Mokro granuliranje pomoćne tvari farmaceutske industrije u fluidiziranom sloju

Bodrožić, Josip

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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:149:019600

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Josip Bodrožić

MOKRO GRANULIRANJE POMOĆNE TVARI FARMACEUTSKE INDUSTRIJE U FLUIDIZIRANOM SLOJU

DIPLOMSKI RAD

Voditelj rada:	Doc. dr. sc. Krunoslav Žižek
Članovi ispitnog povjerenstva:	Doc. dr. sc. Krunoslav Žižek Izv. prof. dr. sc. Gordana Matijašić Prof. dr. sc. Vesna Tomašić

Zagreb, srpanj 2015.

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

SAŽETAK

Ovim istraživanjem sagledano je mokro granuliranje mikrokristalne celuloze u fluidiziranom sloju s raspršivanjem kao nužan procesni korak u osiguravanju željene funkcionalnosti mješavine za tabletiranje. Dodatne ulazne struje materijala u procesu su zrak i vezivo, otopina polivinilpirolidona čiji je kolektiv kapljica dodavan različitim geometrijama raspršivanja.

Studij fenomena okrupnjavanja u laboratorijskom mjerilu usmjeren je k pronalaženju uvjeta provedbe procesa, geometrije raspršivanja i svojstava ulaznih struja materijala koji će sinergističkim djelovanjem upravljati mikro- i mezorazinskim događajima na povoljan i željeni način te time rezultirati kolektivom postojanih okrupnjenih jedinki, granula mikrokristalne celuloze.

Detektirane promjene svojstva kolektiva jedinki, raspodjele veličina čestica s vremenom granuliranja ukazuju na odmak fizičke pretvorbe mikrokristalne celuloze u procesu granuliranja.

Proces fizičke pretvorbe mikrokristalne celuloze modeliran je mehanističkim pristupom, primjenom populacijske bilance. Pristup modeliranja populacijskom bilancom u ovome radu podrazumijeva ispitivanje mogućnosti primjene 1-D populacijske bilance u diskretiziranom obliku te Size-Independent Kernel (SIK) modela koalescencije u predviđanju stvarnih promjena u svojstvu partikulskog sustava (raspodjeli veličina čestica) tijekom procesa fizičke pretvorbe tvari.

Primijenjeni pristup ukazuje u određenoj mjeri na zastupljenost pojedinih mehanizama u procesu granuliranja. Metodom optimizacije, očitovanom u minimiziranju ukupne sume kvadrata odstupanja, procijenjen je karakterističan procesni parametar, konstanta brzine koalescencije. Time je kvantificirana kinetika fizičke pretvorbe mikrokristalne celuloze u stohastičkom okruženju fluidiziranog sloja.

Ključne riječi:
mokro granuliranje u fluidiziranom sloju, pomoćna tvar, mikrokristalna celuloza, raspodjela veličina čestica, modeliranje procesa, populacijska bilanca

WET GRANULATION OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENT IN FLUIDIZED BED

With this study, wet fluid-bed spray granulation of microcrystalline cellulose (MCC) is scrutinized as an essential process path for achieving required functionality of a compression mix. Additional inlet process streams are air and binder, solution of polyvinylpyrrolidone whose droplet population is added using various spraying geometries.

Study of the enlargement phenomenon in a lab-scale is focused towards detection of process conditions, spraying geometry and formulation properties that will synergically drive micro- and meso-scale events in a favourable and desired way and therewith result in a collective of stable enlarged entities, MCC granules.

Detected temporal changes of the property of a group of entities, particle size distribution (PSD) point to the progress of physical conversion of microcrystalline cellulose within granulation process.

Process of physical conversion of microcrystalline cellulose is modelled with mechanistic approach using population balance. Such modelling approach in this paper implies testing the applicability of a 1-D discretized population balance with Size-Independent Kernel (SIK) coalescence model for simulating real temporal changes of the property of MCC particulate system (particle size distribution) during complex transformation path of powder.

Used approach might indicate the contributions of underlying mechanisms in the net granulation process and identify the dominant granulation mechanism as well. 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 MCC powder in a stochastic fluid-bed environment is quantified.

Keywords:

wet fluid-bed granulation, excipient, microcrystalline cellulose, particle size distribution, process modelling, population balance

Rad posvećujem svojim roditeljima.

Zahvaljujem se doc. dr. sc. Krunoslavu Žižeku na mentorstvu i pruženoj pomoći pri izvođenju eksperimentalnog dijela rada te pri obradi rezultata. Također, hvala svim bliskim osobama na velikoj pomoći i podršci tijekom mog obrazovanja.

SADRŽAJ

1. UVOD 1
2. OPĆI DIO 2
   2.1. Procesna tehnologija granuliranja 2
   2.2. Granuliranje u fluidiziranom sloju 3
   2.3. Granuliranje – neizostavan procesni korak u proizvodnji dobrih tableta 5
   2.4. Mehanistički opis procesa mokrog granuliranja 7
   2.5. Modeliranje procesa granuliranja pristupom populacijske bilance 10
3. METODIKA 13
   3.1. Ispitivani sustav – ulazne i izlazne procesne struje pri mokrom granuliranju 13
      3.1.1. Disperzna faza 13
      3.1.2. Kontinuirana faza 14
   3.2. Procesna jedinica – granulator s fluidiziranim slojem 15
   3.3. Kolektiv okrupnjenih jedinki 19
   3.4. Metode ispitivanja 19
      3.4.1. Metoda laserske difrakcije 19
   3.5. Procedura modeliranja populacijskom bilancom 21
4. REZULTATI 22
   4.1. Detekcija procesnih uvjeta, geometrije raspršivanja i sastava veziva potrebnih za dobivanje kolektiva postojanih granula mikrokristalne celuloze 22
   4.2. Utjecaj vremena doziranja veziva na promatrano svojstvo pomoćne tvari, raspodjelu veličina čestica mikrokristalne celuloze (eksp.); stvarna promjena u svojstvu partikulskog sustava tijekom procesa fizičke pretvorbe tvari 32
   4.3. Test primjenjivosti 1-D populacijske bilance u predviđanju stvarnih promjena raspodjele veličina čestica mikrokristalne celuloze tijekom njezine fizičke pretvorbe 40
5. RASPRAVA 43
6. ZAKLJUČAK 50
7. LITERATURA 51
8. SIMBOLI 53

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, izvrsna kompresivnost, jednolika raspodjela aktivne tvari u matricama tableta, 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, mikrokristalna celuloza. Takvim okrupnjavanjem praškaste mikrokristalne celuloze u fluidiziranom sloju, očekuje se, mješavina za tabletiranje bila bi pogodnije reologije, veće kompresivnosti, željene ujednačenosti sadržaja aktivne tvari, a matrice tablete boljih primjenskih svojstava (izostanak neželjenih defekata, kontroliranog otpuštanja aktivne tvari, itd.). Eksperimentima sadržanim ovim radom nastoji se provesti i simulirati uspješna fizička pretvorba praškaste mikrokristalne celuloze u stohastičkom okruženju fluidiziranog sloja.

Niz testova šaržnog granuliranja, očekuje se, dovest će do utvrđivanja uvjeta provedbe mokrog granuliranja u fluidiziranom sloju, pogodne geometrije raspršivanja veziva i svojstava ulaznih struja materijala potrebnih za dobivanje kolektiva postojanih granula mikrokristalne celuloze.

Nadalje, nastoji se sagledati utjecaj vremena doziranja veziva kao procesne varijable na promatrano svojstvo partikulativne tvari, raspodjelu veličina čestica mikrokristalne celuloze 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 obliku[2] te Size-Independent Kernel (SIK) modela koalescencije[3] u simuliranju cjelokupne fizičke pretvorbe tvari odnosno u predviđanju stvarnih promjena raspodjela veličina čestica mikrokristalne celuloze tijekom procesa granuliranja. Primjena takvog mehanističkog pristupa može ukazati na doprinose pojedinih mehanizama u ukupnom fenomenu mokrog granuliranja i rezultirati kvantificiranjem kinetike fizičke pretvorbe mikrokristalne celuloze u granuliranu formu.

2. OPĆI DIO

2.1. Procesna tehnologija granuliranja

Granuliranje je kompleksan proces fizičke pretvorbe praškaste tvari u formulacije (konačni proizvod ili intermedijer) željenih primjenskih svojstava (reologija, mogućnost kompaktiranja, tvrdoća, trošljivost, topivost, itd.). Ulaznu struju materijala u takvoj procesnoj tehnologiji čini praškasta tvar i vezivo (u većini slučajeva), a izlaznu struju materijala kolektiv jedinki točno definiranih, željenih svojstava (dizajnirani sustav jedinki) koji se sastoji od granula odnosno čestičnih matrica (G, L, S) te neokrupnjene tvari. Kako praškasti sustavi čine trećinu svih proizvoda kemijske procesne industrije, moćna procesna tehnologija granuliranja nalazi izrazito široku primjenu, a fenomen granuliranja zaslužuje znatnu pažnju u znanstvenim zajednicama.

Granuliranjem se poboljšavaju i kontroliraju mnoga svojstva partikulskog sustava: reologija, permeabilnost, poroznost, topivost, atraktivnost, pogodnost pri rukovanju, nasipna gustoća itd. Posljedično, slijedi i izrazito široka primjena procesne tehnologije granuliranja: metalurgija, prehrambena i farmaceutska industrija, industrija detergenata, proizvodnja keramike te katalizatora, agrikulturna domena primjene i dr. Ova procesna tehnologija okrupnjavanja je visoko zastupljena u poljoprivredi, posebno kod dobivanja različitih mineralnih gnojiva u obliku granula. Važna svojstva gnojiva su njihova kemijska stabilnost, postojanost i veličina granula, sklonost vlaženju te druga svojstva značajna za hranjivost tla i način primjene u intezivnoj poljoprivrednoj proizvodnji.

Istraživanja fenomena granuliranja započinju prije pedesetak godina. Pionirima granuliranja smatraju se Newitt i Conway-Jones[4] te Capes i Danckwerts.[5] Prva istraživanja napravljena su granuliranjem pijeska u bubnjastim granulatorima. Od tada je publiciran velik broj znanstvenih radova na temu granuliranja. Unatoč tome što granuliranje postoji više od dvadeset i pet godina kao prepoznatljiva inženjerska disciplina, empirizam u studiji granuliranja se dodatno ističe u odnosu na druge kemijske procese.[6,7] Razlog tome je svakako kompleksna fizička slika fenomena granuliranja, ali i nemogućnost korisnika za vizualnim motrenjem pretvorbe tvari u granulatoru.[7,8] Inženjerski pristup time se doista nameće kao nužan koncepcijski korak u studiji procesa granuliranja.[7-9] Danas, kvalitativno razumijevanje utjecaja različitih makroskopskih varijabli na mehanističku sliku fenomena granuliranja, a time i na promatrani odziv procesa je na visokoj razini. Dodatnim istraživanjima, modeliranjem procesa te širenjem znanja obogatit će se kvantitativno razumijevanje

fenomena. U nastavku je dano današnje poimanje fenomena granuliranja koje proizlazi iz mnogobrojnih istraživanja na ovom području inženjerstva praškastih sustava.

Granuliranje je proces okrupnjavanja u kojem je rast primarnih jedinki induciran nepravilnim stohastičkim kretanjem partikulativne tvari. U prisutnosti vrlo sitnih (finih) čestica nije potrebno vezivo, već i samo nasumično kretanje takovog partikulskog sustava je dostatno za rast jedinki poradi njihove izrazite kohezivnosti. U tom slučaju, među kolidirajućim jedinkama su prisutna isključivo čvrsta premoštenja. Procesna tehnologija se tada naziva suhim granuliranjem. U većini slučajeva, čvrsta premoštenja među kolidirajućim jedinkama nisu dostatna za postizanje dovoljne razine otpornosti jedinki degradacijama u daljnjim sudarima, odnosno nisu dostatna za željeni učinak – primjetan i održiv rast jedinki (ukupan efekt/dojam okrupnjavanja). Nužna kapljevita premoštenja omogućena su dodatkom vezivne tvari. Tada se procesna tehnologija naziva mokrim granuliranjem. U okviru ovog istraživanja korištena je isključivo tehnologija mokrog granuliranja.

Ovisno o načinu postizanja i održanja stohastičkog kretanja partikulativne tvari, danas postoji: granuliranje prevrtanjem, smično granuliranje, granuliranje u fluidiziranom sloju itd. Stohastičko uzgibavanje čvrste tvari prevrtanjem u disku, bubnju ili konusu uz dodavanje vezivne tvari rezultira pogodnim uvjetima za razvoj željenih događaja na mikrorazini procesa, a posljedično i pogoduje željenom mehanističkom slikom fenomena (slika 2.3.). Tada govorimo o granuliranju prevrtanjem. Pri smičnom granuliranju, željeno nasumično kretanje partikulativne tvari ostvarivo je vrtnjom rotirajućeg radnog elementa (miješala) unutar fiksne posude. U ovom radu korištena je fluidizacija pri ostvarivanju željenog stohastičkog kretanja tvari.

2.2. Granuliranje u fluidiziranom sloju

Sažet povijesni pregled procesa kontaktiranja faza fluidizacijom upućuje da je davne 1922. godine Fritz Winkler zaslužan za prvu industrijsku implementaciju fluidizacije i to u svrhu otplinjavanja ugljena. Četrdesetih godina prošlog stoljeća fluidizacija kao proces kontaktiranja pronalazi svoj veliki komercijalni uspjeh, u katalitičkom krekiranju nafte (FCC). Deset godina poslije tehnologija počinje biti primjenjivana u metalurškim procesima za sušenje i kalciniranje. Razvojem kemijske industrije kontaktiranje faza fluidizacijom je prepoznato i u drugim segmentima primjene. Danas, fluidizacija je neizostavna u provedbi granuliranja tvari. U posljednje vrijeme se učestalo koristi i u procesima polimerizacije.

U granulatorima s fluidiziranim slojem željeno stohastičko kretanje partikulskog sustava, neophodno u induciranju mehanizama rasta (slika 2.3.), ostvaruje se strujom

komprimiranog zraka. Područje primjene je široko i uključuje industriju gnojiva, agrikulturne kemikalije, farmaceutsku industriju, premaze itd. Kolektivi jedinki dobiveni granuliranjem s fluidiziranim slojem sadrže porozne granule (iz čvrstog supstrata) ili čvrste slojevite granule (iz tekućeg supstrata). U većini slučajeva prevladava mehanizam čvrstih, slojevitih granula. Prednosti i nedostaci granulatora s fluidiziranim slojem prikazani su u tablici 2.1.

Tablica 2.1. Prednosti i nedostaci granuliranja u fluidiziranom sloju.

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

U granulatorima s fluidiziranim slojem vezivo se dodaje masi čvrstog ulijevanjem (vrlo rijetko), raspršivanjem te u čvrstoj formi koja će naknadnim zagrijavanjem u procesnom prostoru doživjeti faznu promjenu u svoj kapljeviti oblik (*melt-in* tehnika). Raspršivanjem kapljevitog veziva se takva kontinuirana faza pretvara u kolektiv kapljica koji dodatno pogoduje željenoj mehanističkoj slici fenomena granuliranja (slika 2.3.). Kolektiv kapljica veziva, dobiven primjenom dvo-fluidnih raspršivača, se dodaje stohastičkoj struji partikulativne tvari odozgo i odozdo. Posljedično, govorimo o primjeni gornjeg i donjeg raspršivanja. Dodatno postoji i Wursterova konfiguracija granulatora s fluidiziranim slojem.

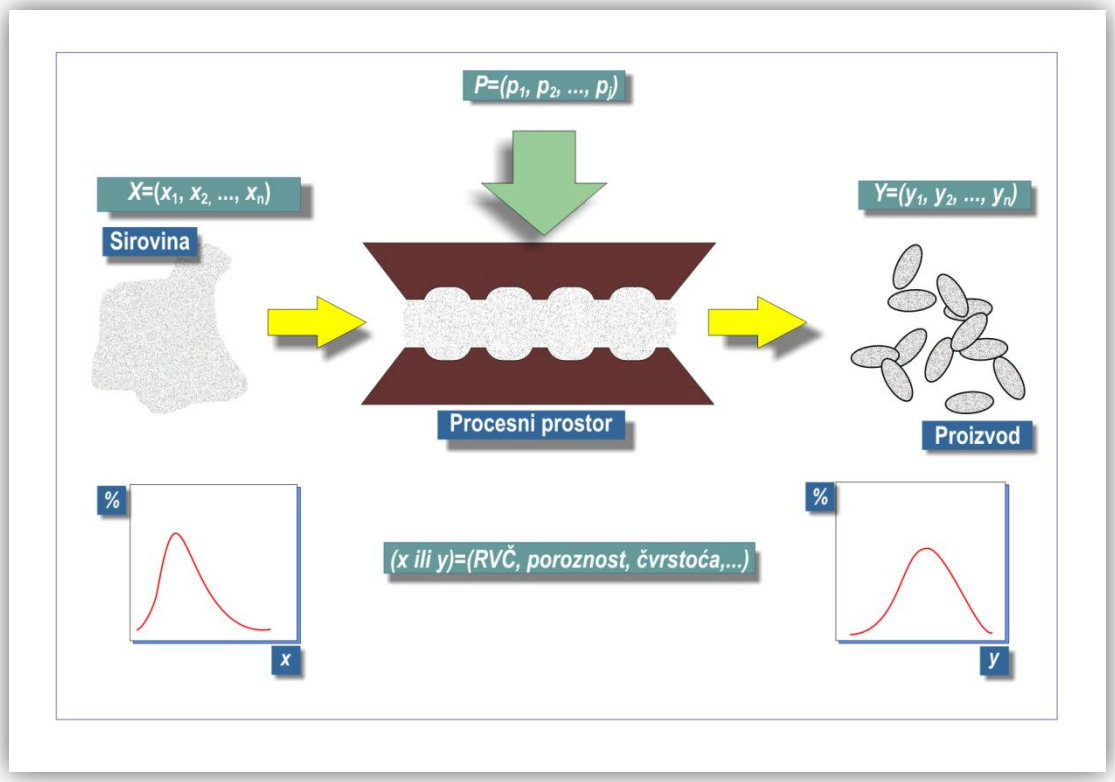
2.3. Granuliranje – neizostavan procesni korak u proizvodnji dobrih tableta

Tabletiranje je, poput granuliranja, proces okrupnjavanja u čijim se okrupnjenim matricama (tabletama) još uvijek razabiru izvorne jedinke. No, pri svakom tabletiranju okrupnjavanje jedinki 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 (slika 2.2.). 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 (*lubricant*)	Sprječavanje neželjenog lijepljenja mješavine partikulativne tvari za elemente procesne jedinice	Magnezij stearat Natrij stearil fumarat Talk
Punilo (*filler/diluent/bulk-up agent*)	Osiguravanje dostatne voluminoznosti matrice tablete	**Mikrokristalna celuloza** Manitol Laktoza monohidrat
Sredstvo za poboljšanje tecivosti (*glidant*)	Poboljšanje tecivosti/reoloških svojstava mješavine za tabletiranje	Koloidalni silicij dioksid
Sredstvo za raspadanje (*disintegrant*)	Doprinose učinkovitom raspadanju matrice tablete	Umreženi polivinilpirolidon Natrij glikolat Gelatinirani škrob
Stabilizator (*stabiliser*)	Doprinose stabilnosti aktivne tvari djelujući na sadržane ravnoteže	Natrij karbonat
Vezivo (*binder*)	Doprinose vezivanju jedinki u matricama tablete	**Polivinilpirolidon** Gelatinirani škrob Hidroksipropilceluloza



Slika 2.1. Shematski prikaz procesne tehnologije tabletiranja.



Slika 2.2. Fotografija matrica tableta različitih oblika.

Mnogi formulatori farmaceutskih proizvoda drže 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, izvrsna kompresivnost, jednolika raspodjela aktivne tvari u matricama tableta, 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, laminacije i *capping-a*.

Najbolji način, odnosno procesni slijed kojim se postiže minimalna varijabilnost sadržaja aktivne tvari među jedinkama različitih veličina i morfologije u populaciji (ujednačenost sadržaja aktivne tvari u matricama tablete), te dobra reologija i izvrsna kompresivnost je dobro umiješati aktivnu tvar u masi pomoćnih tvari te naknadno granulirati dobivenu mješavinu prihvatljivom vezivnom formulacijom.[1] Također, mnoge procedure pripreme mješavine za tabletiranje slijede procesne korake inicijalnog granuliranja pomoćne tvari u najvećem omjeru (punilo) te naknadnog miješanja iste s ostalim sastojcima, aktivnom i pomoćnim tvarima.[1] Ovim istraživanjem nastoji se granulirati pomoćna tvar koja osigurava dostatnu voluminoznost mnogih formulacija tableta, mikrokristalna celuloza.

2.4. Mehanistički opis procesa mokrog granuliranja

Fizička slika procesa mokrog granuliranja je izrazito kompleksna i sastoji se od sedam mehanizama koji se nadopunjuju i odvijaju istodobno (slika 2.3.).[10,11] Razvoj pojedinog elementarnog potprocesa, mehanizma granuliranja potaknut je stohastičkim sudarima jedinki nastalim kretanjem (miješanjem) praškastog sustava u granulatoru. Istodobnost mehanizama i njihova međusobna nadopunjivost, a samim time i kompleksnost fizičke slike ukupnog procesa, posljedica su kontinuiranosti, nasumičnosti te mnogobrojnosti stohastičkih sudara jedinki u granulatoru. Očito je, granule nastaju u izrazito dinamičnom i stohastičkom okruženju poradi intenzivnog miješanja partikulativne tvari.

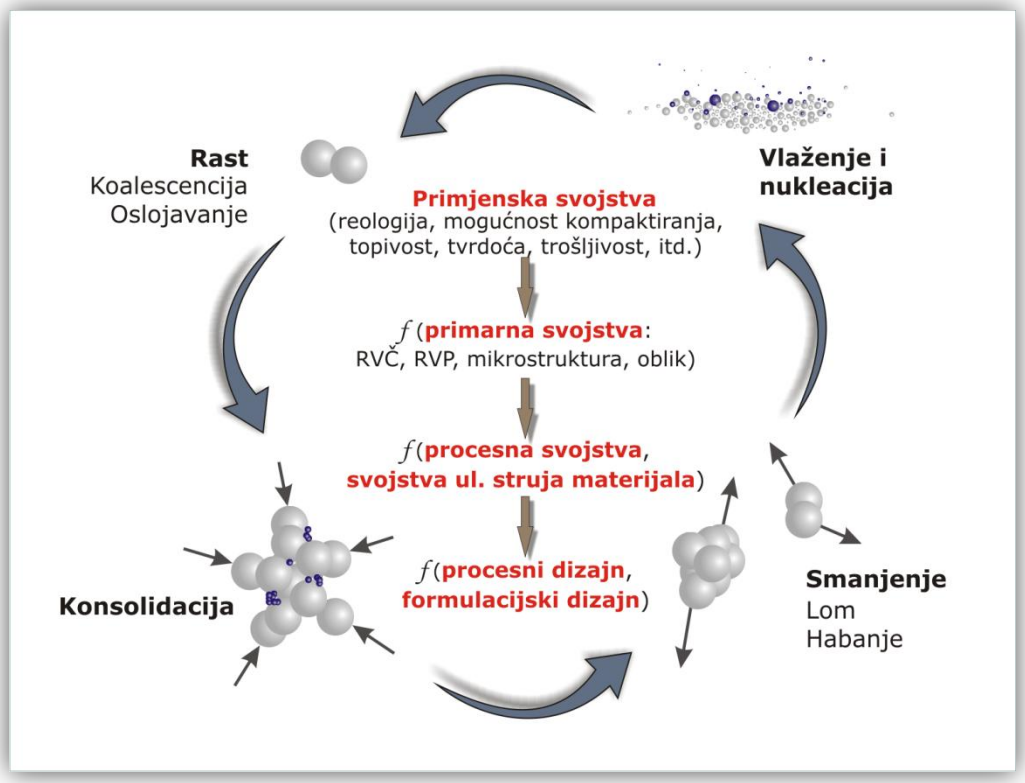
Već u samom početku procesa mokrog granuliranja prisutno je vremensko preklapanje mehanizama. U toj početnoj fazi granuliranja za većinu jedinki u granulatoru će prevladavati vlaženje te naknadna nukleacija. Vlaženje jedinki podrazumijeva kapilarnu penetraciju kapljica vezivne komponente u masu čvrstoga ili depoziciju istih na površini danih matrica.

Negranulirani materijal u konačnici procesa predstavljaju sve jedinke koje nisu stupile u kontakt sa vezivnom kapljevinom. Ukoliko je prisutno slabo vlaženje dolazi do vrlo široke

raspodjele veličina nukleusa što u većini slučajeva rezultira širokom raspodjelom veličina čestica (RVČ), nepoželjnim svojstvom granuliranog proizvoda.

Mehanizmom koalescencije ili oslojavanja dolazi do rasta jedinke u granulatoru. Dvije manje jedinke sudarom mogu izazvati nastajanje jedne nove, veće jedinke. Ukoliko je sva masa jedinki integrirana u strukturu nove, tada se takav rast dviju jedinki u jednu istovjetnu smatra koalescencijom. Zbog privlačnih sila na površinsku strukturu jedinke može se vezati masa vrlo sitnih jedinki. Postojeća jedinka 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 jedinki 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 rubova 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.



Slika 2.3. Fizička slika procesa mokrog granuliranja, mehanizmi (potprocesi) koji upravljaju i usmjeravaju proces mokrog granuliranja.[10,11]

Mnogobrojnim stohastičkim sudarima jedinki može doći do istiskivanja plinske i kapljevite komponente iz čestične matrice. Time dolazi do smanjenja poroznosti i do porasta gustoće granula. Proces se naziva konsolidacija odnosno povećanje gustoće granula. Poroznost granule je važan parametar budući određuje njezinu čvrstoću (svojstvo konačnog proizvoda), kontrolira njezinu deformabilnost te zasićenost vezivnom kapljevinom.

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

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

PROCESNA SVOJSTVA	SVOJSTVA ULAZNIH STRUJA MATERIJALA
Brzina doziranja veziva	Energije površina pojedinih faza odnosno energija međupovršine supstrat-vezivo
Brzina sredstva za fluidizaciju	Početna raspodjela veličina čestica, raspodjela veličina pora te oblik čestica
Lokacija sapnice	Viskoznost veziva
Mase sudjelujućih faza	
Promjer otvora sapnice	
Širina mlaza	
Tlak zraka za raspršivanje veziva	
Temperatura ulaznog zraka	
Vrijeme kontaktiranja	

2.5. Modeliranje procesa granuliranja pristupom populacijske bilance

U modeliranju procesa granuliranja primjenjuju se različiti pristupi: metoda diskretnih elemenata (DEM metoda), modeliranje populacijskom bilancom, 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.

Opći oblik populacijske bilance postavili su Randolph i Larson 1971. godine:[12]

$$\frac{\partial n}{\partial t} = -\nabla \cdot \bar{v}_{\mathrm{e}} n - \sum_{i=1}^{m} \nabla \cdot \bar{v}_{\mathrm{i}} n + B - D \qquad (2.1.)$$

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, $-\nabla \cdot \bar{v}_{\mathrm{e}} n$ naziva se članom vanjskih koordinata i opisuje promjenu u populaciji (parametra raspodjele, *n*) sa 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, $\sum_{i=1}^{m} \frac{\partial}{\partial \xi_i} \bar{v}_{\mathrm{i}} n$ 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:

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

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 jednadžbom sa dvije kontinuirane veličine (veličina jedinke v i vrijeme t):

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

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:

$$\beta(u,v,t) = \beta_0(t)\beta(u,v) \tag{2.4.}$$

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]

$$\beta = \beta_0 \tag{2.5.}$$

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:

$$\frac{\mathrm{d}N_i}{\mathrm{d}t} = N_{i-1}\sum_{j=1}^{i-1}\left(2^{j-i+1}\beta_{i-1,j}N_j\right) + \frac{1}{2}\beta_{i-1,i-1}N_{i-1}^2 - N_i\sum_{j=1}^{i-1}\left(2^{j-i}\beta_{i,j}N_j\right) - N_i\sum_{j=i}^{i_{\max}}\beta_{i,j}N_j \tag{2.6.}$$

3. METODIKA

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

Ulazne struje materijala u procesu mokrog granuliranja u fluidiziranom sloju s raspršivanjem su: zrak (sredstvo za fluidizaciju i raspršivanje veziva te sušni medij) i razmatrani disperzni sustav. U ovom istraživanju, disperzni sustav čine disperzna faza, partikulski sustav koji se nastoji okrupniti i kontinuirana faza, vezivo odnosno dvokomponentne kapljevite mješavine.

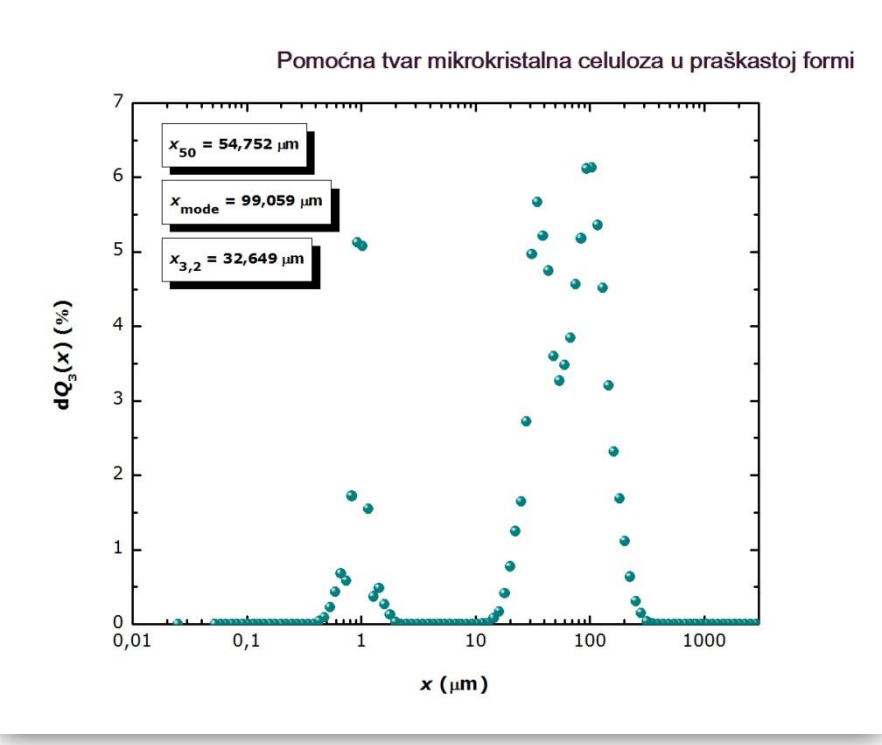
Izlazna struja materijala u procesu mokrog granuliranja je kolektiv jedinki u čijoj populaciji su prisutne neokrupnjene jedinke (inicijalni prašak) i svojom većom zastupljenošću granule. Granula je kompleksna matrica čvrste faze, kapljevite faze (veziva) te plinske faze (zadržani zrak).

3.1.1. Disperzna faza

U ovom istraživanju kao disperzna faza korištena je pomoćna tvar, partikulski sustav mikrokristalna celuloza Avicel® PH 101 (FMC Corporation, Philadelphia, SAD), kojom se u farmaceutskoj industriji osigurava dostatna voluminoznost mnogih matrica tableta. Upravo ovakav jednokomponentni praškasti sustav nastoji se okrupniti procesom mokrog granuliranja u fluidiziranom sloju s različitim geometrijama raspršivanja veziva.

Zaprimljena mikrokristalna celuloza je nekohezivan prašak, a prema Geldartovoj klasifikaciji prašaka pripadnik je skupine B. Time, ovu pomoćnu tvar moguće je dovesti u stanje stohastičke uzmiješanosti njezinom fluidizacijom što je temeljni uvjet održivosti mehanizama rasta u ukupnom procesu granuliranja.

Karakterizacija mikrokristalne celuloze kao ulazne struje materijala u ovom istraživanju podrazumijeva određivanje njezinog stanja disperznosti odnosno mjerenje pripadajuće raspodjele veličina čestica metodom laserske difrakcije u suhim uvjetima pri tlaku 0,4 MPa (dostupno poglavljem 3.4.1.). Raspodjela veličina čestica praškaste mikrokristalne celuloze 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 u ovom radu. Pri eventualnom određivanju raspodjela u mokrim uvjetima velika je mogućnost topivosti kapljevitih premoštenja polivinilpirolidona te i posljedičnog smanjenja jedinki odnosno nerealnog odziva instrumentacije.



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

3.1.2. Kontinuirana faza

U pripremi veziva korištena je demineralizirana voda, etanol 96 i polivinilpirolidon (PVP) Kollidon® 30 (BASF, Burgbenheim, Republika Njemačka). Veziva su pripravljena kao jedno- i dvokomponentne kapljevite mješavine različitih udjela zastupljenosti pojedinih komponenata (% mas.):

i. 100% demi voda,
ii. 70% demi voda i 30% polivinilpirolidon,
iii. 60% demi voda i 40% polivinilpirolidon,
iv. 90% etanol 96 i 10% umreženi polivinilpirolidon.

3.2. Procesna jedinica – granulator s fluidiziranim slojem

U provedbi šaržnog granuliranja korištena je procesna jedinica laboratorijskog mjerila, granulator s fluidiziranim slojem (slike 3.2.-3.6.). Sam procesni prostor je konusnog oblika s malim staklenim dijelom za praćenje fluidizacije. U procesnom prostoru se nalazi praškasti sustav koji se nastoji okrupniti te dvo-fluidna sapnica (raspršivač) pomoću koje se dobiva kolektiv kapljica iz struje vezivne mješavine. Dvo-fluidni raspršivač je spojen s cijevi na peristaltičku pumpu pomoću koje se dozira vezivo dok druga cijev ide u sam uređaj kojim se kontrolira tlak zraka za raspršivanje. U šaržnim testovima granuliranja ovog istraživanja, kolektiv kapljica veziva se dodaje dvo-fluidnim raspršivačem odozgo i odozdo na fluidizirani partikulski sustav (*top, bottom-spray mode*). U jednom testu granuliranja (GMCC17) dodatno je korištena Wursterova cijev (slika 3.6.). U gornjem djelu konusa nalazi se filtar koji onemogućava odlazak jedinki mikrokristalne celuloze van procesnog prostora u struji zraka dok se donji dio sastoji od raspodjelne rešetke koja omogućuje ulaza zraka koji upuhuje kompresor i ujedno zadržava sloj čvrstog.

Testovi šaržnog granuliranja provođeni su slijedom narednih faza:

i. Zagrijavanje procesnog prostora te sadržanog partikulskog sustava strujom komprimiranog zraka do postizanja stacionarnog stanja. Stacionarno stanje se očituje stalnom temperaturom izlaznog zraka (stalnom s obzirom na vrijeme),
ii. Doziranje veziva. Vezivo je dozirano odozdo i odozgo primjenom peristaltičke pumpe pogodnim protokom kako bi se izbjeglo eventualno prevlaživanje partikulskog sustava. Između pojedinih perioda doziranja prisutni su međuperiodi sušenja u trajanju od 30 s,
iii. Naknadno sušenje partikulskog sustava. Sušenje se provodi ponovno do uspostave stacionarnih uvjeta što se očituje ustaljenom temperaturom izlaznog zraka.

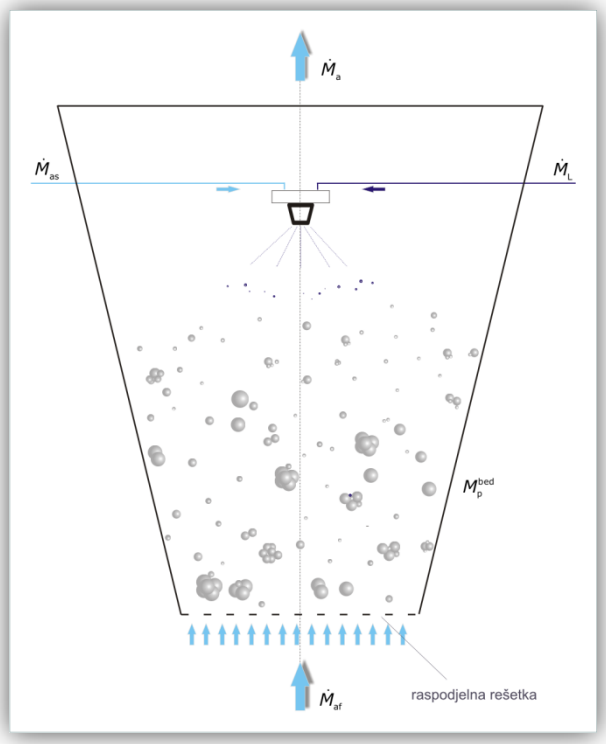
Eksperimenti šaržnog granuliranja u fluidiziranom sloju provedeni su pri procesnim uvjetima prikazanim u tablici 3.1.

Tablica 3.1. Procesni uvjeti mokrog granuliranja u fluidiziranom sloju.

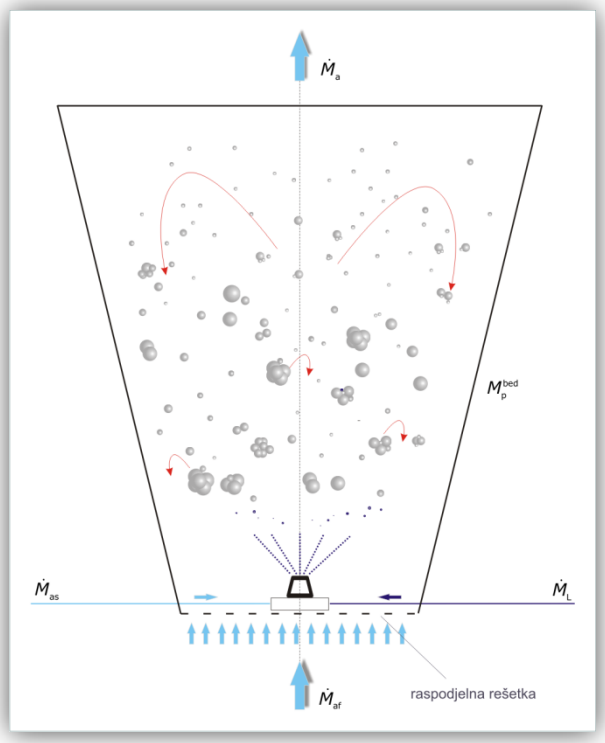
MAKROSKOPSKO SVOJSTVO	VRIJEDNOST	JEDINICA
Masa praškaste tvari (mikrokristalne celuloze)	0,15; 0,20	(kg)
Maseni protok veziva	10; 15; 30; 60	(g min^{-1})
Omjer masa veziva i praškaste tvari (*L*/*S*)	0,175; 0,200; 0,233; 0,300; 0,400	(-)
Promjer otvora sapnice	0,8; 1,4	(mm)
Širina mlaza (regulirana i iskazana pozicijom gornjeg elementa raspršivača)	0,0; 1,0; 2,0	(okretaja od 0.og položaja/najužeg mlaza)
Temperatura ulaznog zraka	25; 40	(°C)
Tlak zraka za raspršivanje veziva	0,4; 0,8; 1,2	(bar)
Volumni protok zraka za fluidizaciju	3,13 E-2	(m^3 s^{-1})
Vrijeme doziranja veziva, *t*	30 (6x); 60 (1x); 60 (3x); 120 (1x); 180 (1x) 15 s; 30 s; 45 s; 60 s; 75 s	(s)



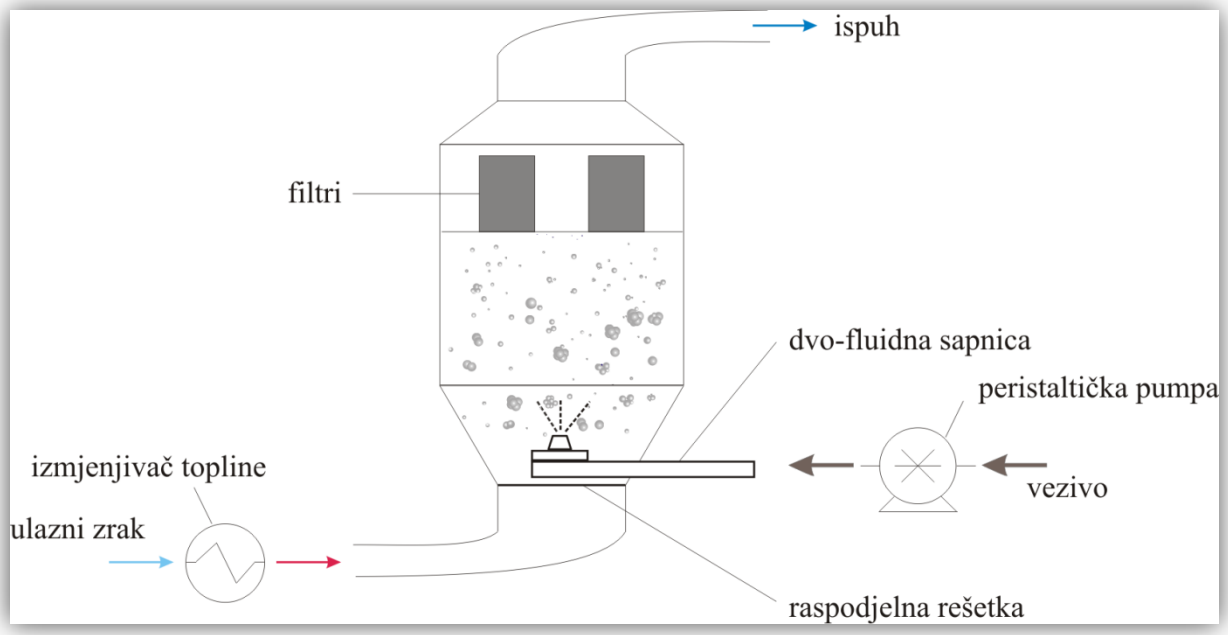
Slika 3.2. Fotografija granulatora s fluidiziranim slojem Uni-Glatt (Glatt GmbH, Binzen, Njemačka).



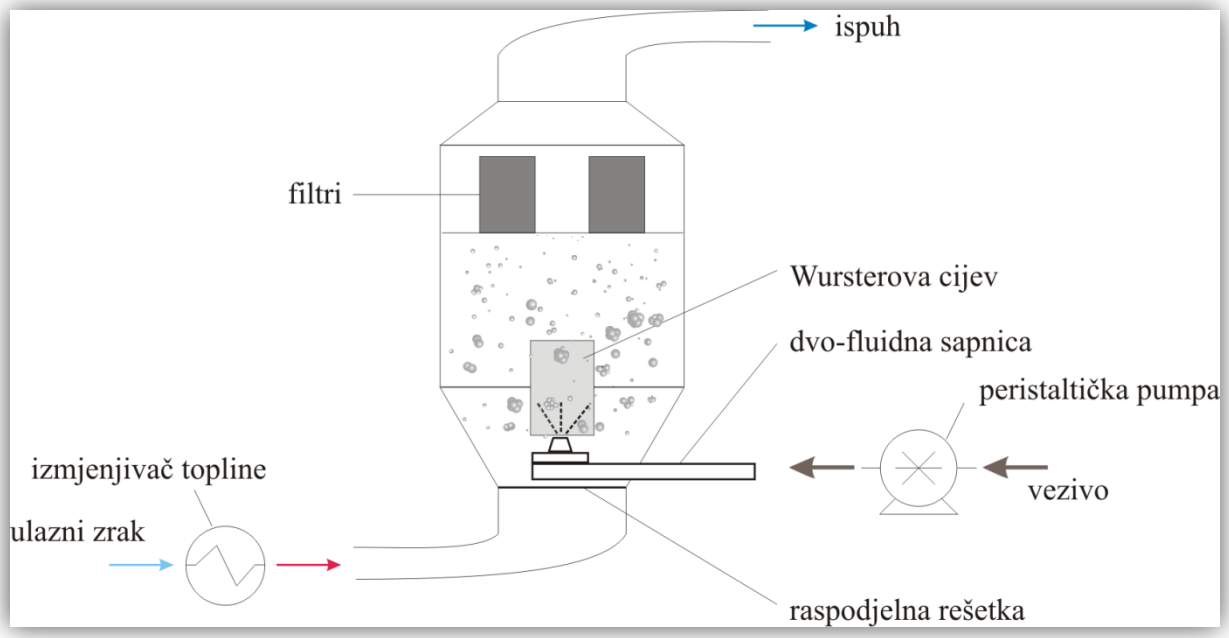
Slika 3.3. Prikaz procesnog prostora u tehnologiji granuliranja u fluidiziranom sloju s gornjim raspršivanjem.



Slika 3.4. Prikaz procesnog prostora u tehnologiji granuliranja u fluidiziranom sloju s donjim raspršivanjem.



Slika 3.5. Shematski prikaz granulatora s fluidiziranim slojem; donje raspršivanje (*bottom-spray*).



Slika 3.6. Shematski prikaz granulatora s fluidiziranim slojem; donje raspršivanje uz primjenu Wursterove cijevi.

3.3. Kolektiv okrupnjenih jedinki

U okviru sadržanih istraživanja promatrano svojstvo izlazne struje materijala je isključivo raspodjela veličina čestica u dobivenim kolektivima okrupnjenih jedinki (granulata). 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, $dQ_3(x)$ (101 Div) te karakterističnim promjerima populacije jedinki; medianom raspodjele, najučestalijom veličinom u populaciji te Sauterovim srednjim promjerom, $x_{3,2}$ (slike dostupne 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 jedinke brojčano zastupljene. Dakle, numerički skup podataka iskazan kroz 101 točku (x, $dQ_3(x)$) u domeni veličina jedinki 0,05-3000,00 μm aproksimiran je skupom podataka kroz 15 točaka (x, $dQ_0(x)$) u domeni veličina jedinki 0,05-200,00 μm (tablica 3.2.). Brojčana raspodjela, potrebna za testiranje primjenjivosti 1-D modela populacijske bilance u simuliranju dinamike partikulskog sustava tijekom njezina granuliranja, je iskazana brojčanim udjelima jedinki u 15 veličinskih intervala (tablica 3.2.).

3.4. Metode ispitivanja

U ovome radu korištena je metoda laserske difrakcije za određivanje raspodjela veličina čestica u razmatranim kolektivima jedinki.

3.4.1. Metoda laserske difrakcije

Pri određivanju raspodjela veličina čestica korišten je uređaj koji radi na principu difrakcije svjetlosti (slika 3.7.). 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 budući 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 3.7. Fotografija uređaja za određivanje raspodjele veličina čestica metodom laserske difrakcije SALD-3101 (Shimadzu, Kyoto, Japan).

Tablica 3.2. Razmatrani veličinski intervali *i*.

x (μm)	$x_{sr.,i}$ (μm)	Interval, i
200,000	-	-
115,052	157,5260	15
66,184	90,6180	14
38,073	52,1285	13
21,902	29,9875	12
12,599	17,2505	11
7,248	9,9235	10
4,169	5,7085	9
2,398	3,2835	8
1,380	1,8890	7
0,794	1,0870	6
0,457	0,6255	5
0,263	0,3600	4
0,151	0,2070	3
0,087	0,1190	2
0,050	0,0685	1

3.5. Procedura modeliranja populacijskom bilancom

Modeliranje procesa pretvorbe tvari u ovome radu podrazumijeva ispitivanje mogućnosti primjene 1-D populacijske bilance u diskretiziranom obliku[2] te Size-Independent Kernel (SIK) modela koalescencije[3] u simuliranju realnih promjena svojstva pomoćne tvari tijekom procesa granuliranja, raspodjele veličina čestica.

U tu svrhu, za promatrani sustav jedinki različitih veličina u domeni 0,05-200,00 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 mikrokristalne celuloze u njihovim kolektivima razmatrana kroz petnaest veličinskih intervala (tablica 3.2.), matematički zapis vremenske promjene broja jedinki određenog svojstva (određene veličine) u populaciji (i = 1...15) sastoji se od petnaest običnih diferencijalnih jednadžbi (ODJ). Definirani sustavi jednadžbi 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, $\left(\mathrm{d}\hat{Q}_0(x)\right)_i$. U proceduri rješavanja korištena je varijabilna veličina koraka, a kao početni uvjet primijenjena je inicijalna raspodjela veličina čestica mikrokristalne celuloze.

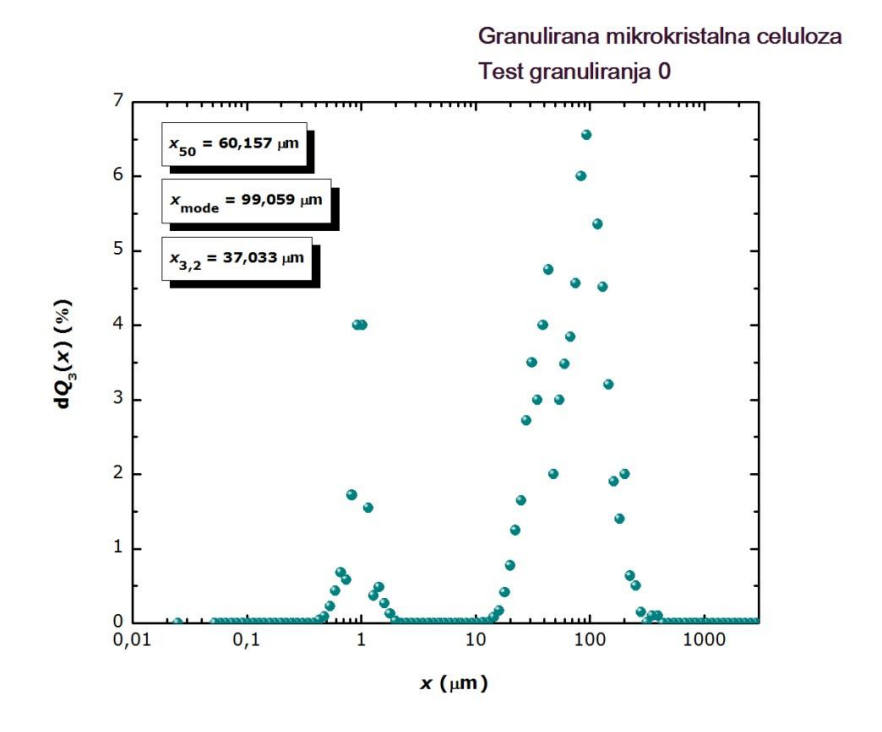
Usporedni studij brojčanih zapisa eksperimentalnih i simuliranih raspodjela omogućen je definiranjem normalizirane vrijednosti umnoška kubiranog srednjeg promjera promatranog veličinskog intervala i i brojčanog udjela jedinki u istom veličinskom intervalu i, $x_{\mathrm{sr},i}^3\left(\mathrm{d}Q_0(x)\right)_i \Big/ \sum_{i=1}^{15} x_{\mathrm{sr},i}^3\left(\mathrm{d}Q_0(x)\right)_i$. Odstupanje simuliranih od eksperimentalnih (realnih) definirano je za čitavu vremensku domenu (0-75 s) i iskazano ukupnom sumom kvadrata odstupanja, SSE :

$$\mathrm{SSE} = \sum_t \sum_{i=1}^{15} \left(x_{\mathrm{sr},i}^3\left(\mathrm{d}Q_0(x)\right)_i \Big/ \sum_{i=1}^{15} x_{\mathrm{sr},i}^3\left(\mathrm{d}Q_0(x)\right)_i - x_{\mathrm{sr},i}^3\left(\mathrm{d}\hat{Q}_0(x)\right)_i \Big/ \sum_{i=1}^{15} x_{\mathrm{sr},i}^3\left(\mathrm{d}\hat{Q}_0(x)\right)_i \right)^2 \qquad (3.1.)$$

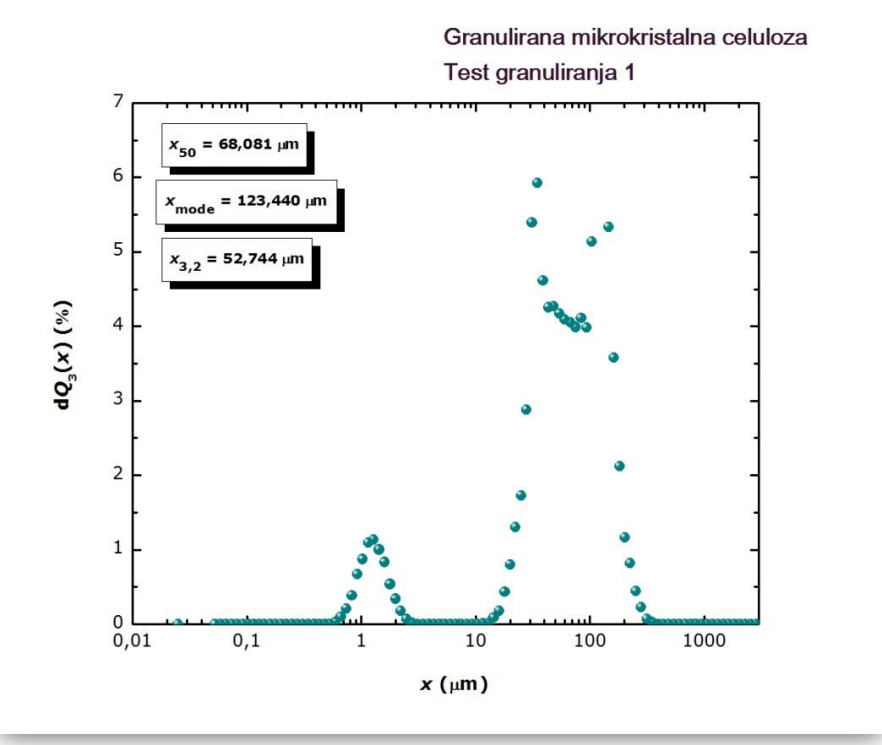
Metoda optimizacije, očitovana u minimiziranju ukupne sume kvadrata odstupanja (funkcije cilja), korištena je u procjeni procesnog parametra, konstante brzine koalescencije β_0.

4. REZULTATI

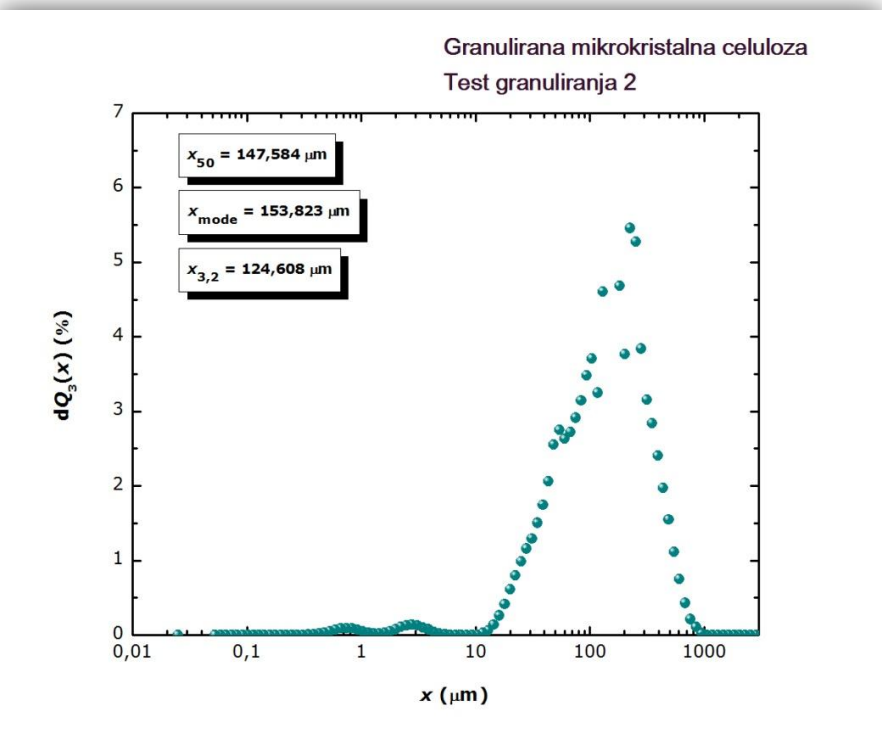
4.1. Detekcija procesnih uvjeta, geometrije raspršivanja i sastava veziva potrebnih za dobivanje kolektiva postojanih granula mikrokristalne celuloze



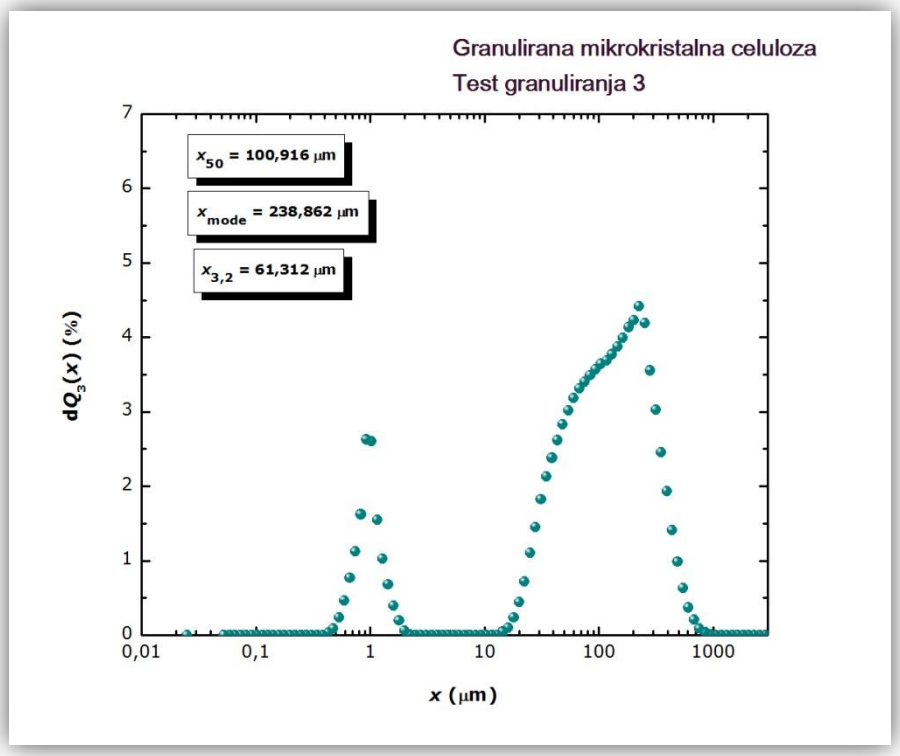
Slika 4.1. Grafički prikaz eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari u kolektivu dobivenim granuliranjem 150 g mikrokristalne celuloze vezivom (L/S = 0,2) sastava voda (100% mas.) uz temperaturu ulaznog zraka 25 °C, širinu mlaza 2, dinamiku doziranja 120 s (1x) protoka 15 g min^{-1} te geometriju gornjeg raspršivanja_GMCC0 test granuliranja.



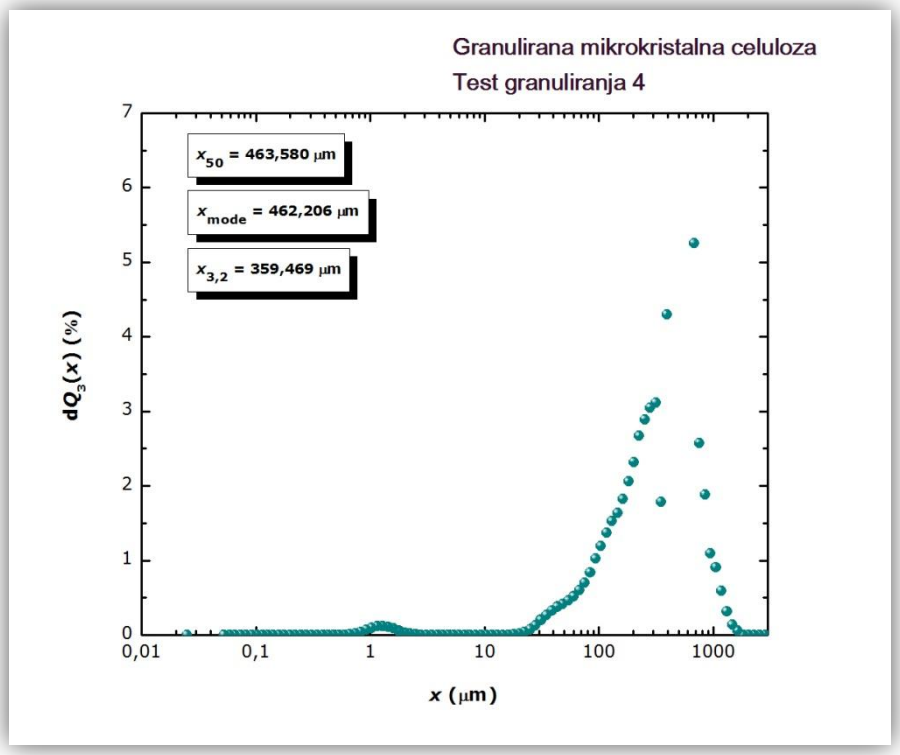
Slika 4.2. Grafički prikaz eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari u kolektivu dobivenim granuliranjem 150 g mikrokristalne celuloze vezivom (*L*/*S* = 0,2) sastava voda (70% mas.)-PVP (30% mas.) uz temperaturu ulaznog zraka 40 °C, širinu mlaza 2, dinamiku doziranja 30 s (6x) protoka 10 g min^{-1} te geometriju gornjeg raspršivanja_GMCC1 test granuliranja.



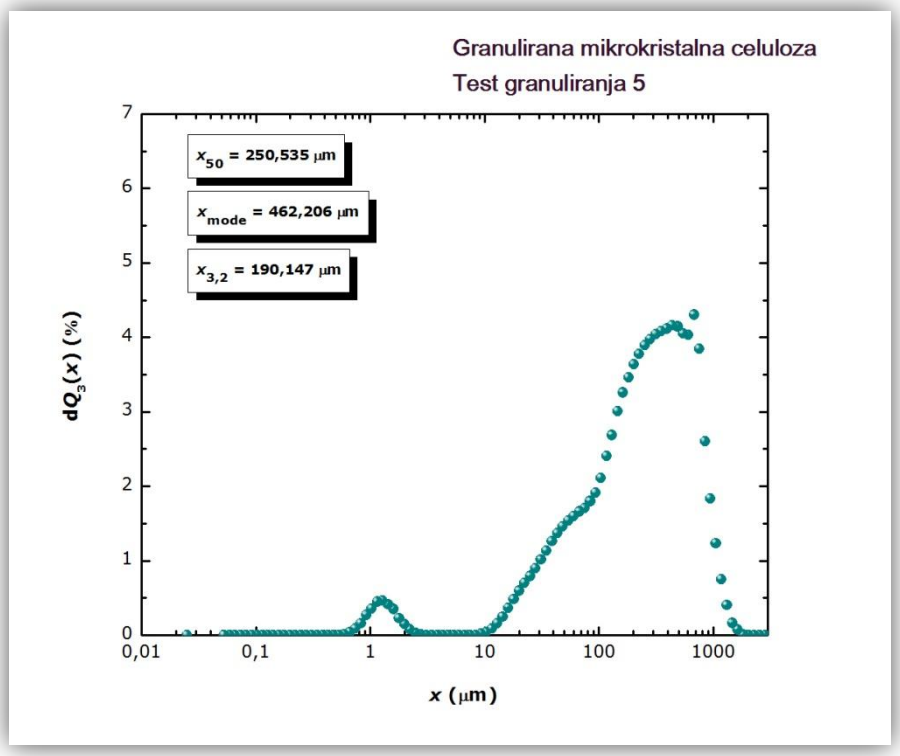
Slika 4.3. Grafički prikaz eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari u kolektivu dobivenim granuliranjem 150 g mikrokristalne celuloze vezivom (*L*/*S* = 0,233) sastava voda (70% mas.)-PVP (30% mas) uz temperaturu ulaznog zraka 25 °C, širinu mlaza 2, dinamiku doziranja 60 s (3x) i 30 s (1x) protoka 10 g min^{-1} te geometriju gornjeg raspršivanja_GMCC2 test granuliranja.



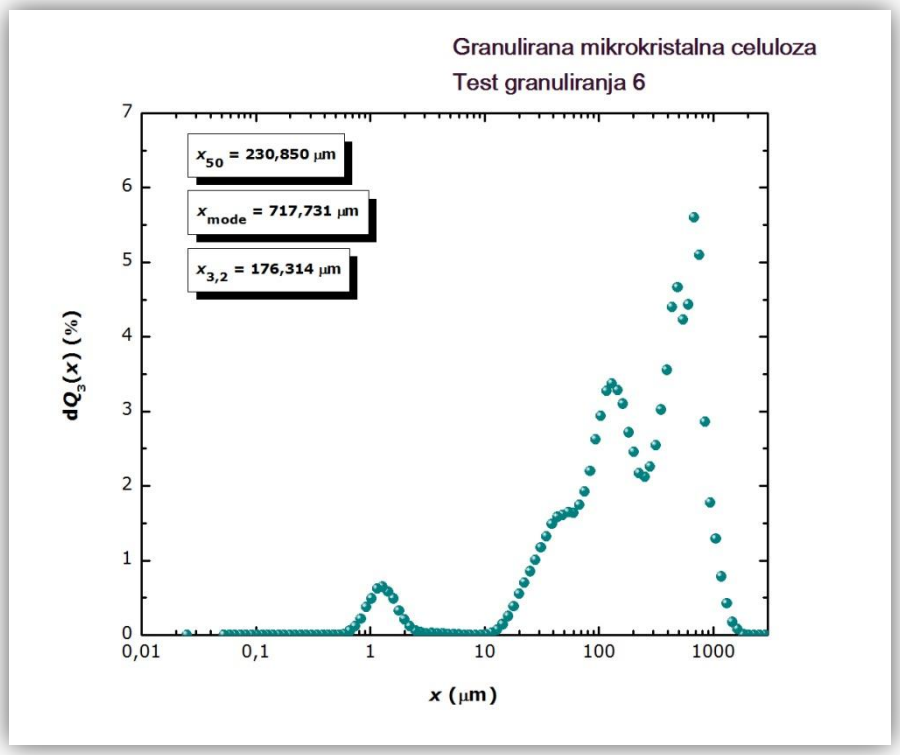
Slika 4.4. Grafički prikaz eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari u kolektivu dobivenim granuliranjem 150 g mikrokristalne celuloze vezivom (*L*/*S* = 0,2) sastava voda (70% mas.)-PVP (30% mas.) uz temperaturu ulaznog zraka 25 °C, širinu mlaza 2, dinamiku doziranja 180 s (1x) protoka 10 g min^{-1} te geometriju gornjeg raspršivanja_GMCC3 test granuliranja.



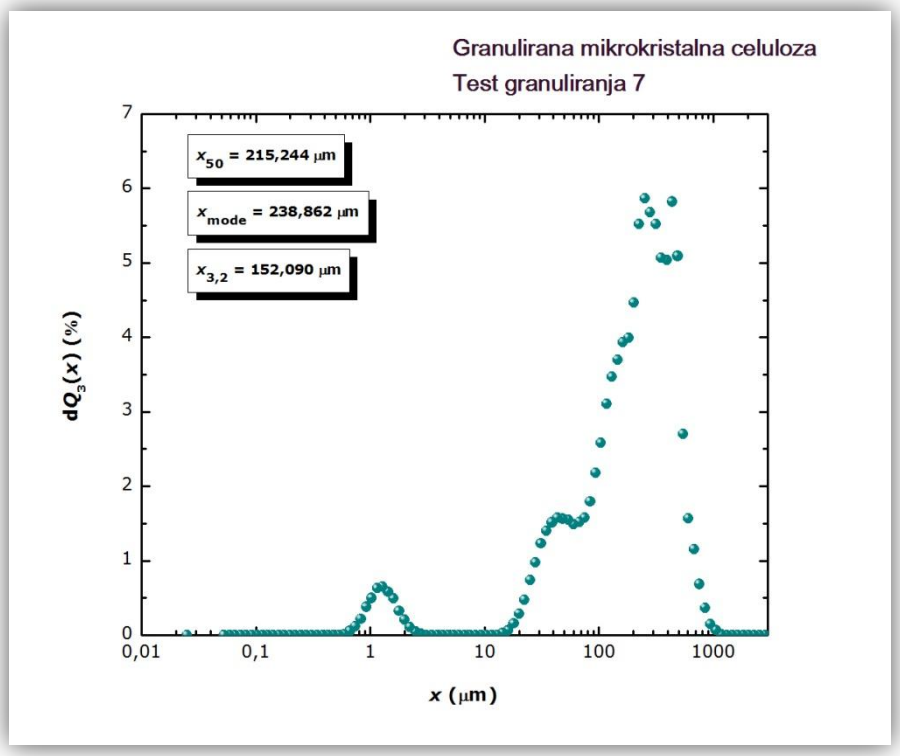
Slika 4.5. Grafički prikaz eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari u kolektivu dobivenim granuliranjem 150 g mikrokristalne celuloze vezivom (*L*/*S* = 0,4) sastava voda (70% mas.)-PVP (30% mas.) uz temperaturu ulaznog zraka 25 °C, širinu mlaza 2, dinamiku doziranja 60 s (1x) protoka 60 g min^{-1} te geometriju gornjeg raspršivanja_GMCC4 test granuliranja.



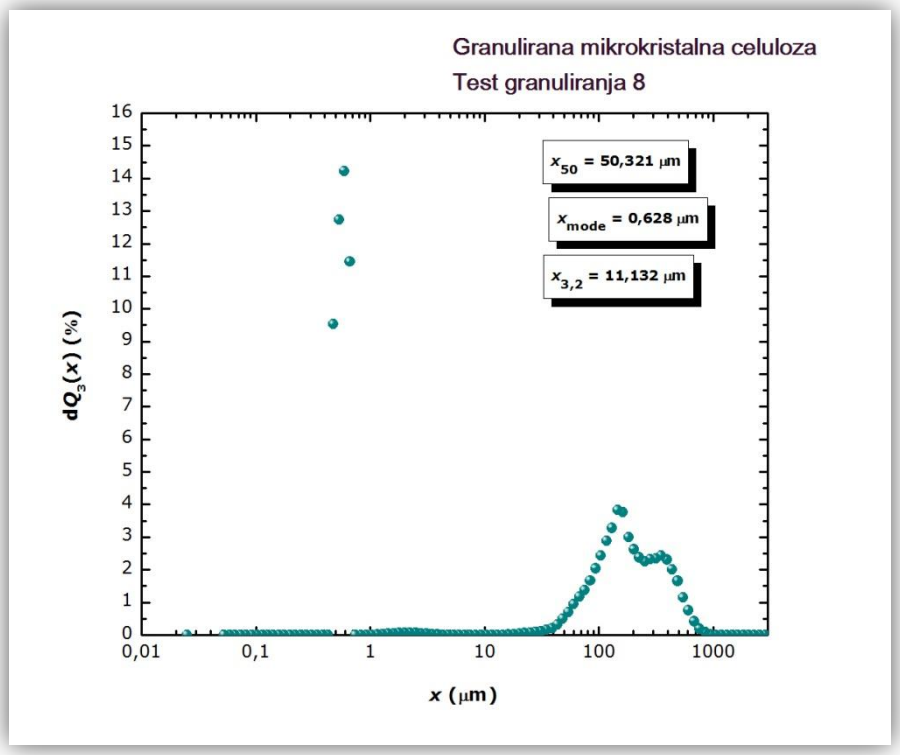
Slika 4.6. Grafički prikaz eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari u kolektivu dobivenim granuliranjem 150 g mikrokristalne celuloze vezivom (*L*/*S* = 0,2) sastava voda (70% mas.)-PVP (30% mas.) uz temperaturu ulaznog zraka 25 °C, širinu mlaza 2, dinamiku doziranja 120 s (1x) protoka 15 g min^{-1} te geometriju gornjeg raspršivanja_GMCC5 test granuliranja.



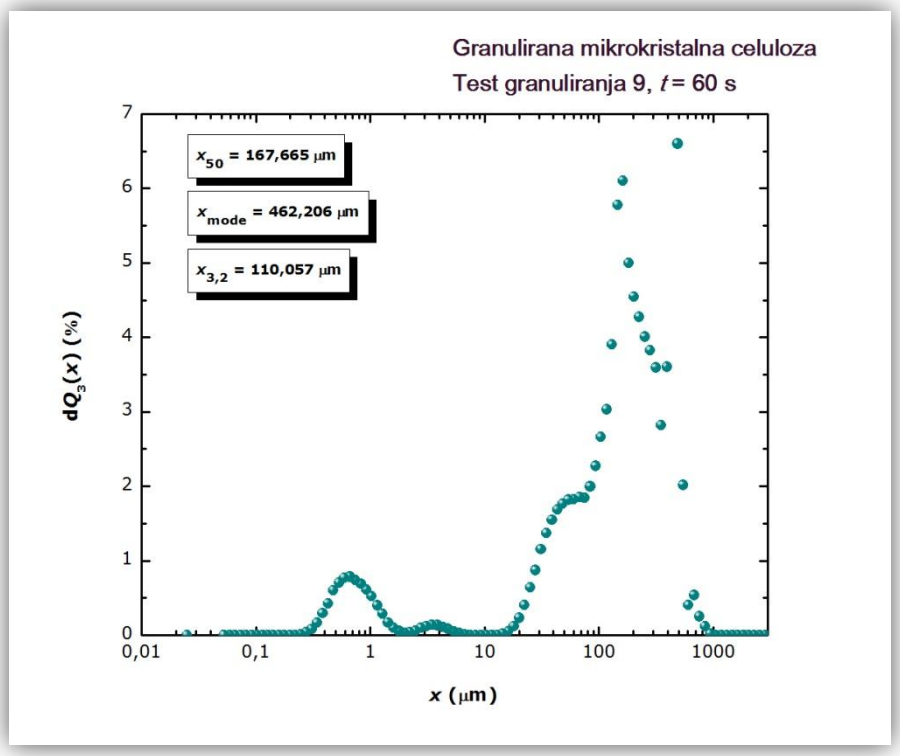
Slika 4.7. Grafički prikaz eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari u kolektivu dobivenim granuliranjem 150 g mikrokristalne celuloze vezivom (*L*/*S* = 0,2) sastava voda (60% mas.)-PVP (40% mas.) uz temperaturu ulaznog zraka 25 °C, širinu mlaza 2, dinamiku doziranja 120 s (1x) protoka 15 g min^{-1} te geometriju gornjeg raspršivanja_GMCC6 test granuliranja.



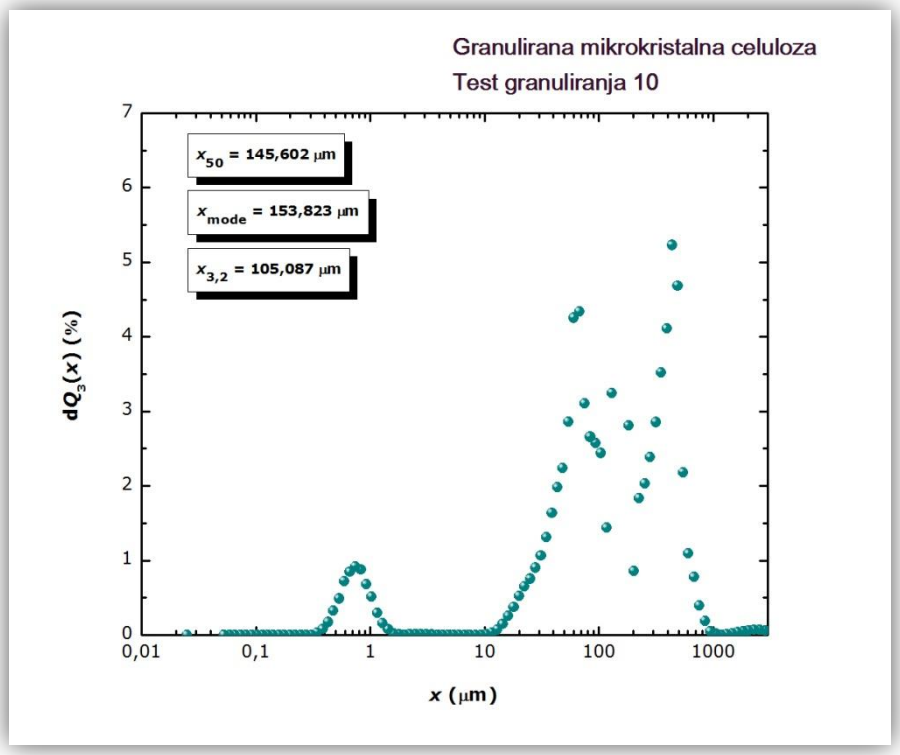
Slika 4.8. Grafički prikaz eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari u kolektivu dobivenim granuliranjem 150 g mikrokristalne celuloze vezivom (L/S = 0,3) sastava voda (70% mas.)-PVP (30% mas.) uz temperaturu ulaznog zraka 25 °C, širinu mlaza 2, dinamiku doziranja 180 s (1x) protoka 15 g min^{-1} te geometriju gornjeg raspršivanja_GMCC7 test granuliranja.



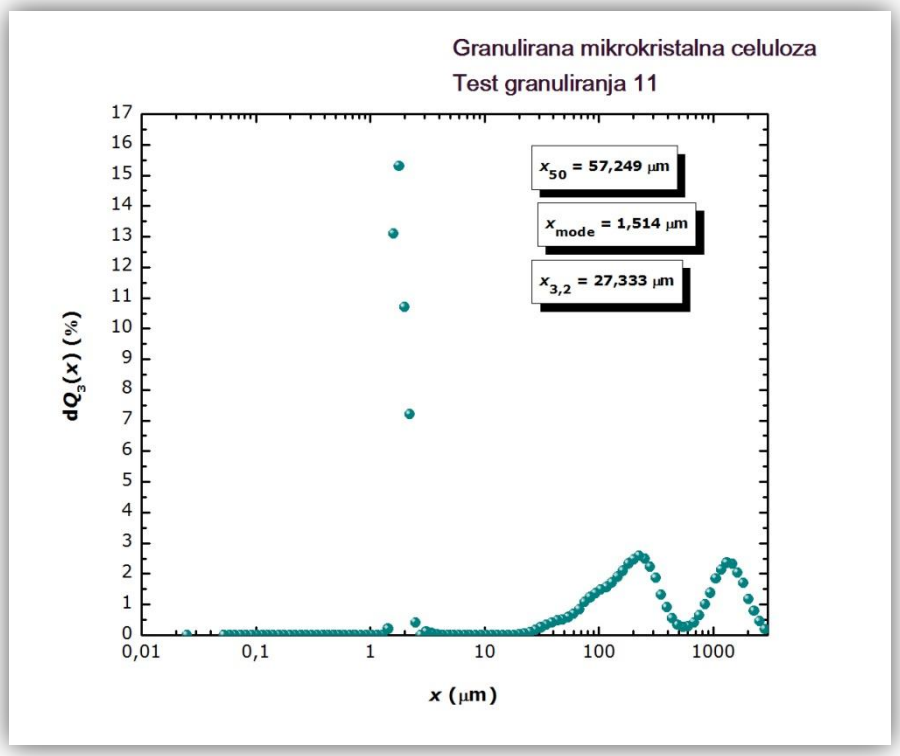
Slika 4.9. Grafički prikaz eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari u kolektivu dobivenim granuliranjem 150 g mikrokristalne celuloze vezivom (L/S = 0,3) sastava voda (70% mas.)-PVP (30% mas.) uz temperaturu ulaznog zraka 25 °C, širinu mlaza 2, dinamiku doziranja 180 s (1x) protoka 15 g min^{-1} te geometriju gornjeg raspršivanja_GMCC8 test granuliranja.



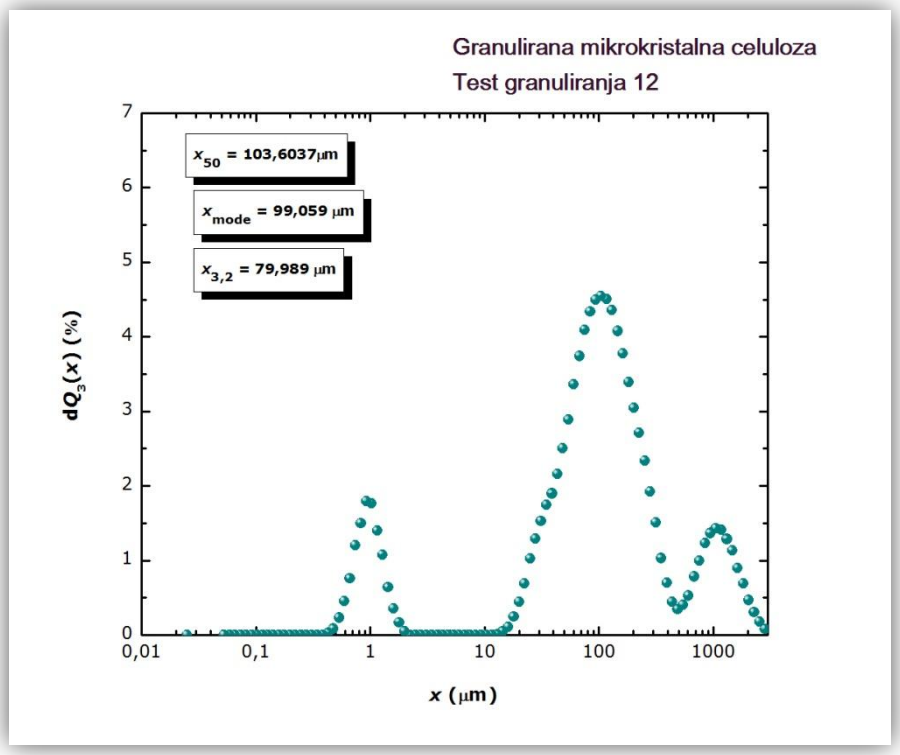
Slika 4.10. Grafički prikaz eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari u kolektivu dobivenim granuliranjem 150 g mikrokristalne celuloze vezivom (*L*/*S* = 0,2) sastava voda (70% mas.)-PVP (30% mas.) uz temperaturu ulaznog zraka 25 °C, širinu mlaza 2, dinamiku doziranja 60 s (1x) protoka 30 g min^{-1} te geometriju gornjeg raspršivanja_GMCC9 test granuliranja.



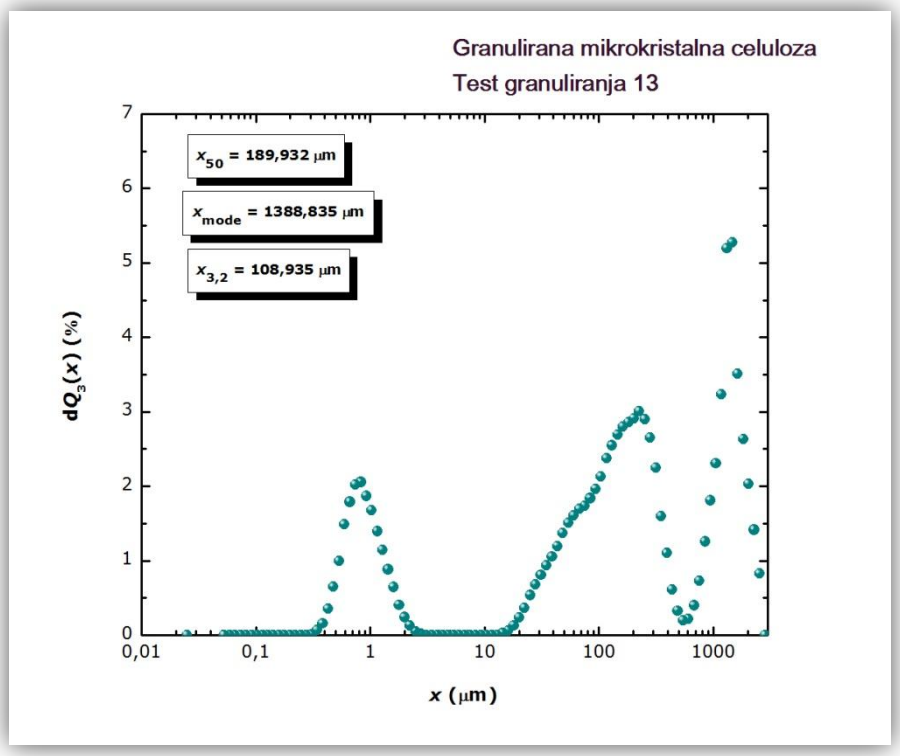
Slika 4.11. Grafički prikaz eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari u kolektivu dobivenim granuliranjem 150 g mikrokristalne celuloze vezivom (*L*/*S* = 0,2) sastava voda (70% mas.)-PVP (30% mas.) uz temperaturu ulaznog zraka 25 °C, širinu mlaza 2, dinamiku doziranja 60 s (1x) protoka 30 g min^{-1} te tlaka raspršivanja 0,4 bara_GMCC10 test granuliranja.



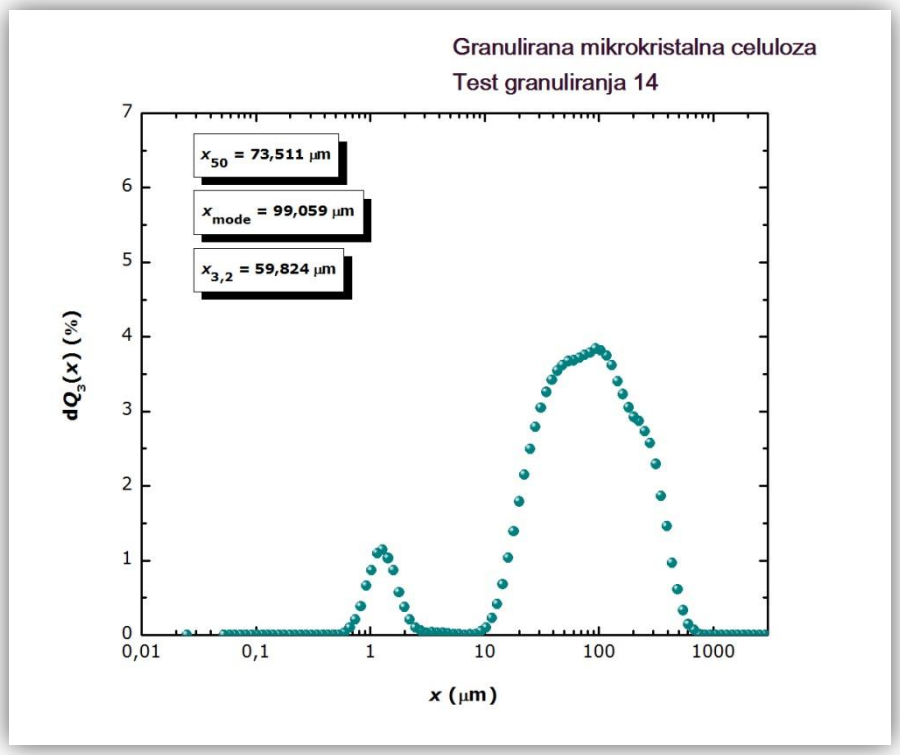
Slika 4.12. Grafički prikaz eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari u kolektivu dobivenim granuliranjem 150 g mikrokristalne celuloze vezivom (L/S = 0,2) sastava voda (70% mas.)-PVP (30% mas.) uz veličinu sapnice 1,4 mm, širinu mlaza 2, dinamiku doziranja 60 s (1x) protoka 30 g min^{-1} te tlaka raspršivanja 0,8 bara_GMCC11 test granuliranja.



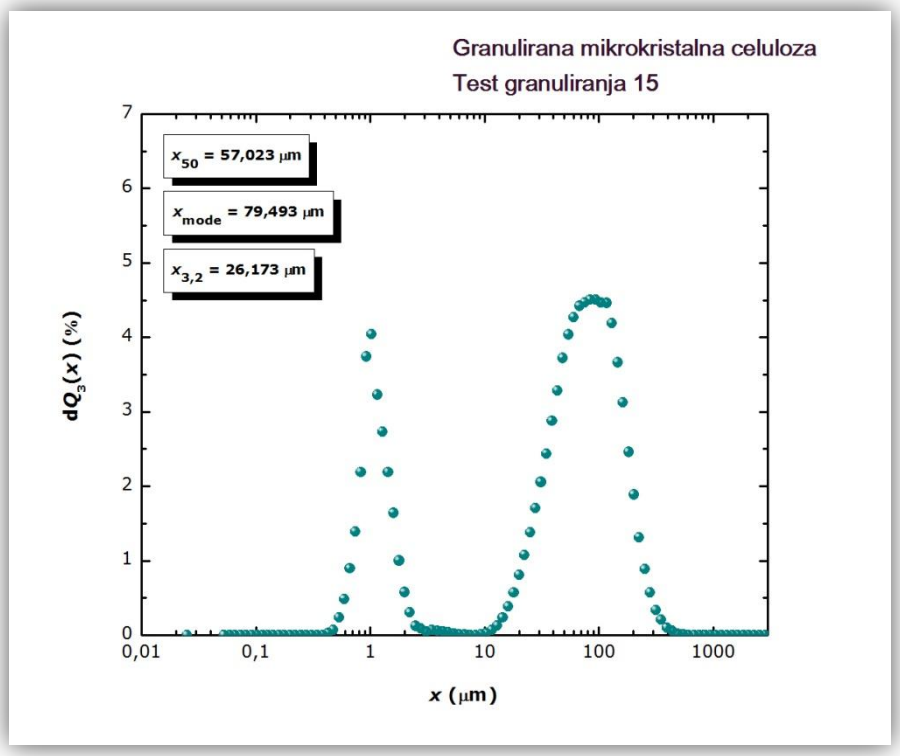
Slika 4.13. Grafički prikaz eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari u kolektivu dobivenim granuliranjem 150 g mikrokristalne celuloze vezivom (L/S = 0,2) sastava voda (70% mas.)-PVP (30% mas.) uz veličinu sapnice 0,8 mm, širinu mlaza 2, dinamiku doziranja 60 s (1x) protoka 30 g min^{-1} te tlaka raspršivanja 1,2 bara_GMCC12 test granuliranja.



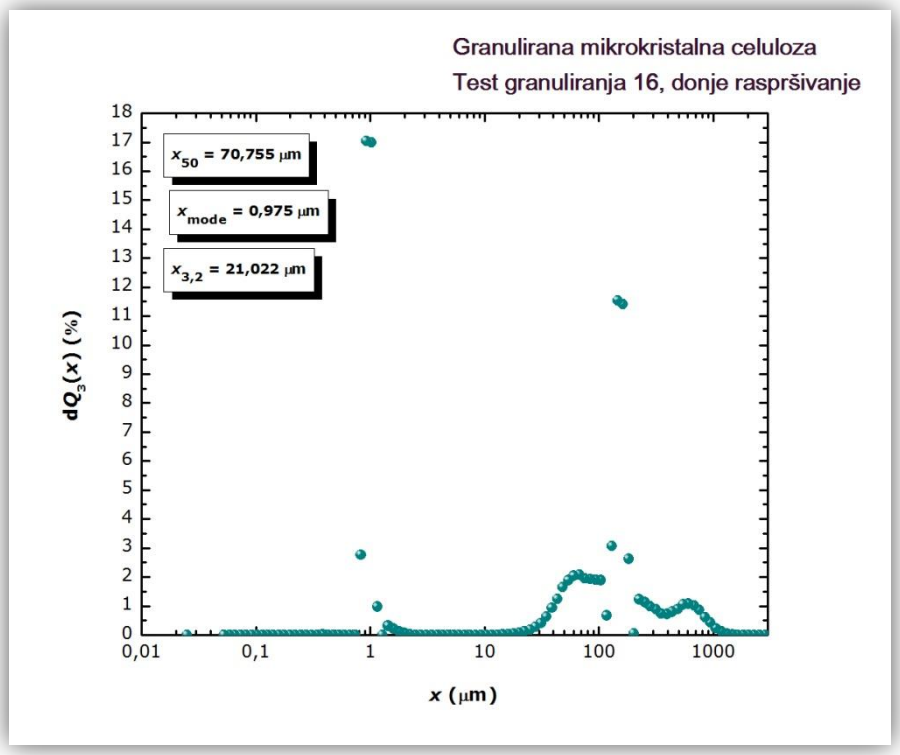
Slika 4.14. Grafički prikaz eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari u kolektivu dobivenim granuliranjem 150 g mikrokristalne celuloze vezivom (*L*/*S* = 0,2) sastava voda (70% mas.)-PVP (30% mas.) uz veličinu sapnice 0,8 mm, širinu mlaza 1, dinamiku doziranja 60 s (1x) protoka 30 g min^{-1} te tlaka raspršivanja 0,8 bara_GMCC13 test granuliranja.



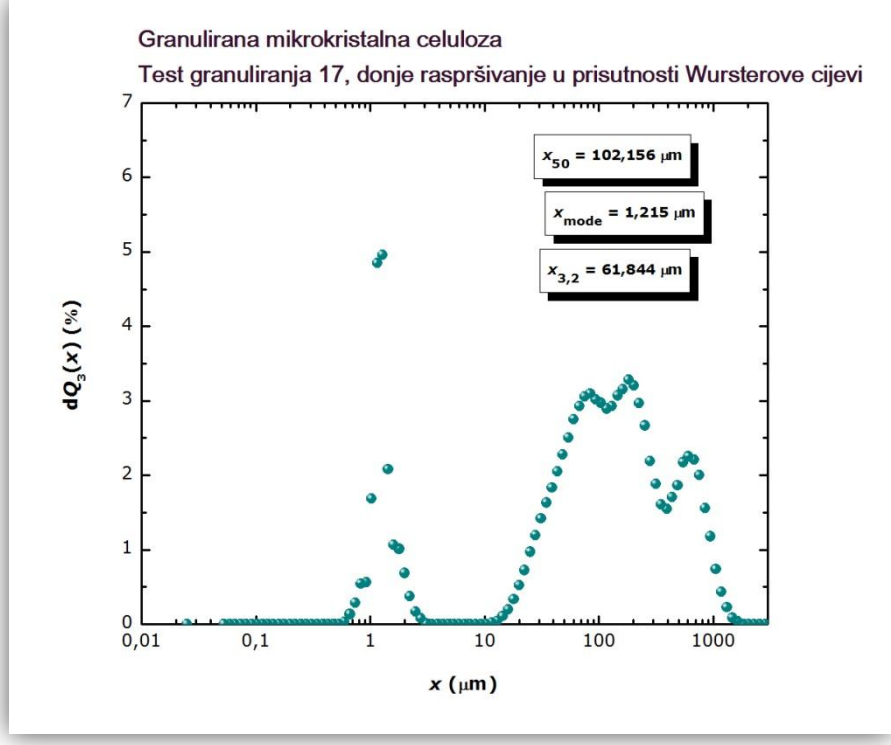
Slika 4.15. Grafički prikaz eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari u kolektivu dobivenim granuliranjem 150 g mikrokristalne celuloze vezivom (*L*/*S* = 0,2) sastava voda (70% mas.)-PVP (30% mas.) uz veličinu sapnice 0,8 mm, širinu mlaza 0, dinamiku doziranja 60 s (1x) protoka 30 g min^{-1} te tlaka raspršivanja 0,8 bara_GMCC14 test granuliranja.



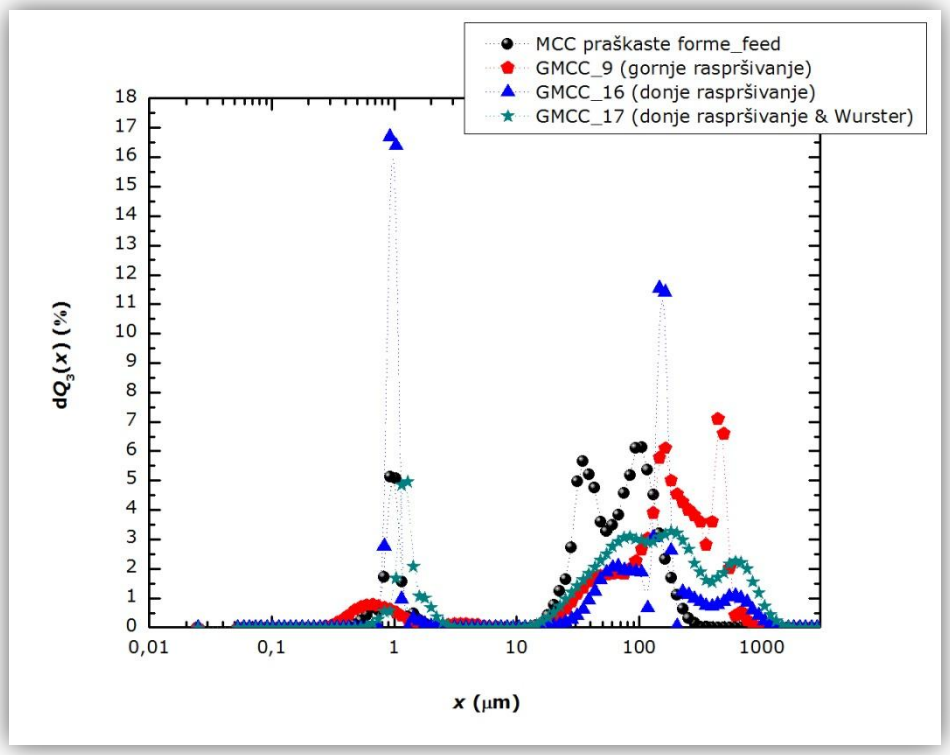
Slika 4.16. Grafički prikaz eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari u kolektivu dobivenim granuliranjem 150 g mikrokristalne celuloze vezivom (L/S = 0,2) sastava etanol 96 (90% mas.)-umreženi PVP (10% mas.) uz veličinu sapnice 0,8 mm, širinu mlaza 2, dinamiku doziranja 60 s (1x) protoka 30 g min^{-1} te tlaka raspršivanja 0,8 bara_GMCC15 test granuliranja.



Slika 4.17. Grafički prikaz eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari u kolektivu dobivenim granuliranjem 150 g mikrokristalne celuloze vezivom (L/S = 0,2) sastava voda (70% mas.)-PVP (30% mas.) uz veličinu sapnice 0,8 mm, širinu mlaza 2, dinamiku doz. 60 s (1x) protoka 30 g min^{-1} te donjeg raspršivanja pri 0,8 bara_GMCC16 test granuliranja.

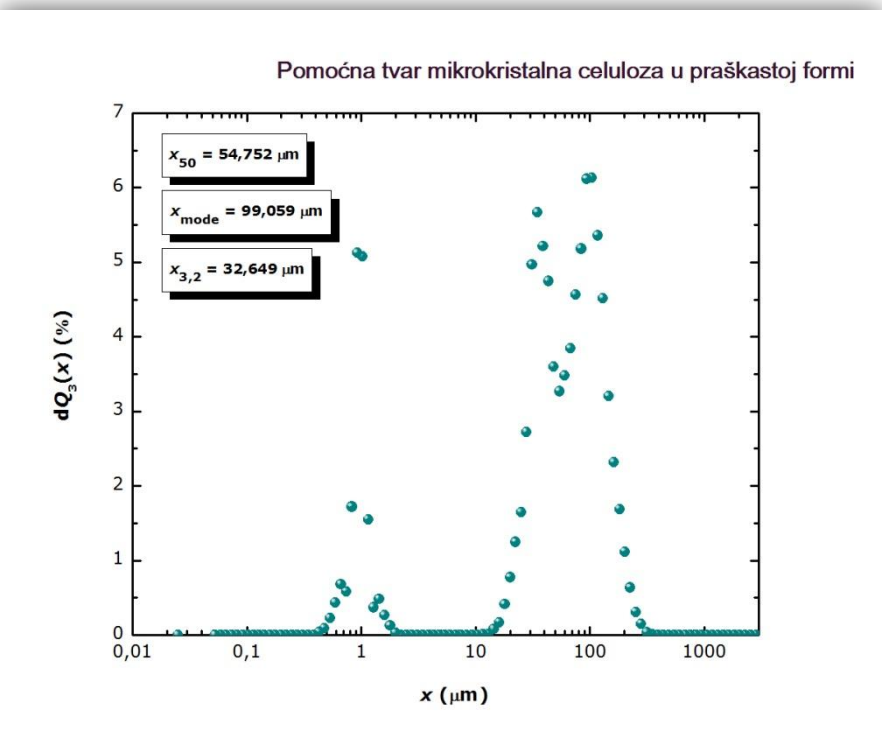


Slika 4.18. Grafički prikaz eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari u kolektivu dobivenim granuliranjem 150 g mikrokristalne celuloze vezivom (L/S = 0,2) sastava voda (70% mas.)-PVP (30% mas.) uz veličinu sapnice 0,8 mm, širinu mlaza 2, dinamiku doz. 60 s (1x) protoka 30 g min^{-1} te donjeg raspršivanja s Wursterovom cijevi_GMCC17 test granuliranja.

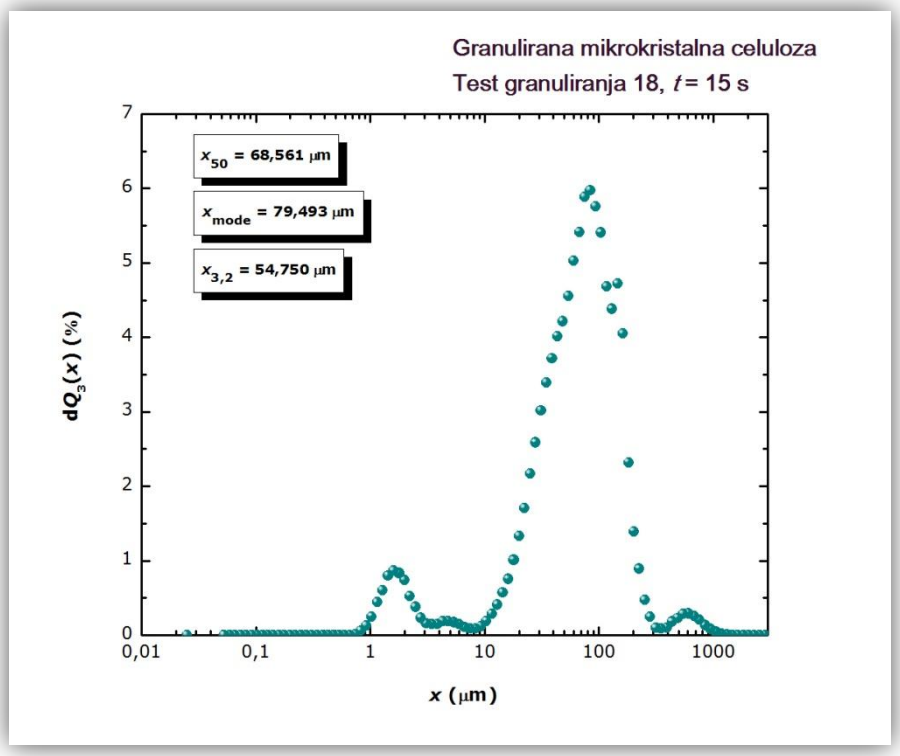


Slika 4.19. Grafički prikaz eksperimentalnih raspodjela veličina čestica pomoćne tvari za kolektive: mikrokristalne celuloze u praškastoj formi, GMCC9 (gornje raspršivanje), GMCC16 (donje raspršivanje) i GMCC17 (donje raspršivanje s Wursterovom cijevi) testove granuliranja.

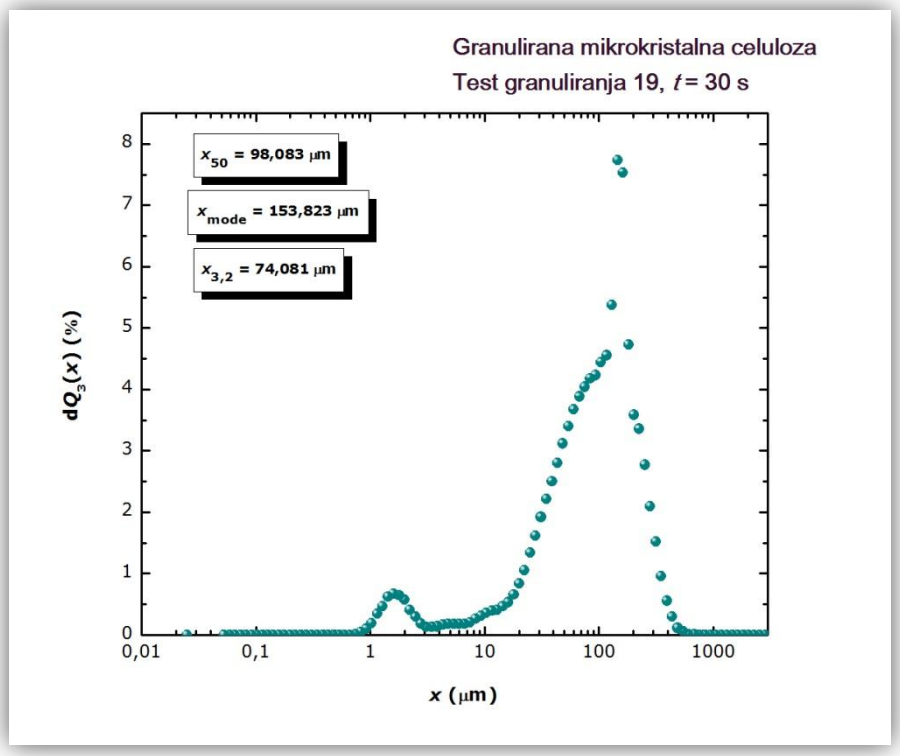
4.2. Utjecaj vremena doziranja veziva na promatrano svojstvo pomoćne tvari, raspodjelu veličina čestica mikrokristalne celuloze (eksp.); stvarna promjena u svojstvu partikulskog sustava tijekom procesa fizičke pretvorbe tvari



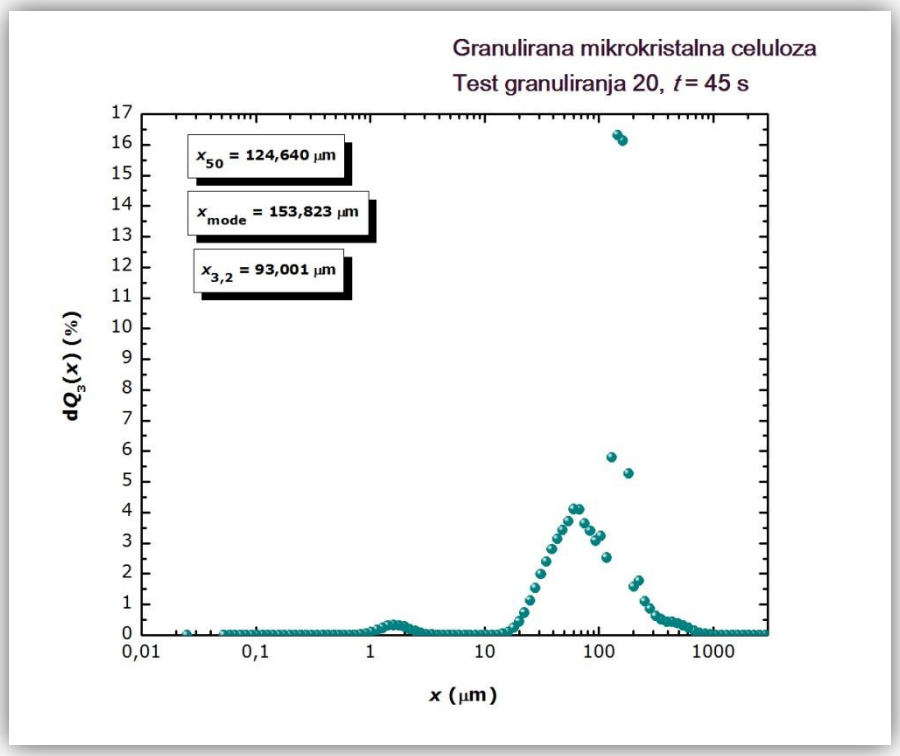
Slika 4.20. Grafički prikaz eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari u kolektivu dobivenim pri vremenu doziranja veziva t = 0 s (mikrokristalna celuloza u praškastoj formi).



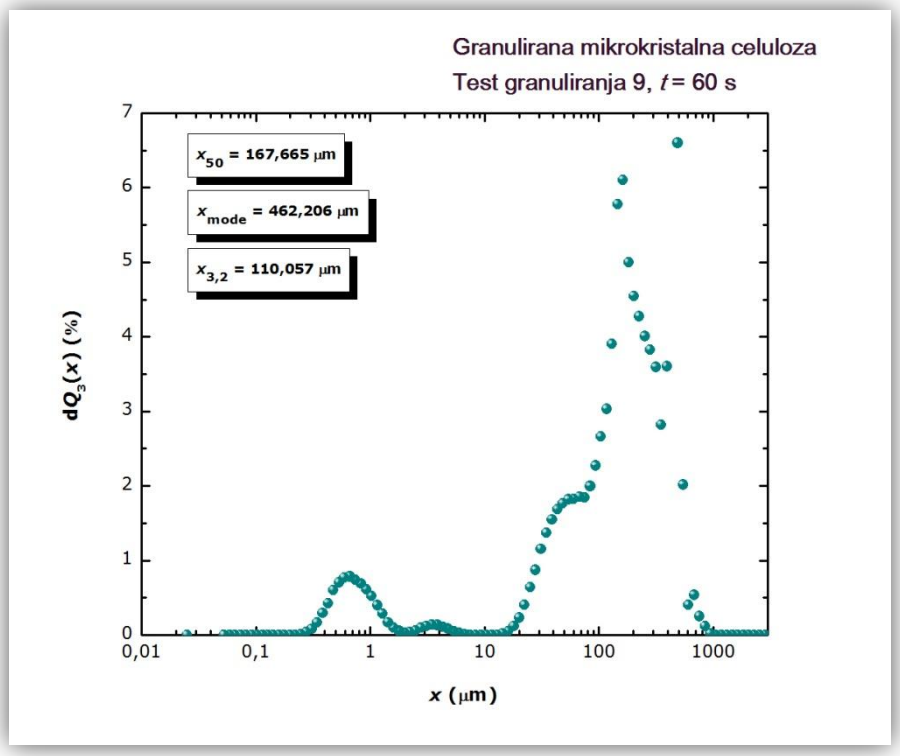
Slika 4.21. Grafički prikaz eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari u kolektivu dobivenim pri vremenu doziranja veziva t = 15 s (GMCC18 test granuliranja).



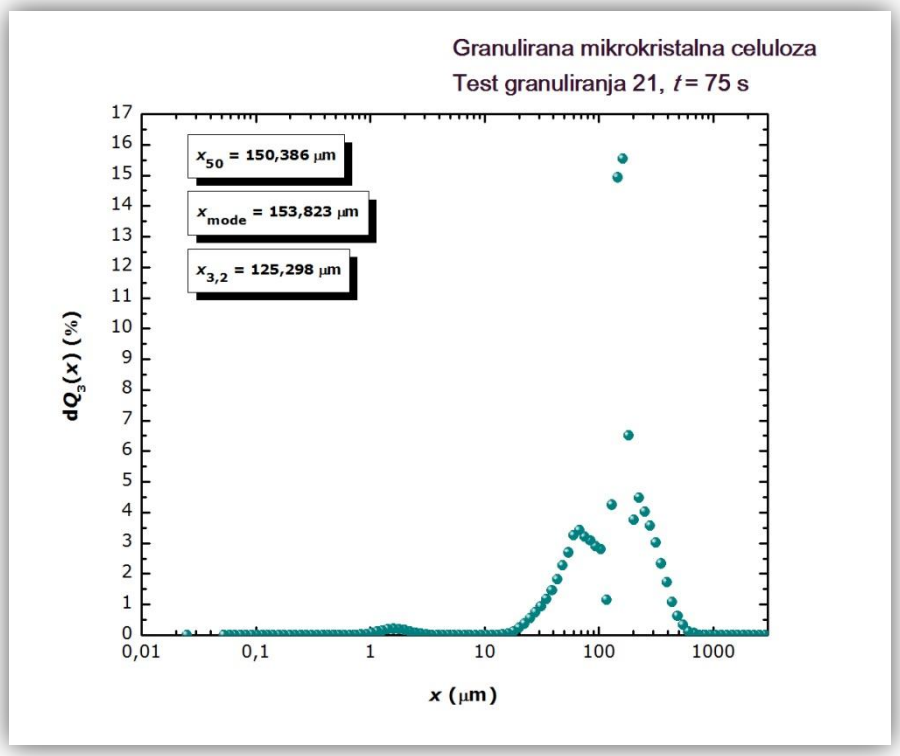
Slika 4.22. Grafički prikaz eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari u kolektivu dobivenim pri vremenu doziranja veziva t = 30 s (GMCC19 test granuliranja).



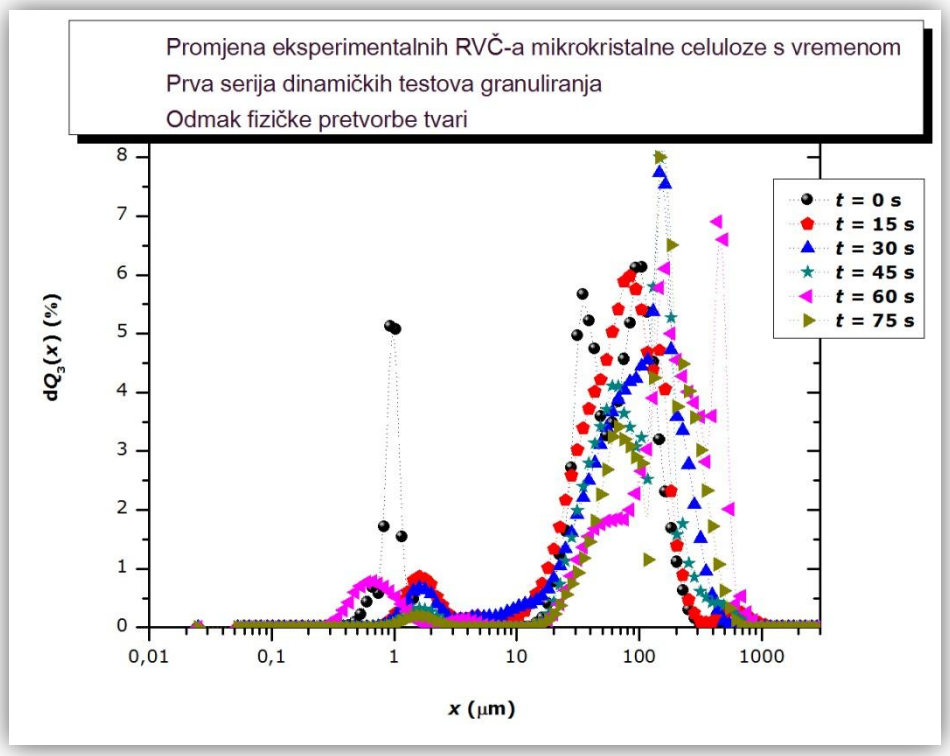
Slika 4.23. Grafički prikaz eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari u kolektivu dobivenim pri vremenu doziranja veziva t = 45 s (GMCC20 test granuliranja).



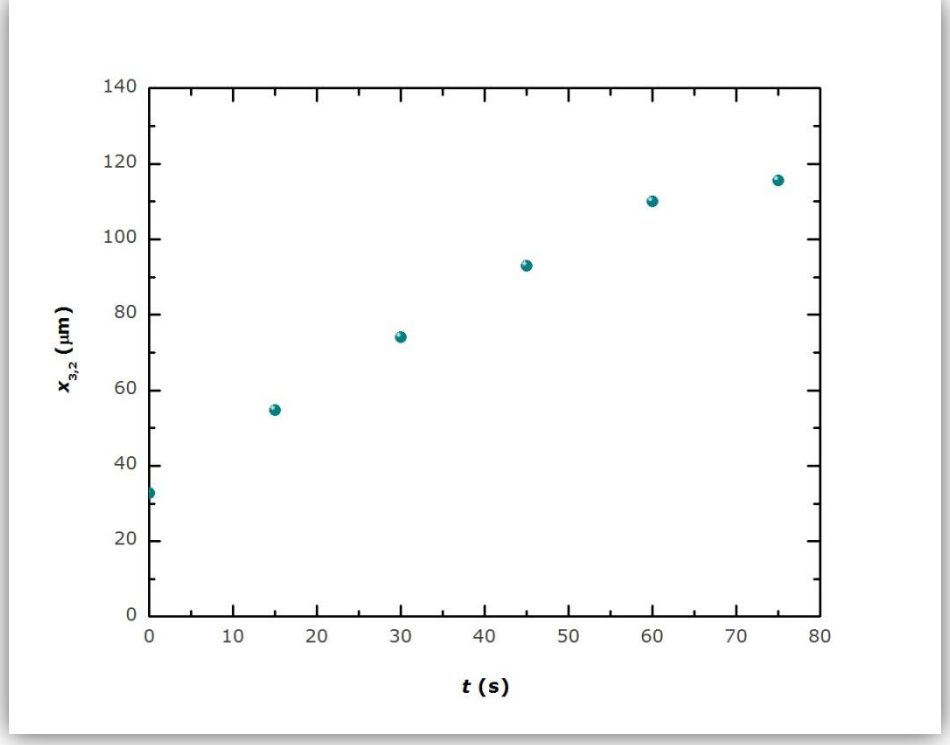
Slika 4.24. Grafički prikaz eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari u kolektivu dobivenim pri vremenu doziranja veziva t = 60 s (GMCC9 test granuliranja).



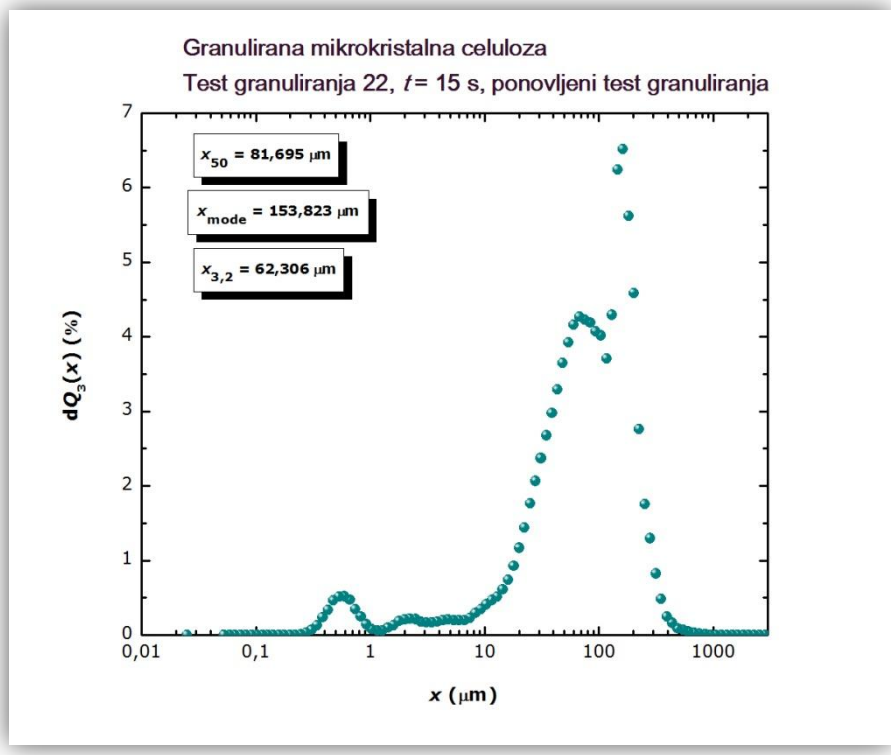
Slika 4.25. Grafički prikaz eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari u kolektivu dobivenim pri vremenu doziranja veziva t = 75 s (GMCC21 test granuliranja).



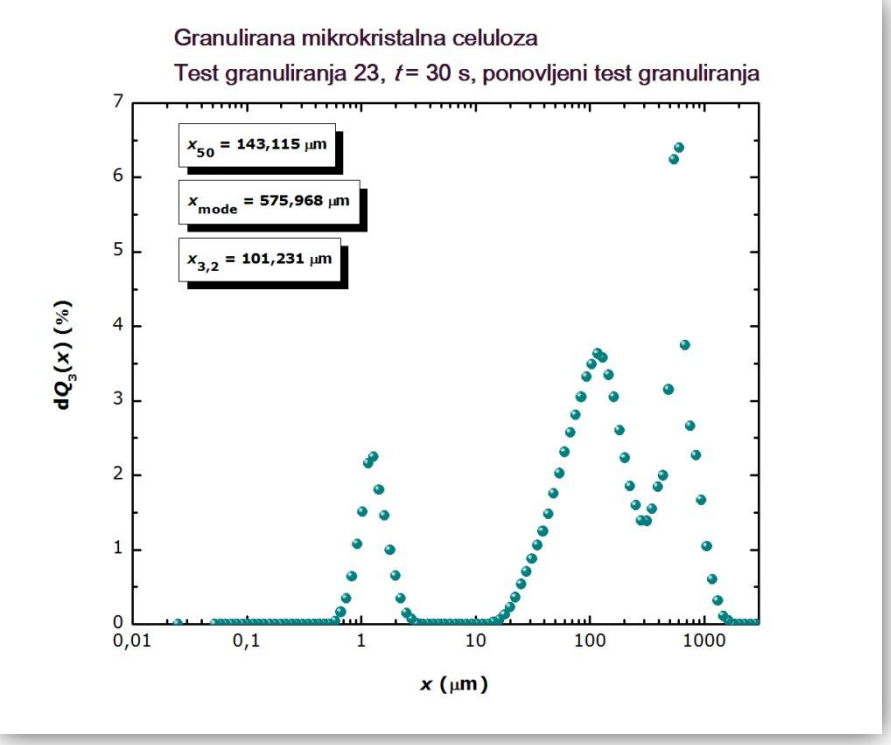
Slika 4.26. Skupni grafički prikaz eksperimentalnih raspodjela veličina čestica pomoćne tvari u kolektivima dobivenim granuliranjem s gornjim raspršivanjem; domena vremena doziranja veziva t = 0-75 s.



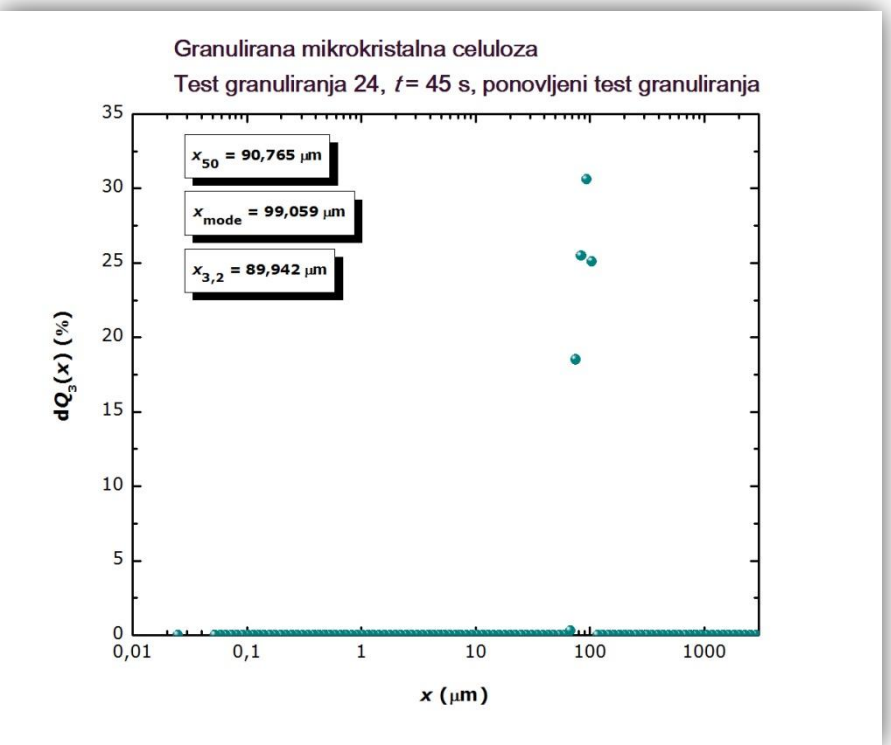
Slika 4.27. Karakterističan promjer populacije jedinki, Sauterov srednji promjer; utjecaj vremena doziranja veziva.



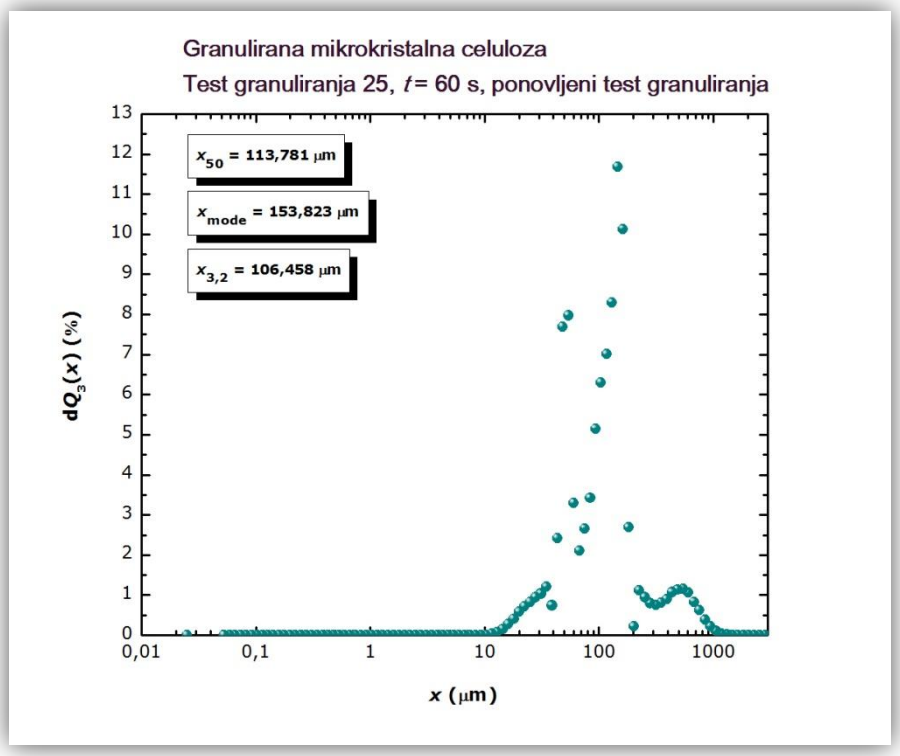
Slika 4.28. Grafički prikaz eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari u kolektivu dobivenim pri vremenu doziranja veziva *t* = 15 s R (GMCC22 ponovljeni test granuliranja).



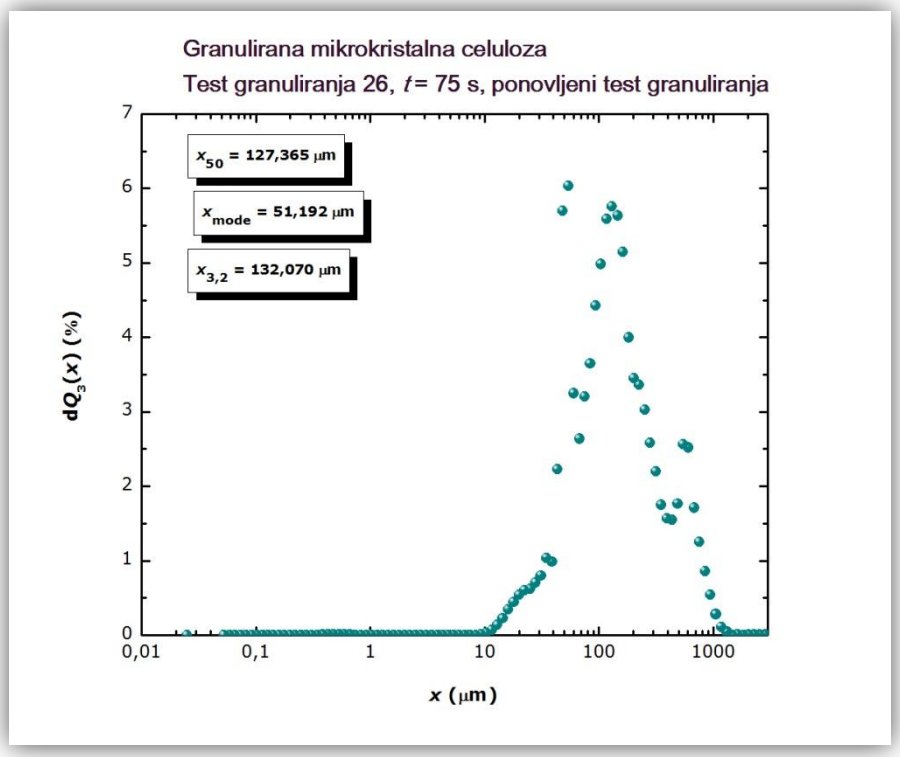
Slika 4.29. Grafički prikaz eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari u kolektivu dobivenim pri vremenu doziranja veziva t = 30 s R (GMCC23 ponovljeni test granuliranja).



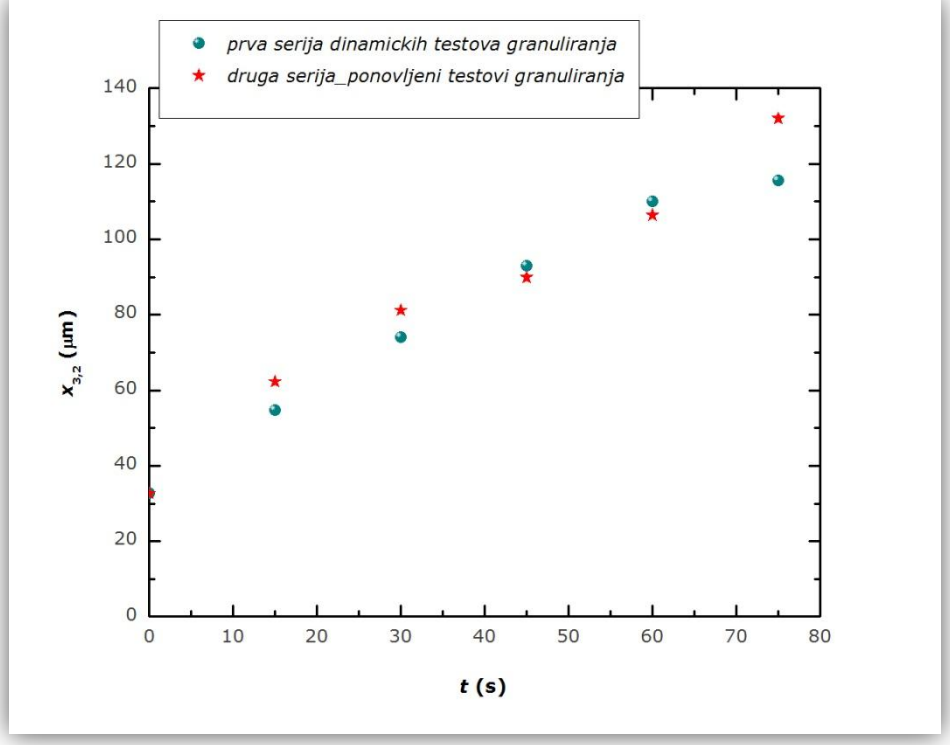
Slika 4.30. Grafički prikaz eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari u kolektivu dobivenim pri vremenu doziranja veziva t = 45 s R (GMCC24 ponovljeni test granuliranja).



Slika 4.31. Grafički prikaz eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari u kolektivu dobivenim pri vremenu doziranja veziva t = 60 s R (GMCC25 ponovljeni test granuliranja).

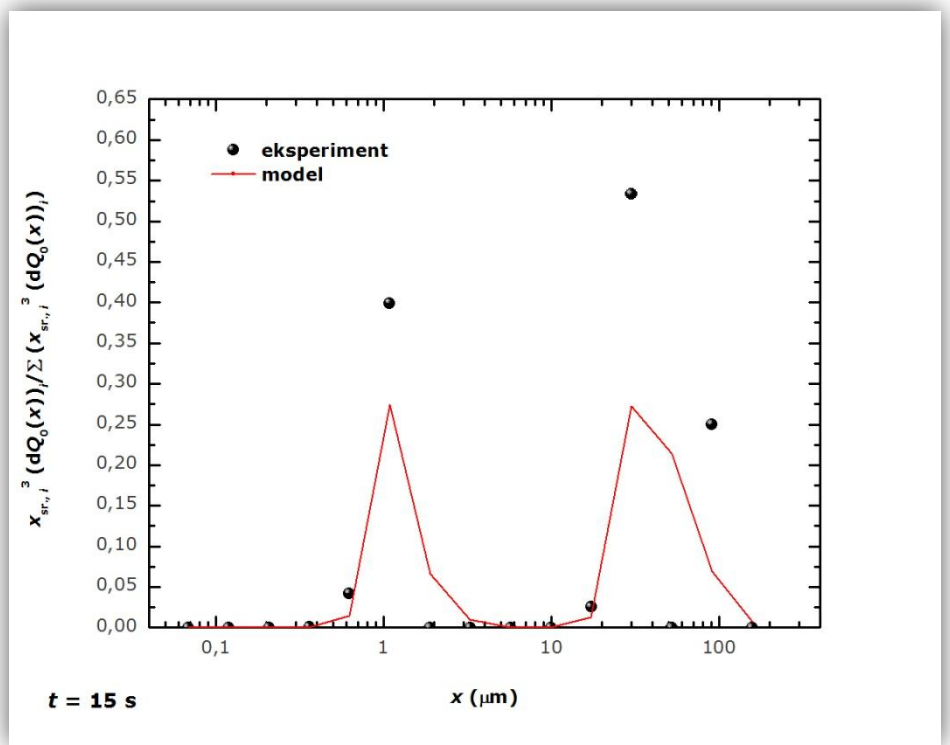


Slika 4.32. Grafički prikaz eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari u kolektivu dobivenim pri vremenu doziranja veziva t = 75 s R (GMCC26 ponovljeni test granuliranja).



Slika 4.33. Karakterističan promjer populacije jedinki, Sauterov srednji promjer; utjecaj vremena doziranja veziva (prva i druga serija dinamičkih testova granuliranja).

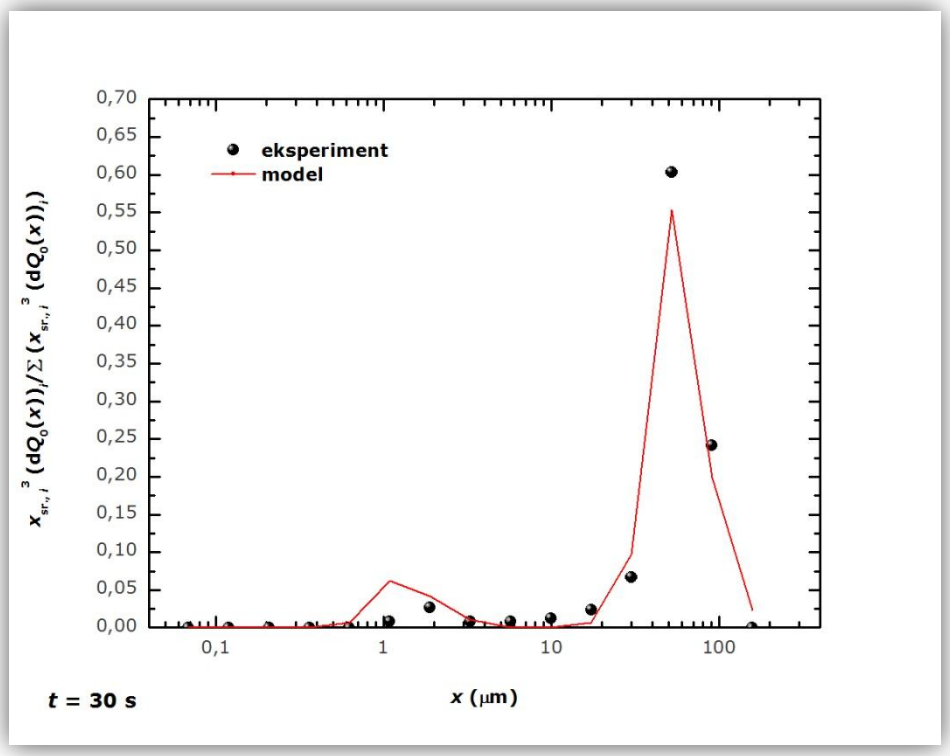
4.3. Test primjenjivosti 1-D populacijske bilance u predviđanju stvarnih promjena raspodjele veličina čestica mikrokristalne celuloze tijekom njezine fizičke pretvorbe



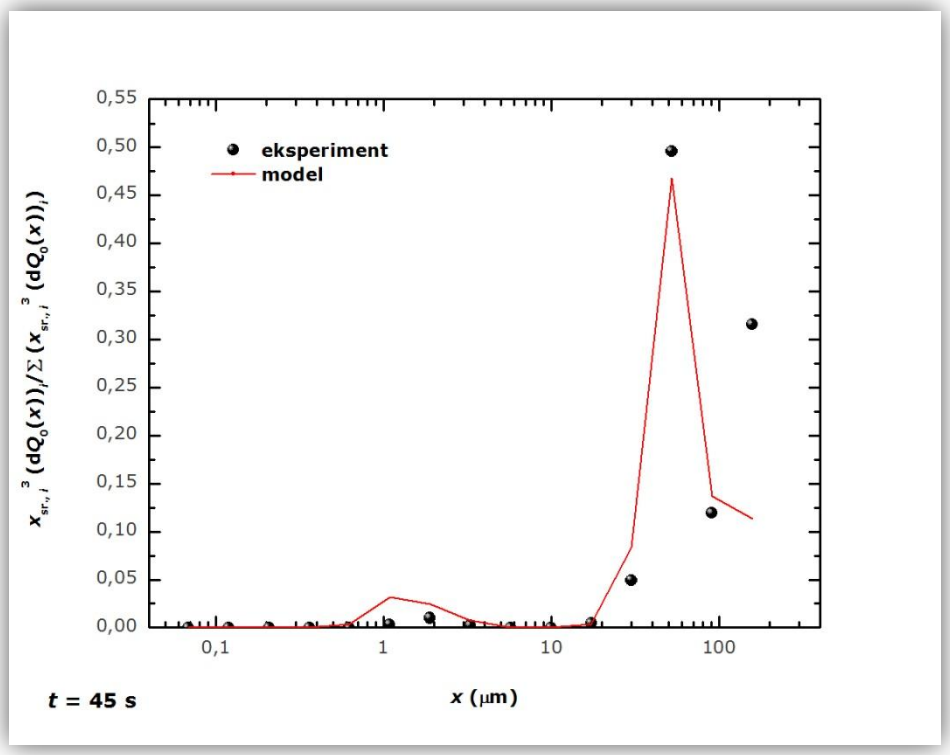
Slika 4.34. Usporedni prikaz simulirane i eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari tijekom njezina granuliranja; vrijeme doziranja veziva t = 15 s.

Tablica 4.1. Parametri modela; procijenjena konstanta brzine koalescencije za domenu vremena [0,75] s, te ukupna suma kvadrata odstupanja (SSE).

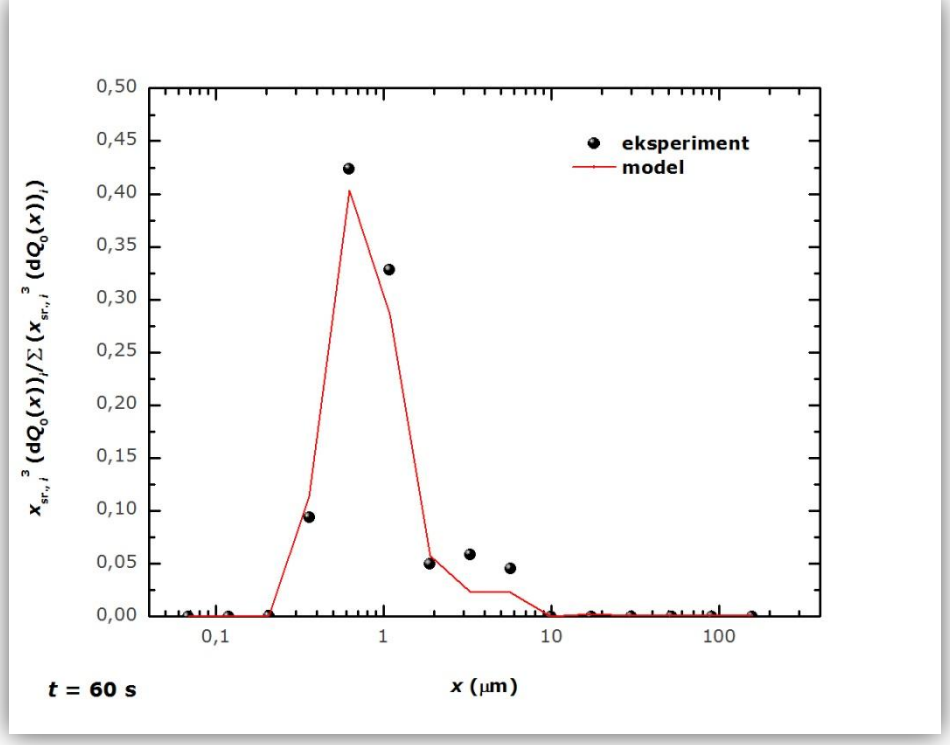
β_0 (s^{-1})	SSE
0,0777	**1,1632**



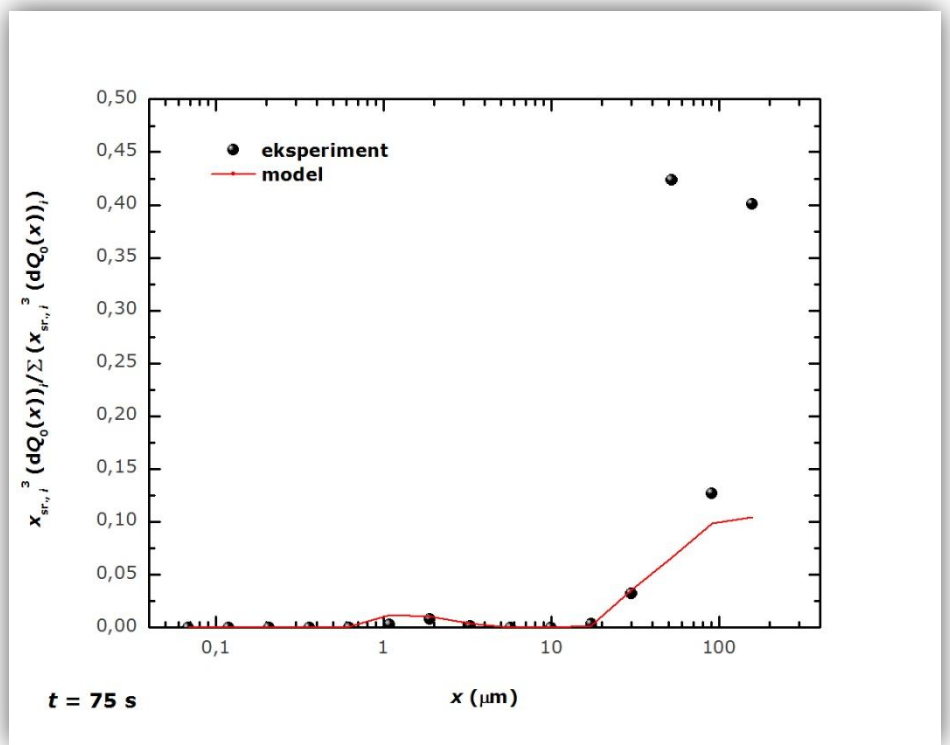
Slika 4.35. Usporedni prikaz simulirane i eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari tijekom njezina granuliranja; vrijeme doziranja veziva t = 30 s.



Slika 4.36. Usporedni prikaz simulirane i eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari tijekom njezina granuliranja; vrijeme doziranja veziva t = 45 s.



Slika 4.37. Usporedni prikaz simulirane i eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari tijekom njezina granuliranja; vrijeme doziranja veziva t = 60 s.



Slika 4.38. Usporedni prikaz simulirane i eksperimentalne raspodjele veličina čestica pomoćne tvari tijekom njezina granuliranja; vrijeme doziranja veziva t = 75 s.

5. RASPRAVA

Mikrokristalna celuloza je bijeli, slobodno tečljivi partikulski sustav. Kemijski gledano $(C_6H_{10}0_5)_n$ je biološki neaktivna tvar koja ne degradira probavom i nema zamjetnu apsorpciju u ljudsko tijelo. Stoga se koristi kao pomoćna tvar (ekscipijent) u mnogim ljekovitim formulacijama. Kod lijekova s malom količinom aktivne tvari (većina ljekovitih formulacija) nadopunjuje matricu tablete odnosno osigurava njezinu dostatnu voluminoznost. No, zbog svoje praškaste forme mikrokristalna celuloza je loših reoloških svojstava i malene kompresivnosti te kao takva i nepogodna za tabletiranje. Formulacija takve pomoćne tvari njezinom fizičkom pretvorbom u kolektiv pogodnijeg stanja disperznosti zamjetno bi poboljšao reologiju danog sustava te ga učinio veće kompresivnosti. Okrupnjavanje jedinki mikrokristalne celuloze rezultiralo bi naknadno traženom 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 kojima izostaju neželjeni defekti laminacije i *capping-a*.

U ovom istraživanju, jedinke praškaste mikrokristalne celuloze nastoje se okrupniti primjenom procesne tehnologije mokrog granuliranja u fluidiziranom sloju s raspršivanjem. 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 fluidizaciju, raspršivanje veziva te sušni medij. 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 mikrokristalne celuloze 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. Raspodjela veličina čestica praškaste mikrokristalne celuloze određena je metodom laserske difrakcije te je iskazana slikom 3.1.

Zaprimljena mikrokristalna celuloza je nekohezivan prašak, a prema Geldartovoj klasifikaciji prašaka pripadnik je skupine B. To je od iznimne važnosti jer njezina pripadnost grupaciji nekohezivnih prašaka rezultira njezinom velikom pogodnošću za stohastičko uzgibavanje u fluidiziranom sloju 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 (slika 2.3.). Time, primjena ove procesne tehnologije u okrupnjavanju mikrokristalne celuloze 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 mikrokristalne celuloze mokrim granuliranjem s raspršivanjem ukazuju na značaj utjecaj mnogih makroskopskih varijabli na mehanističku sliku fenomena.[13-17] Također, poznato je iz ranijih istraživanja da lokacija procesnog elementa za raspršivanje veziva, dvo-fluidnog raspršivača (gornja, donja), a time i relativno gibanje kapljica veziva te čvrstih jedinki značajno utječe na doprinose sadržanih mehanizama (slika 2.3.) u ukupnoj fizičkoj pretvorbi tvari.[10,18,19] Različite mehanističke slike fenomena, očekuje se, će i rezultirati primjetnom razlikom među ove dvije procesne tehnologije s mnogih stajališta. U ovoj studiji, nastoje se primijeniti obje geometrije raspršivanja 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, geometrije raspršivanja 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 2.3.). Takav slijed događaja na pojedinim razinama (mikro- i mezorazini) fenomena dovodi do željenog odziva na makrorazini procesa odnosno do uspješnog granuliranja te prisutnosti kolektiva postojanih (pri rukovanju), jedno-komponentnih (prisutnost samo jedne disperzne faze, mikrokristalne celuloze) okrupnjenih jedinki, granula. Uspješnim granuliranjem se smatra svako granuliranje kod kojeg: ne nastaju preokrupnjene matrice čvrstog (“kvrgaste” forme aglomerata), nema ljepljenja za stjenku 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.

Nezaobilazan kriterij pri izboru procesnih uvjeta granuliranja u fluidiziranom sloju je održivost povoljnog režima mjehurastog sloja (”bubbling bed”). Ovaj režim strujanja osigurava visok stupanj izmiješanosti mikrokristalne celuloze na razini procesnog prostora. Time, neophodan je za opravdanu primjenjivost makroskopske populacijske bilance te za postizanje željene ujednačenosti pojedinih faza (čvrste - mikrokristalne celuloze i kapljevite - polivinilpirolidona) u matrici granule, što posljedično i doprinosi neznatnoj varijabilnosti sadržaja aktivne i pomoćnih tvari među tabletama u proizvedenoj populaciji.

Preliminarni testovi šaržnog granuliranja podrazumijevala su stohastičko uzgibavanje 50 i 100 g praškaste tvari pri različitim procesnim uvjetima uz primjenu gornjeg raspršivanja veziva sastava voda (70% mas.) i polivinilpirolidona (30% mas.). Sinergističko djelovanje takvih procesnih uvjeta i svojstava ulaznih struja materijala u ovakvoj geometriji (gornje

raspršivanje) nisu rezultirali primjetnim okrupnjavanjem. Očito je, da stohastičko uzmješavanje tako male količine praškaste tvari rezultira nedovoljnim brojem odnosno nedovoljnom učestalošću nasumičnih sudara među jedinkama. U slučaju izostanka visokog stupnja učestalosti nasumičnih sudara brojnost uspješnih događaja koalescencije je malena. Posljedično, ukupan efekt okrupnjavanja biva znatno umanjen. Dodatno, preliminarni testovi obuhvaćali su nastojanje okrupnjavanja 150 g praškaste mikrokristalne celuloze u prisutnosti veziva sastava voda (100% mas.). Primjenom ovog veziva dobiven je kolektiv sličnog stanja disperznosti kao inicijalni prašak (slika 4.1.). Nije postignuto okrupnjavanje budući nužna kapljevita premoštenja nisu osigurana dodatkom vode, već ih valja osigurati određenom masom tvari izrazitih vezivnih svojstava. Stoga, u daljnjim testovima granuliranja korišten je polivinilpirolidon kao aktivna vezivna tvar.

Nadalje slijede testovi šaržnog granuliranja mikrokristalne celuloze s geometrijom gornjeg raspršivanja pri različitim procesnim svojstvima (tablica 3.1.) Test granuliranja GMMC4 pokazao se dobrim budući je dobiven kolektiv boljeg stanja disperznosti (velika vrijednost Sauterova srednjeg promjera). Izraziti rast granula u ovakvom stohastičkom okruženju posljedica je velike količine (L/S = 0,40) te velikog protoka veziva. U početku je dani sustav bio prevlažan budući je unesena velika količina veziva koja se naknadno nije uspjela u tako kratkom vremenu dobro raspodijeliti u masi čvrstoga. Naknadnim sušenjem dobiven je dobar i suh granulat. U sljedećim testovima šaržnog granuliranja nastoji se također dobiti populacija s velikim udjelom suhih i okrupnjenih jedinki mikrokristalne celuloze, ali sa znatno manjom količinom veziva što je važno s ekonomskog stajališta. Za sve testove granuliranja sadržanih ovim radom, u sagledavanju ostvarene fizičke pretvorbe tvari motren je pomak u raspodjeli veličina čestica te u vrijednosti Sauterova srednjeg promjera ($x_{3,2}$). Dodatan dokaz ostvarene fizičke pretvorbe tvari je zamjetno bolja reologija partikulskog sustava.

Testom granuliranja s donjim raspršivanjem veziva GMCC16 (slika 4.17.) dobiven je granulat široke raspodjele veličina čestica. Ostvareno jest primjetno okrupnjavanje, ali se u kolektivu razabire i inicijalni prašak. Dodatno, granuliranjem u uvjetima donjeg raspršivanja u prisutnosti Wursterove cijevi GMCC17 (slika 4.18.) također je dobiven granulat s inicijalnim praškom odnosno granulat široke raspodjele veličina čestica. Očito je, prisutnost ovih geometrija raspršivanja rezultira manje pogodnim razvojem događaja na mikrorazini procesa te posljedično i lošijom mehanističkom slikom fenomena (slika 2.3.). U okviru provedenih testova granuliranja (GMCC1-GMCC17) najuspješnijim eksperimentom granuliranja se pokazao test GMCC9 (slika 4.10.). Odabir najuspješnijeg testa granuliranja

temeljen je na prethodno navedenim smjernicama. Pri danom testu dobiven je kolektiv postojanih okrupnjenih jedinki uz odsustvo popratnih neželjenih fenomena ljepljenja, nastajanja velikih okrupnjenih matrica itd. Test granuliranja je proveden vezivom sastava voda (70% mas.) i polivinilpirolidon (30% mas.) pri procesnim uvjetima tablicom 3.1. Sinergija tih procesnih uvjeta, tog sastava veziva uz primijenjenu geometriju gornjeg raspršivanja upravlja kompleksnim događajima na mikrorazini procesa na željeni način te time potiče željeni razvoj pojedinih mehanizama u procesu granuliranja i u konačnici rezultira zadovoljavajućim odzivom na makrorazini procesa odnosno vrlo uspješnim granuliranjem mikrokristalne celuloze. Upravo taj test granuliranja (GMCC9) smjernica je za daljnje faze istraživanja u ovom radu.

U okviru sadržanih testova granuliranja širina mlaza, promjer sapnice i tlak zraka za raspršivanje veziva pokazali su se izrazito kontrolirajućim i krucijalnim makroskopskim svojstvima pri granuliranju s gornjim raspršivanjem. Naime, širinom mlaza utječe se na uspješnost raspodjele veziva u masi čvrstog, a time i na termodinamiku vlaženja u procesu granuliranja (slika 2.3.). 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.[9] 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 široki mlaz (2,0 u tablici 3.1.). Testovi granuliranja s mlazom manje širine (0,0; 1,0) nisu rezultirali pogodnom mehanističkom slikom fenomena. Stoga, izostaje uspješno granuliranje. Za zaključiti je da proces okrupnjavanja valja voditi uvjetima održivosti široke zone raspršivanja veziva.

Istraživanje svojom prvom fazom se očituje sagledavanjem utjecaja pojedinih makroskopskih varijabli na sam proces sadržane pretvorbe tvari, a time i na promatrano svojstvo izlazne struje materijala. U drugoj fazi ove studije, niz testova granuliranja (GMCC18-GMCC26) je proveden u svrhu sagledavanja utjecaja vremena granuliranja kao makroskopske varijable na promatrano svojstvo izlazne struje materijala, raspodjelu veličina čestica mikrokristalne celuloze. Ova faza istraživanja pružit će uvid u stvarne promjene svojstva partikulativne tvari (raspodjele veličina čestica) tijekom njezine fizičke pretvorbe. Stohastičkim uzgibavanjem 150 g pomoćne tvari uz primjenu veziva sastava voda (70% mas.) i polivinilpirolidon (30% mas.) te vremena granuliranja 15 s, 30 s, 45 s, 60 s, 75 s dobiveni su

kolektivi okrupnjenih matrica mikrokristalne celuloze. U okviru danih testova granuliranja ne dolazi do prevlaživanja sustava i ljepljenja tvari za stjenke procesnog prostora.

Detektirane raspodjele veličina čestica za dane kolektive iskazane su slikama 4.21.-4.33. Porast vremena granuliranja u domeni 0-75 s se očituje značajnim pomakom u stanju disperznosti danog kolektiva te rastom vrijednosti karakterističnog promjera populacije jedinki (slika 4.33.). Ta konstatacija je donesena temeljem generalnog i sekvencijalnog razmatranja domene vremena 0-75 s. Utjecaj vremena granuliranja na raspodjelu veličina čestica pomoćne tvari je primjetan i u skladu je s prethodnim istraživanjima.[11,15,16] Porast vremena granuliranja odnosno vremena stohastičke uzmiješanosti 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.[11] Temeljem ponovljenih eksperimenata mokrog granuliranja u domeni vremena 0-75 s dodatno je primijećen isti trend rasta vrijednosti Sauterova srednjeg promjera s vremenom granuliranja. Dakle, vrijeme granuliranja bitno utječe na rast granula odnosno na mehanističku sliku fenomena. Slikom 4.33. dodatno je primijećena prisutnost primjetnih, nevelikih razlika u vrijednostima Sauterova srednjeg promjera među pojedinim serijama za ista vremena granuliranja. Time, ponovljena (druga) serija dinamičkih testova granuliranja pomoćne tvari dodatno ukazuje na dobru reproducibilnost procesa (s obzirom na promatrano svojstvo izlazne struje materijala).

U okviru treće faze istraživanja primijenjen je mehanistički pristup populacijskom bilancom u modeliranju procesa sadržane fizičke pretvorbe tvari. Modeliranje procesa granuliranja u ovome radu podrazumijeva ispitivanje mogućnosti primjene 1-D populacijske bilance u diskretiziranom obliku[2] te Size-Independent Kernel (SIK) modela koalescencije[3] u simuliranju realnih promjena svojstva pomoćne tvari (raspodjele veličina čestica) tijekom njezina granuliranja.

Usporedni studij eksperimentalnih i simuliranih raspodjela veličina čestica (slike 4.34.-4.38.) 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 = 0-75 s) ukupnom sumom kvadrata odstupanja (izraz 3.1.) i iznosi 1,1632 (tablica 4.1.). Za vremena

granuliranja 30, 45 i 60 s (slike 4.35.-4.37.) 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 je uočeno 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 30, 45 i 60 s uspješno opisivanje i predviđanje promatranog svojstva pomoćne tvari tijekom njezine ukupne fizičke pretvorbe.[10,11] Dobro predviđanje eksperimentalnih raspodjela veličina čestica primjenom 1-D populacijske bilance (prisutnost malih odstupanja) na razini čitave domene vremena granuliranja (0-75 s) ukazalo bi na prisutnost rasta koalescencijom kao dominirajućeg mehanizma u ukupnom procesu fizičke pretvorbe tvari.[11,20,21] Usporedni studij raspodjela sadržanih ovim istraživanjem u određenoj mjeri ukazuje na mehanističku sliku procesa mokrog granuliranja, 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 2.3.). Stoga, dobivena nemala odstupanja (za vremena 15, 75 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 30, 45 i 60 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 se naziru u primjeni više-dimenzijske populacijske bilance pogotovu jer je prisutno nastojanje u predviđanju svojstva višefaznog partikulskog sustava,[22] odnosno matrice čvrstog (čvrsti EKO – RAST, kapljevito vezivo te zrak). Prakash i sur. (2013)[22] te Ramachandran i Barton (2010)[23] 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 4.1.). Time je kvantificirana kinetika fizičke pretvorbe mikrokristalne celuloze u stohastičkom okruženju fluidiziranog sloja s pogodnom geometrijom gornjeg raspršivanja.

6. ZAKLJUČAK

Ovim radom sagledano je mokro granuliranje mikrokristalne celuloze u fluidiziranom sloju s različitim geometrijama raspršivanja. Fizičkom pretvorbom praškaste pomoćne tvari u kolektiv okrupnjenih jedinki pripravljena je formulacija pogodnije reologije i znatno veće kompresivnost, te posljedično i matrice tablete boljih primjenskih svojstava (veće tvrdoće i manje varijabilnosti sadržaja aktivne tvari). U sadržanoj pretvorbi tvari korišten je polivinilpirolidon kao aktivna vezivna tvar.

Prva faza istraživanja očituje se pronalaženjem uvjeta provedbe procesa, geometrije raspršivanja i sastava vezivne formulacije koji će sinergističkim djelovanjem potaknuti razvoj pojedinih mehanizama u procesu granuliranja, a time i rezultirati kolektivom postojanih, okrupnjenih jedinki (granula) mikrokristalne celuloze.

U drugoj fazi istraživanja sagledan je utjecaj vremena granuliranja kao makroskopske varijable na promatrano svojstvo izlazne struje materijala, raspodjelu veličina čestica pomoćne tvari u dobivenim kolektivima jedinki. 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.

Proces fizičke pretvorbe mikrokristalne celuloze modeliran je mehanističkim pristupom, primjenom populacijske bilance. Ispitana je mogućnost primjene 1-D populacijske bilance u diskretiziranom obliku te SIK modela koalescencije u predviđanju stvarnih promjena raspodjela veličina čestica pomoćne tvari tijekom njezina granuliranja.

Ostvareno je dobro slaganje između eksperimentalnih i simuliranih raspodjela veličina čestica za vremena granuliranja 30, 45 i 60 s. Modeli samo jednog mehanizma granuliranja, koalescencije uspješno opisuju i predviđaju promatrano svojstvo pomoćne tvari tijekom njezine ukupne fizičke pretvorbe za dana vremena granuliranja.

Također, primijećena su nemala odstupanja u predviđanju raspodjela veličina čestica pomoćne tvari za ostala vremena. Dobivena odstupanja ukazuju na značajan doprinos svih mehanizama u granuliranju mikrokristalne celuloze.

Za uspješnu fizičku pretvorbu mikrokristalne celuloze u stohastičkom okruženju fluidiziranog sloja 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. D.M. Newitt, J.M. Conway-Jones, A contribution to the theory and practice of granulation, Trans. I. Chem. Eng. 36 (1958) 422-441
5. C.E. Capes, P.V. Danckwerts, Granule formation by the agglomeration of damp powders: Part I. The mechanism of granule growth, Trans. I. Chem. Eng. 43 (1965) 116-124
6. J.D. Litster, Scale up of wet granulation processes: science not art, Powder Technol. 130 (2003) 35-40
7. P.R. Mort, Scale-up of binder agglomeration processes, Powder Technol. 150 (2005) 86-103
8. J.N. Michaels, Toward rational design of powder processes, Powder Technol. 138 (2003) 1-6
9. I.T. Cameron, F.Y. Wang, C.D. Immanuel, F. Stepanek, Process systems modelling and applications in granulation: a review, Chem. Eng. Sci. 60 (2005) 3723-3750
10. 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
11. K. Žižek, 2010. Komparativna istraživanja granulacijskog procesa, Doktorska disertacija, Zagreb, Hrvatska.
12. A. Randolph, M. Larson, Theory of particulate processes; analysis and techniques of continuous crystallization, NY. Academic Press, 1971.
13. K.A. Macias, M.T. Carvajal, The influence of granule density on granule strength and resulting compact strength, Chem. Eng. Sci. 72 (2012) 205-213
14. S. Abdel-Hamid, F. Alshihabi, G. Betz, Investigating the effect of particle size and shape on high speed tableting through radial die-wall pressure monitoring, Int. J. Pharm. 413 (2011) 29-35
15. H. Liu, M. Li, Two-compartmental population balance modeling of a pulsed spray fluidized bed granulation based on computational fluid dynamics (CFD), Int. J. Pharm. 475 (2014) 256-269
16. X. Hu, J.C. Cunningham, D. Winstead, Study growth kinetics in fluidized bed granulation with at-line FBRM, Int. J. Pharm. 347 (2008) 54-61
17. K.R. Carl, S. Fricke, M.C. Hacker, M. Schulz-Siegmund, In-line monitoring of particle size in a fluid bed granulator: Investigations concerning positioning and configuration of the sensor, Int. J. Pharm. 466 (2014) 31-37
18. D.Z.L. Er, C.V. Liew, P.W.S. Heng, Layered growth with bottom-spray granulation for spray deposition of drug, Int. J. Pharm. 377 (2009) 16-24
19. P. Rajniak, F. Stepanek, K. Dhanasekharan, R. Fan, C. Mancinelli, R.T. Chern, A combined experimental and computational study of wet granulation in a Wurster fluid bed granulator, Powder Technol. 189 (2009) 190-201
20. K. Žižek, M. Hraste, Z. Gomzi, High shear granulation of dolomite – I: Effect of shear regime on process kinetics, Chem. Eng. Res. Des. 91 (2013) 70-86

21. K. Žižek, M. Hraste, Z. Gomzi, High shear granulation of dolomite – II: Effect of amount of binder liquid on process kinetics, Chem. Eng. Res. Des. 92 (2014) 1091-1106

22. 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

23. 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})
$(\mathrm{d}Q_0(x))_i$ - brojčani udio jedinki u veličinskom intervalu i; eksperimentalni podaci (-)
$(\mathrm{d}\hat{Q}_0(x))_i$ - brojčani udio jedinki u veličinskom intervalu i; simulirani podaci (-)
$\mathrm{d}Q_3(x)$ - volumni udio jedinki u promatranom veličinskom intervalu; eksp. podaci (-)
t - vrijeme doziranja veziva (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 jedinke (iskazana promjerom) (m)
x_{50} - median raspodjele, tj. veličina jedinke od koje je 50% manjih u populaciji (m)
$x_{3,2}$ - karakterističan promjer populacije jedinki, Sauterov srednji promjer (m)
x_i - veličina jedinke (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 jedinke (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 jedinke u populaciji

i - promatrani veličinski interval ($i = 1...15$)
$i_{max.}$ - veličinski interval najvećih veličina jedinki ($i_{max} = 15$)
j - veličinski interval jedinke koja se sudara sa promatranom ($j = 1..i_{max}$)
m - broj unutarnjih koordinata (promatranih svojstava) jedinke u populaciji (no.)

PRILOG

1-D Hounslowov model[1] za predviđanje raspodjela veličina čestica mikrokristalne celuloze u domeni veličina jedinki 0,05-200,00 μm, odnosno za promatrane veličinske razrede (i = 1…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**

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

PRILOG

i = 9

$$dN_9/dt = \beta N_8 (7{,}8\cdot10^{-3}N_1 + 0{,}0156N_2 + 0{,}03125N_3 + 0{,}0625N_4 + 0{,}125N_5 + 0{,}25N_6 + 0{,}5N_7 + 1{,}5N_8) - \beta N_9 (3{,}9\cdot10^{-3}N_1 + 7{,}8\cdot10^{-3}N_2 + 0{,}0156N_3 + 0{,}03125N_4 + 0{,}0625N_5 + 0{,}125N_6 + 0{,}25N_7 + 0{,}5N_8 + N_9 + N_{10} + N_{11} + N_{12} + N_{13} + N_{14} + N_{15})$$

i = 10

$$dN_{10}/dt = \beta N_9 (3{,}9\cdot10^{-3}N_1 + 7{,}8\cdot10^{-3}N_2 + 0{,}0156N_3 + 0{,}0312N_4 + 0{,}0624N_5 + 0{,}125N_6 + 0{,}25N_7 + 0{,}5N_8 + 1{,}5N_9) - \beta N_{10} (1{,}95\cdot10^{-3}N_1 + 3{,}9\cdot10^{-3}N_2 + 7{,}8\cdot10^{-3}N_3 + 0{,}0156N_4 + 0{,}0312N_5 + 0{,}0624N_6 + 0{,}125N_7 + 0{,}25N_8 + 0{,}5N_9 + N_{10} + N_{11} + N_{12} + N_{13} + N_{14} + N_{15})$$

i = 11

$$dN_{11}/dt = \beta N_{10} (1{,}95\cdot10^{-3}N_1 + 3{,}9\cdot10^{-3}N_2 + 7{,}8\cdot10^{-3}N_3 + 0{,}0156N_4 + 0{,}03125N_5 + 0{,}0625N_6 + 0{,}125N_7 + 0{,}25N_8 + 0{,}5N_9 + 1{,}5N_{10}) - \beta N_{11} (9{,}76\cdot10^{-4}N_1 + 1{,}95\cdot10^{-3}N_2 + 3{,}9\cdot10^{-3}N_3 + 7{,}8\cdot10^{-3}N_4 + 0{,}0156N_5 + 0{,}03125N_6 + 0{,}0625N_7 + 0{,}125N_8 + 0{,}25N_9 + 0{,}5N_{10} + N_{11} + N_{12} + N_{13} + N_{14} + N_{15})$$

i = 12

$$dN_{12}/dt = \beta N_{11} (9{,}76\cdot10^{-4}N_1 + 1{,}95\cdot10^{-3}N_2 + 3{,}9\cdot10^{-3}N_3 + 7{,}8\cdot10^{-3}N_4 + 0{,}0156N_5 + 0{,}03125N_6 + 0{,}0625N_7 + 0{,}125N_8 + 0{,}25N_9 + 0{,}5N_{10} + 1{,}5N_{11}) - \beta N_{12} (4{,}88\cdot10^{-4}N_1 + 9{,}76\cdot10^{-4}N_2 + 1{,}95\cdot10^{-3}N_3 + 3{,}9\cdot10^{-3}N_4 + 7{,}8\cdot10^{-3}N_5 + 0{,}0156N_6 + 0{,}0312N_7 + 0{,}0624N_8 + 0{,}125N_9 + 0{,}25N_{10} + 0{,}5N_{11} + N_{12} + N_{13} + N_{14} + N_{15})$$

i = 13

$$dN_{13}/dt = \beta N_{12} (4{,}88\cdot10^{-4}N_1 + 9{,}76\cdot10^{-4}N_2 + 1{,}95\cdot10^{-3}N_3 + 3{,}9\cdot10^{-3}N_4 + 7{,}8\cdot10^{-3}N_5 + 0{,}0156N_6 + 0{,}03125N_7 + 0{,}0625N_8 + 0{,}125N_9 + 0{,}25N_{10} + 0{,}5N_{11} + 1{,}5N_{12}) - \beta N_{13} (2{,}44\cdot10^{-4}N_1 + 4{,}88\cdot10^{-4}N_2 + 9{,}76\cdot10^{-4}N_3 + 1{,}95\cdot10^{-3}N_4 + 3{,}9\cdot10^{-3}N_5 + 7{,}8\cdot10^{-3}N_6 + 0{,}0156N_7 + 0{,}03125N_8 + 0{,}0625N_9 + 0{,}125N_{10} + 0{,}25N_{11} + 0{,}5N_{12} + N_{13} + N_{14} + N_{15})$$

i = 14

$$dN_{14}/dt = \beta N_{13} (2{,}44\cdot10^{-4}N_1 + 4{,}88\cdot10^{-4}N_2 + 9{,}76\cdot10^{-4}N_3 + 1{,}95\cdot10^{-3}N_4 + 3{,}9\cdot10^{-3}N_5 + 7{,}8\cdot10^{-3}N_6 + 0{,}0156N_7 + 0{,}0312N_8 + 0{,}0624N_9 + 0{,}125N_{10} + 0{,}25N_{11} + 0{,}5N_{12} + 1{,}5N_{13}) - \beta N_{14} (1{,}22\cdot10^{-4}N_1 + 2{,}44\cdot10^{-4}N_2 + 4{,}88\cdot10^{-4}N_3 + 9{,}76\cdot10^{-4}N_4 + 1{,}95\cdot10^{-3}N_5 + 3{,}9\cdot10^{-3}N_6 + 7{,}8\cdot10^{-3}N_7 + 0{,}0156N_8 + 0{,}03125N_9 + 0{,}0625N_{10} + 0{,}125N_{11} + 0{,}25N_{12} + 0{,}5N_{13} + N_{14} + N_{15})$$

i = 15

$$dN_{15}/dt = \beta N_{14} (1{,}22\cdot10^{-4}N_1 + 2{,}44\cdot10^{-4}N_2 + 4{,}88\cdot10^{-4}N_3 + 9{,}76\cdot10^{-4}N_4 + 1{,}95\cdot10^{-3}N_5 + 3{,}9\cdot10^{-3}N_6 + 7{,}8\cdot10^{-3}N_7 + 0{,}0156N_8 + 0{,}03125N_9 + 0{,}0625N_{10} + 0{,}125N_{11} + 0{,}25N_{12} + 0{,}5N_{13} + 1{,}5N_{14}) - \beta N_{15} (6{,}1\cdot10^{-5}N_1 + 1{,}22\cdot10^{-4}N_2 + 2{,}44\cdot10^{-4}N_3 + 4{,}88\cdot10^{-4}N_4 + 9{,}76\cdot10^{-4}N_5 + 1{,}95\cdot10^{-3}N_6 + 3{,}9\cdot10^{-3}N_7 + 7{,}8\cdot10^{-3}N_8 + 0{,}0156N_9 + 0{,}03125N_{10} + 0{,}0625N_{11} + 0{,}125N_{12} + 0{,}25N_{13} + 0{,}5N_{14} + N_{15})$$

PRILOG

Primijenjena sintaksa *MATLAB* softverskog paketa

```
clear all
clc

beta0 = 1e-3;

global Nmat_SSE

beta = fminsearch(@SSE, beta0)


clear all
clc

n = 6;
N10 = 0;
N20 = 0;
N30 = 0;
N40 = 0.000494;
N50 = 0.04207;
N60 = 0.399247;
N70 = 0;
N80 = 0;
N90 = 0;
N100 = 0;
N110 = 0.025379;
N120 = 0.53330;
N130 = 0;
N140 = 0;
N150 = 0;

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

t = linspace(0,75,n);

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

PRILOG

```
function SSE_total = SSE(beta)

n = 6;
N10 = 0;
N20 = 0;
N30 = 0;
N40 = 0.000494;
N50 = 0.04207;
N60 = 0.399247;
N70 = 0;
N80 = 0;
N90 = 0;
N100 = 0;
N110 = 0.025379;
N120 = 0.53330;
N130 = 0;
N140 = 0;
N150 = 0;

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

t = linspace(0,75,n);

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

% experiment

Nt2 =
[0,0,0,0,0.0000643,0.008058,0.026589,0.0076001,0.0057344,0.0045135,0.025363,0.083995,0.59830,0.239
779,0];
Nt3 =
[0,0,0,0,0.0000648,0.00811,0.02674,0.008045,0.007862,0.01250,0.02390,0.0672,0.60364,0.24192,0];
Nt4 = [0,0,0,0,0,0.003136,0.01012,0.002038,0,0,0.0045229,0.049682,0.49575,0.11921,0.31552];
Nt5 = [0,0,0.000411,0.09403,0.423771,0.32784,0.049782,0.05888,0.045286,0,0,0,0,0,0];
Nt6 = [0,0,0,0,0,0.002754,0.008302,0.001475,0,0,0.00336,0.032285,0.42343,0.127271,0.401148];


Nexp = [Nt2; Nt3; Nt4; Nt5; Nt6];
global Nmat_SSE
Nmat_SSE = Nmat(2:6,:);

% SSE
error = Nexp - Nmat_SSE; % % za sve t-ove i sve N-ove
SSE_total = sum(diag(error*error')) % za sve t-ove i sve N-ove
```

PRILOG

```
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));
dN(8,1) = 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)) - 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) = 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)) - 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) = 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)) - 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) = 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)) - 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) = 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)) - 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) = 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)) - 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) = 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)) - 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) = 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)) - 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));
```

Curriculum Vitae

Ime i prezime	Josip Bodrožić	
Rođen	25. rujna 1987. u Slavonskom Brodu, Republika Hrvatska	
Narodnost	Hrvat	
Obrazovanje	2002.-2006.	Srednja škola Matije Antuna Reljkovića, Slavonski Brod
	2006.-2010.	Sveučilišni preddiplomski studij Kemijsko inženjerstvo Kemijsko-tehnološkog fakulteta Sveučilišta u Splitu
	2013.-2015.	Sveučilišni diplomski studij Kemijsko inženjerstvo Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu
Jezici	Engleski	
Osobne vještine	Odgovornost, marljivost, pedantnost, ambicioznost, komunikativnost i socijalne vještine, timski i samostalni rad	