

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Mateja Marolt

UTJECAJ STANJA DISPERZNOSTI NA REOLOŠKA SVOJSTVA
PRAŠAKA

ZAVRŠNI RAD

Voditelj završnog rada: Izv. prof. dr. sc. Gordana Matijašić

Članovi ispitne komisije: Izv. prof. dr. sc. Gordana Matijašić
Doc. dr. sc. Krunoslav Žižek
Izv. prof. dr. sc. Juraj Šipušić

Zagreb, rujan 2015.

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

SAŽETAK

Cilj ovog rada bio je odrediti raspodjelu veličina čestica, kut mirovanja, nasipnu gustoću, gustoću nakon potresanja te indekse koji pokazuju svojstva tečenja prašaka i mješavina prašaka. Na temelju dobivenih podataka određene su karakteristike prašaka i karakteristike mješavina tih prašaka.

U eksperimentu je korišteno sedam komponenata iz kojih je pripremljeno sedam različitih mješavina prašaka. Kao osnovna komponenta u svim mješavinama korištena je granulirana saharoza dobivena granuliranjem usitnjene saharoze p.a. uz dodatak veziva polivinilpirolidona (PVP). Mikrokristalinična celuloza (MCC), manitol, laktoza te PanExcea MC200G izvorna i granulirana, korištene su kao punila u mješavinama. U svaku mješavinu, kao sredstvo za klizenje, dodan je magnezijev stearat.

Na temelju raspodjele veličina čestica i svojstva tecivosti prašaka i mješavina prašaka može se zaključiti da veliki udio čestica u području većih vrijednosti dovodi do bolje tecivosti prašaka. Također se pokazalo da širina raspodjele nema značajan utjecaj na svojstva tecivosti mješavina prašaka.

Ključne riječi: raspodjela veličina čestica, kut mirovanja, nasipna gustoća, gustoća nakon potresanja, saharoza, polivinilpirolidon, manitol, laktoza

Effect of powder dispersity on rheological behavior

The purpose of this work was to determine the particle size distribution, angle of repose, bulk density, tapped density and indexes that show the flow properties of powders and powder mixtures. Based on experimental and calculated data, the specific characteristics of powders and mixture were determined.

In the experiments, seven different powder mixtures were prepared combining seven components. Sucrose obtained by granulation of grinded sucrose with polyvinylpyrrolidone (PVP) as a binder was used as a core component in all mixtures. Microcrystalline cellulose (MCC), mannitol, lactose and PanExcea MC200G original and granulated, were used as fillers in the mixtures. Magnesium stearate was added as lubricant.

Based on the particle size distribution and the flow properties of powders and mixtures it can be concluded that a greater proportion of large particles leads to better flow properties of powders. Also, it was shown that the distribution span has no significant effect on the flow properties of powder mixtures.

Keywords: particle size distribution, angle of repose, bulk density, tapped density, sucrose, polyvinylpyrrolidone, mannitol, lactose

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. TEORIJSKI DIO	2
2.1. Prašci i njihova svojstva	2
2.2. Pomoćne tvari farmaceutske industrije	4
2.3. Raspodjela veličina čestica	7
2.4. Karakteristike materijala i svojstvo tečenja	9
3. EKSPERIMENTALNI DIO	12
3.1. Materijali	12
3.1.1. Saharoza	12
3.1.2. Polivinilpirolidon (PVP)	13
3.1.3. Mikrokristalična celuloza (MCC)	13
3.1.4. Manitol	13
3.1.5. Laktoza	13
3.1.6. PanExcea MC200G	13
3.1.7. Magnezijev stearat	14
3.1.8. Omeprazol	14
3.2. Metode karakterizacije prašaka	20
3.2.1. Određivanje raspodjele veličine čestica	20
3.2.2. Određivanje kuta mirovanja (nasipni kut)	21
3.2.3. Određivanje nasipne gustoće i gustoće nakon potresanja	22
4. REZULTATI I RASPRAVA	23
5. ZAKLJUČAK	29
6. SIMBOLI	30
7. LITERATURA	31

1. UVOD

Prašci svoju primjenu pronalaze u prehrambenoj, kozmetičkoj, farmaceutskoj i mnogim drugim industrijama. Zbog njihove široke primjene od iznimne je važnosti poznavanje reoloških svojstava što omogućuje optimalan izbor procesa u proizvodnji proizvoda, stabilnost, gustoću pakiranja, primjereno skladištenje te kvalitetu proizvoda.

U farmaceutskoj industriji, više od 80% proizvoda i sastojaka potrebnih za njihovu proizvodnju su u obliku prašaka. Malobrojni su prašci samo s jednom vrstom čestica, većinom se koriste mješavine prašaka različitih veličina čestica i različitih gustoća.

Prašci se mogu tretirati kao materijali s promjenjivom gustoćom. Kod analize praha potrebno je poznavati nasipnu gustoću i gustoću nakon potresanja. Na temelju ovih podataka određuju se svojstva tečnosti praška. Najčešće se izračunava indeks kompresibilnosti i Hausnerov omjer.

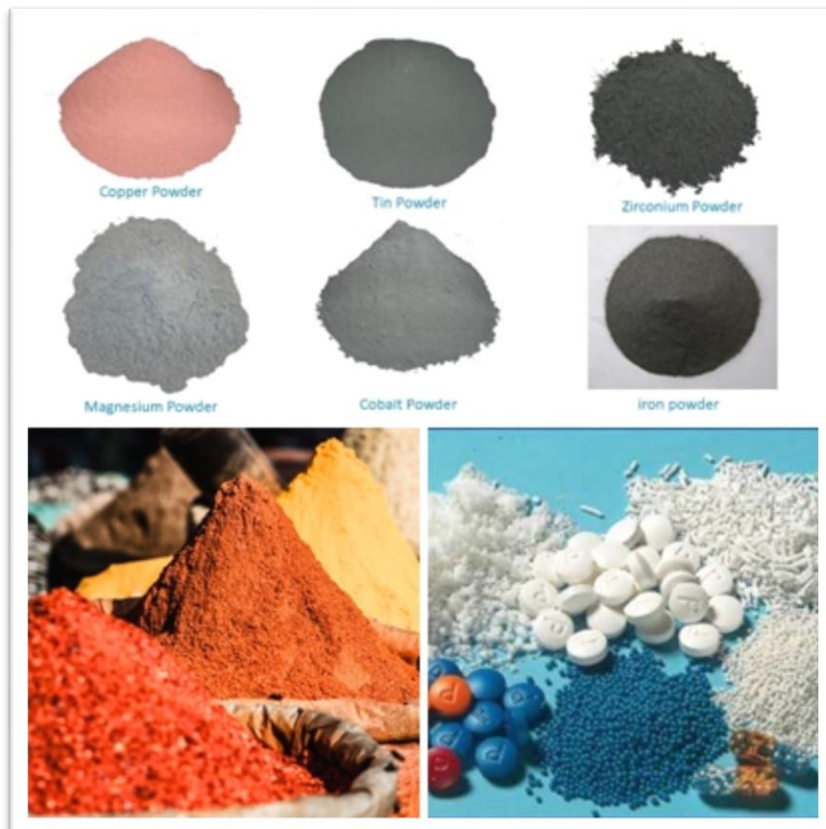
Cilj ovog rada bio je odrediti raspodjelu veličina čestica, kut mirovanja, nasipnu gustoću, gustoću nakon potresanja, te indekse koji pokazuju svojstva tečenja prašaka i mješavina prašaka. Na temelju dobivenih i izračunatih podataka određene su karakteristike prašaka i karakteristike mješavina tih prašaka.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. Prašci i njihova svojstva

U farmaceutskoj industriji, većina proizvoda i sastojci potrebni za njihovu proizvodnju su u obliku praška. Više od 80% farmaceutskih proizvoda se prodaje u krutom dozirnom obliku kao tablete ili kapsule. Tablete i kapsule se proizvode suhim miješanjem prašaka ili kombinacijom prašaka u procesu mokrog granuliranja, nakon čega slijedi sušenje. Potrebno je poznavati svojstva prašaka u proizvodnom ciklusu, ali i pri vrednovanju gotovog proizvoda. ¹

Prašci su dvofazni disperzni sustavi koji se sastoje od disperzne faze, koju čine čvrste čestice, i disperznog sredstva, koji se sastoji od plina (zrak). Teško ih je karakterizirati jer posjeduju neka od svojstava sva tri agregatna stanja. Prašci nisu ni krutine ni tekućine u pravom smislu iako s njima imaju puno sličnosti. Sastoje se od puno usitnjenih krutih čestica i imaju specifičan protok i čvrstoću. Postojanje velikog broja graničnih površina povećava kemijsku reaktivnost prašaka u odnosu na krutinu. Prašci u određenoj mjeri mogu teći kao fluidi (opći pojam za tekućine i plinove). ^{2,3}



Slika 1. Primjeri prašaka metala, začina i prašaka u farmaceutskoj industriji

Prašci se sastoje tri vrste čestica: primarni prahovi, agregati i aglomerati. Primarni prahovi su kristalne ili organske strukture međusobno povezane molekulskim vezama. Agregati su primarne čestice čvrsto povezane na dodirnim mjestima atomskim ili molekulskim vezama. Da bi se razdvojila veza između agregata potrebna je jaka sila. Aglomerate čine primarne čestice koje su međusobno povezane Van der Waalsovima privlačnim silama. ²

Najvažnije svojstvo praška je veličina čestica. Ona utječe na oblikovanje, stabilnost, tecivost, rukovanje, viskoznost, gustoću pakiranja i poroznost praška. Prašci vrlo često sadrže čestice koje nisu sferičnog oblika, a čija se veličina definira ekvivalentnim promjerima. Veličina čestice definira se kao promjer kugle koja ima ista svojstva kao sama čestica (volumen, x_v , površina, x_s , brzina sedimentiranja ili Stokesov promjer, x_{St} , otvor očice sita). Postupci određivanja raspodjele veličina čestica svrstavaju se u direktne i indirektne metode. Najčešće korištene metode mjerenja raspodjele veličine čestica su prosijavanje, analiza slike, sedimentacijske metode i pretraživanje u struji fluida. ⁴

Poroznost praška ovisi o veličini čestica i raspodjeli veličine čestica, a daje udio pora i prostora između čestica praška (jedn. 1).

$$\varepsilon = 100 \cdot \left(1 - \frac{\rho'}{\rho}\right) \quad (1)$$

Poroznost može poprimiti vrijednosti od 0 do 1. Kada poroznost ima vrijednost 0 govorimo o neporoznom disperznom sustavu, a kada ima svoju maksimalnu vrijednost, 1, disperzni sustav čini samo kontinuirana faza. Što je veći stupanj disperznosti, čestice će se bolje pakirati, što će imati za posljedicu manju poroznost sustava. ⁴

2.2. Pomoćne tvari farmaceutske industrije

"Lijek jest svaka tvar ili mješavina tvari namijenjena liječenju ili sprječavanju bolesti kod ljudi te svaka tvar ili mješavina tvari koja se može primijeniti na ljudima u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem ili postavljanja medicinske dijagnoze." (NN 76/16,90/14) ⁵

Lijek se sastoji od ljekovite tvari ili aktivne komponente i od pomoćnih tvari. Ljekovita tvar je nositelj terapijskog djelovanja, a pomoćne tvari su nositelji fizičkih svojstava lijeka. Da bi lijek bio pravi lijek koji se može primjenjivati u zdravstvene svrhe, on mora biti stabilan, siguran, imati dokazano djelovanje te mora biti jednostavan za primjenu. ⁶

Pomoćne tvari služe za oblikovanje lijekova, pospješuju djelovanje ljekovite tvari (aktivne komponente), za zaštitu ili kao nosači aktivne komponente, omogućuju kemijsku i mikrobiološku stabilnost, garantiraju sigurnost i učinkovitost tijekom uporabe. U pravilu su neutralna sredstva koja se koriste u proizvodnji lijeka i daju konačan oblik različitim vrstama farmaceutskih oblika lijekova. Najčešće se primjenjuju polimeri ili smjese ugljikovodika. Prilikom razvoja novog lijeka puno pažnje se posvećuje karakterizaciji i analizi pomoćnih tvari. One moraju biti standardizirane prema farmakopeji ili nekim drugim normativima. Prema zakonskoj regulativi dijelimo ih na etablirane pomoćne tvari koje se upotrebljavaju u dozvoljenim lijekovima i količinama te nove pomoćne tvari za koje na postoje standardi kvalitete. Na odabir pomoćnih tvari utječu zahtjevi konačnog proizvoda i zakonska regulativa koja se razlikuje ovisno o području primjene, kozmetika, prehrambeni ili farmaceutski proizvodi. ^{7,8}

Pomoćne tvari čine veći dio ukupne mase tablete i trebaju zadovoljavati različite uvjete, pri čemu trebaju biti: ^{8,11}

- terapijski indiferentne u primijenjenim koncentracijama,
- fiziološki podnošljive – ne smiju izazivati nadražaje i alergijske reakcije,
- mikrobiološki ispravne,
- kompatibilne s ljekovitom tvari i drugim pomoćnim tvarima, kao i s materijalom za konfekcioniranje,
- stabilne – ne smiju utjecati na promjenu svojstava gotovog proizvoda,
- standardizirane.

Pomoćne tvari koje omogućuju postizanje procesnih karakteristika i kompresibilnih svojstava nazivaju se osnovne pomoćne tvari, a to su: ^{8,9,10,11}

- Sredstva za dopunjavanje (punila, razrjeđivači, konstituenti)

To su indiferentni prašci koji se dodaju tableti za postizanje određene mase. Primjenjuju se za povećanje volumena te za formulaciju i pripremu tablete željene veličine kada je količina aktivne komponente u tableti vrlo mala. Oni omogućuju izradu tableta praktične veličine za komprimiranje i primjenu. Najčešće korištena punila su organski spojevi (laktoza, škrob, mikrokristalična celuloza, saharoza, šećerni alkoholi), a od anorganskih spojeva primjenjuju se kalcijev fosfat, dikalcijev hidrogenfosfat, natrijev klorid. Punila se odabiru na osnovi različitih faktora, kao što su kompatibilnost s ostalim sastojcima lijeka, svrha primjene, iskustvo proizvođača u pripravi drugih tableta te prihvatljiva cijena.

- Sredstva za vezivanje (vezivna sredstva)

Vezivna sredstva pomažu pri oblikovanju tableta. Ona omogućuju bolje povezivanje praškastog materijala ljevkovite tvari i ostalih pomoćnih tvari u granule. Ona povećavaju mogućnost kohezije čestica i poboljšavaju osobine protjecanja i kompresibilnosti.

Izbor veziva ovisi o potrebnoj snazi vezivanja i kompatibilnosti s ostalim sastojcima, posebno ljevkovitom tvari. Veziva se mogu koristiti ili u suhom ili u vlažnom obliku. Suha veziva se koriste za izravnu kompresiju praškastog materijala. Sredstva za vezivanje koja se koriste za mokro granuliranje su hidrofilni spojevi topljivi u vodi. Njihovim otapanjem dobiva se vlažna masa koja se zatim granulira s praškastim materijalom. Veziva su najčešće makromolekulske tvari prirodnog, polusintetskog ili sintetskog podrijetla npr. škrob, saharoza, glukoza, želatina, agar, metilceluloza.

- Sredstva za klizenje (lubrikansi, maziva)

Sredstva za klizenje smanjuju trenje između granulata i dodirnih dijelova tabletnog stroja te sprječavaju adheziju tableta na površinu kalupa. Također, poboljšavaju protok granulata tijekom procesa tabletiranja kako bi doziranje bilo ujednačeno.

Obično se dodaju prije komprimiranja jer ih mora biti na površini granulata te između granula i dijelova tabletirke. Ukoliko se ne upotrijebi lubrikant dolazi do naprezanja stroja koji nastoji izbaciti tablete iz matrice i pojave ogrebotina na rubovima izbačenih tableta. Lubrikanti mogu biti hidrofobni, kao što je magnezijev stearat, ili hidrofilni, kao što je borna kiselina. Druga često primjenjivana sredstva za klizenje su talk, mineralna ulja, stearinska kiselina, natrijev klorid i natrijev acetat.

- Sredstva za raspadanje (dezintegratori)

Sredstva za raspadanje ili dezintegratori dodaju se u tablete da bi se olakšalo njeno lomljenje i razgradnja pri kontaktu s vodom, nakon čega dolazi do oslobođenja aktivne tvari u organizam. Pri kontaktu s vodom ona djeluju nasuprot učinku vezivanja sredstva i fizičkim silama nastalim pri komprimiranju. Najčešće se primjenjuje škrob, agar i alginati.

- Korigensi boje, okusa i mirisa

Korigensi se dodaju u pripravak tablete za postizanje željene boje ili okusa tablete ili za ublažavanje i potpuno maskiranje neželjenog okusa i mirisa. Ovu skupinu pomoćnih tvari čine boje, sladila i arome. Boje se dodaju iz estetskih razloga, zbog lakšeg nadzora tijekom proizvodnje i pomoći pri razlikovanju tableta. Primjenjuju se prirodne i sintetske, u vodi topljive i netopljive boje, pigmenti i boje-lakovi. Najčešće se koriste iste boje kao i u prehrambenoj industriji, a to su karotin, laktoflavin (žuto), betain (crveno), karamel, hlorofil. Sladila koja se primjenjuju u tabletama su najčešće sintetske tvari koje imaju veći stupanj slatkoće od saharoze. Sladila nemaju hranjivu vrijednost. Najčešće se koriste saharin, fruktoza, manitol i sorbitol. Arome se dodaju da bi se prikrio ili ublažio neugodan okus pripravka. Koriste se eterična ulja.

- Adsorbensi ²

Adsorbensi su pomoćne tvari koje mogu prihvatiti određenu količinu tekućine, najčešće vode. Oni služe za vezivanje tekućih ljekovitih tvari koje ulaze u sastav ljekovitih pripravaka. Najčešće se primjenjuje škrob, silicijev dioksid, magnezij-karbonat, magnezij oksid itd.

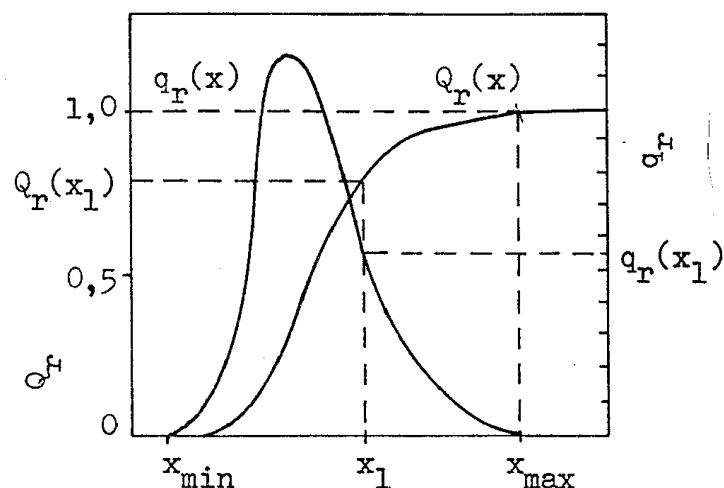
- Ovlaživači (hidrofilizatori) ²

Dodaju se u sastav tableta kako bi se spriječilo nastajanje takozvanih kapica tableta. Primjenjuju se u previše suhim smjesama za tabletiranje. Ovlaživači imaju higroskopne osobine i povisuju sposobnost močenja tableta, a time i prodiranja vode u pore tablete. Najčešće se primjenjuje silicijev dioksid.

2.3. Raspodjela veličina čestica

U industriji postoji velika potreba za određivanje veličine i raspodjele veličina čestica materijala u proizvodu što proizlazi iz činjenice da svojstva dispreznih sustava ovise o veličini čestica i njihovoj raspodjeli. Za definiranje količinske raspodjele veličina potrebno je poznavanje kvantitativne raspodjele veličina čestica koje imaju jednake fizičke karakteristike. U realnim procesima, čestice su najčešće nepravilnog oblika pa se karakteriziraju ekvivalentnim promjerima kugle, ekvivalentnim promjerima kruga ili statističkim promjerima (Martinov i Feretov). Raspodjela veličina čestica prikazuje se funkcijom gustoće raspodjele, $q_r(x)$ ili kumulativnom funkcijom raspodjele, $Q_r(x)$. Indeks r definira vrstu raspodjele. Raspodjela veličina čestica može biti brojčana ($r = 0$), može biti izražena udjelom duljine ($r = 1$) ili površine ($r = 2$) čestica, te masena ili volumna ($r = 3$). Prilikom obrade rezultata potrebno je poznavanje metode kojom je dobivena raspodjela veličina čestica i tipa raspodjele.¹²

Kumulativna funkcija raspodjela, $Q_r(x)$, predstavlja kumulativni udio čestica manjih od veličine x . Funkcija gustoće raspodjele, $q_r(x)$, predstavlja udio čestica u intervalu od x do $x+dx$. Navedene funkcije raspodjele međusobno su povezane i prevode se jedna u drugu diferenciranjem ili integriranjem [$dQ_r(x)/dx = q_r(x)$].⁴



Slika 2. Funkcija gustoće raspodjele, $q_r(x)$ i kumulativna funkcija raspodjele, $Q_r(x)$

Raspodjela veličina čestica opisuje se analitičkim funkcijama raspodjele. Postoji veliki broj analitičkih metoda za aproksimiranje rezultata mjerenja raspodjele veličina čestica. Najčešće se primjenjuju dvoparametarske funkcije raspodjele kao što su logaritam-normalna (LN) i Rosin-Rammler-Sperling-Bennetova (RRSB).

Izraz za logaritam-normalnu funkciju (LN) je:

$$Q_r(x) = \frac{1}{\sigma_{lg}\sqrt{2\pi}} \int_0^x \frac{\log e}{x} \exp \left[-\frac{(\log x - \log x_{50/r})^2}{2\sigma_{lg}^2} \right] dx \quad (2)$$

LN raspodjela definirana je parametrom položaja, x_{50} , te parametrom raspršenosti, σ_{lg} . x_{50} je medijan raspodjele, a σ_{lg} je standardna devijacija logaritma varijable x .

Rosin-Rammler-Sperling-Bennetova funkcija (RRSB) glasi:

$$Q_3(x) = 1 - \exp \left[-\left(\frac{x}{x_{63}}\right)^n \right] \quad (3)$$

Kao i LN funkcija, i RRSB funkcija je dvoparameterska. x_{63} je parametar položaja, a n je parametar raspršenosti. Osim analitičkim funkcijama raspodjele, raspodjela veličina čestica opisuje se i statističkim veličinama. Statističke veličine su najučestalija veličina (*mode*), medijan (*median*), srednji promjeri (*mean*) i specifična površina. Najučestalija veličina, $x_{h,r}$, predstavlja veličinu koja se najviše puta pojavljuje u uzorku, a odgovara maksimumu na krivulji funkcije gustoće raspodjele. Medijan, $x_{50,r}$, predstavlja veličinu koja razdvaja populaciju čestica na dva jednaka dijela. Srednji promjeri definiraju se ovisno o načinu određivanja i izražavanja raspodjele. Mogu biti broječni, površinski (Sauterov) ili volumni (De Broukeroev). Specifična površina, S_m , je granulometrijska veličina koja se može izračunati iz podataka raspodjele veličina čestica:

$$S_m = \frac{6}{\Psi_{wa} \cdot \rho} \int_{x_{min}}^{x_{max}} \frac{q_3(x)}{x} dx \quad (4)$$

Na vladanje grubodisperznog sustava, osim veličine i raspodjele veličina čestica, utječe oblik čestica. Oblik čestica može se verbalno opisati, ili definirati pomoću faktora oblika i matematičkih funkcija. Faktori oblika definiraju se kao odnosi mjerljivih svojstava čestica npr. ekvivalentni promjeri.¹² Za određivanje specifične površine koristi se Wadellov faktor sferičnosti (jedn. 3). Ψ_{wa} je bezdimenzijska veličina, a izražava se odnosom ekvivalentnog volumnog, x_v , i površinskog promjera, x_s :

$$\Psi_{wa} = \left(\frac{x_v}{x_s}\right)^2 \quad (5)$$

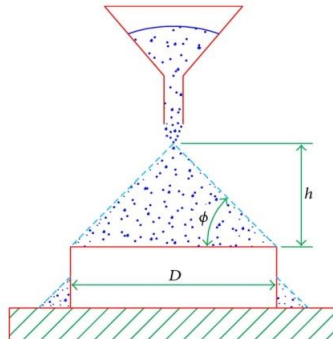
2.4. Karakteristike materijala i svojstvo tečenja

Karakterizacija praškastih materijala od iznimne je važnosti u industriji. Ona omogućuje odabir optimalnog materijala, predviđa ponašanje materijala u procesu i služi za provjeru kakvoće gotovog proizvoda. Prilikom karakterizacije materijala određuje se kut mirovanja, nasipna gustoća i gustoća nakon potresanja te indeksi koji pokazuju svojstva tečenja.

- Kut mirovanja (*angle of repose*)^{13,14}

Prašci pokazuju reološka svojstva pri istjecanju kroz otvore i kanale. Na protok prašaka utječe trenje između čestica. Tečenje prašaka izražava se sipkošću materijala kojeg karakterizira kut mirovanja. Kut mirovanja ispituje se tako da se određena masa praškastog materijala ispusti iz lijevka (slika 3.). Praškasti materijal se nakon prolaska kroz lijevak, sakuplja na podlozi na kojoj tvori stožac. Izmjeri se visina (h) i polovina promjera baze (D) praškastog stošca te se kut mirovanja izračuna prema jednadžbi:

$$\tan \theta = \frac{h}{0,5D} \quad (6)$$



Slika 3. Ispitivanje kuta mirovanja

Kut mirovanja nema jedinstvenu vrijednost, pogotovo za kohezivne praškaste materijale. U tablici 1. dana su svojstva tečnosti praška na temelju kuta mirovanja. Veći kut mirovanja ukazuje na veće trenje između čestica praška. Također, veće i strmije kutove tvore prašci sa česticama manjih veličina. Trenje između sferičnih čestica je najmanje, a samim time i kut mirovanja je manji. Kako oblik čestica odstupa od okruglog, tako trenje između čestica raste.

Tablica 1. Svojstva tecivosti prašaka na temelju kuta mirovanja

TECIVOST PRAŠAKA	KUT MIROVANJA, °
IZVRSNA	25 – 30
DOBRA	31 – 35
PROLAZNA	36 – 40
POGODNA (pomoć nije potrebna)	41 – 45
SLABA (mora se miješati, vibrirati)	46 – 55
JAKO SLABA	56 – 65
IZUZETNO SLABA	> 66

- Nasipna gustoća, gustoća nakon potresanja (*bulk density, tapped density*)¹⁵

Gustoća je fizikalna veličina koja se određuje kao omjer mase i volumena neke tvari, ρ . Za karakterizaciju praškastih materijala koristi se nasipna ili prividna gustoća, ρ' . Nasipna gustoća određuje se kao omjer mase praška nasutog u menzuru i volumena koji zauzima taj prašak:

$$\rho' = \frac{\text{masa}}{\text{nasipni volumen}} [\text{kg m}^{-3}] \quad (7)$$

Nasipni volumen, osim volumena čvrstih čestica praška, uključuje i volumen pora i volumen prostora između čestica. Na nasipnu gustoću utječe gustoća krutine, oblik i veličina čestica, površinska svojstva i metoda mjerenja. Nasipna gustoća ima veliki značaj prilikom miješanja, transporta, pakiranja ili skladištenja praškastog materijala.

Gustoću praška vrlo je teško mjeriti s dobrom ponovljivosti. Prilikom stajanja praška u menzuri ili zbog potresanja menzure dolazi do promjene gustoće. Vrijednost gustoće nakon potresanja veća je od vrijednosti nasipne gustoće za dani prašak. Do promjene gustoće dolazi jer dolazi do promjena ukupnog volumena praška. Volumen praška će se smanjiti jer prilikom potresanja dolazi do gušćeg pakiranja čestica praška.

- Indeks kompresibilnosti i Hausnerov omjer¹⁵

U posljednjih nekoliko godina indeks kompresibilnosti i Hausnerov omjer postali su jednostavne i brze metode za predviđanje tecivosti praška. To su bezdimenzijske veličine pomoću kojih se određuje kompresibilnost praška. Indeks kompresibilnosti je predložen kao

neizravna mjera nasipne gustoće, veličine i oblika čestica, površine, sadržaja vlage i kohezivnosti materijala. Iako postoje neke varijacije u načinu određivanja indeksa kompresibilnosti i Hausnerovog omjera, osnovni postupak je određivanje volumena nasipne gustoće (V_0) i volumena gustoće nakon potresanja (V_f).

$$\text{Indeks kompresibilnosti} = 100 \cdot \left(\frac{V_0 - V_f}{V_0} \right) \quad (8)$$

$$\text{Hausnerov omjer} = \frac{V_0}{V_f} \quad (9)$$

Svojstva tecivosti prašaka, izražena indeksom kompresibilnosti i Hausnerovim omjerom prikazana su u tablici 2.

Tablica 2. Vrijednosti indeksa kompresibilnosti i Hausnerovog omjera

TECIVOST PRAŠKA	INDEKS KOMPRESIBILNOSTI (%)	HAUSNEROV OMJER
IZVRSNA	≤ 10	1,00 – 1,11
DOBRA	11 – 15	1,12 – 1,18
POGODNA	16 – 20	1,19 – 1,25
PROLAZNA	21 – 25	1,26 – 1,34
SLABA	26 – 31	1,35 – 1,45
JAKO SLABA	32 – 37	1,46 – 1,59
IZUZETNO SLABA	> 38	$> 1,60$

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Materijali

Tablica 3. Popis komponenata i njihova uloga

Prašasti materijal	Primjena
Saharoza	Osnovna komponenta
Polivinilpirolidon (PVP)	Vezivno sredstvo
Mikrokristalična celuloza (MCC)	Punilo
Manitol	Punilo
Laktoza	Punilo
PanExcea	Punilo
Magnezijev stearat	Sredstvo za klizenje
Omeprezol	Djelatna tvar

Tablica 4. Popis mješavina prašaka, te maseni udjeli (%) pojedinačnih komponenti u mješavinama

	Maseni udjeli pojedinačnih komponenti u mješavinama, %						
	M1	M2	M3	M4	M5	GAPI	MAPI
Saharoza gran.	77	77	77	77	77	67,35	/
PanExcea	20	/	/	/	/	/	/
Manitol	/	20	/	/	/	/	/
MCC	/	/	20	/	/	/	/
Laktoza	/	/	/	20	/	/	/
PanExcea gran.	/	/	/	/	20	17,5	/
Magnezijev sterat	3	3	3	3	3	2,65	2,65
Saharoza + PanExcea + Omeprazol gran.	/	/	/	/	/	/	97,35
Omeprazol	/	/	/	/	/	12,5	/

3.1.1. Saharoza

Saharoza je disaharid koji se sastoji od α -D-glukopiranoza i β -D-fruktofuranoza povezanih glikozidnom vezom preko ugljikovih atoma. To je slatka, bijela kristalična tvar koja se dobiva iz šećerne trske i šećerne repe. Zbog svoje slatkoće, glavna primjena joj je kao zaslađivač u prehrambenoj industriji, no koristi se i u farmaceutskoj industriji za maskiranje gorkog okusa ljekovitih pripravaka.¹⁶ U eksperimentu je kao osnovna komponenta korištena granulirana

saharoza dobivena granuliranjem saharoze p.a. proizvođača Lach-Ner d.o.o. Raspodjela veličina čestica izvorne i granulirane saharoze prikazana je na slikama 4. i 5.

3.1.2. Polivinilpirolidon (PVP)

Polivinilpirolidon (PVP) je multifunkcionalna pomoćna tvar koja se koristi u pripremi krutih ljekovitih oblika. PVP se dobiva polimerizacijom vinilpirolidona. Primjenjuje se kao vezivno sredstvo u tabletama, sredstvo za reduciranje toksičnosti, sredstvo za raspadanje i pojačivač otapanja.¹⁷ Polivinilpirolidon (PVP) proizvođača Molekula korišten je kao vezivo u procesu granuliranja. Raspodjela veličina čestica izvornog PVP-a prikazana je na slici 6.

3.1.3. Mikrokristalična celuloza (MCC)

Mikrokristalična celuloza (MCC) je polisaharid koji se sastoji od molekula glukoze povezanih glikozidnom vezom. Dobiva se iz pulpe drveta, a primjenjuje se kao punilo, emulgator te tvar koja sprječava zgrudnjavanje.¹⁶ Mikrokristalična celuloza (MCC) dobivena je iz tvrtke Pliva d.o.o, Farmaceutska tehnologija, Zagreb. Raspodjela veličina čestica prikazana je na slici 7.

3.1.4. Manitol

Manitol je prirodno sredstvo za zaslađivanje, sredstvo protiv zgrudnjavanja, te punilo u pripravcima. Svoju primjenu nalazi u prehrambenoj i farmaceutskoj industriji. Gotovo je duplo manje slatkoće od saharoze i ne povisuje razinu glukoze u krvi. Manitol je dobiven iz tvrtke Pliva d.o.o., Farmaceutska tehnologija, Zagreb. Raspodjela veličina čestica prikazana je na slici 8.

3.1.5. Laktoza

Laktoza ili mliječni šećer je disaharid koji se sastoji od glukoze i galaktoze povezane glikozidnom vezom. Topiva je u vodi i stabilna pri visokim temperaturama. Primjenjuje se kao punilo.¹⁶ Laktoza je proizvod tvrtke Lach-Ner d.o.o., a na slici 9. prikazana je raspodjela veličina čestica laktoze.

3.1.6. PanExcea MC200G

PanExcea MC200G proizvod je tvrtke Avantor Performance Materials. Poznata je kao komercijalno direktno kompresibilno punilo, a sadrži 75% polihidridnog šećernog alkohola i 25 % silikatne soli vlasništva tvrtke Avantor Performance Materials.¹⁹ PanExcea MC200G je

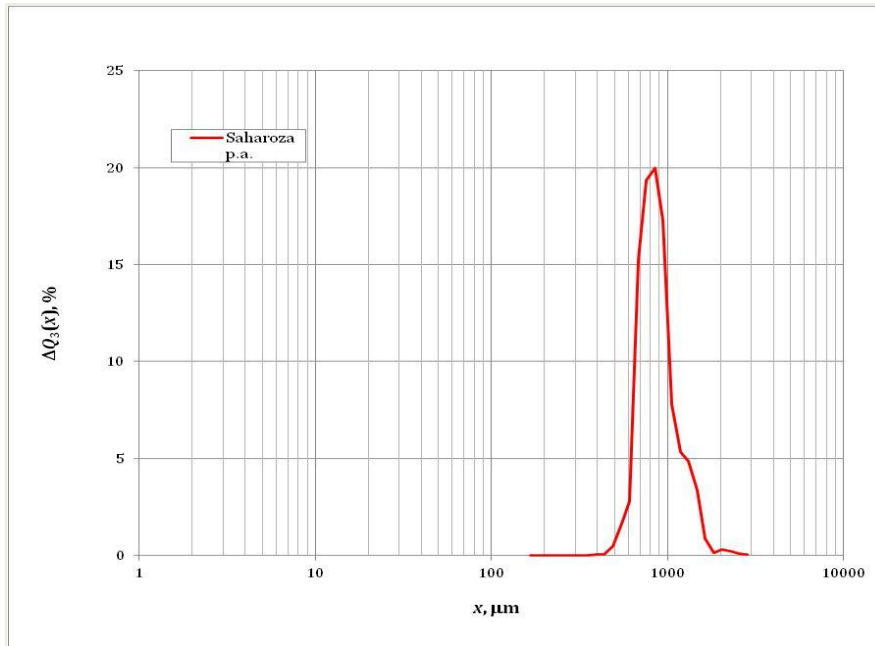
korištena u svom izvornom i u granuliranim obliku. Na slikama 10. i 11. je prikazana raspodjela veličina čestica izvorne i granulirane PanExcea MC200G.

3.1.7. Magnezijev stearat

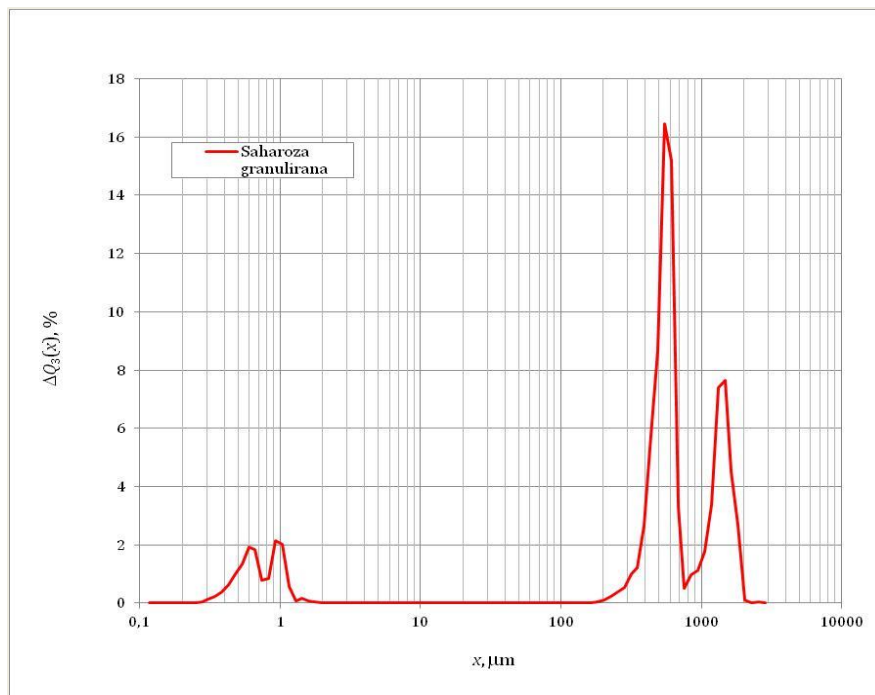
Magnezij stearat se koristi u kozmetici, hrani i farmaceutskim formulacijama. Primarno se koristi u farmaceutskoj industriji kao sredstvo za klizenje (lubrikans) u formulacijama tableta i kapsula i to u masenim udjelima između 0,25 % i 5 %. ²⁰ Magnezijev stearat proizvod je proizvođača ABCR GmbH & CO. KG . Raspodjela veličina čestica prikazana je na slici 12.

3.1.8. Omeprazol

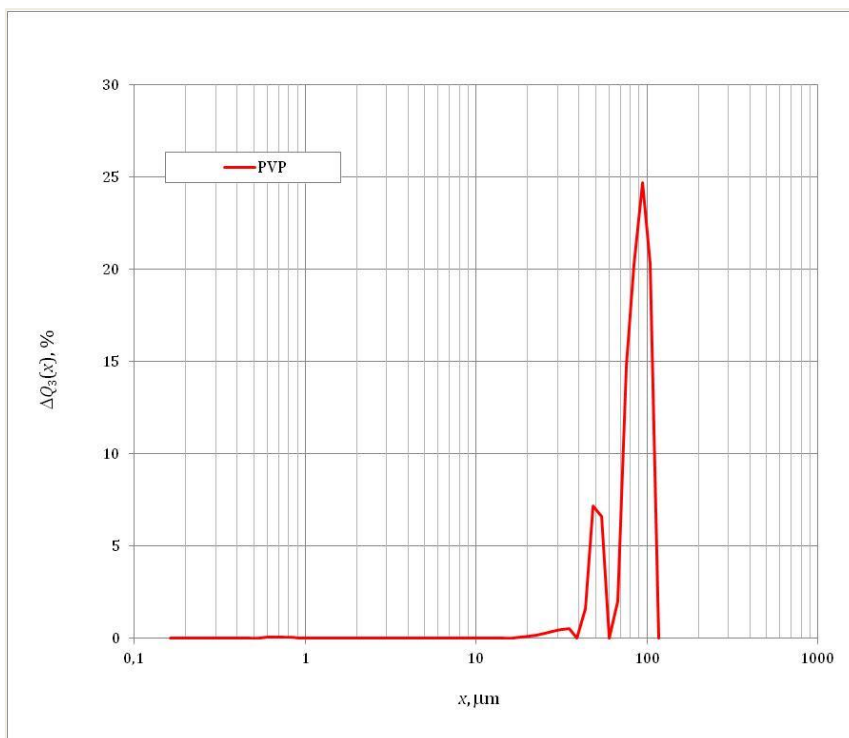
Omeprazol je prvi predstavnik inhibitora protonske pumpe, naprednih lijekova za liječenje peptičkih bolesti. Omeprazol je prolijek, što znači da se u organizmu metabolizira i prelazi u aktivnu formu. Naime, u kiselom mediju pretvara se u ciklični sulfonamid koji reagira s protonskom pumpom, enzimom H⁺-K⁺-ATP -aze koji je završni čimbenik u procesu izlučivanja želučane kiseline i ireverzibilno se veže preko disulfidnog mosta te je trajno inhibira. Na taj način dugotrajno i gotovo potpuno sprječava izlučivanje kiseline. Omeprazol je skoro bijeli do bijeli prašak, a proizvodi se u obliku recemične smjese. Omeprazol je dobiven iz tvrtke TAPI, Pliva Hrvatska d.o.o. Raspodjela veličina čestica prikazan je na slici 13.



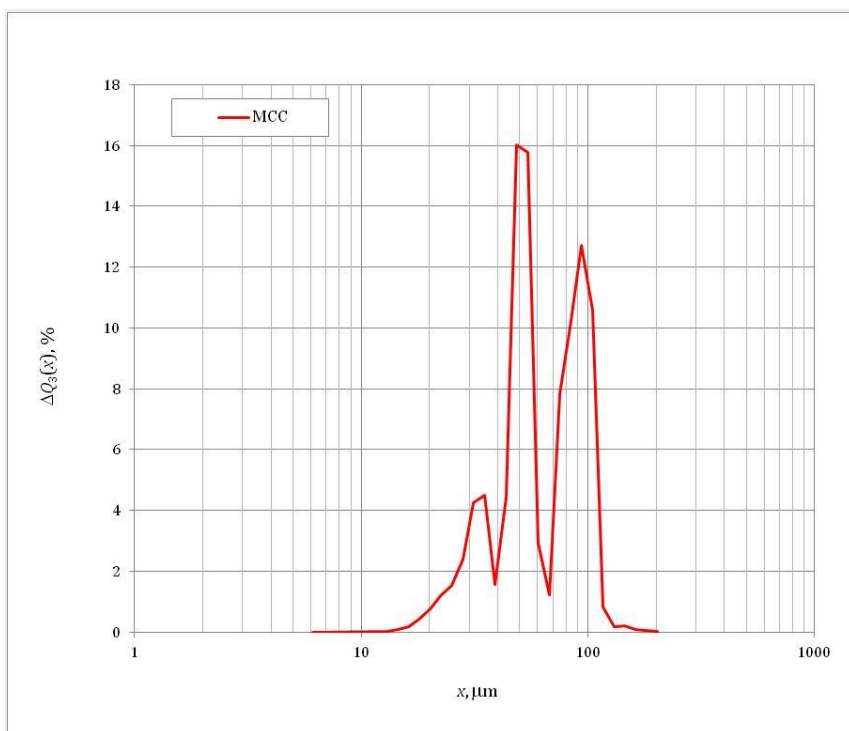
Slika 4. Raspodjela veličina čestica saharoze p.a. (izvorna saharoza)



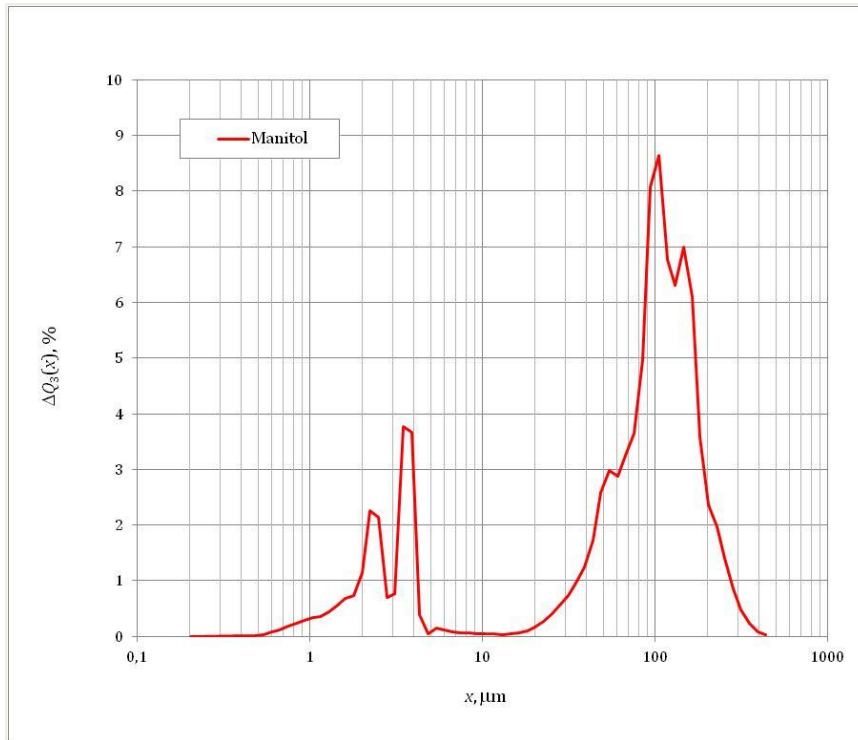
Slika 5. Raspodjela veličina čestica granulirane saharoze



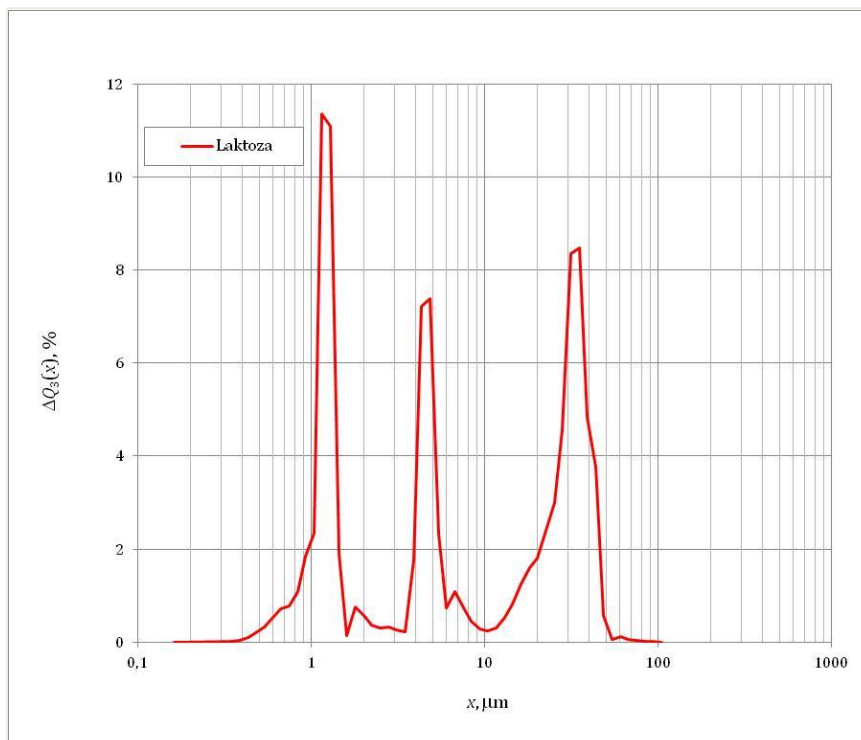
Slika 6. Raspodjela veličina čestica polivinilpirolidona (PVP)



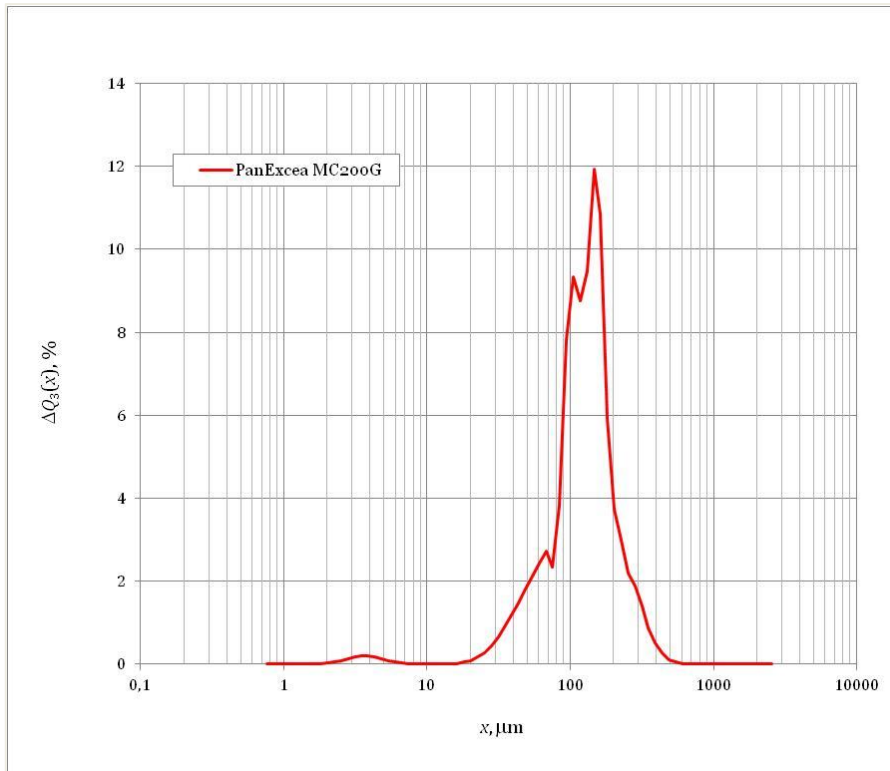
Slika 7. Raspodjela veličina čestica mikrokristalične celuloze (MCC)



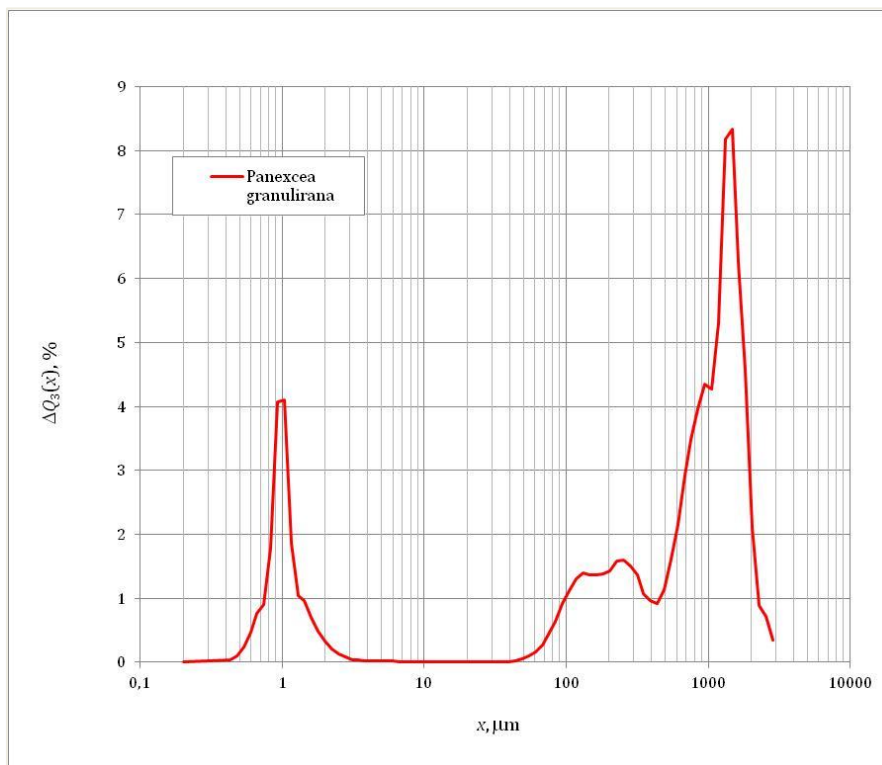
Slika 8. Raspodjela veličina čestica manitola



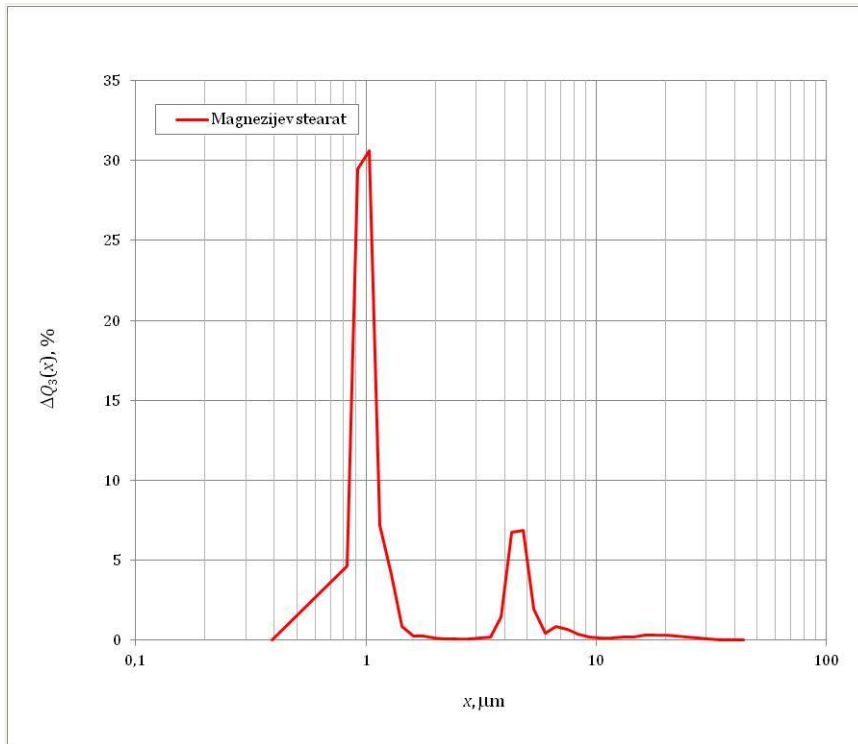
Slika 9. Raspodjela veličina čestica laktoze



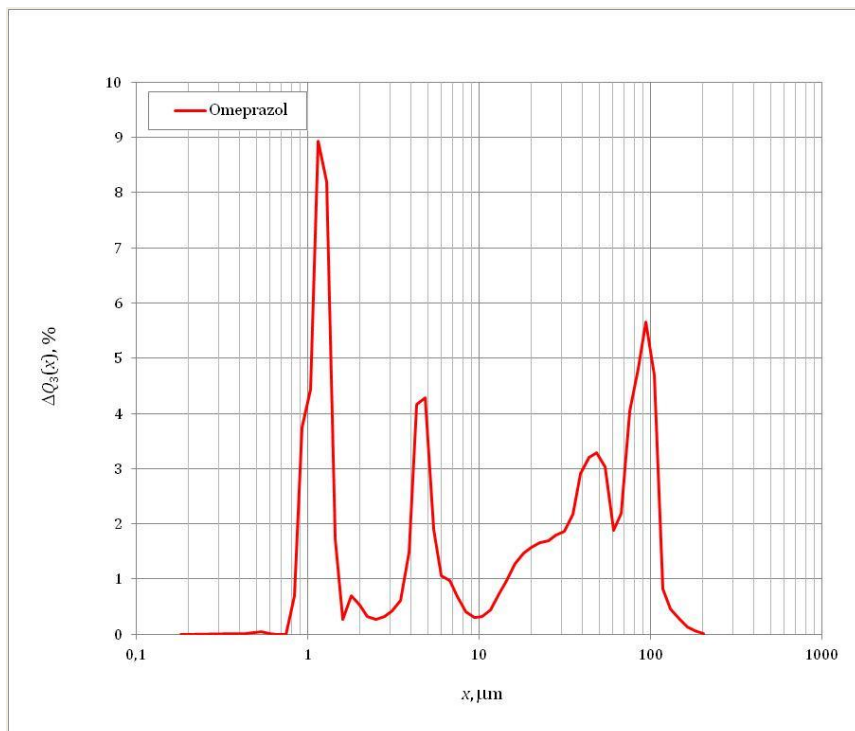
Slika 10. Raspodjela veličina čestica izvorne PanExcea MC200G



Slika 11. Raspodjela veličina čestica granulirane PanExcea MC200G



Slika 12. Raspodjela veličina čestica magnezijevog stearata

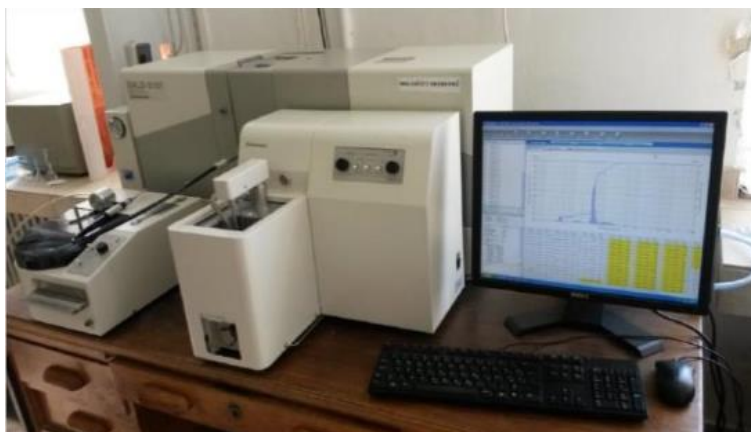


Slika 13. Raspodjela veličina čestica omeprazola

3.2. Metode karakterizacije prašaka

3.2.1. Određivanje raspodjele veličine čestica

Za određivanje raspodjele veličine čestica korištena je metoda laserske difrakcije. Ova metoda se zasniva na činjenici da čestice prilikom prolaska kroz lasersku zraku raspršuju svjetlost pod određenim kutom i određenim intenzitetom koje izravno ovise o veličini čestica. Čestice velikih dimenzija raspršuju svjetlost pod malim kutovima, no s većim intenzitetom. Također, čestice malih dimenzija raspršuju svjetlost pod većim kutovima s manjim intenzitetom. Uređaji za određivanje veličine čestica sastoje se od lasera kao izvora svjetlosti točno definirane valne duljine, detektora koji mjere intenzitet raspršene svjetlosti te jedinice koja je odgovorna za raspršenje i ravnomjernu raspodjelu čestica u mjernoj ćeliji. Rezultat analize je volumna raspodjela veličina čestica.⁴



Slika 14. SALD-3101 (Shimadzu, Japan)

Na slici 14. prikazan je uređaj korišten za određivanje raspodjele veličine čestica metodom laserske difrakcije SALD- 3101 (Shimadzu, Japan). Mjerno područje uređaja je od 0,2 do 3000 μm . Mjerenja su provedena tri puta za svaki pojedini prašak. Raspodjela veličina čestica prikazana je kao srednja vrijednost tri mjerenja. Raspodjele veličina čestica mješavina izračunate su na temelju raspodjele veličina čestica osnovnih komponenata i njihovih udjela u pojedinim mješavinama.

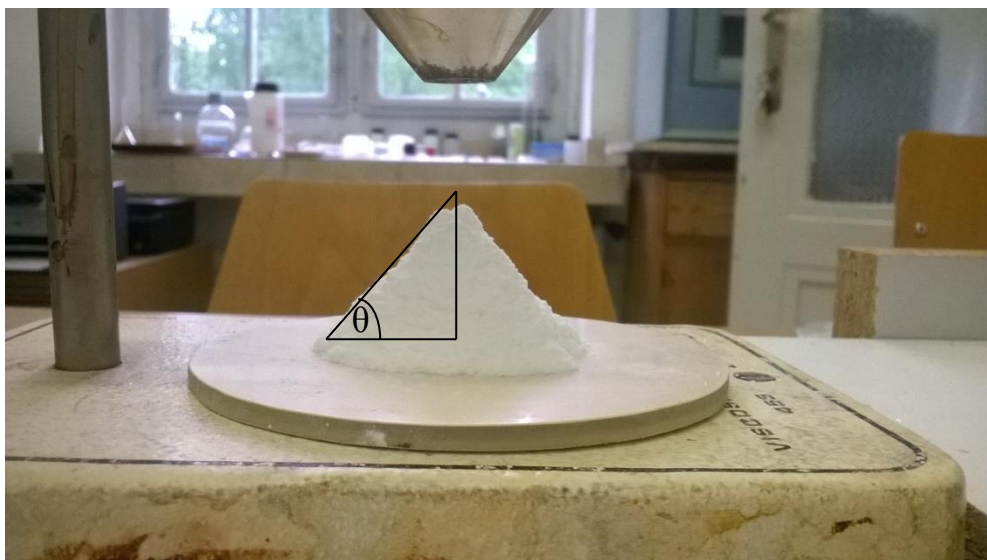
3.2.2. Određivanje kuta mirovanja (nasipni kut)

Mjerenje je provedeno na aparaturi izrađenoj u Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo. Na slici 15. prikazana je aparatura za određivanje kuta mirovanja.



Slika 15. Aparatura za određivanje kuta mirovanja

U lijevak se stavlja prašak koji zauzima otprilike 2/3 volumena lijevka. Istjecanjem praška kroz otvor lijevka, na bazi se formira stožac. Analizom slike određuje se kut mirovanja praška i mješavina praška prema izrazu (6). Na slici 16. prikazano je određivanje nasipnog kuta mikrokristične celuloze (MCC).



Slika 16. Nasipni kut mikrokristične celuloze (MCC)

3.2.3. Određivanje nasipne gustoće i gustoće nakon potresanja

Nasipna gustoća i gustoća nakon potresanja određeni su pomoću uređaja koji je izrađen na Prehrambeno-biotehnološkom fakultetu. Na slici 17. prikazan je uređaj za mjerenje nasipne gustoće i gustoće nakon potresanja.



Slika 17. Aparatura za određivanje nasipne gustoće i gustoće nakon potresanja

Nasipna gustoća prašaka i mješavina prašaka određena je tako da se u menzuru od 250 mL usipa određena masa uzorka, zatim se očitava volumen koji je zauzeo uzorak (V_0). Iz izraza (7) odredi se nasipna gustoća uzorka. Uređaj se zatim uključuje i određuje se volumen koji uzorak zauzima nakon prvog potresanja od 10 udaraca (V_{10}). Mjerenje se ponavlja i sa 100 udaraca (V_{100}) i 1250 udaraca (V_{1250}). Na temelju volumena koji uzorak zauzima nakon 1250 udaraca određuje se gustoća nakon potresanja.

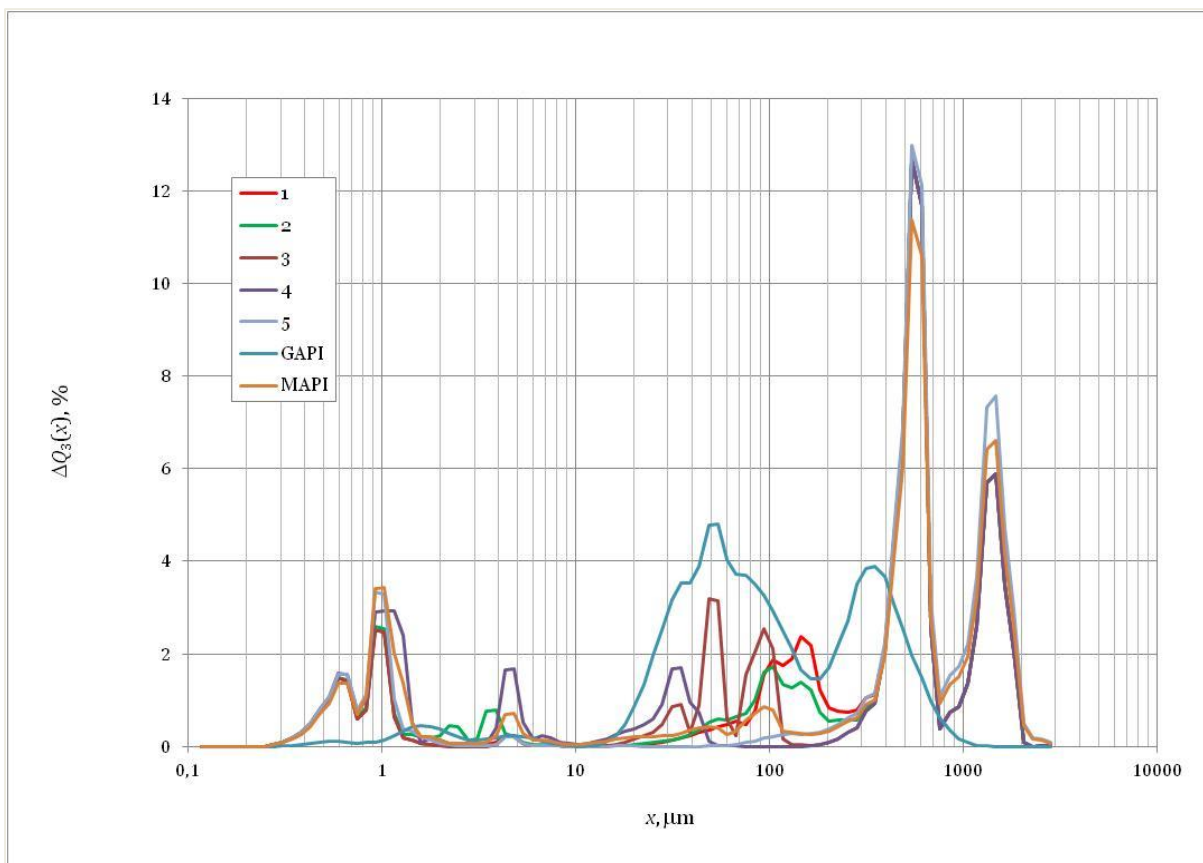
Volumen nasipne gustoće i volumen gustoće nakon potresanja primjenjuju se za izračun indeksa kompresibilnosti i Hausnerovog omjera.

4. REZULTATI I RASPRAVA

U ovom radu istraživana je utjecaj stanja disperznosti na reološka svojstva prašaka i mješavina prašaka.

Metodom laserske difrakcije određena je raspodjela veličina čestica izvornih prašaka. Na slikama 4. do 13. prikazane su raspodjele veličina čestica izvornih prašaka. Saharoza je korištena u izvornom obliku i granulirana. Na slikama 4. i 5. prikazana je raspodjela veličina čestica saharoze p.a. i granulirane saharoze. Saharoza p.a. (izvorna saharoza) sadrži čestice u području od 300 do 2000 μm . Granulirana saharoza sadrži čestice u području od 0,2 do 2000 μm , no najveći udio čestica nalazi se u području od 200 do 2000 μm . Ova široka raspodjela veličina čestica granulirane saharoze posljedica je granuliranja te procesa usitnjavanja koji je prethodio granuliranju. PVP sadrži čestice u području od 30 do 120 μm (slika 6). Na slici 7. prikazana je raspodjela veličina čestica mikrokristalične celuloze (MCC), a čestice su u području od 15 do 200 μm . Manitol sadrži čestice u području od 0,5 do 450 μm (slika 8). Na slici 9. prikazana je raspodjela veličina čestica laktoze s najvećim udjelom u području od 0,3 do 110 μm . PanExcea je, kao i saharoza, korištena u svom izvornom obliku i granulirana. Raspodjele veličina čestica PanExcee se prikazane na slikama 10. i 11. Izvorna PanExcea sadrži čestice od 1 do 600 μm , no najveći udio čestica se nalazi u području od 30 do 400 μm . Granulirana PanExcea sadrži čestice u području manjih veličina od 0,5 do 2 μm i velikih veličina od 70 do 3000 μm . Na slici 12. prikazana je raspodjela veličina čestica magnezijevog stearata čije se čestice manje od 10 μm . Raspodjela veličina čestica djelatne tvari omeprazola prikazana je na slici 13. Omeprazol sadrži udio čestica od 0,4 do 200 μm .

Izvorni prašci korišteni su za pripremu mješavina prašaka. U tablici 4. prikazan je popis mješavina prašaka i maseni udio pojedinih komponenata. Mješavine prašaka M1 do M5 sadrže isti udio granulirane saharoze (77%) i magnezijevog stearata (3%), te po 20% punila koji je u svakoj mješavini različit. Mješavine prašaka MAPI i GAPI sadrže djelatnu tvar omeprazol. Mješavina prašaka MAPI, osim djelatne tvari, sadrži granuliranu saharozu, granuliranu PanExceu i magnezijev stearat. Mješavina prašaka GAPI sadrži djelatnu tvar koja je zajedno sa saharozom i PanExceom granulirana uz dodatak 30 % PVP-a kao veziva. Raspodjela veličina čestica dobivenih mješavina prašaka izračunata je na temelju raspodjele veličina čestica izvornih prašaka i masenog udjela prašaka u pojedinim mješavinama. Na slici 18. prikazane su raspodjele veličina čestica mješavina prašaka.



Slika 18. Raspodjela veličina čestica mješavina prašaka

Raspodjela veličina čestica svih mješavina prašaka proteže se od 0,1 do 2000 μm . Najveći udio čestica je u području od 20 do 2000 μm . U srednjem području veličina čestica od 20 do 300 μm uočena je najveća razlika u raspodjeli veličina čestica pojedinih mješavina prašaka. Razlog tomu je uporaba različitih punila (PanExcea, manitol, laktoza, MCC).

Nasipni kut ili kut mirovanja je veličina koja ukazuje na svojstva tecivosti praška. Svojstva tecivosti praška na temelju kuta mirovanja prikazana su u tablici 1. Prašci vrijednosti kuta mirovanja od 25 do 45° imaju zadovoljavajuća svojstva tečenja. U farmaceutskoj industriji se granica pomiče do vrijednosti od 50° te se svi prašci manjeg nasipnog kuta smatraju prihvatljivima. Vrijednosti nasipnog kuta prašaka i mješavina prašaka određivane su prema izrazu (6). U tablicama 5. i 6. dane su vrijednosti dobivenih kutova mirovanja prašaka i mješavina prašaka.

Tablica 5. Vrijednosti kuta mirovanja (nasipnog kuta) prašaka

Uzorak	a, cm	b, cm	KUT, °
Saharoza p.a.	1,80	2,30	38,07
Saharoza gran.	2,30	3,20	35,72
PVP	2,00	2,90	34,61
MCC	2,50	2,50	45,02
Manitol	2,15	4,30	26,58
Laktoza	3,20	3,30	44,14
PanExcea	0,90	2,10	23,21
PanExcea gran.	2,00	2,50	38,68
Magnezijev stearat	3,50	2,50	54,49
Omeprazol	3,00	3,30	42,30

Iz tablice 5. vidljivo je da svi prašci imaju zadovoljavajuća svojstva tečenja, osim magnezijevog stearata čiji kut mirovanja iznosi 54,49°. Najmanji kut mirovanja, a samim time i najbolje svojstvo tečenja imaju PanExcea i manitol.

Tablica 6. Vrijednosti kuta mirovanja (nasipnog kuta) mješavina prašaka

Mješavina	a, cm	b, cm	KUT, °
M1	2,80	3,70	37,14
M2	3,20	3,40	43,29
M3	3,60	3,70	44,24
M4	4,40	3,80	49,21
M5	3,80	5,10	36,71
GAPI	2,60	2,80	42,90
MAPI	2,80	3,40	39,49

Iz tablice 6. vidljivo je da sve mješavine prašaka imaju zadovoljavajuće svojstvo tečenja. Najbolje svojstvo tečenja ima mješavina prašaka M5 te M1. Najlošije svojstvo tečenja ima mješavina prašaka M4. Nasipni kutovi mješavina prašaka MAPI i GAPI se vrlo malo razlikuju. Ove mješavine prašaka imaju također zadovoljavajuće svojstvo tečenja.

Na svojstva tecivosti praška i mješavina praška, osim kuta mirovanja, ukazuju i indeks kompresibilnosti i Hausnerov omjer. Svojstva tecivosti praška na temelju indeksa kompresibilnosti i Hausnerovog omjera prikazana su u tablici 2. U tablicama 7. i 8. dane su vrijednosti nasipne gustoće, gustoće nakon protresanja, indeksa kompresibilnosti i Hausnerovog omjera za praške i mješavine prašaka.

Tablica 7. Vrijednosti nasipne gustoće, gustoće nakon protresanja, indeksa kompresibilnosti i Hausnerovog omjera prašaka

Uzorak	Nasipna gustoća, kg/m³	Gustoća nakon protresanja, kg/m³	Indeks kompresibilnosti, %	Hausnerov omjer
Saharoza p.a.	912,7	993,9	8,16	1,089
Saharoza gran.	578,3	674,7	14,29	1,167
PVP	428,7	528,0	18,80	1,232
MCC	320,8	467,4	31,37	1,457
Manitol	662,3	764,6	13,38	1,155
Laktoza	510,4	700,3	27,12	1,372
PanExcea	662,2	770,0	14,00	1,163
PanExcea gran.	454,5	555,6	18,18	1,222
Magnezijev stearat	249,9	338,7	26,23	1,356
Omeprazol	603,8	795,4	24,09	1,317

Tablica 8. Vrijednosti nasipne gustoće, gustoće nakon protresanja, indeksa kompresibilnosti i Hausnerovog omjera mješavina prašaka

Mješavina	Nasipna gustoća, kg/m³	Gustoća nakon protresanja, kg/m³	Indeks kompresibilnosti, %	Hausnerov omjer
M1	806,5	1000,0	19,35	1,240
M2	757,6	961,5	21,21	1,269
M3	735,3	892,9	17,65	1,214
M4	714,3	925,9	22,86	1,296
M5	625,0	714,3	12,50	1,143
GAPI	555,6	625,0	11,11	1,125
MAPI	645,2	769,2	16,13	1,192

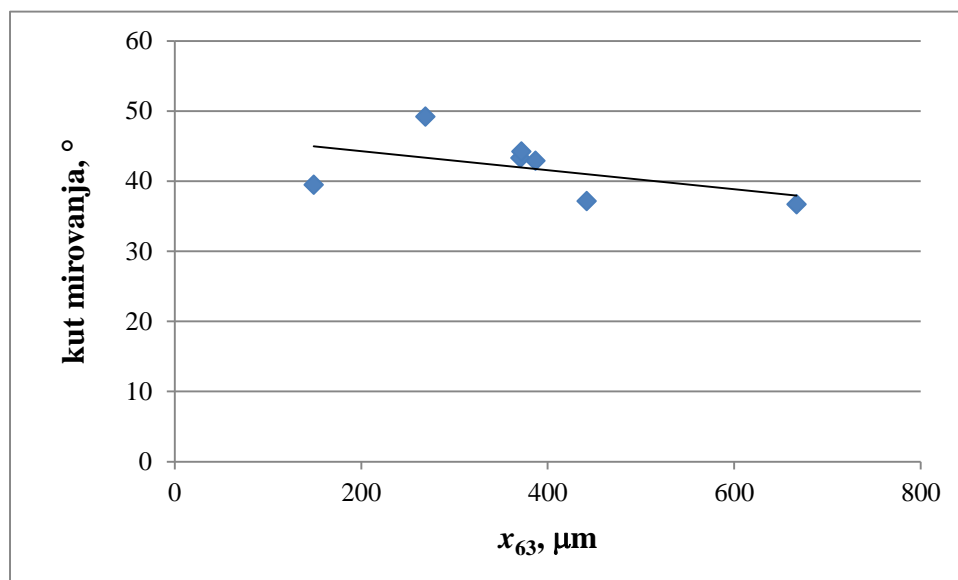
Indeksi kompresibilnosti i vrijednosti Hausnerovog omjera izvornih prašaka pokazuju da su njihova svojstva tečenja pogodna, dobra i izvrsna. Najbolje svojstvo tečenja pokazuje saharoza p.a. čiji je indeks kompresibilnosti 8,16. Saharoza p.a. sadrži relativno velike čestice te zbog toga pokazuje izvrsna svojstva tečenja. Najveće indekse kompresibilnosti imaju MCC (31,37 %), laktoza (27,12 %) i magnezijev stearat (26,23 %). Ovi prašci ubrajaju se u kategoriju slabo tecivih prašaka. Razlog slabe tecivosti ovih prašaka je veliki udio sitnih čestica čime se postiže veća kohezivnost praška. Na temelju podataka iz tablice 8. vidljivo je da mješavine prašaka također pokazuju pogodna i dobra svojstva tecivosti. Najbolja svojstva tecivosti ima mješavina praška M5 što je u skladu s očekivanjima. Ova mješavina praška sadrži granuliranu saharozu i granuliranu PanExceu zbog čega ima veliki udio čestica u područjima većih vrijednosti. Svojstva tecivosti mješavina prašaka MAPI i GAPI su vrlo slična svojstvima tecivosti mješavine prašaka M5. Mješavina GAPI prema indeksu kompresibilnosti i Hausnerovom omjeru pripada u kategoriju dobre tecivosti mješavine. U odnosu na mješavinu prašaka MAPI nema značajnije promjene tecivosti. Dobivene vrijednosti indeksa kompresibilnosti i Hausnerovog omjera praška i mješavina praška su u skladu s vrijednostima kuta mirovanja prašaka. Na temelju raspodjele veličina čestica i svojstva tecivosti prašaka i mješavina prašaka može se zaključiti da veliki udio čestica u području većih vrijednosti dovodi do bolje tecivosti prašaka.

Raspodjele veličina čestica mješavina prašaka aproksimirane su pomoću dvoparametarske RRSB funkcije raspodjele. Parametri položaja i parametri raspršenosti dobiveni su u programu PSDEdit 3.0. U tablici 9. dani su parametri RRSB funkcije za mješavine prašaka.

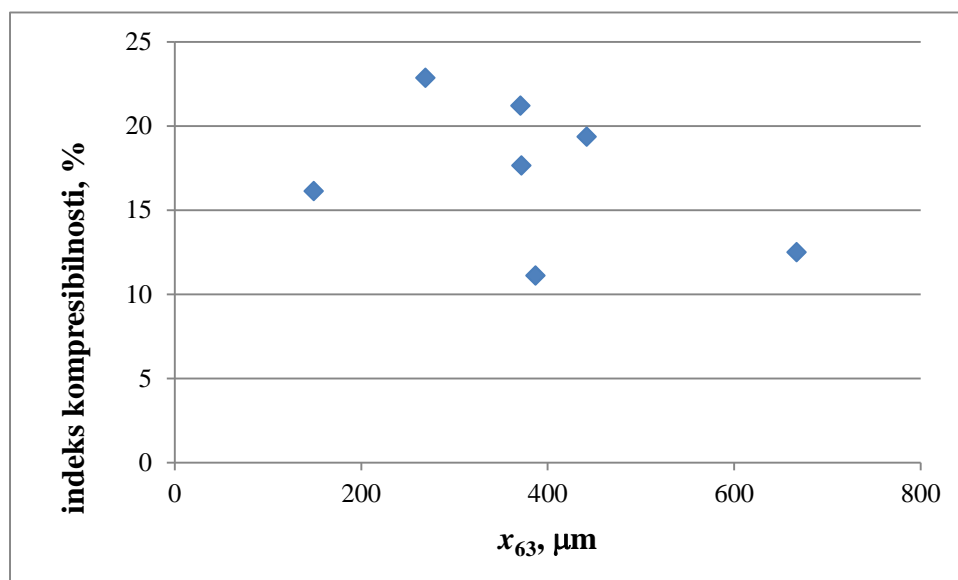
Tablica 9. Parametri RRSB funkcije za mješavine prašaka

Mješavina	$x_{63}, \mu\text{m}$	n
M1	442	0,58
M2	371	0,57
M3	372	0,59
M4	269	0,55
M5	667	0,51
MAPI	387	0,54
GAPI	149	1,05

Na slikama 19. i 20. prikazana je ovisnost kuta mirovanja i indeksa kompresibilnosti mješavina prašaka o parametru položaja (x_{63}). Rezultati potvrđuju da povećanje veličina čestica u uzorku, izraženo parametrom položaja, smanjuje kut mirovanja i indeks kompresibilnosti što ukazuje na bolja svojstva tecivosti.



Slika 19. Ovisnost kuta mirovanja i parametru položaja



Slika 20. Ovisnost indeksa kompresibilnosti i parametra položaja

Parametar raspršenosti (n) pokazuje širinu raspodjele, a rezultati su pokazali da ona nema značajan utjecaj na svojstva tecivosti mješavina.

5. ZAKLJUČAK

Cilj ovog rada bio je istražiti utjecaj stanja disperznosti na reološka svojstva prašaka i mješavina prašaka.

Na svojstva tecivosti prašaka i mješavina prašaka utječe raspodjela veličina čestica. Širina raspodjele nema značajan utjecaj na svojstva tecivosti mješavina prašaka. Veći udio čestica u području većih vrijednosti dovodi do bolje tecivosti prašaka i mješavina.

Najbolja svojstva tecivosti pokazuju PanExcea, manitol i saharoza koji imaju najmanje kutove mirovanja i indekse kompresibilnosti. Najveće kutove mirovanja i indekse kompresibilnosti imaju MCC, laktoza i magnezijev stearat. Ovi prašci ubrajaju se u kategoriju slabo tecivih prašaka.

Na svojstva tecivosti mješavina praška najviše utječe korišteno punilo jer je sastav saharoze i magnezijeva stearata isti u svim mješavinama prašaka. Najbolja svojstva tecivosti mješavina prašaka pokazuje mješavina M5 što je u skladu s njenom raspodjelom veličina čestica te vrijednostima kuta mirovanja, indeksa kompresibilnosti i Hauserovog omjera.

6. SIMBOLI

D - promjer baze praškastog stošca, m

h - visina praškastog stošca, m

n - parametar raspršenosti RRSB funkcije

$Q_r(x)$ - kumulativni udio čestica manjih od x

$q_r(x)$ - udio čestica veličine x

r - oznaka vrste raspodjele ($r = 0$ broj, $r = 3$ masa ili volumen)

S_m - specifična površina, $m^2 kg^{-1}$

V_f - volumen gustoće nakon potresanja, m^3

V_0 - volumen nasipne gustoće, m^3

V_{10} - volumen praška nakon protresanja od 10 udaraca, m^3

V_{100} - volumen praška nakon protresanja od 100 udaraca, m^3

V_{1250} - volumen praška nakon protresanja od 1250 udaraca, m^3

x_s - površinski promjer, m

x_{St} - Stokesov promjer, m

x_v - volumni promjer, m

x_{50} - 50 % čestica manjih od veličine x , m

x_{63} - parametar položaja RRSB funkcije, m

ε - poroznost, %

θ - kut mirovanja ili nasipni kut, °

ρ - gustoća, $kg m^{-3}$

ρ' - nasipna ili prividna gustoća, $kg m^{-3}$

Ψ_{Wa} - Wadelov faktor oblika (sfericitet)

σ_{lg} - parametar raspršenosti LN funkcije

7. LITERATURA

1. A. Bodhmag, Correlation between physical properties and flowability indicators for fine powders, University of Saskatchewan, Saskatoon, 2006.
2. I. Bauman, Tehnologija prahova, Nastavni materijali, Prehrambeno-biotehnološki fakultet, Zagreb, 2010.
3. Y. Arai, Chemistry of Powder Production, Chapman & Hall, London, 1996.
4. G. Matijašić, Mehaničko procesno inženjerstvo, Nastavni materijali, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2014.
5. <http://www.zakon.hr/z/399/Zakon-o-lijekovima> (pristup 15.8.2015.)
6. <http://www.gljz.hr/Default.aspx?sifraStranica=376> (pristup 15.8.2015.)
7. D. Vrsaljko, Pregled tehničke literature i dokumentacije, Kem. Ind. **63** (2014) 463–465
8. S. Vemula, All about Tablets (Pharma), Aurobindo Pharma, India, 2014.
9. <http://www.colorcon.com/products-formulation/application/binder-disintegrant> (pristup 15.8.2015.)
10. J. Šuran, F. Božić, D. Sakar, Čvrsti ljevakoviti oblici, Nastavni materijali, Zavod za farmakologiju i toksikologiju, Veterinarski fakultet, Zagreb, 2013
11. www.belupo.hr (pristup 15.8.2015.)
12. M. Hraste, Mehaničko procesno inženjerstvo, Hinus, Zagreb, 2003.
13. R. Rajendran, Powder Metallurgy-Module III, Federal Institute of Science and Technology, Cochin, 2014.
14. C. Monton, W. Saingam, J. Suksaeree, Evaluation of physical properties of jit- tra- rom fast disintegrating tablets prepared by the direct compression method, Int. J. Pharm. Sci. **6** (2014) 470–472.
15. http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_c1174.html (pristup 15.8.2015.)
16. <http://glossary.periodni.com/rjecnik.php> (pristup 16.8.2015.)

17. <http://www.harke.com/en/products/synthetic-polymers/polyvinylpyrrolidone-pvp-for-pharmaceutical-applications.html> (pristup 16.8.2015.)
18. <http://e-brojevi.udd.hr/421.htm> (pristup 16.8.2015.)
19. <https://www.avantormaterials.com/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=4295000973>
(pristup 13.6.2015.)
20. COUNCIL OF EUROPE, European pharmacopoeia 7, Strasbourg, Council of Europe, 2011.