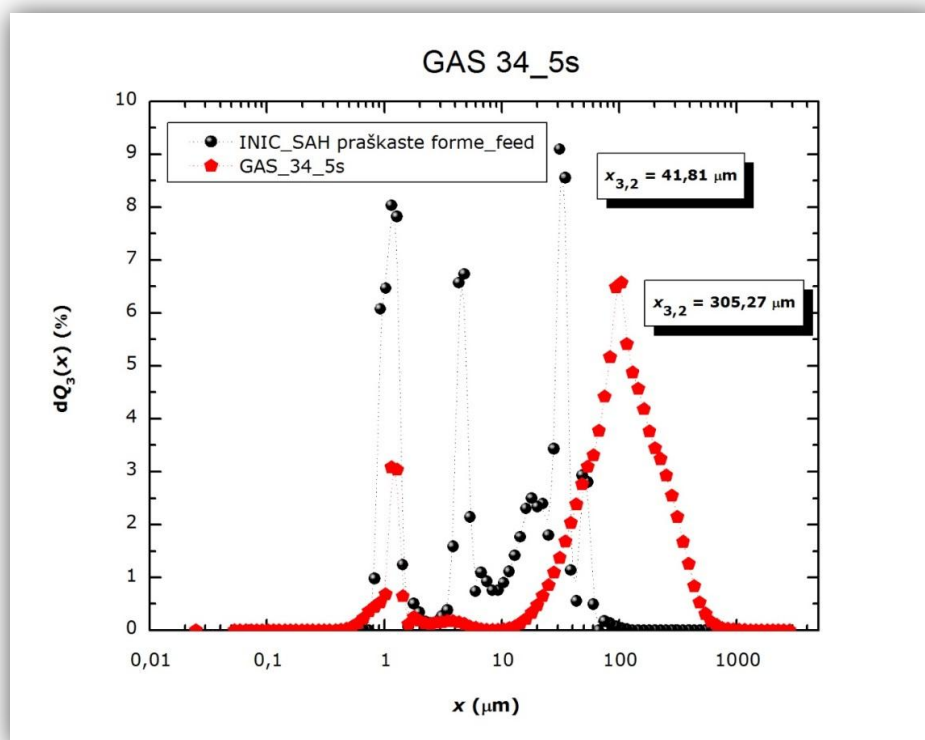
Tablica 4.3. Tecivosti čvrste tvari za odabrane kolektive.

KOLEKTIV JEDINKI	TECIVOST ČVRSTE TVARI
Praškasta saharoza	Osrednja
GAS 4 GAS 23 GAS 24 GAS 34	Dobra

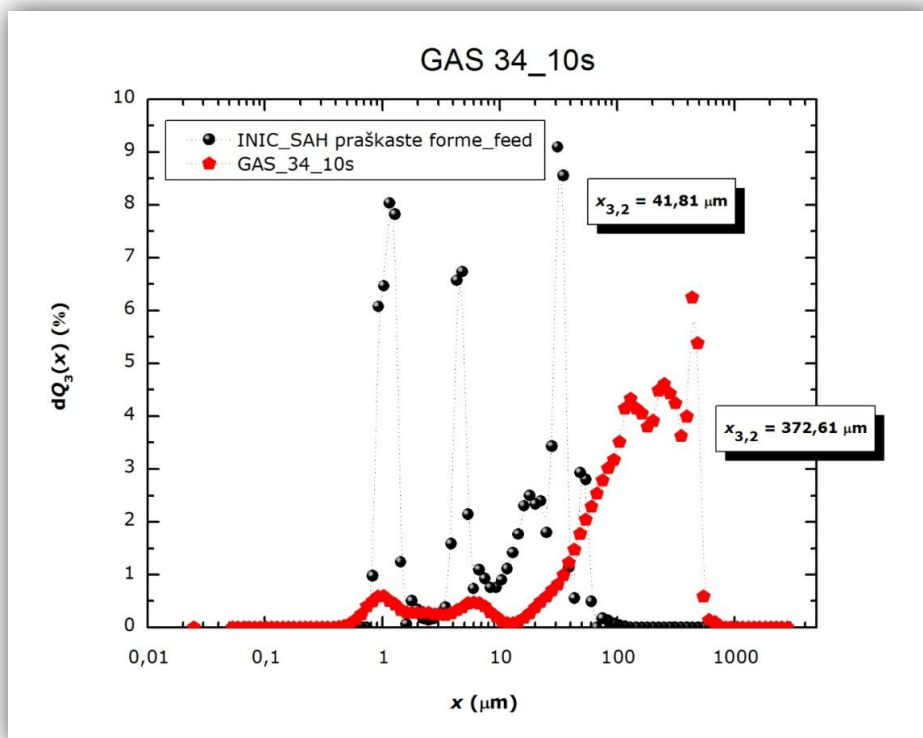
4.4. Utjecaj vremena granuliranja na promatrano svojstvo kolektiva jedinki, raspodjelu veličina čestica (eksperimentalna)

Tablica 4.4. Sagledan utjecaj vremena granuliranja na raspodjelu veličina saharoze za kolektiv GAS 34 (iskazan primjenom Sauterova srednjeg promjera, $x_{3,2}$).

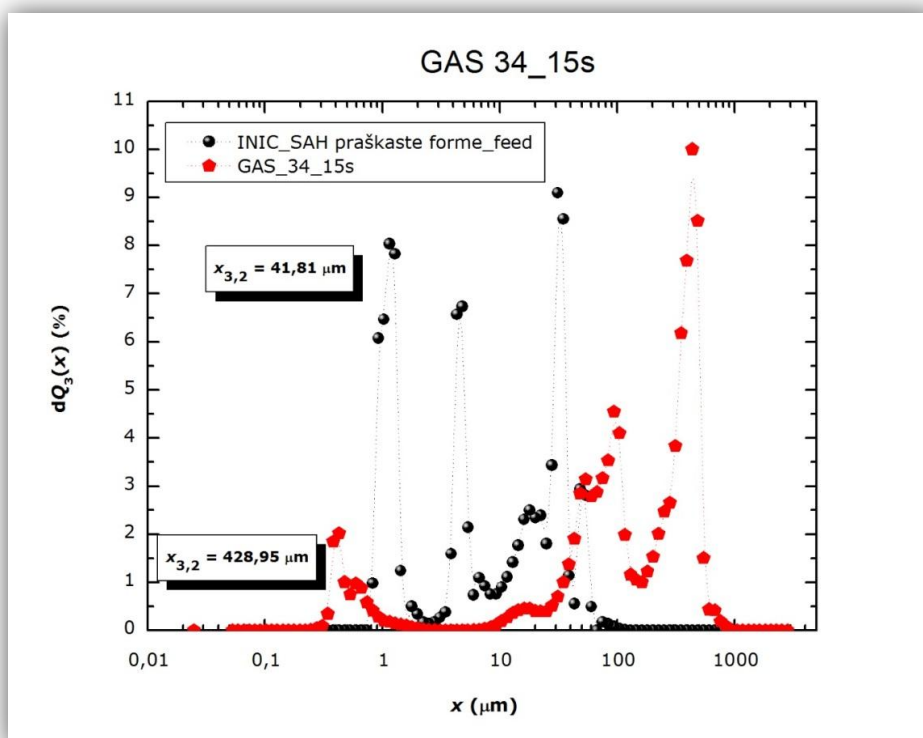
KOLEKTIV JEDINKI	VRIJEME GRANULIRANJA t (s)	SAUTEROV SREDNJI PROMJER $x_{3,2}$ (μm)
Inicijalna saharoza	-	41,80
GAS 34_5	5	305,27
GAS 34_10	10	372,64
GAS 34_15	15	428,95
GAS 34_20	20	1122,56
GAS 34_25	25	1284,50
GAS 34_30	30	1395,88



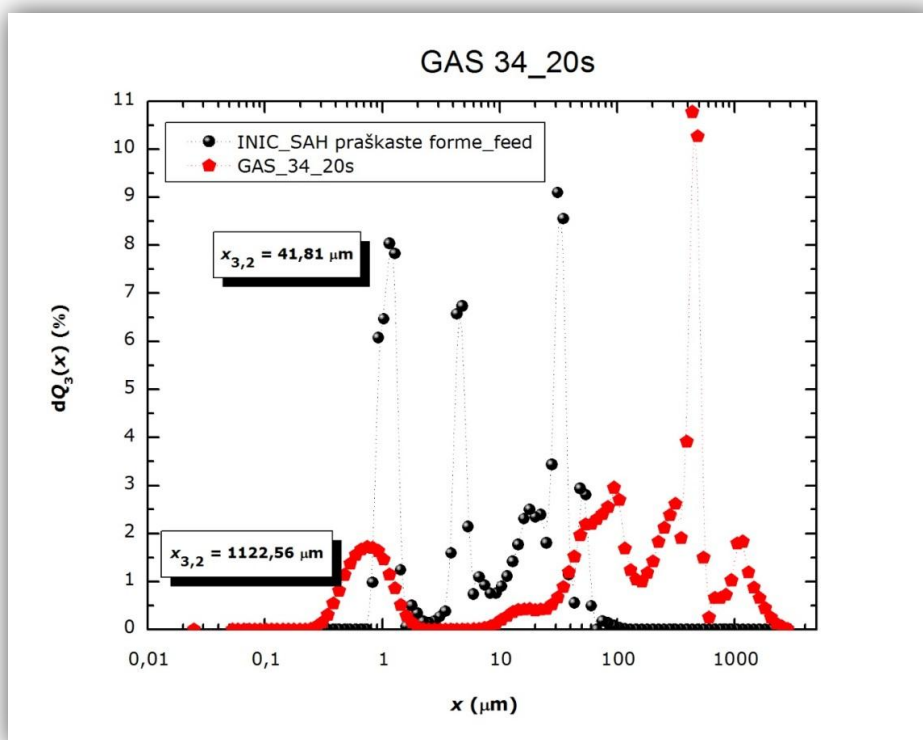
Slika 4.48. Grafički prikaz raspodjela veličina čestica inicijalne saharoze i u kolektivu GAS 34 za vrijeme granuliranja 5 s.



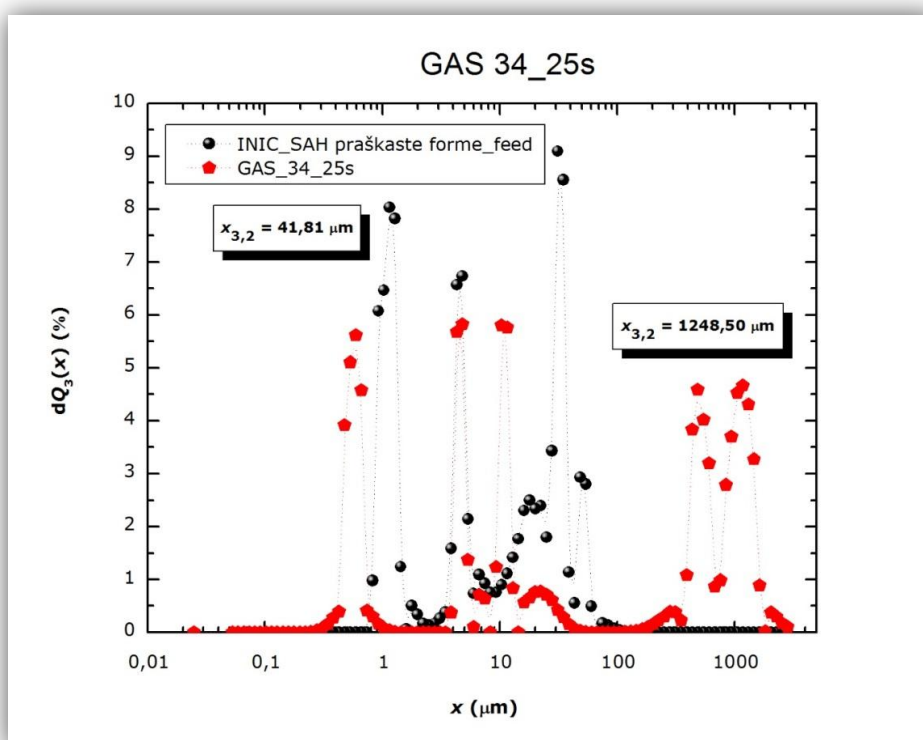
Slika 4.49. Grafički prikaz raspodjela veličina čestica inicijalne saharoze i u kolektivu GAS 34 za vrijeme granuliranja 10 s.



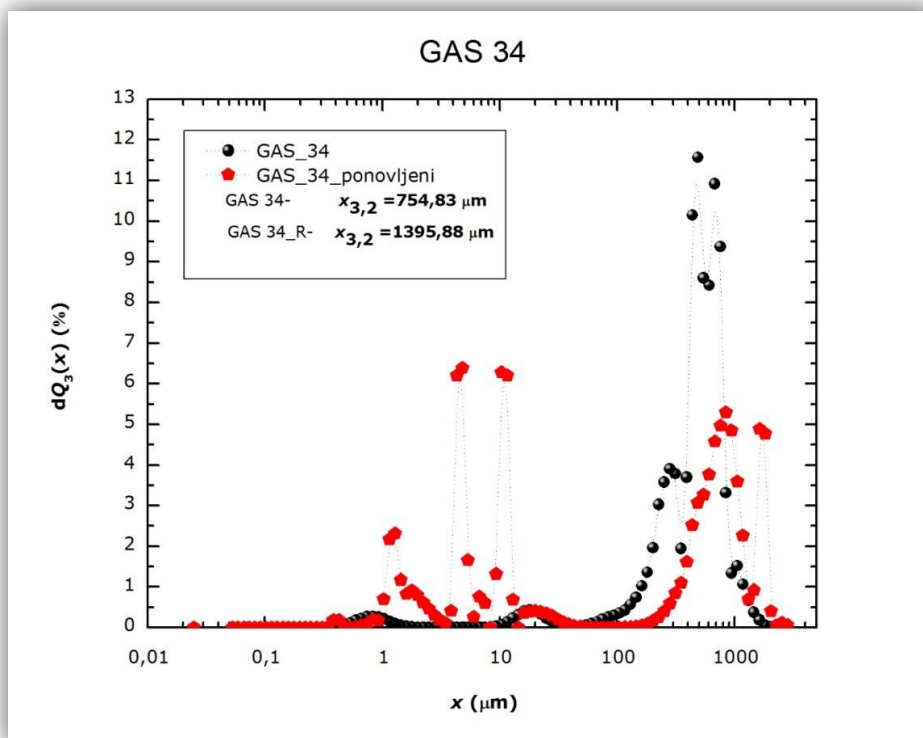
Slika 4.50. Grafički prikaz raspodjela veličina čestica inicijalne saharoze i u kolektivu GAS 34 za vrijeme granuliranja 15 s.



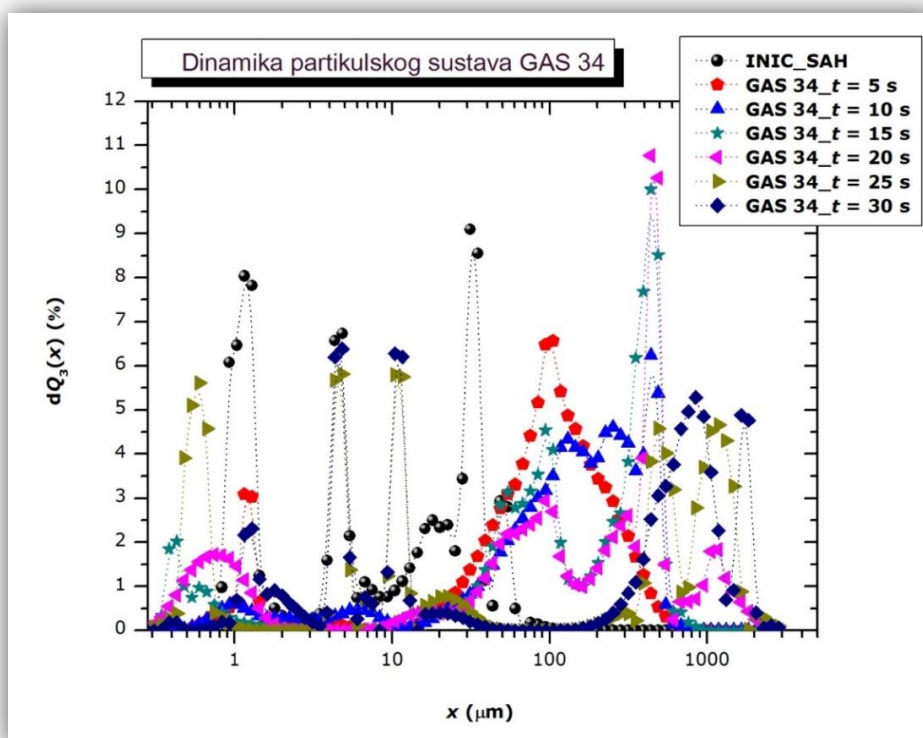
Slika 4.51. Grafički prikaz raspodjela veličina čestica inicijalne saharoze i u kolektivu GAS 34 za vrijeme granuliranja 20 s.



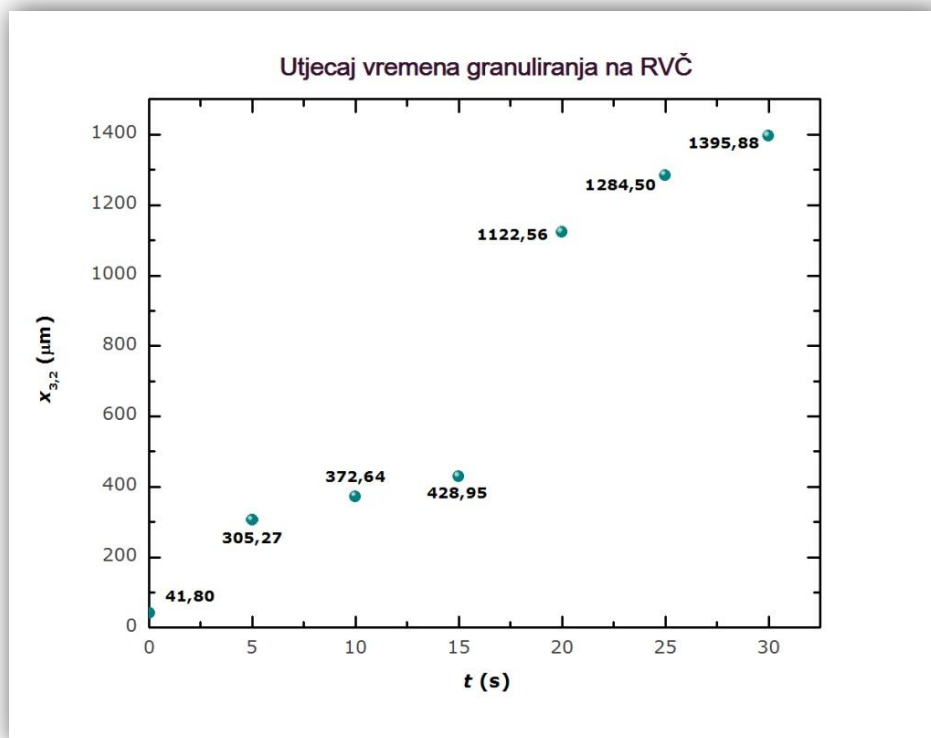
Slika 4.52. Grafički prikaz raspodjela veličina čestica inicijalne saharoze i u kolektivu GAS 34 za vrijeme granuliranja 25s.



Slika 4.53. Grafički prikaz raspodjela veličina čestica inicijalne saharoze i u kolektivu GAS 34 za vrijeme granuliranja 30 s.

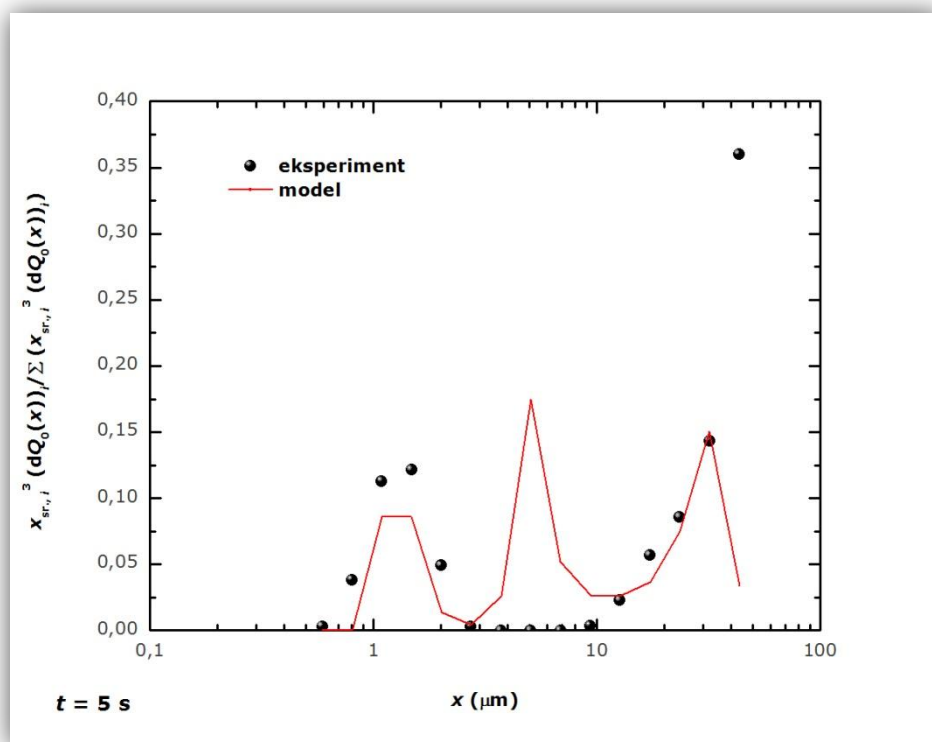


Slika 4.54. Skupni grafički prikaz eksperimentalnih raspodjela veličina čestica pomoćne tvari u kolektivima GAS 34; domena vremena granuliranja $t = 0-30$ s.



Slika 4.55. Karakterističan promjer populacije jedinki, Sauterov srednji promjer; utjecaj vremena granuliranja.

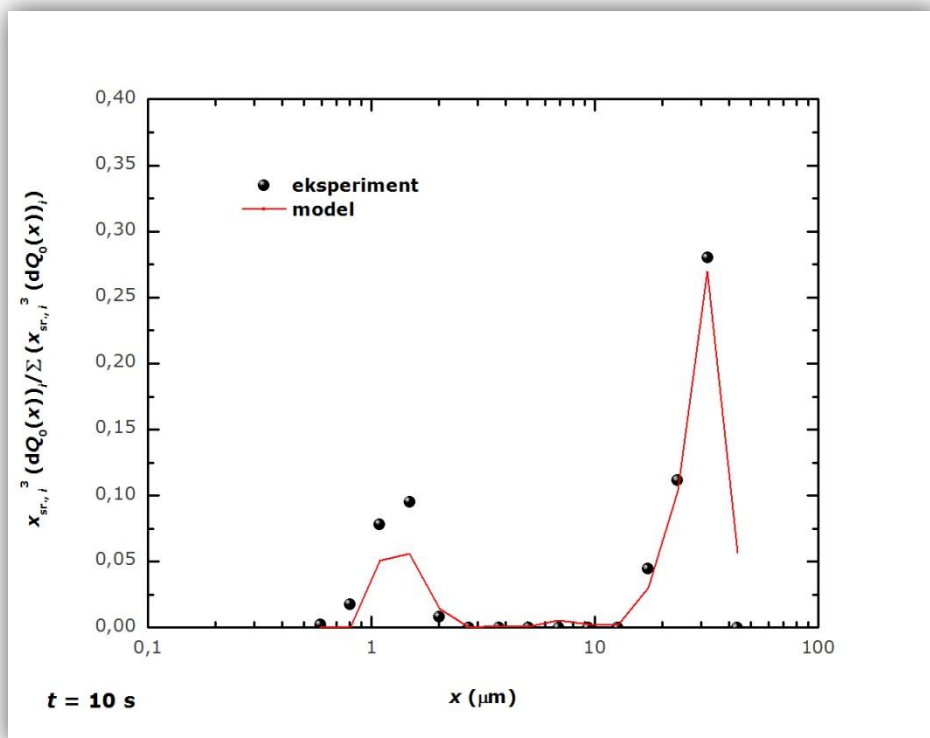
4.5. Test primjenjivosti 1-D populacijske bilance u predviđanju stvarnih promjena raspodjele veličina čestica saharoze tijekom njezine fizičke pretvorbe



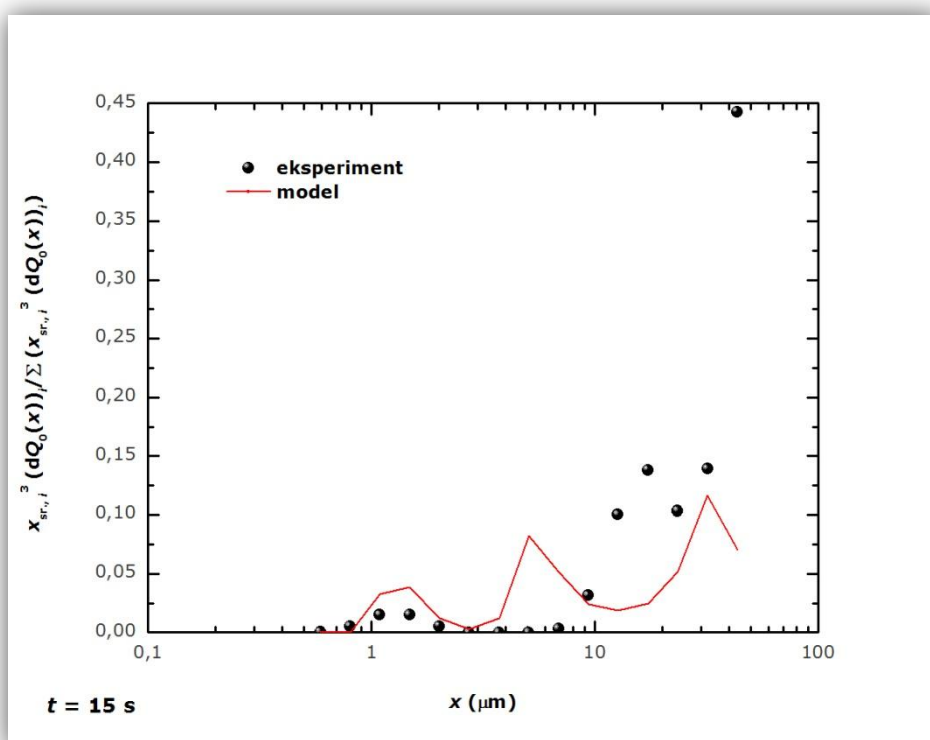
Slika 4.56. Usporedni prikaz simulirane i eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari tijekom njezina granuliranja; vrijeme granuliranja $t = 5$ s.

Tablica 4.5. Parametri modela; procijenjena konstanta brzine koalescencije za domenu vremena $[0,30]$ s, te ukupna suma kvadrata odstupanja (SSE).

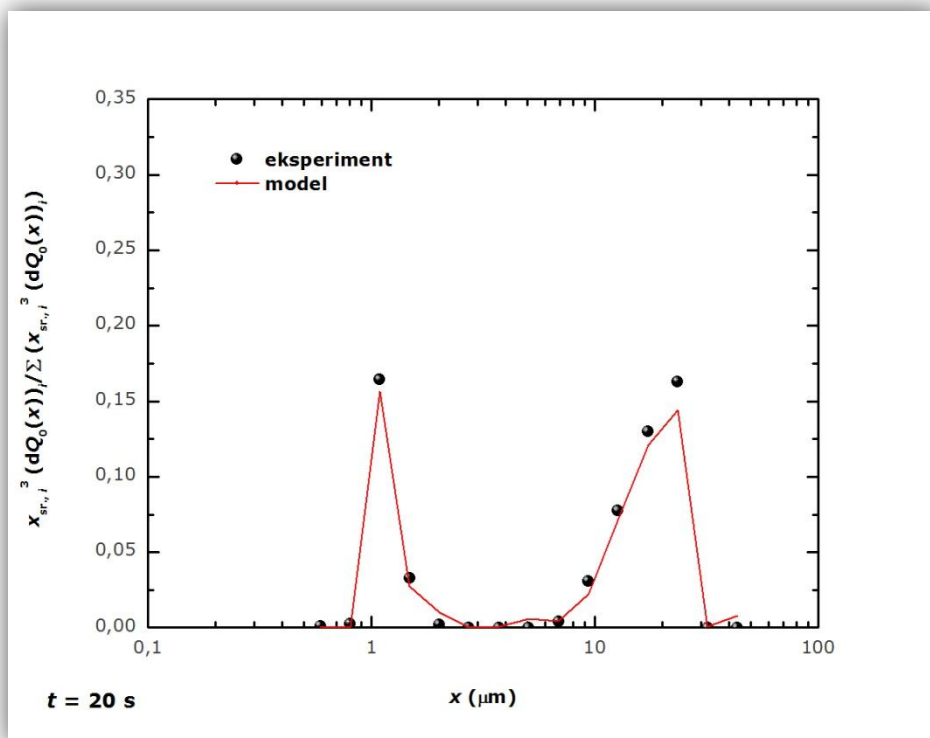
$\beta_0 (\text{s}^{-1})$	SSE
0,1469	1,1041



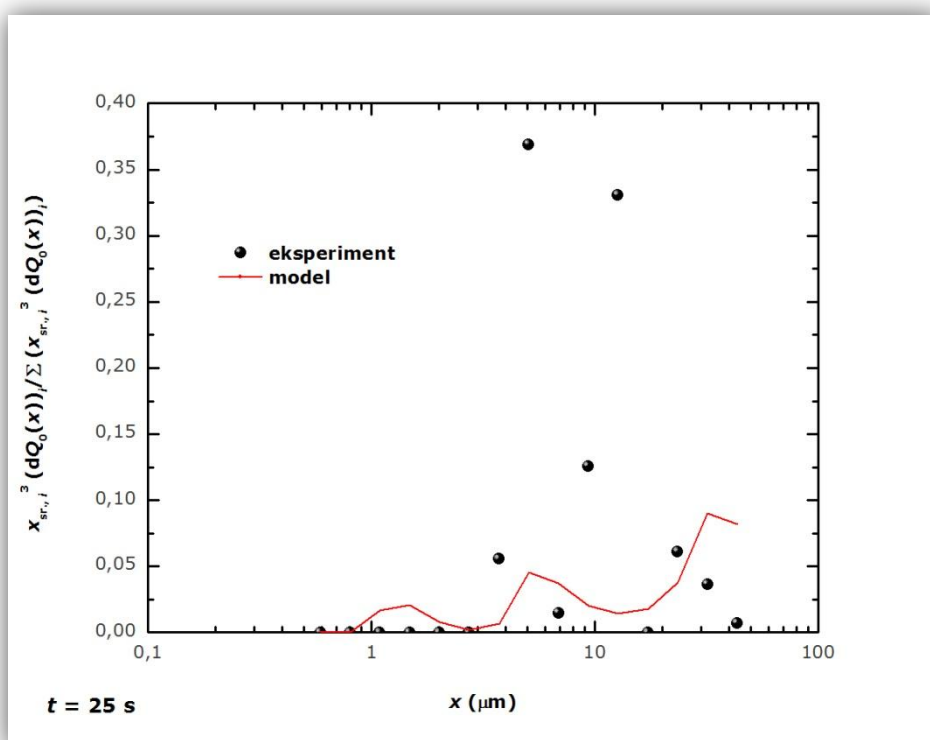
Slika 4.57. Usporedni prikaz simulirane i eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari tijekom njezina granuliranja; vrijeme granuliranja $t = 10 \text{ s}$.



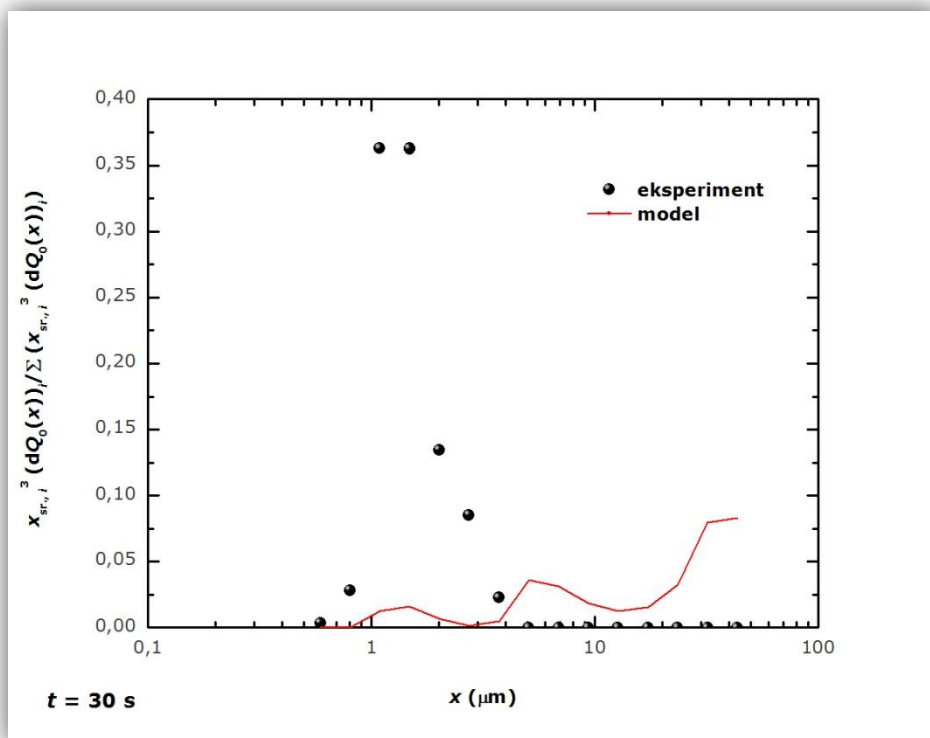
Slika 4.58. Usporedni prikaz simulirane i eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari tijekom njezina granuliranja; vrijeme granuliranja $t = 15 \text{ s}$.



Slika 4.59. Usporedni prikaz simulirane i eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari tijekom njezina granuliranja; vrijeme granuliranja $t = 20 \text{ s}$.



Slika 4.60. Usporedni prikaz simulirane i eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari tijekom njezina granuliranja; vrijeme granuliranja $t = 25 \text{ s}$.



Slika 4.61. Usporedni prikaz simulirane i eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari tijekom njezina granuliranja; vrijeme granuliranja $t = 30 \text{ s}$.

5. RASPRAVA

Saharoza ili tršćani šećer je bijeli relativno teciv partikulski sustav. Kemijski gledano ($C_{12}H_{22}O_{11}$) je disaharid koji se sastoji od α -D-glukoze i β -D-fruktoze. Saharoza se u probavnom traktu čovjeka razlaže pod djelovanjem enzima β -frukto-furanozidaze (saharoze) na glukozu i fruktozu. Dakle, biološki je aktivna tvar koja degradira probavom i ima zamjetnu apsorpciju u ljudsko tijelo. Koristi se kao pomoćna tvar (ekscipijent) u mnogim ljekovitim formulacijama odnosno kao dopuna uz aktivnu (djelatnu) tvar pri procesu tabletiranja. Kod lijekova s malom količinom aktivne tvari (većina ljekovitih formulacija) saharoza nadopunjuje matricu tablete odnosno osigurava njezinu dostatnu voluminoznost.

No, zbog svoje praškaste forme saharoza je loših reoloških svojstava (loše tecivosti) i malene kompresivnosti te kao takva je izrazito nepogodna za tabletiranje. Formulacija takve pomoćne tvari njezinom fizičkom pretvorbom u kolektiv pogodnijeg stanja disperznosti zamjetno bi poboljšao njezinu tecivost te ga učinio partikulskim sustavom veće kompresivnosti. Okrupnjavanje jedinki saharoze rezultiralo bi naknadno ciljanom funkcionalnošću mješavine za tabletiranje te posljedično i tabletama boljih primjenskih svojstava (veće i ujednačenije tvrdoće, ujednačenost u sadržaju svih komponenata u populaciji tableta, itd.).

U sklopu ovog istraživanja, jedinke praškaste saharoze nastoje se okrupniti primjenom procesne tehnologije mokrog granuliranja prevrtanjem na kosom disku. Dodatne ulazne struje materijala u ovoj procesnoj tehnologiji su vezivo odnosno dvokomponentna kapljevita mješavina te zrak koji ima višestruku ulogu. Zrak se koristi kao sredstvo za raspršivanje vezivne formulacije u obliku kapljica. Svrha ovog istraživanja je dobiti kolektiv postojanih okrupnjenih jedinki pomoćne tvari čija će raspodjela veličina čestica biti pomaknuta u područje većih veličina, odnosno drugu formulaciju saharoze koja će biti pogodnije reologije i znatno veće kompresivnosti. Očekuje se, ova formulacija pomoćne tvari će znatno doprinijeti funkcionalnosti mješavine za tabletiranje te konačno i kvaliteti tableta budući je prisutan isključivo fenomen fizičke pretvorbe tvari.

Zaprimljena saharoza je nekohezivan prašak što je od iznimne važnosti jer njezina pripadnost grupaciji nekohezivnih prašaka rezultira njezinom velikom pogodnošću za stohastičko uzgibavanje prevrtanjem koje je nužno za postizanje i održanje visokog stupnja učestalosti nasumičnih sudara među jedinkama, a time i za poticanje poželjnog mehanizma rasta koalescencijom u procesima mokrog granuliranja. Time, primjena ove procesne tehnologije u okrupnjavanju saharoze je uistinu opravdana. U suprotnom (slučaju njezine

izrazite kohezivnosti) razmatrani partikulski sustav bi se trebao okrupnjavati primjenom druge procesne tehnologije granuliranja (smičnog granuliranja) koja bi osigurala neophodno stohastičko kretanje partikulativne tvari.

Studije okrupnjavanja saharoze mokrim granuliranjem s raspršivanjem ukazuju na značaj utjecaj mnogih makroskopskih varijabli na mehanističku sliku fenomena. Također, poznato je iz ranijih istraživanja da lokacija procesnog elementa za raspršivanje veziva, dvo-fluidnog raspršivača, a time i veličina te relativno gibanje kapljica veziva te čvrstih jedinki značajno utječe na doprinose sadržanih mehanizama (slika 2.2.) u ukupnoj fizičkoj pretvorbi tvari. Različite mehanističke slike fenomena, očekuje se, će i rezultirati primjetnom razlikom među ove dvije procesne tehnologije s mnogih stajališta. U ovoj studiji, primijenjena je procesna tehnologija mokrog granuliranja u poticanju željene mehanističke slike fenomena, a time i u ciljanom okrupnjavanju praškaste tvari.

Istraživanje je u svojoj prvoj fazi usmjereno k pronalaženju uvjeta provedbe procesa i sastava veziva koji će svojim sinergističkim djelovanjem upravljati kompleksnim događajima na mikrorazini procesa na željeni način te time potaknuti željeni razvoj pojedinih mehanizama u procesu granuliranja (slika 2.2.). Takav slijed događaja na pojedinim razinama (mikro- i mezorazini) fenomena dovodi do željenog odziva na makrorazini procesa odnosno do uspješnog granuliranja te prisutnosti kolektiva postojećih (pri rukovanju), jedno-komponentnih (prisutnost samo jedne disperzne faze, saharoze) okrupnjenih jedinki, granula. Uspješnim granuliranjem se smatra svako granuliranje kod kojeg: ne nastaju preokrupnjene matrice čvrstog ("kvrgaste" forme aglomerata), nema lijepljenja za stijenku procesnog prostora, ne dolazi do nastajanja prevlaženog sustava jedinki ("overwetting phenomenon"), je udio okrupnjene tvari (one koja je doživjela fizičku pretvorbu) u ukupnoj masi kolektiva velik.

Testovi šaržnog granuliranja započeti su pri procesnim uvjetima koji su se pokazali optimalnim na prethodno istraživanom sustavu tvari. Sagledavajući dobivenu izlaznu struju materijala doneseni su zaključci o potrebnim promjenama makroskopskih varijabli u sklopu ovog istraživanja. Promjena makroskopskih varijabli ima direktan utjecaj na mehanističku sliku fenomena te na razvoj događaju u procesnom prostoru.

Na samom početku eksperimentalnih istraživanja bilo je nužno podesiti nagib disk granulatora kako bi se osiguralo stohastičko uzgibavanje partikulskog sustava i potaknulo iste u kretanje. Nagib diska uvjetuje i kritičnu brzinu, optimalan broj okretaja diska čime se postiže spontano kretanje čestica po elementu. Ukoliko je brzina mala, čestice će kliziti umjesto okretati se što je nepoželjno. Optimalna brzina ovisit će i o svojstvima praškastog

materijala. Sile trenja između granula i diska zadržavati će male čestice dulje nego što će se one prenositi po disku. Male čestice putuju više po disku i onda se kotrljaju ispod većih jedinki. Stoga, formirane granule će se naći na negranuliranom materijalu te dolazi do prirodne klasifikacije veličine segregacijom na disku. Posljedično, disk granulator može ukloniti granule neželjene veličine te postiže prednost u odnosu na bubnjaste granulatore. Segregacija granula na disku ostvaruje balansiranje procesa granuliranja koji se može kontrolirati podešavanjem položaja mlaznice i praškastog materijala. Držanje granula na disku može se podešavati mijenjanjem procesnih uvjeta. Uslijed postojanja kritične brzine, optimalnog broja okretaja diska diktiran nagibom kuta diska, nužno je podesiti pogodan protok vezivne formulacije kako bi uslijed stohastičkog kretanja i uzrokovanih sudara bilo prisutno vezivo za potrebna kapljevita premoštenja potrebna za rast granula. Maseni udjeli pojedinih komponenti koje čine vezivnu formulaciju imaju veliku ulogu na mogućnost stvaranja kapljevityh premoštenja i mogućnost okrupnjavanja. Povećani udio aktivne tvari rezultira povećanim efektom okrupnjavanja. Isto tako, prisutnost veće količine veziva u masi čvrstoga će dodatno doprinijeti tabletiranju.

Protok vezivne formulacije također utječe na fizičku pretvorbu tvari. Povećanje protoka u većini slučajeva nepovoljno utječe na raspodjelu veličinu čestica obzirom da se masa čvrstog nije uspjela povoljno integrirati u tolikoj zastupljenosti kapljevityh veziva. Povećanje protoka te udjela vezivne formulacije dovodi do smanjenja vremena doziranja istog da bi se izbjegao prevlaženi sustav. Stoga, vrijeme doziranja je bitno makroskopsko svojstvo koje utječe na fizičku pretvorbu saharoze. Porast vremena granuliranja odnosno vremena stohastičke uzmiještanosti tvari rezultira znatno većim brojem nasumičnih sudara jedinki u procesnom prostoru. Takovo stohastičko okruženje dovodi do većeg broja uspješnih događaja koalescencije. Posljedično, doprinos koalescencije kao mehanizma rasta u ukupnom procesu granuliranja je znatno izraženiji. Time je i zastupljenost većih jedinki u populacijama primjetno viša. Također, pri većim vremenima doziranja veziva termodinamika inicijalnih mehanizama granuliranja, vlaženja i nukleacije, je daleko povoljnija za daljnji mehanistički razvoj procesa okrupnjavanja.

Uslijed povećanja masenih udjela vezivne formulacije potrebno je smanjiti vrijeme doziranja vezivne formulacije kako ne bi došlo do nepoželjne pojave prevlaženosti sustava. Predugim doziranjem veziva upravo je moguće dobiti prevlaženi sustav što upućuje na nedostatak istovremenog sušenja kojime bi predugo doziranje veziva bilo otklonjeno. Karakteristika prevlaženog sustava je velika količina unesenog veziva koja se u tako kratkom

vremenu i pri danoj temperaturi procesnog prostora nije uspjela dobro raspodijeliti u masi čvrstoga.

U sklopu ovog istraživanja također je proučavan i utjecaj širine mlaza raspršivanja vezivne formulacije. Naime, širinom mlaza utječe se na uspješnost raspodjele veziva u masi čvrstog, a time i na termodinamiku vlaženja u procesu granuliranja. Širenjem mlaza (povećanjem širine mlaza), ostvarivo regulacijom gornjeg elementa dvo-fluidnog raspršivača, povećava se površina zone raspršivanja. Njezinim rastom uz ista procesna svojstva protoka veziva i promjera otvora sapnice bitno se umanjuje fluks raspršivanja veziva. Manje vrijednosti bezdimenzijskog fluksa raspršivanja rezultiraju boljom raspodjelom veziva u masi partikulativne tvari te posljedično i uspješnim vlaženjem te naknadnom nukleacijom. Takav slijed događaja na mezorazini procesa (uspješno vlaženje-nukleacija-rast) dovodi do uspješne fizičke pretvorbe tvari. Upravo zato se u okviru ovog istraživanja pogodnim pokazao širi mlaz 1,0. Testovi granuliranja s mlazom veće širine nisu rezultirali pogodnom mehanističkom slikom fenomena. Stoga, izostaje uspješno granuliranje. Za zaključiti je da proces okrupnjavanja valja voditi uvjetima održivosti široke zone raspršivanja veziva.

Uz vrijeme granuliranja, sastav vezivne formulacije, širina mlaza, te promjer sapnice pokazali su se kao vrlo bitna makroskopska svojstva koja utječu na mehanističku sliku fenomena. Izrazito kontrolirajućim i krucijalnim makroskopskim svojstvom pri mokrom granuliranju pokazala se lokacija dvofluidnog raspršivača. Temeljem provedenih eksperimenata i dobivenih kolektiva čestica kao najbolja lokacija raspršivanja vezivne formulacije pokazala se, matematički gledano, III kvadrant diska. Potvrdio je to i test proveden rotacijom na suho u svrhu zaključivanja gdje se sustav čvrstoga najviše zadržava. Uslijed toga, vezivo mora biti dozirano iz tog smjera, s te lokacije jer se tu nalazi najviše inicijalnog praška kojemu je potrebna kapilarna penetracija za stvaranja uvjeta pogodnim za sinergiju mehanizama i sam rast granula.

Temeljem provedenih četrdeset i pet testova granuliranja (tablice 3.2.-3.6. i slike 4.1.-4.42.) sagledan je utjecaj raznih makroskopskih svojstava na odziv procesa od kojih su se kao optimalni pokazali protok od $17,56 \text{ g min}^{-1}$, vezivna formulacija načnjena od 40% maseni udio PVP-a te 60% mas. demineralizirane vode. Nadalje, proučavan je ujecaj vremena granuliranja od kojih se vremenski period od pola minute pokazao kao najbolji. Ujedno, optimalan broj okretaja uvjetovan nagibom kuta je također proučavan te je utvrđeno da je najpogodniji kut nagiba diska od 40° .

Zaključno, mnoštvo je procesnih uvjeta, makroskopskih svojstava koje je potrebno optimizirati kako bismo dobili pogodan i željen kolektiv čestica. Temeljem svega, jasno je

zašto se granuliranju danas pripisuje nazivlje kompleksnog fenomena pretvorbe tvari, zahtjevne procesne tehnologije te intrigantne i atraktivne inženjerske discipline.

Uslijedilo je ispitivanje ponovljivosti procesa sa stajališta promatranog svojstva kolektiva (raspodjele veličina čestica). Kolektivi su odabrani prema procesnim uvjetima kojima su dobiveni, a nastojalo se odabrati kolektive koji se znatno razlikuju po procesnim uvjetima. Kolektivi kojima je određena ponovljivost su GAS 4, GAS 23, GAS 24 i GAS 34. Metodom laserske difrakcije određena je raspodjela veličina čestica ponovljenih uzoraka pri istim uvjetima. Na istom grafičkom prikazu prikazane su raspodjele veličina čestica odabranih kolektiva i kolektiva dobivenih granuliranjem pri istim procesnim uvjetima (slike 4.43.-4.46.). Kod kolektiva jedinki GAS 23 (slika 4.44.) uočeno je dobro slaganje raspodjele veličina čestica prvotno dobivenog kolektiva i kolektiva dobivenog pri identičnim procesnim uvjetima. Kod ostalih kolektiva uočene su nemale razlike u raspodjeli veličina čestica između odabranih i ponovljivih kolektiva. Ispitana ponovljivost, iskazana primjenom Sauterova srednjeg promjera, $x_{3,2}$, prikazana je u tablici 4.1. Vrijednosti Sauterovog promjera su bliske kod svih kolektiva osim GAS 34 gdje je uočeno nemalo odstupanje. Time, ponovljena (druga) serija testova granuliranja pomoćne tvari ukazuje na dobru ponovljivost (reproducibilnost) procesa s obzirom na promatrano svojstvo izlazne struje materijala (raspodjelu veličina čestica).

Karakterizacija ulazne i izlazne struje materijala dodatno je podrazumijevala određivanje tecivosti čvrste tvari metodom mjerenja kuta mirovanja (nasipnog kuta). Praškasta tvar puštena je kroz lijevak za određivanje kuta mirovanja (slika 3.5.) te je okomito fotografiran formirani stožac partikulativne tvari. Dobivenim stošcima određen je kut mirovanja obradom fotografije primjenom *KLONK Image Measurement* softverskog paketa (slika 4.47.). Slika je obrađena stavljanjem u omjer visine stošca i polumjera osnovice stošca, što rezultira vrijednostima kutova mirovanja za odabrane kolektive jedinki (tablica 4.2.). Pripadajuća tecivost čvrste tvari po dobivenim kutovima mirovanja određena je temeljem američke Pharmacopeje (tablica 3.8.). Rezultati u tablici 4.2. ukazuju kako inicijalna saharoza ima najveću vrijednost nasipnog kuta, iz čega se može zaključiti kako ima znatno lošiju tecivost od granuliranih kolektiva. Uočeno je (tablica 4.3.) kako je tecivost odabranih kolektiva GAS 4, GAS 23, GAS 24 i GAS 34 dobra, dok je kod inicijalne saharoze tecivost osrednja. Time, ispunjen je cilj da se granuliranjem partikulativne tvari poboljša njezina tecivost u odnosu na inicijalnu saharozu, a sve u svrhu dobivanja tableta boljih primjenskih svojstava.

Dobiveni kolektivi okrupnjenih jedinki saharoze GAS 4, GAS 23, GAS 24 i GAS 34 korišteni su u pripremi tableta. Primjenom procesne tehnologije tabletiranja dobivene su okrupnjene matrice, tablete. Temeljem dobivenih rezultata karakterizacije tableta (rastročljivosti, tvrdoće i kinetike otpuštanja djelatne tvari) na reprezentativnom uzorku tableta i za sve primijenjene kolektive, uočeno je da tablete dobivene primjenom kolektiva GAS 34 posjeduju najbolja primjenska svojstva. Upravo zato, druga i treća faza ovog istraživanja temelji se na kolektivu GAS 34, odnosno na primjeni makroskopskih svojstava koja su i sinergističkim djelovanjem rezultirali najpogodnijim granulatom.

U drugoj fazi istraživanja, proveden je niz testova granuliranja u svrhu sagledavanja utjecaja vremena granuliranja kao makroskopske varijable na promatrano svojstvo izlazne struje materijala, raspodjelu veličina čestica saharoze. Svi uvjeti provedbe procesa isti su kao i kod dobivanja kolektiva GAS 34, samo se mijenja vrijeme granuliranja odnosno vrijeme stohastičke uzmiješnosti sustava u prisutnosti i druge faze, kapljevitoz veziva. Ova faza istraživanja pružit će uvid u stvarne promjene svojstva partikulativne tvari (raspodjele veličina čestica) tijekom njezine fizičke pretvorbe. Stohastičkim uzgibavanjem 200 g pomoćne tvari uz primjenu veziva sastava voda (60% mas.) i polivinilpirolidon (40% mas.) te vremena granuliranja 5 s, 10 s, 15 s, 20 s, 25 s i 30 s dobiveni su kolektivi granula.

Detektirane raspodjele veličina čestica za dane kolektive iskazane su slikama 4.48.-4.54. Porast vremena granuliranja u domeni 0-30 s očituje se značajnim pomakom u stanju disperznosti danog kolektiva te rastom vrijednosti karakterističnog promjera populacije jedinki (slika 4.55. i tablica 4.4.). Porast vremena granuliranja, odnosno vremena stohastičke uzmiješnosti tvari rezultira znatno većim brojem nasumičnih sudara jedinki u procesnom prostoru. Takvo stohastičko okruženje dovodi do većeg broja uspješnih događaja koalescencije. Posljedično, doprinos koalescencije kao mehanizma rasta u ukupnom procesu granuliranja je znatno izraženiji. Time je i zastupljenost većih jedinki u populacijama primjetno viša. Dakle, vrijeme granuliranja bitno utječe na rast granula odnosno na mehanističku sliku fenomena.

U okviru treće faze istraživanja primijenjen je mehanistički pristup populacijskom bilancom u modeliranju procesa sadržane fizičke pretvorbe tvari. Modeliranje procesa granuliranja u ovome istraživanju podrazumijeva ispitivanje (testiranje) mogućnosti primjene 1-D populacijske bilance u diskretiziranom obliku² te Size-Independent Kernel (SIK) modela koalescencije³ u simuliranju (predviđanju) realnih promjena svojstva pomoćne tvari (raspodjele veličina čestica saharoze) tijekom njezina granuliranja.

Usporedni studij eksperimentalnih i simuliranih raspodjela veličina čestica (slike 4.56.-4.61.) ukazuje na mogućnost primjene takovog pristupa u predviđanju stvarnih promjena raspodjela veličina čestica pomoćne tvari s vremenom. Njihovo međusobno slaganje odnosno odstupanje iskazano je za čitavu domenu vremena granuliranja ($t = 0-30$ s) ukupnom sumom kvadrata odstupanja (izraz 3.1.) i iznosi 1,1041 (tablica 4.5.). Za vremena granuliranja 10 i 20 s (slike 4.57. i 4.59.) uočeno je dobro slaganje između eksperimentalnih i simuliranih raspodjela veličina čestica. Prisutne su male razlike u normaliziranim vrijednostima između eksperimentalnog i simuliranog seta podataka. Također, za ista vremena uočeno je da simulirane raspodjele vrlo uspješno prate trend eksperimentalnih. Primijećena su nemala odstupanja u predviđanju raspodjela za ostala vremena i manje uspješno predviđanje samog trenda.

Primjenom modela koalescencije (samo jednog mehanizma), 1-D PB te SIK modela, ostvareno je za vremena granuliranja 10 i 20 s uspješno opisivanje i predviđanje promatranog svojstva pomoćne tvari tijekom njezine ukupne fizičke pretvorbe. Dobro predviđanje eksperimentalnih raspodjela veličina čestica primjenom 1-D populacijske bilance (prisutnost malih odstupanja) na razini čitave domene vremena granuliranja (0-30 s) ukazalo bi na prisutnost rasta koalescencijom kao dominirajućeg mehanizma u ukupnom procesu fizičke pretvorbe tvari. Usporedni studij raspodjela sadržanih ovim istraživanjem u određenoj mjeri ukazuje na mehanističku sliku procesa mokrog granuliranja saharoze, nikako ne i na dominirajući mehanizam. Stvarna dinamička promjena raspodjela veličina čestica rezultat je konkurentnog (kompetitivnog) djelovanja svih mehanizama (potprocesa) u procesu mokrog granuliranja (slika 2.2.). Stoga, dobivena nemala odstupanja (za vremena 5, 15, 25, 30 s) vjerojatni su kvantitativni dokaz dodatne prisutnosti drugih mehanizama promjene veličina jedinki u procesu granuliranja (lom, oslojavanje, nukleacija). Potrebna su dodatna istraživanja te opetovana modeliranja s određenim poboljšanjima kako bi se detektirao pravi uzrok prisutnosti toliko dobrog predviđanja raspodjela za 10 i 20 s te tolikog odstupanja za ostala vremena unutar iste domene, a primjenom minimiziranja ukupne sume kvadrata odstupanja.

Primijenjen mehanistički pristup polazi od nekoliko pretpostavki: rast koalescencijom je jedini mehanizam u sadržanoj pretvorbi tvari, sadržaj veziva je ujednačen u matricama granula bez obzira na njihovu veličinu, postignuta je izvrsna izmiješanost partikulskog sustava po volumenu procesnog prostora itd. Određena poboljšanja u modeliranju naziru se u primjeni više-dimenzijske populacijske bilance pogotovo jer je prisutno nastojanje u predviđanju svojstva višefaznog partikulskog sustava, odnosno matrice čvrstog (čvrsta saharoza, kapljevito vezivo te zrak). Prakash i sur. (2013)⁷ te Ramachandran i Barton (2010)⁸

ističu nužnost primjene više-dimenzijskih oblika populacijske bilance u simuliranju dinamike višefaznog disperznog sustava kakav je i sadržan ovim istraživanjem. Nadalje, ugradnja matematičkih zapisa doprinosa ostalih mehanizama granuliranja u strukturu populacijske bilance vjerojatno bi rezultirala boljim predviđanjem svojstva pomoćne tvari (raspodjele veličina čestica) tijekom procesa granuliranja.

Nelder-Mead metoda optimizacije korištena je u procjeni karakterističnog procesnog parametra. Minimiziranjem ukupne sume kvadrata odstupanja procijenjen je karakterističan procesni parametar, konstanta brzine koalescencije (tablica 4.5.). Time, kvantificirana je kinetika fizičke pretvorbe praškaste saharoze u procesnom prostoru kosog diska. Dodatno, ovim kvantificiranjem konstante brzine koalescencije procijenjena je i normalizirana učestalost sudara među jedinkama saharoze koji završavaju uspješnim događajima koalescencije u stohastičkom okruženju kosog diska.

6. ZAKLJUČAK

Ovim radom sagledano je mokro granuliranje praškaste saharoze prevrtanjem u procesnoj geometriji disk granulatora s raspršivanjem. U sadržanoj pretvorbi tvari korišten je polivinilpirolidon kao aktivna vezivna tvar. Pronađeni su uvjeti provedbe procesa i sastav veziva koji rezultiraju kolektivom postojećih, okrupnjenih jedinki (granula) saharoze.

Fizičkom pretvorbom praškaste pomoćne tvari u kolektiv okrupnjenih jedinki pripravljena je formulacija pogodnije tečnosti i znatno veće kompresivnosti te, očekuje se, i tablete boljih primjenskih svojstava.

Uočeno je da porast vremena granuliranja pogoduje rastu granula (većem doprinosu mehanizama rasta u ukupnoj fizičkoj pretvorbi tvari), te posljedično i rezultira kolektivima većih zastupljenosti okrupnjenijih jedinki.

Ostvareno je dobro slaganje između eksperimentalnih i simuliranih raspodjela veličina čestica za vremena granuliranja 10 i 20 s. Modeli samo jednog mehanizma, koalescencije uspješno opisuju i predviđaju promatrano svojstvo pomoćne tvari tijekom njezine ukupne fizičke pretvorbe za dana vremena granuliranja.

Primijećena su nemala odstupanja u predviđanju raspodjela veličina čestica pomoćne tvari za ostala vremena. Dobivena odstupanja ukazuju na značajan doprinos svih mehanizama u granuliranju saharoze u procesnom prostoru disk granulatora.

Za uspješnu fizičku pretvorbu saharoze u stohastičkom okruženju kosog diska procijenjen je, minimiziranjem ukupne sume kvadrata odstupanja, karakterističan parametar, konstanta brzine koalescencije.

7. LITERATURA

1. M.D. Tousey, The granulation process 101, Basic technologies for tablet making, Pharm. Techn. (2002) 8-13
2. M.J. Hounslow, R.L. Ryall, V.R. Marshall, A discretized population balance for nucleation, growth and aggregation, AIChE J. 34 (1988) 1821-1831
3. P.C. Kapur, D.W. Fuerstenau, A coalescence model for granulation, Ind. Eng. Chem. Process Des. Dev. 8(1) (1969) 56-62
4. 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
5. K. Žižek, 2010. Komparativna istraživanja granulacijskog procesa, Doktorska disertacija, Zagreb, Hrvatska.
6. A. Randolph, M. Larson, Theory of particulate processes; analysis and techniques of continuous crystallization, NY. Academic Press, 1971.
7. A.V. Prakash, A. Chaudhury, D. Barrasso, R. Ramachandran, Simulation of population balance model-based particulate processes via parallel and distributed computing, Chem. Eng. Res. Des. 91 (2013) 1259-1271
8. R. Ramachandran, P.I. Barton, Effective parameter estimation within a multi-dimensional population balance model framework, Chem. Eng. Sci. 65 (2010) 4884-4893

8. SIMBOLI

B	- funkcija nastajanja ("birth") (no. $m^{-1} s^{-1}$)
D	- funkcija nestajanja ("dead") (no. $m^{-1} s^{-1}$)
N_i	- broj jedinki u veličinskom intervalu i (no.)
n	- gustoća populacije određenog promatranog svojstva (no. m^{-1})
$n(t, v)$	- brojčana funkcija gustoće raspodjele (no. m^{-1})
$(dQ_0(x))_i$	- brojčani udio jedinki u veličinskom intervalu i ; eksperimentalni podatci (-)
$(d\hat{Q}_0(x))_i$	- brojčani udio jedinki u veličinskom intervalu i ; simulirani podatci (-)
$dQ_3(x)$	- volumni udio jedinki u promatranom veličinskom intervalu; eksp. podatci (-)
t	- vrijeme granuliranja (s)
u	- ukupni volumen granule (m^3)
v	- ukupni volumen granule (m^3)
v_G	- volumen plinske faze u matrici granule (m^3)
v_L	- volumen kapljevite faze u matrici granule (m^3)
v_S	- volumen čvrste faze u matrici granule (m^3)
$\bar{v}_e$	- vektor brzine vanjskih koordinata ($m s^{-1}$)
$\bar{v}_i$	- vektor brzine unutarnjih koordinata ($m s^{-1}$)
x	- veličina jedinice (iskazana promjerom) (m)
x_{50}	- median raspodjele, tj. veličina jedinice od koje je 50% manjih u populaciji (m)
$x_{3,2}$	- karakterističan promjer populacije jedinki, Sauterov srednji promjer (m)
x_i	- veličina jedinice (iskazana promjerom) u veličinskom intervalu i (m)
x_{mode}	- najučestalija veličina u populaciji (iskazana promjerom) (m)
$x_{sr,i}$	- srednji promjer veličinskog intervala i (m)
x, y, z	- vanjske (prostorne) koordinate jedinice (m)
SSE	- suma kvadrata odstupanja (-)
$\beta(u, v, t)$	
$\beta_{i,j}$	- jezgra koalescencije, parametar brzine koalescencije (s^{-1})
$\beta_0(t)$	- konstanta brzine koalescencije; SIK model (s^{-1})
ξ_i	- promatrano svojstvo jedinice u populaciji
i	- promatrani veličinski interval ($i = 1 \dots 15$)
$i_{max.}$	- veličinski interval najvećih veličina jedinki ($i_{max} = 15$)
j	- veličinski interval jedinice koja se sudara sa promatranom ($j = 1 \dots i_{max}$)
m	- broj unutarnjih koordinata (promatranih svojstava) jedinice u populaciji (no.)

1-D Hounsflowov model¹ za predviđanje raspodjela veličina čestica
 saharoze u domeni veličina jedinki 0,500-50,000 μm ,
 odnosno za promatrane veličinske razrede ($i = 1 \dots 15$);
 15 ODJ s ugrađenim *SIK* modelom koalescencije

$i = 1$

$$dN_1/dt = -\beta N_1 (N_1 + N_2 + N_3 + N_4 + N_5 + N_6 + N_7 + N_8 + N_9 + N_{10} + N_{11} + N_{12} + N_{13} + N_{14} + N_{15})$$

$i = 2$

$$dN_2/dt = 1,5\beta (N_1)^2 - \beta N_2 (0,5N_1 + N_2 + N_3 + N_4 + N_5 + N_6 + N_7 + N_8 + N_9 + N_{10} + N_{11} + N_{12} + N_{13} + N_{14} + N_{15})$$

$i = 3$

$$dN_3/dt = \beta N_2 (0,5N_1 + 1,5N_2) - \beta N_3 (0,25N_1 + 0,5N_2 + N_3 + N_4 + N_5 + N_6 + N_7 + N_8 + N_9 + N_{10} + N_{11} + N_{12} + N_{13} + N_{14} + N_{15})$$

$i = 4$

$$dN_4/dt = \beta N_3 (0,25N_1 + 0,5N_2 + 1,5N_3) - \beta N_4 (0,125N_1 + 0,25N_2 + 0,5N_3 + N_4 + N_5 + N_6 + N_7 + N_8 + N_9 + N_{10} + N_{11} + N_{12} + N_{13} + N_{14} + N_{15})$$

$i = 5$

$$dN_5/dt = \beta N_4 (0,125N_1 + 0,25N_2 + 0,5N_3 + 1,5N_4) - \beta N_5 (0,0625N_1 + 0,125N_2 + 0,25N_3 + 0,5N_4 + N_5 + N_6 + N_7 + N_8 + N_9 + N_{10} + N_{11} + N_{12} + N_{13} + N_{14} + N_{15})$$

$i = 6$

$$dN_6/dt = \beta N_5 (0,0625N_1 + 0,125N_2 + 0,25N_3 + 0,5N_4 + 1,5N_5) - \beta N_6 (0,03125N_1 + 0,0625N_2 + 0,125N_3 + 0,25N_4 + 0,5N_5 + N_6 + N_7 + N_8 + N_9 + N_{10} + N_{11} + N_{12} + N_{13} + N_{14} + N_{15})$$

$i = 7$

$$dN_7/dt = \beta N_6 (0,03125N_1 + 0,0625N_2 + 0,125N_3 + 0,25N_4 + 0,5N_5 + 1,5N_6) - \beta N_7 (0,0156N_1 + 0,03125N_2 + 0,0625N_3 + 0,125N_4 + 0,25N_5 + 0,5N_6 + N_7 + N_8 + N_9 + N_{10} + N_{11} + N_{12} + N_{13} + N_{14} + N_{15})$$

$i = 8$

$$dN_8/dt = \beta N_7 (0,0156N_1 + 0,03125N_2 + 0,0625N_3 + 0,125N_4 + 0,25N_5 + 0,5N_6 + 1,5N_7) - \beta N_8 (7,8 \cdot 10^{-3} N_1 + 0,0156N_2 + 0,03125N_3 + 0,0625N_4 + 0,125N_5 + 0,25N_6 + 0,5N_7 + N_8 + N_9 + N_{10} + N_{11} + N_{12} + N_{13} + N_{14} + N_{15})$$

$i = 9$

$$dN_9/dt = \beta N_8 (7,8 \cdot 10^{-3} N_1 + 0,0156 N_2 + 0,03125 N_3 + 0,0625 N_4 + 0,125 N_5 + 0,25 N_6 + 0,5 N_7 + 1,5 N_8) - \beta N_9 (3,9 \cdot 10^{-3} N_1 + 7,8 \cdot 10^{-3} N_2 + 0,0156 N_3 + 0,03125 N_4 + 0,0625 N_5 + 0,125 N_6 + 0,25 N_7 + 0,5 N_8 + N_9 + N_{10} + N_{11} + N_{12} + N_{13} + N_{14} + N_{15})$$

 $i = 10$

$$dN_{10}/dt = \beta N_9 (3,9 \cdot 10^{-3} N_1 + 7,8 \cdot 10^{-3} N_2 + 0,0156 N_3 + 0,0312 N_4 + 0,0624 N_5 + 0,125 N_6 + 0,25 N_7 + 0,5 N_8 + 1,5 N_9) - \beta N_{10} (1,95 \cdot 10^{-3} N_1 + 3,9 \cdot 10^{-3} N_2 + 7,8 \cdot 10^{-3} N_3 + 0,0156 N_4 + 0,0312 N_5 + 0,0624 N_6 + 0,125 N_7 + 0,25 N_8 + 0,5 N_9 + N_{10} + N_{11} + N_{12} + N_{13} + N_{14} + N_{15})$$

 $i = 11$

$$dN_{11}/dt = \beta N_{10} (1,95 \cdot 10^{-3} N_1 + 3,9 \cdot 10^{-3} N_2 + 7,8 \cdot 10^{-3} N_3 + 0,0156 N_4 + 0,03125 N_5 + 0,0625 N_6 + 0,125 N_7 + 0,25 N_8 + 0,5 N_9 + 1,5 N_{10}) - \beta N_{11} (9,76 \cdot 10^{-4} N_1 + 1,95 \cdot 10^{-3} N_2 + 3,9 \cdot 10^{-3} N_3 + 7,8 \cdot 10^{-3} N_4 + 0,0156 N_5 + 0,03125 N_6 + 0,0625 N_7 + 0,125 N_8 + 0,25 N_9 + 0,5 N_{10} + N_{11} + N_{12} + N_{13} + N_{14} + N_{15})$$

 $i = 12$

$$dN_{12}/dt = \beta N_{11} (9,76 \cdot 10^{-4} N_1 + 1,95 \cdot 10^{-3} N_2 + 3,9 \cdot 10^{-3} N_3 + 7,8 \cdot 10^{-3} N_4 + 0,0156 N_5 + 0,03125 N_6 + 0,0625 N_7 + 0,125 N_8 + 0,25 N_9 + 0,5 N_{10} + 1,5 N_{11}) - \beta N_{12} (4,88 \cdot 10^{-4} N_1 + 9,76 \cdot 10^{-4} N_2 + 1,95 \cdot 10^{-3} N_3 + 3,9 \cdot 10^{-3} N_4 + 7,8 \cdot 10^{-3} N_5 + 0,0156 N_6 + 0,0312 N_7 + 0,0624 N_8 + 0,125 N_9 + 0,25 N_{10} + 0,5 N_{11} + N_{12} + N_{13} + N_{14} + N_{15})$$

 $i = 13$

$$dN_{13}/dt = \beta N_{12} (4,88 \cdot 10^{-4} N_1 + 9,76 \cdot 10^{-4} N_2 + 1,95 \cdot 10^{-3} N_3 + 3,9 \cdot 10^{-3} N_4 + 7,8 \cdot 10^{-3} N_5 + 0,0156 N_6 + 0,03125 N_7 + 0,0625 N_8 + 0,125 N_9 + 0,25 N_{10} + 0,5 N_{11} + 1,5 N_{12}) - \beta N_{13} (2,44 \cdot 10^{-4} N_1 + 4,88 \cdot 10^{-4} N_2 + 9,76 \cdot 10^{-4} N_3 + 1,95 \cdot 10^{-3} N_4 + 3,9 \cdot 10^{-3} N_5 + 7,8 \cdot 10^{-3} N_6 + 0,0156 N_7 + 0,03125 N_8 + 0,0625 N_9 + 0,125 N_{10} + 0,25 N_{11} + 0,5 N_{12} + N_{13} + N_{14} + N_{15})$$

 $i = 14$

$$dN_{14}/dt = \beta N_{13} (2,44 \cdot 10^{-4} N_1 + 4,88 \cdot 10^{-4} N_2 + 9,76 \cdot 10^{-4} N_3 + 1,95 \cdot 10^{-3} N_4 + 3,9 \cdot 10^{-3} N_5 + 7,8 \cdot 10^{-3} N_6 + 0,0156 N_7 + 0,0312 N_8 + 0,0624 N_9 + 0,125 N_{10} + 0,25 N_{11} + 0,5 N_{12} + 1,5 N_{13}) - \beta N_{14} (1,22 \cdot 10^{-4} N_1 + 2,44 \cdot 10^{-4} N_2 + 4,88 \cdot 10^{-4} N_3 + 9,76 \cdot 10^{-4} N_4 + 1,95 \cdot 10^{-3} N_5 + 3,9 \cdot 10^{-3} N_6 + 7,8 \cdot 10^{-3} N_7 + 0,0156 N_8 + 0,03125 N_9 + 0,0625 N_{10} + 0,125 N_{11} + 0,25 N_{12} + 0,5 N_{13} + N_{14} + N_{15})$$

 $i = 15$

$$dN_{15}/dt = \beta N_{14} (1,22 \cdot 10^{-4} N_1 + 2,44 \cdot 10^{-4} N_2 + 4,88 \cdot 10^{-4} N_3 + 9,76 \cdot 10^{-4} N_4 + 1,95 \cdot 10^{-3} N_5 + 3,9 \cdot 10^{-3} N_6 + 7,8 \cdot 10^{-3} N_7 + 0,0156 N_8 + 0,03125 N_9 + 0,0625 N_{10} + 0,125 N_{11} + 0,25 N_{12} + 0,5 N_{13} + 1,5 N_{14}) - \beta N_{15} (6,1 \cdot 10^{-5} N_1 + 1,22 \cdot 10^{-4} N_2 + 2,44 \cdot 10^{-4} N_3 + 4,88 \cdot 10^{-4} N_4 + 9,76 \cdot 10^{-4} N_5 + 1,95 \cdot 10^{-3} N_6 + 3,9 \cdot 10^{-3} N_7 + 7,8 \cdot 10^{-3} N_8 + 0,0156 N_9 + 0,03125 N_{10} + 0,0625 N_{11} + 0,125 N_{12} + 0,25 N_{13} + 0,5 N_{14} + N_{15})$$

PRILOG

Primijenjena sintaksa *MATLAB* softverskog paketa

```
clear all
```

```
clc
```

```
beta0 = 1e-1;
```

```
global Nmat_SSE
```

```
beta = fminsearch(@SSE, beta0)
```

```
clear all
```

```
clc
```

```
function SSE_total = SSE(beta)
```

```
n = 7;
```

```
N10 = 0;
```

```
N20 = 0;
```

```
N30 = 0.1653;
```

```
N40 = 0.1369;
```

```
N50 = 0;
```

```
N60 = 0.0066;
```

```
N70 = 0.0422;
```

```
N80 = 0.2777;
```

```
N90 = 0.0051;
```

```
N100 = 0.0311;
```

```
N110 = 0.0320;
```

```
N120 = 0.0446;
```

```
N130 = 0.0896;
```

```
N140 = 0.1689;
```

```
N150 = 0;
```

```
N0 = [N10;N20;N30;N40;N50;N60;N70;N80;N90;N100;N110;N120;N130;N140;N150];
```

```
t = linspace(0,30,n);
```

PRILOG

```
[T,Nmat] = ode45(@system,t,N0,[],beta);
```

```
Nt2 = [0.0032,0.0383,0.1129,0.1215,0.0491,0.0030,0,0,0,0.0036,0.0226,0.0568,0.0856,0.1433,0.3601];
```

```
Nt3 = [0.0654,0.1772,0.2181,0.0954,0.0081,0,0,0,0,0,0.0444,0.1114,0.2799,0];
```

```
Nt4 = [0.0003,0.0053,0.0150,0.0152,0.0055,0,0,0,0.0032,0.0315,0.1002,0.1383,0.1035,0.1392,0.4430];
```

```
Nt5 = [0.1200,0.2753,0.1642,0.0330,0.0021,0,0,0,0.0041,0.0309,0.0775,0.1298,0.1631,0,0];
```

```
Nt6 = [0,0,0,0,0,0.0556,0.3688,0.0148,0.1257,0.3306,0,0.0611,0.0363,0.0070];
```

```
Nt7 = [0.0035,0.0284,0.3628,0.3627,0.1345,0.0854,0.0227,0,0,0,0,0,0,0];
```

```
Nexp = [Nt2; Nt3; Nt4; Nt5; Nt6;Nt7];
```

```
global Nmat_SSE
```

```
Nmat_SSE = Nmat(2:7,:);
```

```
error = Nexp - Nmat_SSE;
```

```
SSE_total = sum(diag(error*error'))
```

```
function dN = system(t,N,beta);
```

```
dN(1,1) = -beta*N(1)*(N(1) + N(2) + N(3) + N(4) + N(5) + N(6) + N(7) + N(8) + N(9) + N(10) + N(11) + N(12)  
+ N(13) + N(14) + N(15));
```

```
dN(2,1) = 1.5*beta*(N(1))^2 - beta*N(2)*(0.5*N(1) + N(2) + N(3) + N(4) + N(5) + N(6) + N(7) + N(8) + N(9) +  
N(10) + N(11) + N(12) + N(13) + N(14) + N(15));
```

```
dN(3,1) = beta*N(2)*(0.5*N(1) + 1.5*N(2)) - beta*N(3)*(0.25*N(1) + 0.5*N(2) + N(3) + N(4) + N(5) + N(6) +  
N(7) + N(8) + N(9) + N(10) + N(11) + N(12) + N(13) + N(14) + N(15));
```

```
dN(4,1) = beta*N(3)*(0.25*N(1) + 0.5*N(2) + 1.5*N(3)) - beta*N(4)*(0.125*N(1) + 0.25*N(2) + 0.5*N(3) +  
N(4) + N(5) + N(6) + N(7) + N(8) + N(9) + N(10) + N(11) + N(12) + N(13) + N(14) + N(15));
```

```
dN(5,1) = beta*N(4)*(0.125*N(1) + 0.25*N(2) + 0.5*N(3) + 1.5*N(4)) - beta*N(5)*(0.0625*N(1) + 0.125*N(2)  
+ 0.25*N(3) + 0.5*N(4) + N(5) + N(6) + N(7) + N(8) + N(9) + N(10) + N(11) + N(12) + N(13) + N(14) + N(15));
```

```
dN(6,1) = beta*N(5)*(0.0625*N(1) + 0.125*N(2) + 0.25*N(3) + 0.5*N(4) + 1.5*N(5)) -  
beta*N(6)*(0.03125*N(1) + 0.0625*N(2) + 0.125*N(3) + 0.25*N(4) + 0.5*N(5) + N(6) + N(7) + N(8) + N(9) +  
N(10) + N(11) + N(12) + N(13) + N(14) + N(15));
```

```
dN(7,1) = beta*N(6)*(0.03125*N(1) + 0.0625*N(2) + 0.125*N(3) + 0.25*N(4) + 0.5*N(5) + 1.5*N(6)) -  
beta*N(7)*(0.0156*N(1) + 0.03125*N(2) + 0.0625*N(3) + 0.125*N(4) + 0.25*N(5) + 0.5*N(6) + N(7) + N(8) +  
N(9) + N(10) + N(11) + N(12) + N(13) + N(14) + N(15));
```

PRILOG

$$dN(8,1) = \text{beta} * N(7) * (0.0156 * N(1) + 0.03125 * N(2) + 0.0625 * N(3) + 0.125 * N(4) + 0.25 * N(5) + 0.5 * N(6) + 1.5 * N(7)) - \text{beta} * N(8) * (0.00781 * N(1) + 0.0156 * N(2) + 0.03125 * N(3) + 0.0625 * N(4) + 0.125 * N(5) + 0.25 * N(6) + 0.5 * N(7) + N(8) + N(9) + N(10) + N(11) + N(12) + N(13) + N(14) + N(15));$$

$$dN(9,1) = \text{beta} * N(8) * (0.0078 * N(1) + 0.0156 * N(2) + 0.03125 * N(3) + 0.0625 * N(4) + 0.125 * N(5) + 0.25 * N(6) + 0.5 * N(7) + 1.5 * N(8)) - \text{beta} * N(9) * (0.0039 * N(1) + 0.0078 * N(2) + 0.0156 * N(3) + 0.03125 * N(4) + 0.0625 * N(5) + 0.125 * N(6) + 0.25 * N(7) + 0.5 * N(8) + N(9) + N(10) + N(11) + N(12) + N(13) + N(14) + N(15));$$

$$dN(10,1) = \text{beta} * N(9) * (0.0039 * N(1) + 0.0078 * N(2) + 0.0156 * N(3) + 0.0312 * N(4) + 0.0624 * N(5) + 0.125 * N(6) + 0.25 * N(7) + 0.5 * N(8) + 1.5 * N(9)) - \text{beta} * N(10) * (0.00195 * N(1) + 0.0039 * N(2) + 0.0078 * N(3) + 0.0156 * N(4) + 0.0312 * N(5) + 0.0624 * N(6) + 0.125 * N(7) + 0.25 * N(8) + 0.5 * N(9) + N(10) + N(11) + N(12) + N(13) + N(14) + N(15));$$

$$dN(11,1) = \text{beta} * N(10) * (0.00195 * N(1) + 0.0039 * N(2) + 0.0078 * N(3) + 0.0156 * N(4) + 0.03125 * N(5) + 0.0625 * N(6) + 0.125 * N(7) + 0.25 * N(8) + 0.5 * N(9) + 1.5 * N(10)) - \text{beta} * N(11) * (0.000976 * N(1) + 0.00195 * N(2) + 0.0039 * N(3) + 0.0078 * N(4) + 0.0156 * N(5) + 0.03125 * N(6) + 0.0625 * N(7) + 0.125 * N(8) + 0.25 * N(9) + 0.5 * N(10) + N(11) + N(12) + N(13) + N(14) + N(15));$$

$$dN(12,1) = \text{beta} * N(11) * (0.000976 * N(1) + 0.00195 * N(2) + 0.0039 * N(3) + 0.0078 * N(4) + 0.0156 * N(5) + 0.03125 * N(6) + 0.0625 * N(7) + 0.125 * N(8) + 0.25 * N(9) + 0.5 * N(10) + 1.5 * N(11)) - \text{beta} * N(12) * (0.000488 * N(1) + 0.000976 * N(2) + 0.00195 * N(3) + 0.0039 * N(4) + 0.0078 * N(5) + 0.0156 * N(6) + 0.0312 * N(7) + 0.0624 * N(8) + 0.125 * N(9) + 0.25 * N(10) + 0.5 * N(11) + N(12) + N(13) + N(14) + N(15));$$

$$dN(13,1) = \text{beta} * N(12) * (0.000488 * N(1) + 0.000976 * N(2) + 0.00195 * N(3) + 0.0039 * N(4) + 0.0078 * N(5) + 0.0156 * N(6) + 0.03125 * N(7) + 0.0625 * N(8) + 0.125 * N(9) + 0.25 * N(10) + 0.5 * N(11) + 1.5 * N(12)) - \text{beta} * N(13) * (0.000244 * N(1) + 0.000488 * N(2) + 0.000976 * N(3) + 0.00195 * N(4) + 0.0039 * N(5) + 0.0078 * N(6) + 0.0156 * N(7) + 0.03125 * N(8) + 0.0625 * N(9) + 0.125 * N(10) + 0.25 * N(11) + 0.5 * N(12) + N(13) + N(14) + N(15));$$

$$dN(14,1) = \text{beta} * N(13) * (0.000244 * N(1) + 0.000488 * N(2) + 0.000976 * N(3) + 0.00195 * N(4) + 0.0039 * N(5) + 0.0078 * N(6) + 0.0156 * N(7) + 0.0312 * N(8) + 0.0624 * N(9) + 0.125 * N(10) + 0.25 * N(11) + 0.5 * N(12) + 1.5 * N(13)) - \text{beta} * N(14) * (0.000122 * N(1) + 0.000244 * N(2) + 0.000488 * N(3) + 0.000976 * N(4) + 0.00195 * N(5) + 0.0039 * N(6) + 0.0078 * N(7) + 0.0156 * N(8) + 0.03125 * N(9) + 0.0625 * N(10) + 0.125 * N(11) + 0.25 * N(12) + 0.5 * N(13) + N(14) + N(15));$$

$$dN(15,1) = \text{beta} * N(14) * (0.000122 * N(1) + 0.000244 * N(2) + 0.000488 * N(3) + 0.000976 * N(4) + 0.00195 * N(5) + 0.0039 * N(6) + 0.0078 * N(7) + 0.0156 * N(8) + 0.03125 * N(9) + 0.0625 * N(10) + 0.125 * N(11) + 0.25 * N(12) + 0.5 * N(13) + 1.5 * N(14)) - \text{beta} * N(15) * (0.000061 * N(1) + 0.000122 * N(2) + 0.000244 * N(3) + 0.000488 * N(4) + 0.000976 * N(5) + 0.00195 * N(6) + 0.0039 * N(7) + 0.0078 * N(8) + 0.0156 * N(9) + 0.03125 * N(10) + 0.0625 * N(11) + 0.125 * N(12) + 0.25 * N(13) + 0.5 * N(14) + N(15));$$

ŽIVOTOPIS

Ime i prezime	Iva Gavran
Rođena	25. veljače 1994. Karlovac, Republika Hrvatska
Narodnost	Hrvatica
Obrazovanje	2008.-2012. X. Gimnazija „Ivan Supek“, Grad Zagreb 2012.-2016. Sveučilišni preddiplomski studij Kemijsko inženjerstvo Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu
Jezici	Engleski, njemački
Osobne vještine	strpljenje, ambicioznost, odgovornost, marljivost, pedantnost, samostalnost i predanost radu, timski i samostalni rad