

# Utjecaj veličine čestica na svojstva tečenja granulata

---

**Posavec, Jelena; Kropek, Anita; Jug, Mario; Hafner, Anita**

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2018, 74, 619 - 632**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:116060>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2023-06-05**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



# Utjecaj veličine čestica na svojstva tečenja granulata

JELENA POSAVEC<sup>1</sup>, ANA KROPEK<sup>2</sup>, MARIO JUG<sup>1</sup>, ANITA HAFNER<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet,  
Zavod za farmaceutsku tehnologiju, A. Kovačića 1, 10 000 Zagreb

<sup>2</sup>BELUPO Ijekovi i kozmetika, d. d., Razvoj tehnologije,  
Danica 5, 48 000 Koprivnica

## Effect of particle size on the flowability of granulates

*A b s t r a c t – In pharmaceutical industry the majority of ingredients is in the form of powder with different particle size, shape and density. These characteristics influence packing geometry, porosity, homogeneity, bulk density and segregation of the mixture determining rheology of the powders. Rheological properties are crucial for majority of processes in the production of solid dosage forms. The size of the particles influences the flowability through the impact on the adhesive and cohesive forces, but also influences chemical and physical characteristics of medicinal product. The mixtures of powders prepared by different methods contain particles of different sizes, particle size distribution, shape, surface texture, porosity and electrostatic charge and therefore they show different behaviour.*

*The aim of this study was to determine the influence of particle size on flowability of the samples which have been prepared by different methods of granulation. For that purpose, the particle size distribution has been determined by the sieve method and the flowability has been examined by determining compressibility index, Hausner ratio, the angle of the repose and the flow rate through an orifice.*

*The process of granulation has resulted in the increase of the particle size and improvement of the flow characteristics of the powder sample. Particle size distribution, shape and surface texture of the prepared granules greatly depended on the method used (wet vs. dry granulation). Granulates prepared by wet method (conventional procedure and fluid-bed granulation) have been characterised as having bigger surface-volume diameter (0.136 mm and 0.131 mm), more narrow particle size distribution (geometric standard deviation 1.679 and 2.089) as well as improved*

*flowability (compressibility index  $9.93 \pm 0.65$  % and  $12.68 \pm 0.96$  %; Hausner ratio  $1.110 \pm 0.020$  and  $1.145 \pm 0.013$ ; flow rate through an orifice  $200$  ml/ $(21.4 \pm 0.2)$  s and  $200$  ml/ $(15.1 \pm 0.4)$  s) in comparison with the granulate prepared by dry granulation method (surface-volume diameter  $0.099$  mm; geometric standard deviation  $2,800$ ; compressibility index  $16.85 \pm 0.83$ ; Hausner ratio  $1.203 \pm 0.012$ ; flow rate through an orifice  $200$  ml/ $(29.4 \pm 0.3)$  s). Combining different methods in determining characteristics of the flowability has allowed evaluation of different aspects of the powder flowability.*

*(<sup>1</sup>University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry, Department of Pharmaceutical Technology, A. Kovačića 1, 10 000 Zagreb, Croatia, <sup>2</sup>BELUPO lijekovi i kozmetika, d. d., Razvoj tehnologije, Danica 5, 48 000 Koprivnica, Croatia)*

## UVOD

U farmaceutskoj industriji veliki udio sirovina je u obliku prašaka različitih veličina i oblika te gustoće čestica. Navedena svojstva prvenstveno utječu na međusobno pakiranje čestica, poroznost, homogenost, nasipnu gustoću i raslojavanje smjese prašaka te određuju reologiju praškastih smjesa. Reološka svojstva su ključna za većinu procesa u proizvodnji čvrstih oblika lijekova (1, 2).

Veličina i oblik čestica značajno utječu na reologiju prašaka. Prašci koji sadrže čestice različitih veličina i/ili raspodjela veličina čestica pokazuju različito tečenje (3, 4). Adhezijske i kohezijske sile koje djeluju između čestica u praškastom sloju proizlaze iz nespecifičnih van der Waalsovih sila koje se povećavaju povećanjem površine čestica (manje čestice, nepravilniji oblik) i variraju s promjenom relativne vlažnosti. Druge sile koje pridonose adheziji i koheziji mogu biti prouzročene silom površinske napetosti između adsorbiranih tekućih slojeva na površinama čestice, mehaničkim povezivanjem i elektrostatskim silama koje proizlaze iz međusobnog dodira ili trenja (5).

Gustoća pakiranja čestica i tečenje kohezivnog farmaceutskog praška mogu se optimirati korištenjem tehnika granulacije (6). Granulacija je proces oblikovanja u kojem se suhe primarne čestice praška obrađuju kako bi međusobno prijanjale oblikujući veće aglomerate. Granulati koji se proizvode u farmaceutske svrhe obično imaju raspon veličina između  $0,2$  i  $4,0$  mm, ovisno o daljnjoj upotrebi. U slučaju granulata koji se pune u kapsule ili komprimiraju u tablete, raspon veličina je između  $0,2$  i  $0,5$  mm. Međutim kada su pripremljeni kao samostalni ljekoviti oblici, obično su granule mnogo veće, od  $1,0$  do  $4,0$  mm (7). Prašci se granuliraju s ciljem poboljšanja svojstava tečenja, osiguravanja ujednačenosti sadržaja, izbjegavanja segregacije sastojaka smjese praška, poboljšanja kompresibilnosti, bolje

kontrole brzine oslobađanja lijeka, točnijeg doziranja ili mjerenja volumena, smanjenja nastajanja prašine i poboljšanja svojstava tableta.

Postupci granulacije dijele se na vlažne – koji koriste tekućinu u procesu, i suhe – u kojima se tekućina ne koristi. Granulacija vlažnim postupkom je aglomeriranje mješavine suhih primarnih praškastih komponenti uz prisutnost otopine veziva. Otopine veziva sadrže netoksično otapalo koje mora biti hlapljivo kako bi se moglo ukloniti sušenjem. Vlažna granulacija provodi se konvencionalnim postupkom koji uključuje cijeli niz koraka, uključujući miješanje prašaka, pripremu otopine veziva, vlaženje prašaka, granulaciju, sušenje, regranulaciju te primješavanje ostalih komponenata, prvenstveno sredstava za kliženje. Granulacija u vrtložnom sloju objedinjuje navedene korake od miješanja do sušenja u jednom tehnološkom procesu. U postupcima suhe granulacije prašci se nakon miješanja agregiraju pod visokim tlakom pri čemu se dobivaju komprimati različitih oblika. Međuproizvod se usitnjava primjenom odgovarajuće tehnike mljevenja da bi se proizveo granulatu sličan produkt željene veličine čestica (7).

Čestice smjesa prašaka koje su pripremljene različitim metodama granulacije razlikuju se veličinom i oblikom te zbog toga pokazuju različita reološka svojstva (3, 4). U ovom radu pripremljena su četiri uzorka iz sljedećih pomoćnih tvari: mikrokristalinična celuloza, laktoza monohidrat, povidon, natrijev škroboglikolat i magnezijev stearat. Dva uzorka pripravljena su suhim postupkom i to jedan uzorak suhom granulacijom te kontrolni uzorak miješanjem suhih komponenata. Preostala dva uzorka pripravljena su vlažnom granulacijom – konvencionalnim postupkom i granulacijom u vrtložnom sloju. Cilj ovog rada bio je ispitati utjecaj veličine čestica na tečenje uzoraka pripremljenih različitim metodama granulacije. Tečenje prašaka ovisi o mnogo faktora kao što su veličina i oblik čestica, eksperimentalne metode i korištena oprema (8). U ovom radu tečenje je sagledano samo sa stajališta raspodjele veličine čestica. Različitim postupcima granulacije nastaju granule različite površinske teksture i oblika, što također utječe na tečenje, no detaljno izučavanje tog fenomena je izvan fokusa ovog rada.

Ponašanje prašaka je kompleksno i teško ga se može okarakterizirati. Naime, jedan test ne može adekvatno i u potpunosti opisati sve aspekte ponašanja prašaka te se u tu svrhu istodobno koristi više standardiziranih metoda (6). U ovom radu veličina čestica je određena metodom prosijavanja, te je ispitano tečenje određivanjem indeksa kompresibilnosti i Hausnerovog omjera, nasipnog kuta i brzine tečenja kroz otvor.

## **Materijali i metode**

### ***Materijali***

U izradi eksperimentalnog dijela rada u pripravi granulata korišteni su: mikrokristalinična celuloza, (MC; Avicel PH-102; FMC BioPolymer, Philadelphia,

SAD), laktoza monohidrat (LM; SuperTab 11SD; DFE Pharma, Goch, Njemačka), natrijev škroboglikolat, vrsta A (NŠG; JRS Pharma GmbH, Rosenberg, Njemačka), magnezijev stearat (MS; Merck KgaA, Darmstadt, Njemačka) te Povidon (PVP; BASF GmbH & Co., Minden, Njemačka).

### *Priprava granulata vlažnom granulacijom konvencionalnim postupkom*

MC, LM i PVP nasuti su u nastavak za vlažnu granulaciju spojen na pogonsku jedinicu AMD (Erweka GmbH, Heusenstamm, Njemačka). Sastav granulata prikazan je u tablici 1. Sastavnice su miješane 2 minute. Smjesa je granulirana pročišćenom vodom do zadovoljavajuće konzistencije (ukupno vrijeme granulacije: 7 minuta). Dobiveni je granulirani potom prenesen u oscilirajući granulirator i granuliran kroz sito 2 mm. Nakon prosijavanja, granulirani je ravnomjerno raspodijeljen na metalnu podlogu i sušen u sušioniku ULE 600 (Mettler GmbH + Co. KG, Schwabach, Njemačka) pri temperaturi od 50 °C. Granulirani je sušen dok nije postignut sadržaj vlage manji od 2,5 %. Tako osušeni granulirani prosijan je kroz sito 18 (1,000 mm) i nakon toga izvagan. Suhi granulirani prenesen je u nastavak za miješanje spojen na pogonsku jedinicu AR 401 (Erweka GmbH, Heusenstamm, Njemačka) i dodan mu je NŠG te je smjesa miješana 5 minuta pri brzini 15 okr./min. U nastavak za miješanje je nakon toga dodan MS koji je prosijan kroz sito 60 (0,250 mm) te je smjesa dalje miješana 3 minute pri brzini od 15 okr./min..

### *Priprava granulata granulacijom u vrtložnom sloju*

MC, LM i PVP (tablica 1.) nasuti su u laboratorijski vrtložni granulirator 4M8-TriX (ProCepT, Zelzate, Belgija), i zagrijani uz vrtloženje pri protoku zraka od 0,25 m<sup>3</sup>/min i temperaturi ulaznog zraka 55 °C, do temperature proizvoda od 32 °C. Smjesa je granulirana raspršenom pročišćenom vodom (korištena je jednaka količina pročišćene vode kao u prethodnom odjeljku) pri temperaturi ulaznog zraka od 60 °C i protoku zraka 0,3 m<sup>3</sup>/min, održavajući temperaturu proizvoda iznad 29 °C. Dobiveni granulirani sušen je pri istim uvjetima dok nije postignut sadržaj vlage manji od 2,5 %. Suhi granulirani prosijan je kroz sito 18 (1,000 mm) i izvagan. Suhi granulirani prenesen je u nastavak za miješanje spojen na pogonsku jedinicu Erweka AR401, dodan je NŠG i smjesa je miješana 5 minuta pri brzini 15 okr./min. Nakon toga je dodan MS, prethodno prosijan kroz sito 60 (0,250 mm), te je miješan zajedno s ostalim sastavnicama još 3 minute pri brzini 15 okr./min.

### *Priprava kontrolne smjese prašaka*

MC, LM i NŠG (tablica 1.) prosijani su kroz sito 40 (0,425 mm) u dvostruku polietilensku (PE) vreću. Sadržaj PE vreće prenesen je u mješalicu (Servolift MF GmbH, Offenburg, Njemačka) i miješan 10 minuta pri brzini 15 okr./min. MS

prosijan je kroz sito 60 (0,250 mm) i dodan u mješač i smjesa je miješana još 3 minute pri brzini 15 okr./min. Dobivena smjesa podijeljena je na dva jednaka dijela. Jedan dio je dalje korišten bez dodatne obrade, a drugi dio je komprimiran kako je opisano u nastavku (sljedeći odjeljak).

### *Priprava granulata suhom granulacijom*

Smjesa prašaka (tablica 1.), pripravljena prema postupku opisanom u prethodnom odjeljku, komprimirana je na WP 120 Pharma kompaktoru s valjcima (Alexanderwerk, Remscheid, Njemačka; valjci 40 mm, oscilirajući granulatori sa sitima 1,25 i 0,8 mm), uz hidraulički radni tlak 80 bar i razmak između valjaka 2,0 mm. Komprimirana smjesa je potom usitnjena korištenjem oscilirajućeg granulatora sa sitima 1,25 mm i 0,8 mm koja su sastavni dio uređaja.

**Tablica 1.** Sastav pripremljenih granulata

Sastavnice	Uloga	Granulat pripremljen konvencionalnim postupkom i u vrtložnom sloju	Kontrolna smjesa prašaka i granulat pripremljen suhom granulacijom
Mikrokristalična celuloza (MC)	Punilo	61,5	66,5
Laktoza monohidrat (LM)	Punilo	31,9	31,9
Povidon (PVP)	Vezivo	5,0	0,0
Natrijev škroboglikolat (NŠG)	Sredstvo za raspadanje	0,3	0,3
Magnezijev stearat (MS)	Sredstvo za kliženje	1,3	1,3

### *Određivanje veličine čestica granulata i kontrolne smjese prašaka sitenom analizom*

Poznata količina (50,0 g) ispitivanog granulata ili kontrolne smjese prašaka prenesena je na najgrublje sito serije standardnih sita različitih dobro definiranih otvora redom 0,710 mm, 0,500 mm, 0,355 mm, 0,125 mm, 0,063 mm, 0,045 mm te je prosijavana na uređaju za prosijavanje EML 200-89 (Haver & Boecker OHG, Oelde, Njemačka) tijekom 30 minuta. Nakon postupka prosijavanja, izvagan je materijal zaostao na pojedinom situ.

### **Određivanje indeksa kompresibilnosti i Hausnerovog omjera**

Indeks kompresibilnosti i Hausnerov omjer određeni su temeljem nasipne gustoće ( $\rho_{\text{bulk}}$ ) i gustoće nakon potresivanja ( $\rho_{\text{tapped}}$ ). Mjerenje je provedeno na SVM-12 volumetru (Erweka GmbH, Heusenstamm, Njemačka).

Nasipna gustoća granulata i smjese prašaka određena je na sljedeći način: u suhu menzuru od 250 ml stavljeno je 100,0 g ispitivanog uzorka. Prividni (nasipni) volumen ( $V_0$ ) očitani je što je točnije moguće. Nasipna gustoća ( $\rho_{\text{bulk}}$ ) u gramima po mililitru izračunata je kao omjer mase uzorka i očitnog nasipnog volumena uzorka. Nakon toga izvedeno je potresivanje (10, 500 i 1250 udaraca) te su očitani odgovarajući volumeni ( $V_{10}$ ,  $V_{500}$  i  $V_{1250}$ ). Ukoliko je razlika između  $V_{500}$  i  $V_{1250}$  manja od 2 ml,  $V_{1250}$  je volumen nakon potresivanja ( $V_f$ ). Međutim ako je razlika između  $V_{500}$  i  $V_{1250}$  veća od 2 ml provedeno je još 1250 udaraca. Postupak je ponavljan sve dok nije postignuta razlika manja od 2 ml između dva mjerenja. Gustoća nakon potresivanja ( $\rho_{\text{tapped}}$ ) u gramima po mililitru izračunata je kao omjer mase uzorka i očitnog konačnog volumena nakon potresivanja.

### **Ispitivanje tečenja granulata i kontrolne smjese prašaka**

Tečenje granulata i kontrolne smjese prašaka provedeno je na GTB uređaju za ispitivanje tečenja (Erweka GmbH, Heusenstamm, Njemačka).

#### **Test tečenja prema Europskoj farmakopeji**

Test tečenja proveden je u skladu s farmakopejskom metodom 2.9.16. "Flowability". U suhi metalni lijevak otvora mlaznice 10 mm prenesena je proizvoljna količina ispitivanog granulata ili kontrolne smjese prašaka. Nakon otvaranja dna lijevka, mjereno je vrijeme koje je bilo potrebno da sav uzorak isteče iz lijevka. Rezultati su prikazani kao vrijeme potrebno za tečenje 100 g uzorka kroz korišteni metalni lijevak. Za svaki uzorak provedena su tri mjerenja.

#### **Određivanje vremena tečenja definiranog volumena uzorka (engl. Volume flow rate)**

U graduirani lijevak volumena 200 ml i otvora mlaznice 10 mm nasut je ispitivani granulati ili kontrolna smjesa prašaka do vrha. Nakon otvaranja dna lijevka, mjereno je vrijeme potrebno da sav uzorak (200 ml) isteče iz lijevka. Za svaki uzorak provedena su tri mjerenja.

#### **Određivanje mase uzorka koja isteče u definiranom vremenu (engl. Mass flow rate)**

U suhi metalni lijevak otvora mlaznice 10 mm nasut je ispitivani granulati ili kontrolna smjesa prašaka. Nakon otvaranja dna lijevka, mjerena je masa uzorka koja je istekla u zadanom vremenu (10,0 s). Za svaki uzorak provedena su tri mjerenja.

### *Određivanje krivulje i kuta tečenja (engl. Diagram/Flow angle)*

Granulat ili kontrolna smjesa prašaka propuštani su kroz lijevak mlaznice promjera 10 mm na bazu na kojoj se formira stožac konstantnog promjera. Temeļem kontinuiranog praćenja mase isteklog uzorka u ovisnosti o vremenu, generirana je krivulja tečenja iz koje se izračunava kut tečenja. Za svaki uzorak provedena su tri mjerenja.

### *Određivanje nasipnog kuta (engl. Angle od repose)*

Prilikom mjerenja korištena je mlaznica promjera 10 mm. Lijevak je napunjen s približno 150 ml granulata ili kontrolne smjese prašaka. Pražnjenjem uzorka iz lijevka na ravnu ploču formiran je stožac. Nasipni kut očitana je optički. Za svaki uzorak provedena su tri mjerenja.

## REZULTATI I RASPRAVA

U farmaceutskoj industriji većina sirovina dolazi u obliku prašaka različitih veličina i oblika čestica te različite gustoće. Navedena svojstva utječu na međusobno pakiranje čestica, prividnu gustoću, poroznost, homogenost i raslojavanje smjese prašaka, a posljedično i reološka svojstva. Upravo reološka svojstva prašaka ključna su za većinu farmaceutskih procesa uključenih u proizvodnju čvrstih farmaceutskih oblika (1).

U ovom radu istraživana je utjecaj veličine čestica na tečenje kontrolne smjese prašaka te granulata koji su dobiveni različitim postupcima granulacije.

Granulati i kontrolna smjesa prašaka pripremljeni su iz mikrokristalične celuloze, laktoze monohidrata, povidona, natrijevog škroboglikolata i magnezijevog stearata. Uloga pojedinih sastavnica uzoraka navedena je u tablici 1.

Pripremljena su četiri praškasta uzorka (tablica 2.), od toga dva suhim postupkom (smjesa prašaka pripremljena miješanjem suhih komponenata – kontrolni uzorak i granulat pripremljen suhom granulacijom – komprimiranje), a dva vlažnim postupkom (granulat pripremljen vlažnom granulacijom konvencionalnim

**Tablica 2.** Prikaz metoda kojima su izrađeni ispitivani uzorci

Oznaka uzorka	Vrsta uzorka	Metoda izrade
uzorak 1	granulat	vlažna granulacija konvencionalnim postupkom
uzorak 2	granulat	granulacija u vrtložnom sloju
uzorak 3	kontrolna smjesa prašaka	suho miješanje
uzorak 4	granulat	suho granuliranje – komprimiranje na kompaktoru s valjcima

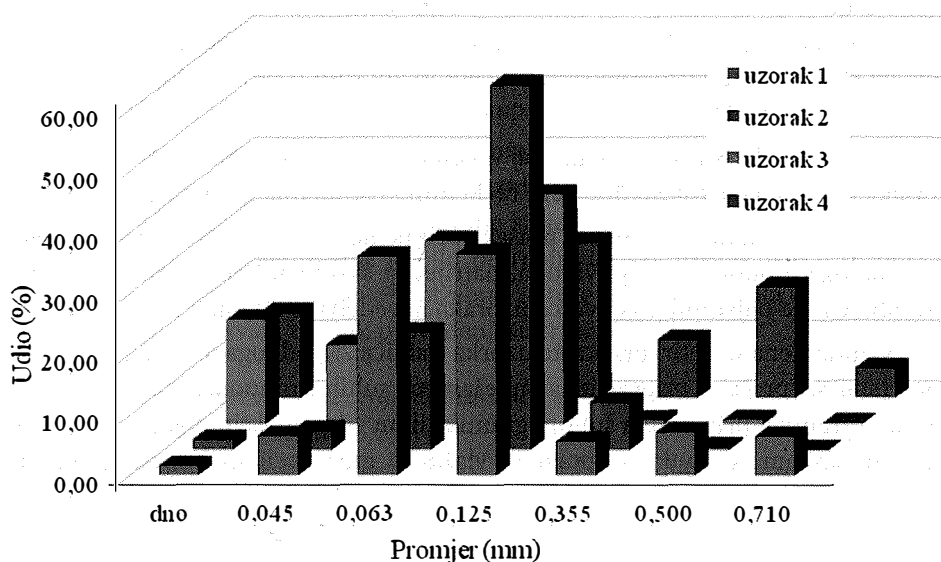


postupkom i granulat pripremljen granulacijom u vrtložnom sloju). Granulati pripremljeni vlažnim postupkom, prije dodatka sredstava za raspadanje i kliženje, sušeni su dok nije postignut sadržaj vlage manji od 2,5 %. Ujednačen sadržaj vlage u granulatu važan je s aspekta određivanja svojstava tečenja, s obzirom da sadržaj vlage u granulatu može značajno utjecati na tečenje prašaka. Ovisno o sadržaju, voda na površini čestica može djelovati kao sredstvo za kliženje ili uzrokovati stvaranje aglomerata boljih svojstava tečenja, ali isto tako može pojačavati koheziju među česticama, negativno utječući na tečenje prašaka (9, 10).

### Veličina čestica

Veličina i raspodjela veličina čestica granulata i kontrolne smjese prašaka određeni su sitenom analizom te je određen udio čestica u svim razredima, s granicama definiranim veličinom otvora dvaju susjednih sita (11).

Raspodjela veličina čestica, odnosno zastupljenost čestica u pojedinom razredu, uvelike je ovisila o vrsti uzorka (granulat vs smjesa prašaka) te metodi pripreme granulata (vlažna vs suha granulacija) (slika 1.).



Slika 1. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica ispitivanih granulata (uzorak 1, 2 i 4) i kontrolne smjese prašaka (uzorak 3). Prikazane su srednje vrijednosti; standardna devijacija  $\leq 1,6$  ( $n=3$ )

Prema očekivanjima, kontrolna smjesa prašaka pripravljena miješanjem suhih praškastih sastavnica karakterizirana je raspodjelom veličina čestica pomaknutom ulijevo u odnosu na raspodjelu veličina čestica u svim granulatum, što pokazuje da je proces granulacije rezultirao povećanjem veličine čestica u ispitivanom praškastom

uzorku. Zabilježen je relativno velik udio čestica manjih od 45  $\mu\text{m}$  (17,20 $\pm$ 0,35 %) odnosno 63  $\mu\text{m}$  (13,06 $\pm$ 2,52 %). Preostale čestice nalaze se u razredu od 63 do 125  $\mu\text{m}$  (30,22 $\pm$ 1,64 %) te od 125 do 355  $\mu\text{m}$  (37,80 $\pm$ 1,27 %). Čestice veće od 355  $\mu\text{m}$  su gotovo nezastupljene u uzorku.

Kod granulata pripremljenih vlažnim postupkom (uzorak 1 i 2) zabilježena je uža raspodjela veličina čestica u odnosu na granulat pripremljen suhim postupkom (uzorak 4). Granulati uže raspodjele veličina čestica manje su podložni segregaciji primjerice pri transportu ili skladištenju, odnosno procesu pri kojemu manje čestice prolaze kroz šupljine između većih čestica i talože se na dnu sloja granulata dok veće čestice ostaju na njegovoj površini (12). Najveća ujednačenost veličina čestica zabilježena je u slučaju granulata pripremljenog vrtložnom granulacijom (uzorak 2), kod kojeg je, prema prikazanoj masenoj raspodjeli, 67,47 $\pm$ 0,74 % količine granulata unutar razreda 125 – 355  $\mu\text{m}$ , a 19,32 $\pm$ 0,95 % unutar razreda od 63 – 125  $\mu\text{m}$ . Od preostalih razreda značajnije je zastupljen razred od 355 do 500  $\mu\text{m}$  (7,83 $\pm$ 0,67 %). Čestice manje od 63  $\mu\text{m}$  i veće od 355  $\mu\text{m}$  zastupljene su u malom postotku (redom 4,82 $\pm$ 1,08 % i 0,56 $\pm$ 0,30 %). I kod granulata pripremljenog vlažnom granulacijom konvencionalnim postupkom (uzorak 1) najzastupljeniji su razredi 63 – 125  $\mu\text{m}$  (36,08 $\pm$ 1,20 %) i 125 – 355  $\mu\text{m}$  (36,50 $\pm$ 1,45 %). Udio čestica granulata u ostalim razredima relativno je ujednačen (5,59 $\pm$ 0,29 % do 7,20 $\pm$ 0,16 %), a najmanji za čestice manje od 45  $\mu\text{m}$  (1,59 $\pm$ 0,11 %).

Granulat pripremljen suhom granulacijom (kompaktiranjem) karakteriziran je najširoom raspodjelom veličina čestica, pri kojoj je svaki od razreda zastupljen značajnim udjelom čestica koji nasumično varira od 5,01 $\pm$ 1,35 % do 25,77 $\pm$ 0,16 %. Udio čestica manjih od 45  $\mu\text{m}$  iznosi 14,15 $\pm$ 0,06 %, a onih manjih od 63  $\mu\text{m}$  22,55 $\pm$ 4,07 %. Također, čestice veće od 355  $\mu\text{m}$  čine značajan udio od 33,1 $\pm$ 6,80 %.

Dobiveni rezultati raspodjele veličina čestica izraženi su i kumulativnom funkcijom ostatka (G); Iz udjela čestica u svakom pojedinom razredu, izračunati su kumulativni udjeli čestica većih od neke promatrane veličine te su prikazani log normalnom funkcijom, prema Hatchu i Choatu, nanošenjem vrijednosti kumulativnog udjela na ordinatu (koju čini skala vjerojatnosti), a logaritma veličine na

**Tablica 3.** Vrijednosti  $d_{50\%}$ ,  $d_{84\%}$ , standardne geometrijske devijacije ( $\sigma_g$ ) i srednjeg volumno-površinskog promjera ( $d_{vp}$ ) čestica granulata (uzorak 1, 2 i 4) i kontrolne smjese prašaka (uzorak 3)

Uzorak	log $d_{50\%}$	log $d_{84\%}$	$d_{50\%}$ ( $d'_{g}$ )	$d_{84\%}$	$\sigma_g$	log $d_{vp}$	$d_{vp}$ (mm)
uzorak 1	-0,750	-1,070	0,178	0,085	2,089	-0,868	0,136
uzorak 2	-0,825	-1,050	0,150	0,089	1,679	-0,883	0,131
uzorak 3	-1,030	-1,350	0,093	0,045	2,089	-1,148	0,071
uzorak 4	-0,775	-1,220	0,168	0,060	2,800	-1,003	0,099

apscisu. Vrijednosti  $\log d_{50\%}$  i  $\log d_{84\%}$  očitane iz dijagrama prema Hatchu i Coatu za sve uzorke prikazane su u tablici 3. Izračunati su standardna geometrijska devijacija ( $\sigma_g$  – mjera raspršenosti veličine čestica oko medijana raspodjele), i srednji volumno-površinski promjer ( $d_{vp}$ ).

Prema očekivanjima, kontrolna smjesa prašaka (uzorak 3) karakterizirana je najmanjim volumno-površinskim promjerom među ispitivanim uzorcima. Volumno-površinski promjeri čestica granulata pripremljenih vlažnim postupkom (uzorak 1 i 2) veći su od volumno-površinskog promjera čestica granulata pripremljenog suhim postupkom (uzorak 4). Granulat pripremljen vrtložnom granulacijom (uzorak 2) karakteriziran je najmanjom raspršenošću veličine čestica oko medijana raspodjele ( $\sigma_g=1,679$ ) dok je granulat pripremljen suhom granulacijom (uzorak 4) karakteriziran najvećom raspršenošću čestica oko medijana raspodjele ( $\sigma_g=2,800$ ). Prikazani odnosi srednjih volumno-površinskih promjera i standardnih geometrijskih devijacija pripremljenih uzoraka potkrepljuju raspravu temeljenu na diferencijalnim funkcijama (ovisnost masenog udjela čestica o veličini) izvedenim za ispitivane granulate.

### Svojstva tečenja

Svojstva tečenja prašaka ispitivana su određivanjem indeksa kompresibilnosti i Hausnerova omjera (tablica 4.), nasipnog kuta (tablica 5.), mjerenjem brzine tečenja kroz otvor (tablica 6.) i kuta tečenja (tablica 7.).

Prema vrijednostima indeksa kompresibilnosti i Hausnerovog omjera, prašci se, s obzirom na svojstva tečenja, mogu podijeliti u sedam kategorija: od prašaka koji pokazuju odlično tečenje do prašaka vrlo, vrlo lošeg tečenja. Prema očekivanjima, kontrolna smjesa prašaka imala je veći indeks kompresibilnosti i Hausnerov omjer od svih ispitivanih granulata, što upućuje na zaključak da je granulacija rezultirala poboljšanjem svojstava tečenja ispitivanog praškastog uzorka. Granulati pripremljeni vlažnim postupkom (uzorak 1 i 2) karakterizirani su manjim indeksom kompresibilnosti i manjim Hausnerovim omjerom u odnosu na granu-

**Tablica 4.** Vrijednosti nasipne gustoće, gustoće nakon potresivanja, indeksa kompresibilnosti i Hausnerovog omjera za granulate (uzorak 1, 2 i 4) i kontrolnu smjesu prašaka (uzorak 3). Prikazane su srednje vrijednosti  $\pm$  standardna devijacija ( $n=3$ )

Uzorak	Nasipna gustoća (g/ml)	Gustoća nakon potresivanja (g/ml)	Indeks kompresibilnosti (%)	Hausnerov omjer
uzorak 1	0,554 $\pm$ 0,019	0,615 $\pm$ 0,013	9,93 $\pm$ 1,65	1,110 $\pm$ 0,020
uzorak 2	0,355 $\pm$ 0,011	0,406 $\pm$ 0,009	12,68 $\pm$ 0,96	1,145 $\pm$ 0,013
uzorak 3	0,462 $\pm$ 0,002	0,569 $\pm$ 0,005	18,92 $\pm$ 1,12	1,233 $\pm$ 0,017
uzorak 4	0,665 $\pm$ 0,003	0,800 $\pm$ 0,011	16,85 $\pm$ 0,83	1,203 $\pm$ 0,012

lat pripravljen suhim postupkom (uzorak 4). Tako je granulat pripravljen vlažnom granulacijom konvencionalnim postupkom (uzorak 1), indeksa kompresibilnosti  $9,93 \pm 1,65$ , odličnog tečenja, a granulat pripravljen postupkom vrtložne granulacije, indeksa kompresibilnosti  $12,68 \pm 0,96$ , dobrog tečenja. Uzorci koji su dobiveni suhim postupcima pokazuju zadovoljavajuće tečenje. Razlika u svojstvima tečenja dijelom se može pripisati razlici u veličini i raspodjeli veličina čestica uzoraka pripravljenih vlažnim i suhim postupkom (tablica 3.). Naime, granulat pripravljen suhim postupkom i kontrolna smjesa prašaka sadrže veći udio sitnih čestica koje prašak čine kohezivnijim, potencirajući utjecaj van der Waalsovih, elektrostatskih i kapilarnih sila na ponašanje granulata (13). Granulat pripravljen suhom granulacijom (uzorak 4; indeks kompresibilnosti  $16,85 \pm 0,83$ ) ima nešto bolja svojstva tečenja u odnosu na kontrolnu smjesu prašaka (uzorak 3; indeks kompresibilnosti  $18,92 \pm 1,12$ ). Takav ishod je očekivan obzirom da uzorak 4 ima veći volumno-površinski promjer te sadrži nešto manji udio čestica promjera manjeg od 45 i 63  $\mu\text{m}$ .

Sva četiri uzorka imaju zadovoljavajuće vrijednosti nasipnog kuta (tablica 5.). Prašci koji imaju vrijednost nasipnog kuta od  $25^\circ$  do  $45^\circ$  imaju zadovoljavajuća svojstva tečenja. Međutim u farmaceutskoj industriji granica se pomiče do vrijednosti od  $50^\circ$ . Svi prašci nasipnog kuta manjeg od  $50^\circ$  smatraju se prihvatljivima (14). Najbolja svojstva tečenja pokazuje uzorak 1, a najlošija kontrolni uzorak 3 što je u skladu i s vrijednostima indeksa kompresibilnosti i Hausnerovog omjera.

**Tablica 5.** Vrijednosti nasipnog kuta za ispitivane granulate (uzorak 1, 2 i 4) i kontrolnu smjesu prašaka (uzorak 3). Prikazane su srednje vrijednosti  $\pm$  standardna devijacija ( $n=3$ )

Uzorak	uzorak 1	uzorak 2	uzorak 3	uzorak 4
nasipni kut ( $^\circ$ )	$42,3 \pm 4,4$	$44,1 \pm 2,3$	$46,4 \pm 2,7$	$43,7 \pm 0,3$

Rezultati mjerenja brzine tečenja (tablica 6.) pokazuju bolja svojstva tečenja granulata pripravljenih vlažnim postupkom (uzorak 1 i 2) u odnosu na kontrolnu smjesu prašaka (uzorak 3) i granulat pripravljen suhim postupkom (uzorak 4), što

**Tablica 6.** Brzina tečenja granulata (uzorak 1, 2 i 4) i kontrolne smjese prašaka (uzorak 3) kroz otvor. Prikazane su srednje vrijednosti  $\pm$  standardna devijacija ( $n=3$ )

Uzorak	Brzina tečenja uzoraka kroz otvor		
	100 g/t (s)	200 ml/t (s)	m (g)/10 s
uzorak 1	100 g/( $22,8 \pm 0,8$ ) s	200 ml/( $21,4 \pm 0,2$ ) s	( $46,9 \pm 2,2$ ) g/10 s
uzorak 2	100 g/( $21,1 \pm 0,2$ ) s	200 ml/( $15,1 \pm 0,4$ ) s	( $50,4 \pm 2,3$ ) g/10 s
uzorak 3	100 g/( $32,6 \pm 0,6$ ) s	200 ml/( $30,7 \pm 2,1$ ) s	( $30,2 \pm 4,5$ ) g/10 s
uzorak 4	100 g/( $23,1 \pm 0,8$ ) s	200 ml/( $29,4 \pm 0,3$ ) s	( $42,1 \pm 3,8$ ) g/10 s

je u skladu s rezultatima određivanja indeksa kompresibilnosti, Hausnerovog omjera (tablica 4.) i nasipnog kuta (tablica 5.). Razlika u svojstvima tečenja već je objašnjena razlikom u veličini i raspodjeli veličina čestica uzoraka pripremljenih vlažnim i suhim postupkom (tablica 3.). Granulat pripremljen vrtložnom granulacijom (uzorak 2) karakteriziran je najvećom brzinom tečenja kroz otvor. Masi 100 g kao i volumenu od 200 ml potrebno je najkraće vrijeme da isteče iz spremnika. Osim toga, u 10 s istekla je najveća količina uzorka u usporedbi s drugim ispitivanim granulatima. Najlošije tečenje pokazuje kontrolna smjesa prašaka pripremljena miješanjem suhih komponenata (uzorak 3), što je u skladu sa svim prethodno opisanim rezultatima, i može se pripisati najmanjem volumno-površinskom promjeru i relativno velikom udjelu vrlo malih čestica.

### Kut tečenja

Brzina tečenja izražena je i kutom tečenja, odnosno kutom kojeg pravac koji opisuje ovisnost količine istečenog uzorka o vremenu zatvara s x osi (tablica 7.).

**Tablica 7.** Vrijednosti kuta tečenja ispitivanih granulata (uzorak 1, 2 i 4) i kontrolne smjese prašaka (uzorak 3) dobivenih iz Dijagrama tečenja. Prikazane su srednje vrijednosti  $\pm$  standardna devijacija ( $n=3$ )

Uzorak	uzorak 1	uzorak 2	uzorak 3	uzorak 4
kut tečenja (°)	77,7 $\pm$ 0,1	78,4 $\pm$ 0,1	72,0 $\pm$ 0,2	75,1 $\pm$ 0,8

Odnosi kuta tečenja ispitivanih uzoraka odgovaraju odnosima brzina tečenja uzoraka kroz otvor prikazanim u tablici 6.: najveći kut tečenja zabilježen je u slučaju granulata pripremljenog vrtložnim granuliranjem (uzorak 2) za kojeg je već utvrđena najveća brzina tečenja, dok je kontrolna smjesa prašaka (uzorak 3), označena kao uzorak najsporijeg tečenja, karakteriziran i najmanjim kutom tečenja.

## ZAKLJUČAK

Proces granulacije rezultirao je povećanjem veličine čestica ispitivanog praškastog uzorka i poboljšanjem svojstava tečenja ispitivanog praškastog uzorka. Raspodjela veličina čestica, odnosno zastupljenost čestica u pojedinom razredu, uvelike je ovisila o metodi pripreme granulata (vlažna vs. suha granulacija). Granulati pripremljeni vlažnom granulacijom (konvencionalnim postupkom i u vrtložnom sloju) karakterizirani su većim volumno-površinskim promjerom, užom raspodjelom veličina čestica te boljim svojstvima tečenja, od granulata pripremljenog suhim postupkom. Kombiniranje više metoda određivanja svojstava tečenja omogućila je evaluaciju različitih aspekata tečenja prašaka.

1. Guerin E, Tchoreloff P, Leclerc B, Tanguy D, Deleuil M, Couarraze G. Rheological characterization of pharmaceutical powders using tap testing, shear cell and mercury porosimeter. *Int. J. Pharm.*, 1999; 189:91–103.
2. Liu LX, Marziano I, Bentham AC, Litster JD, White ET, Howers T. Effect of particle properties on the flowability of ibuprofen powders. *Int. J. Pharm.*, 2008; 362:109–117.
3. Wang Y, Williams RO III. *Powders U: Remington Essentials of Pharmaceutics*. Felton LA (ur.), 22. ed. London, Pharmaceutical Press, 2013; 411–433.
4. Brümmer H. Particle characterisation in excipients, drug products and drug substances. *Life Sci. Tech. Bull.* 2008; 1:1–6.
5. Staniforth JN, Aulton ME. *Powder flow. U: Aulton's Pharmaceutics, The design and manufacture of medicines*. Aulton ME, Taylor KMG, (ur.) 4. ed. Amsterdam, Elsevier Ltd, 2013; 187–199.
6. Sandler N, Wilson D. Prediction of Granule Packing and Flow Behavior Based on Particle Size and Shape Analysis. *J. Pharm. Sci.* 2010; 99:958–968.
7. Summers MP, Aulton ME. *Powders, granules and granulation. U: Aulton's Pharmaceutics, The design and manufacture of medicines*. Aulton ME, Taylor KMG, (ur.) 4. ed. Amsterdam, Elsevier Ltd, 2013; 465–486.
8. Šklubalova Z, Zatloukal Z. Flow rate and flow equation of pharmaceutical free-flowable powder excipients. *Pharm. Dev. Technol.* 2013; 18:106–111.
9. Emery E, Oliver J, Pugsley T, Sharma J, Zhou J. Flowability of moist pharmaceutical powders. *Powder Technol.* 2009; 189:409–415.
10. Crouter A, Briens L. The Effect of Moisture on the Flowability of Pharmaceutical Excipients. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2014; 15:65–74.
11. Huang Z, Xiong W, Kunnath K, Bhaumik S, Davé RN. Improving blend content uniformity via dry particle coating of micronized drug powders. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2017; 104:344–355.
12. Jain A, Metzger MJ, Glasser BJ. Effect of particle size distribution on segregation in vibrated systems. *Powder Technol.* 2013; 237:543–553.
13. Boschini F, Delaval V, Traina K, Vandewalle N, Lumay G. Linking-flowability and granulometry of lactose powders. *Int. J. Pharm.* 2015; 494:312–320.
14. 2.9.36. *Powder flow. U European Pharmacopoeia 9.0*, Bruxelles: Council of Europe, 2016; 362–365.

*Primljeno 27. studenoga 2017.*