

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

JASNA GRŽELJ

**VPLIV KOLIČINE, VELIKOSTI PELET TER VELIKOSTI REŽE
NA PROCES OBLAGANJA V WURSTERJEVI KOMORI**

DIPLOMSKA NALOGA
UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2011

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

JASNA GRŽELJ

**VPLIV KOLIČINE, VELIKOSTI PELET TER VELIKOSTI REŽE
NA PROCES OBLAGANJA V WURSTERJEVI KOMORI**

**THE INFLUENCE OF BATCH SIZE, PELLET SIZE AND
PARTITION GAP ON THE COATING PROCESS
IN THE WURSTER CHAMBER**

DIPLOMSKA NALOGA

Ljubljana, 2011

Diplomsko delo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom prof. dr. Stanka Srčiča, mag. farm. in somentorstvom asist. dr. Roka Dreua, mag. farm.

Zahvala

Zahvaljujem se prof. dr. Stanku Srčiču in asist. dr. Roku Dreu za mentorstvo in strokovno usmerjanje pri diplomski nalogi.

Iskreno se zahvaljujem asist. Roku Šibancu za pomoč pri delu, nasvete ter vzpodbudo pri nastajanju te diplomske naloge. Za vso pomoč in podporo iskrena hvala tudi Matevžu Luštriku, mag. farm.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko delo izdelala samostojno pod mentorstvom prof. dr. Stanka Srčiča in somentorstvom asist. dr. Roka Dreua.

Jasna Grželj

Ljubljana, december 2011

Predsednik diplomske komisije: izr. prof. dr. Aleš Obreza

Član diplomske komisije: doc. dr. Simon Žakelj

VSEBINA

VSEBINA	I
POVZETEK.....	III
ABSTRACT	IV
SEZNAM OKRAJŠAV	V
1 UVOD	1
1.1 Pelete	1
1.1.1 Definicija in uporaba	1
1.1.2 Izdelava	2
1.2 Filmsko oblaganje	5
1.3 Tehnologija z vrtinčenjem.....	8
1.3.1 Proces potekočinjenja oz fluidizacije ("fluidisation process")	10
1.4 Strojna oprema za oblaganje	11
1.4.1 Razprševanje od zgoraj ("top spray processing")	12
1.4.2 Tangencialno razprševanje – rotorska komora ("rotor processing")	13
1.4.3 Razprševanje od spodaj ("bottom spray processing") – Wursterjeva komora.....	14
1.5 Spremenljivke oblaganja v Wursterjevi komori	17
2 NAMEN DELA	21
3 EKSPERIMENTALNI DEL	23
3.1 Materiali	23
3.1.1 Cellets®	23
3.1.2 Pharmacoat® 606	23
3.1.3 Makrogol 6000	24
3.1.4 Tartrazin	24
3.1.5 Ostali materiali	25

3.2 Metode	25
3.2.1 Priprava frakcij pelet z ožjo distribucijo velikosti	25
3.2.2 Vrednotenje neobloženih pelet	25
3.2.3 Priprava disperzije za oblaganje.....	29
3.2.4 Filmsko oblaganje pelet.....	30
3.2.5 Vrednotenje obloženih pelet.....	31
3.2.6 Posredno določanje raztrosa debeline filmske obloge	33
4 REZULTATI IN RAZPRAVA.....	37
4.1 Vrednotenje pelet	37
4.1.1 Velikost in oblika	37
4.1.2 Nasipna in prava gostota	46
4.1.3 Pretočne lastnosti.....	47
4.2 Poskusi oblaganja pelet v Wursterjevi komori.....	48
4.3 Izkoristek procesa oblaganja	58
4.4 Stopnja aglomeracije	62
4.5 Debelina obloge in njena variabilnost	63
4.5.1 Debelina obloge.....	63
4.5.2 Variabilnost debeline obloge	64
4.6 Povezava med raztrosom debeline obloge in izkoristkom procesa	70
5 SKLEP	71
6 LITERATURA	73

POVZETEK

Namen diplomske naloge je bil vrednotenje vpliva velikosti pelet, količine pelet ter razmika med distribucijsko ploščo in razmejitvenim valjem na proces oblaganja v Wursterjevi komori. Zanimal nas je predvsem vpliv izbranih parametrov na debelino in enakomernost filmske obloge ter izkoristek procesa oblaganja. Dodatno smo želeli peletam pred in po oblaganju določiti vse relevantne parametre.

Izvedli smo 27 poskusov oblaganja z uporabo tehnologije zvrtničnih plasti (naprava GPCG 1). Peletam smo z računalniškim programom določili velikost in obliko ter izmerili pretočne lastnosti, pravo in nasipno gostoto. Za vsak poskus oblaganja pelet smo določili izkoristek procesa, stopnjo aglomeracije, debelino obloge ter njeno variabilnost. Raztros debeline obloge smo določili posredno preko spektrofotometričnega določanja koncentracije barvila tartrazina.

Ugotovili smo, da med peletnimi jedri različnih velikosti ni bistvenih razlik v obliki (opisali smo jo s krožnostjo in razmerjem Ferretovih premerov delcev), nanjo pa tudi oblaganje nima bistvenega vpliva. Vse pelete, tako obložene kot neobložene, imajo dobre pretočne lastnosti. Z nanosom filmske obloge se le-te nekoliko poslabšajo, saj se podaljša pretočni čas in poveča nasipni kot. Prava gostota obloženih pelet je nižja, v nasipni gostoti pa med obloženimi in neobloženimi peletami ni bistvenih razlik.

Oblaganje pelet pri velikosti serije 500 g ter 700 g zaradi izrazite aglomeracije ni bilo izvedljivo. Izkoristki oblaganj pri polnitvah 1000 g in 1500 g so se gibali v območju med 80,36 in 87,73 %. Ugotovili smo, da ima razmik med razmejitvenim valjem in distribucijsko ploščo bistven vpliv na izkoristek (izkoristek je višji pri večjem razmiku), medtem ko masa in velikost pelet bistveno ne vplivata. Stopnja aglomeracije je bila pri vseh poskusih oblaganja ustrezna (pod 1 %).

Glavna hipoteza našega dela je bila, da se raztros debeline obloge spreminja z velikostjo pelet, natančneje, da je zaradi večjega vpliva medsebojnega senčenja delcev najvišja pri najmanjših peletah. Naši rezultati so to potrdili, saj smo ugotovili povečanje relativne standardne deviacije debeline obloge z manjšanjem premera uporabljenih peletnih jeder. Relativna standardna deviacija je bila višja tudi ob uporabi večje mase pelet, kar tudi razlagamo s povečanim senčenjem.

ABSTRACT

The purpose of this research was to assess the influence of pellet size, batch size, and the partition gap on the outcome of film coating in the Wurster chamber. We were interested in the effect of these parameters on the thickness and uniformity of coating, as well as the process yield. Determination of all relevant pellet parameters, both before and after coating was an additional goal of our research.

Twenty-seven coating experiments were performed in the GPCG 1 fluid bed coater. Flow properties, bulk, and true densities were determined before and after each experiment. In addition, pellet size and shape were determined using a designated computer program. The process yield, degree of agglomeration, coating thickness, and coating variability were calculated for each experiment run. Coating variability was determined indirectly by spectrophotometric determination of amount of tartrazine embedded in the coating.

The results of our research show no significant differences in pellet shape (circularity, aspect ratio) among pellet cores of different sizes, nor between coated and uncoated pellets. While both coated and uncoated pellets have good flow properties, the coating process causes a slight worsening of those properties (longer flow times and higher repose angle). True density of coated pellets is lower than true density of uncoated cores; however, there is no significant difference in bulk density due to coating.

Coating of batch sizes of 500g and 700g was unsuccessful due to excessive agglomeration. Obtained process yields for batch sizes of 1000g and 1500g are between 80,36 and 87,73 %. Our research indicated that the partition gap significantly affects coating yields (larger partition gap leads to higher yields) while neither pellet size nor batch size display a significant effect. The degree of agglomeration was suitable (less than 1 %) in all coating runs.

The main hypothesis of this work was that pellet size affects coating uniformity due to the sheltering effect. Due to an observed increase in relative standard deviation of coating thickness with decreasing pellet size, our research has confirmed this hypothesis. An increase in relative standard deviation was also observed when a larger batch size was used, which can be again explained with increased sheltering.

SEZNAM OKRAJŠAV

AR	Aspect ratio, razmerje Ferretovih premerov
CED	Circle equivalent diameter; premer, ki ustreza krogu z enako površino
CT	Circulation time; povprečni čas zaokroženja pelete
CTD	Circulation time deviation; standardna deviacija povprečnega časa zaokroženja pelete
d_M	Maksimalni Ferretov premer
DP	Distribucijska plošča v Wursterjevi komori
FO	Farmaceutvska oblika
HPMC	hidroksipropilmetilceluloza
RV	Razmejitveni valj v Wursterjevi komori
SD	Standardna deviacija
SE	Standardna napaka (standard error)
ZU	Zdravilna učinkovina

1 UVOD

1.1 PELETE

1.1.1 Definicija in uporaba

Besedo *peleta* srečamo na več področjih, ne samo v farmaciji. V širšem pomenu označuje geometrijsko definirane aglomerate, izdelane iz različnih materialov in po različnih postopkih. Mednje spadajo na primer umetna gnojila, živalska krma, železova ruda in delci večletnih farmacevtskih oblik. Pelete se torej med seboj razlikujejo tako po sestavi kot tudi obliki in velikosti, definicija pelete pa je specifična za določeno panogo (1,2).

V farmaciji izraz označuje majhne, prosto pretočne, okrogle ali skoraj okrogle delce z gladko površino in nizko krušljivostjo, izdelane z aglomeracijo prahov ali granul zdravilnih učinkovin in pomožnih snovi, uporablja pa se lahko tudi za majhne cilindre, pri katerih je razmerje Ferretovih premerov (aspect ratio – AR) blizu ena (2). Običajna velikost pelet je med 0,5 in 1,5 mm, vendar se je z razvojem novih načinov izdelave in namembnosti to območje premaknilo k manjšim vrednostim (3). Pelete niso samostojna farmacevtska oblika in so običajno podvržene nadaljnji obdelavi, npr. polnjenju v trde želatinske kapsule ali stiskanju v tablete (npr. orodisperzibilne tablete) in tako tvorijo večletne farmacevtske oblike ("multiple-unit dosage forms"). V večini primerov so namenjene peroralni aplikaciji v obliki trdnih peroralnih farmacevtskih oblik, redkeje tudi v obliki suspenzij, znani pa so tudi primeri intramuskularne in subkutane aplikacije v obliki implantantov (3,4).

Pelete se v farmacevtski industriji uporabljajo že več kot štiri desetletja, vendar je njihova uporaba v porastu šele od poznih 70. let dvajsetega stoletja, ko so se z razvojem oblik s prirejenim sproščanjem pokazale prednosti večletnih farmacevtskih oblik pred enoletnimi farmacevtskimi oblikami ("single-unit dosage forms"). Terapevtske in tehnološke prednosti pelet kot večletnih FO lahko pripišemo njihovi povečani površini, izboljšanim pretočnim lastnostim, enotni velikosti in obliki (2,3).

Med terapevtske prednosti pelet kot večletnih farmacevtskih oblik spadajo (1-7):

- večja ponovljivost prehoda preko želodca tako na tešče kot po hrani, kar je pomembno za predvidljivo dostavo zdravilne učinkovine (ZU) in se kaže v manjšem nihanju plazemske koncentracije ZU;

- manjše časovno in koncentracijsko nihanje maksimalne plazemske koncentracije ZU in manjša možnost lokalnega povišanja koncentracije ZU, kar je posledica zmožnosti prostega dispergiranja pelet v gastrointestinalnem traktu;
- manjša interindividualna in intraindividualna variabilnost plazemskih koncentracij ZU;
- manjša verjetnost izpada odmerka pri FO s prirejenim sproščanjem ("dose dumping").

S tehnološke plati je glavna prednost pelet visoka stopnja prilagodljivosti med načrtovanjem in razvojem peroralnih farmacevtskih oblik. S kombinacijami različnih pelet oz. s kombinacijami različno obloženih pelet lahko dosežemo želeno kinetiko sproščanja zdravilne učinkovine na istem ali na različnih mestih v gastrointestinalnem traktu. V večenočno farmacevtsko obliko lahko združimo pelete z vgrajenimi različnimi, med seboj tudi nekompatibilnimi zdravilnimi učinkovinami. Uporaba pelet omogoča tudi oblikovanje oblik z različnimi odmerki, ne da bi bilo potrebno spreminjati formulacijo ali sam proces izdelave. Zaradi svoje oblike imajo nizko razmerje med volumnom in površino in so zato najprimernejša oblika za filmsko oblaganje. Oblika, gladka površina in ozka porazdelitev velikosti olajšajo tudi kasnejše procese kot npr. polnjenje v kapsule ali stiskanje v tablete (1–7).

Pelete kot večenočne oblike imajo tudi nekaj slabosti, to so (1–7):

- tehnično zahtevnejša, dražja in dolgotrajnejša proizvodnja;
- težavno zagotavljanje enakomernosti polnjenja pri kapsuliranju različno velikih pelet ali pelet z različnimi učinkovinami, saj lahko ob zunanjih tresljajih pride do razslojevanja prej homogene zmesi;
- težavno zagotavljanje ponovljivost med posameznimi serijami;
- možnost poškodb obloge pri tabletiranju obloženih pelet, kar je lahko problematično v primeru, ko z oblogo nadzorujemo sproščanje.

1.1.2 Izdelava

Obstaja več načinov izdelave pelet, ki se med seboj razlikujejo po načinu oblikovanja snovi v želeno obliko in posledično v uporabljeni opremi. Poznamo dva osnovna principa izdelave. Prvi temelji na oblikovanju posameznih komponent v plastično maso, ki jo za

tem preoblikujemo v cilindre ter nato v kroglice, pri drugem pa je nastanek sferičnih aglomeratov posledica združevanja manjših delcev (8).

Tehnološki postopki za izdelavo pelet so (2–4):

- Oblaganje s prahovi ("powder layering"):
Postopek temelji na postopnem nalaganju plasti prahov zdravilne učinkovine in/ali pomožnih snovi na jedra, nalaganje omogoči aglomeracijska tekočina/raztopina veziva.
- Oblaganje z raztopinami ali suspenzijami ("solution/suspension layering"):
Postopek temelji na postopnem nalaganju raztopine oziroma suspenzije zdravilne učinkovine in veziv na nevtralna jedra ali na jedra iz zdravilne učinkovine. Oprema je praktično enaka kot za oblaganje – lahko se uporabljajo bobni za oblaganje (zastarelo), vrtinčnoslojni granulatorji ali Wursterjeva komora. Podvrsta te tehnike je t.i. aglomeracija s sušenjem ("spray dry agglomeration"), kjer z ustreznimi pogoji znotraj procesne komore nanašamo suspenzijo učinkovine v plasteh.
- Iztiskanje in krogličenje ("extrusion-spheronization"):
Gre za večstopenjski proces, sestavljen iz suhega mešanja prahov, vlažnega granuliranja, iztiskanja, krogličjenja ter sušenja končnega produkta. V prvi stopnji v ustreznem mešalniku zmešamo prahove učinkovine in pomožnih snovi, sledi dodajanje veziv, kar vodi v oblikovanje plastične zmesi. To maso nato pod povišanim tlakom iztiskamo skozi luknjičasto matrico (ekstrudor) in dobimo aglomerat cilindrične oblike, ki se nato v sferonizatorju ob stiku z vrtečo ploščo razlomi v krajše cilindre, nato pa oblikuje v mokre pelete. Zadnji korak je sušenje dobljenih pelet, sledi mu lahko še sejanje.
- Izdelava pelet z razprševanjem ("spray drying, spray congealing"):
Gre za globulacijski postopek, pri katerem z atomizacijo talin, raztopin ali suspenzij dobimo sferične delce oz. pelete. Ti delci so praviloma zelo majhni (pod 200 μm), saj so razpršene kapljice majhne, kar omogoča visoko hitrost odparevanja topila oz. strjevanja. Pri postopku sušenja z razprševanjem razpršujemo raztopino ali suspenzijo zdravilne učinkovine (z ali brez dodatka pomožnih snovi) v tok vročega zraka, pri čemer pride do odparevanja topila in nastanka vse bolj viskoznih kapljic in na koncu poroznih pelet. Pri postopku razprševanja s strjevanjem

zdravilno učinkovino najprej raztalimo, dispergiramo ali raztopimo v talini voska, maščobnih kislin ali podobnih snovi, nato pa razpršujemo v komoro, v kateri je temperatura nižja od temperature tališča zmesi. To povzroči nastanek pelet, ki so običajno neporozne in imajo veliko gostoto. Pomembno je, da uporabimo snovi z ozkim intervalom taljenja oz. z ostrim tališčem.

- Direktna izdelava pelet z uporabo rotorske tehnologije ("direct rotor pelletization"): Rotorsko tehnologijo uvrščamo med tehnologije zvrtničnih plasti. Gre za enostopenjski proces, ki poteka v procesnih komorah, ki imajo na dnu vrtečo se ploščo, kar povzroča gibanje delcev v obliki vijačnice. Pelete izdelamo direktno iz prahov z razprševanjem aglomeracijske tekočine oz. raztopine veziva na vijačno se gibajoče delce v komori.
- Krogličenje oz. sferična aglomeracija ("balling oz. spherical agglomeration"): To je proces, pri katerem iz praškastih komponent ob dodatku aglomeracijske tekočine oziroma ob povišanju temperature ter ob nenehnem mešanju (neprekinjenem gibanju delcev – kotaljenju, stresanju) dobimo okrogle pelete. Postopek poteka v bobnih za oblaganje in hitro-vrtečih mešalnikih.
- Kriopeletizacija ("cryopelletization"): To je postopek, pri katerem kapljice raztopine ali suspenzije z visoko viskoznostjo in visoko vsebnostjo trdnih snovi pretvorimo v trdne okrogle delce s pomočjo atmosfere tekočega dušika.
- Izdelava pelet s taljenjem ("melt pelletization"): Gre za postopek, pri katerem pride do aglomeracije prahov zaradi taljenja veziva. Pri tem postopku uporabljamo hitro-vrteče mešalnike in naprave za iztiskanje in krogličenje.


Postopki, ki se za izdelavo pelet uporabljajo najpogosteje in so tudi najbolj raziskani, so oblaganje s prahovi, oblaganje z raztopinami ali suspenzijami ter iztiskanje in krogličenje. Ostale metode izdelave pelet srečamo redkeje, bodisi zaradi njihove omejene uporabnosti ali pa zaradi relativne neraziskanosti (1-4,9,10).

1.2 FILMSKO OBLAGANJE

Oblaganje definiramo kot proces, s katerim postopoma nanašamo plasti snovi za oblaganje na površino oblaganega jedra. Oblagamo lahko različne peroralne oblike, najpogosteje so to tablete, v zadnjem času pa je vse pogostejše tudi oblaganje manjših delcev (npr. pelet, granulotov). V farmacevtski industriji se uporabljajo trije glavni načini oblaganja: oblaganje s sladkorji, filmsko oblaganje in oblaganje s stiskanjem (11). V tem poglavju se bomo podrobneje posvetili filmskemu oblaganju.

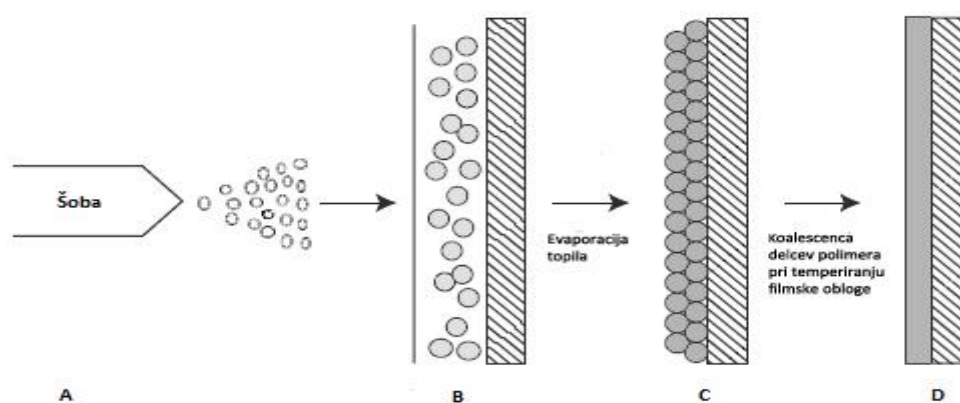
Pri filmskem oblaganju ("film coating") s pomočjo razprševanja na delce nanesemo tanek sloj polimerne formulacije, debelina nanesene obloge je med 10 in 200 μm . V kolikor obloga vsebuje tudi zdravilno učinkovino, debelina obloge pa presega 200 μm , govorimo o t.i. oblaganju z učinkovino ("layering") (11-13). Farmacevtske oblike oblagamo zaradi prikrivanja okusa in vonja, lažjega požiranja, izboljšanja stabilnosti in izgleda. Eden izmed najpogostejših razlogov za oblaganje je prirejanje sproščanja zdravilne učinkovine (8,11,13,14). Razlogi za oblaganje so natančneje prikazani v Preglednici I. Enakomernost obloge je bolj pomembna v primerih, ko je le-ta funkcionalna (funkcionalne obloge spreminjajo hitrost sproščanja). Pri prikrivanju okusa in izboljšanju stabilnosti je najpomembnejša lastnost obloge njena dovolj velika debelina, pri prirejanju sproščanja pa sta zelo pomembni tudi enakomernost in zveznost na celotni površini delca (8,11-13).

Preglednica I Razlogi za oblaganje farmacevtskih oblik glede na relativno pomembnost enakomernosti obloge (14).

Razlogi za oblaganje glede na pomembnost enakomernosti obloge	
Prikrivanje okusa Izgled površine (barva, večja prepoznavnost, prikrivanje razlik v barvi surovin) Zaščita pred zunanjimi vplivi (vlaga, svetloba, zrak) Oblaganje z ZU (layering) Prirejeno sproščanje: kontrola mesta sproščanja ZU Prirejeno sproščanje: kontrola časa sproščanja ZU (podaljšano sproščanje)	 Naraščanje pomembnosti

Za filmsko oblaganje tablet uporabljamo perforirane dražirne bobne, za oblaganje pelet pa naprave, ki temeljijo na tehnologiji z vrtinčenjem ("fluidized bed coaters"), predvsem procesno komoro z razprševanjem od spodaj. Nanašanje polimerne obloge danes sloni izključno na postopku razprševanja ("spray-atomization technique") (8).

Proces oblaganja lahko razdelimo na tri faze: fazo temperiranja, fazo oblaganja in fazo sušenja. Vse sestavine formulacije za oblaganje so raztopljene ali dispergirane v vodnem ali organskem topilu ter tako določajo viskoznost medija za oblaganje. Delce, katere bomo oblagali, lahko v procesni komori predhodno segrejemo (faza temperiranja) in tako preprečimo prenasičenje jeder z raztopino ali suspenzijo v začetnih časih oblaganja. V fazi oblaganja nato formulacijo za oblaganje s tokom zraka razpršimo v kapljice, ki se zaradi odparevanja topila zmanjšujejo, po trku s površino jeder pa le-to omočijo v skladu s stičnim kotom med kapljevino in trdno snovjo. Ob odparevanju topila lahko pride najprej do koalescence kapljic in s tem do tvorbe filma, ki ob nadaljnjem odparevanju topila in povečani mobilnosti molekul polimera dobi dokončno obliko. Za odparevanje topila in nastajanje filma je potrebno dovajanje toplote. Proces kontinuirano ponavljamo, dokler ne dosežemo želene debeline obloge (8,11). Proces nastajanja filma je shematsko prikazan na Sliki 1. Ko naneseemo želena količina obloge, prenehamo z razprševanjem in preidemo v fazo sušenja, v kateri odstranimo zaostale količine topila in izboljšamo zveznost filma (5).



Slika 1 Shematičen prikaz nastajanja filmske obloge iz koloidne raztopine polimera: [A] atomizacija formulacije za oblaganje; [B] omočenje površine jedra; [C] zблиževanje polimernih molekul; [D] nastanek zveznega polimernega filma (11). ○ – kapljice disperzije za oblaganje; ● – delci polimera.

Formulacije za filmsko oblaganje so navadno sestavljene iz štirih glavnih komponent, to so polimer, mehčalo, barvilo ali pigment ter topilo oz. disperzni medij. Obstajajo seveda izjeme, to so na primer formulacije za oblaganje, ki temeljijo na strjevanju talin in formulacije za oblaganje s prahovi (13).

Polimer mora biti čim bolj definiran (kemizem, molekulska masa, viskoznost), v topilu pa je lahko raztopljen ali dispergirani. Topnost polimera v vodi definira njegovo uporabo.

Tako na primer v vodi netopni ali v vodi nabrekajoči polimeri služijo za izdelavo pripravkov z modificiranim sproščanjem, medtem ko v vodi topni polimeri ne zadržujejo sproščanja učinkovine. Če je topnost polimera odvisna od pH okolja, polimer pa je v kislem netopen, ga lahko uporabimo za gastrozistentne obloge (8,11,13).

Preglednica II Nekateri v filmskih oblogah pogosto uporabljeni polimeri, razvrščeni glede na topnost v vodi in s tem glede na uporabo (7,8,11,13,15).

Topnost v vodi	Uporaba	Polimeri
Topni	FO s takojšnjim sproščanjem	Hidroksipropilceluloza (HPC), metilceluloza (MC), hidroksipropilmetilceluloza (HPMC), Na – karboksimetilceluloza (Na – CMC), polivinilpirolidon (PVP), polivinilalkohol (PVA), polimeri metakrilne kisline (Eudragiti): Eudragit® E, šelak
Netopni oz. nabrekajoči	FO s prirejenim sproščanjem	Etilceluloza (EC), celulozni acetat (CA), HPMC visoke viskoznosti, hidroksietilceluloza (HEC), hidroksietilmetilceluloza (HEMC), Na – alginat, Eudragit® RL, Eudragit® RS, Eudragit® NE, Eudragit® NM
Odvisna od pH medija	Gastrozistentne FO	Celulozni acetat ftalat (CAP), hidroksimetilpropilcelulozni ftalat, hidroksipropilmetilcelulozni acetat sukcinat, polivinil acetat ftalat (PVAP), Eudragit® L, Eudragit® S, Eudragit® FS

Veliko polimerov tvori krhke in lomljive filme, saj je njihova temperatura steklastega prehoda višja od sobne temperature. Zato v formulacijo za oblaganje dodajamo mehčala, ki spremenijo fizikalne lastnosti polimera, t.j. zmanjšajo krhkost filma, povečajo njegovo fleksibilnost ter povečajo trdnost in odpornost proti pretrganju. Izberemo tako mehčalo, ki je topno v našem disperznem mediju in se meša z izbranim polimerom. Primeri pogosto uporabljenih mehčal so: polioli, npr. propilenglikol; makrogoli; organski estri, npr. dietilftalat in trietilcitrat ter olja oz. gliceridi, npr. frakcionirano kokosovo olje (8,11,13).

Z barvili in pigmenti formulaciji povečamo stabilnost, izboljšamo izgled in povečamo prepoznavnost izdelka (manjša možnost zamenjav). Barvila so v vodi topne, pigmenti pa netopne snovi. Uporaba pigmentov je pogostejša, saj jedro zaščitijo pred svetlobo (pomembno pri fotolabilnih učinkovinah). Z dodatkom pigmenta lahko vplivamo na lastnosti filma, npr. na prepustnost, elastičnost in adhezivnost. Pogosto uporabljena pigmenta sta npr. železov oksid ter titanov dioksid (8,11,13).

V preteklosti so se v procesu filmskega oblaganja pogosto uporabljala organska topila, vendar se danes zaradi ekoloških in ekonomskih razlogov uporablja večinoma voda. V vodi netopni polimeri so na tržišču dostopni v obliki polimernih vodnih disperzij, tako je mogoča njihova uporaba tudi v vodnem sistemu. Samo topilo, topnost polimera v njem in hitrost odparevanje topila imajo v procesu oblaganja zelo pomembno vlogo, saj je od njih odvisno, ali bo nastali film homogen ali ne (8,11,13). Za nastanek homogenega filma iz disperzije netopnega polimera je odločilna vloga mehčala, ki poveča mobilnost polimernih molekul pri povišani temperaturi produkta med oblaganjem. Zaostala vlaga v oblogi med procesom deluje kot univerzalno mehčalo.

Poleg štirih osnovnih sestavin formulacije za oblaganje lahko le-ta vsebuje še druge snovi, npr. antiadhezive, površinsko aktivne snovi, protipenila itd., in sicer zato, da z njimi izboljšamo končni izgled obloge, da olajšamo proces oblaganja in da zmanjšamo lepljivost filma. V oblogo lahko dodamo tudi zdravilno učinkovino (11).

Želene lastnosti produkta filmskega oblaganja so enakomerna obloženost in obarvanost vsake enote v seriji in med serijami ter odsotnost napak, ki bi vplivale na videz ali funkcionalnost obloge. Za ustrezno kvaliteto obloge nujno potrebujemo ustrezno jedro, ustrezno formulacijo za oblaganje in pa primerno napravo ter tehnološki postopek oblaganja (8,11,13,14,16).

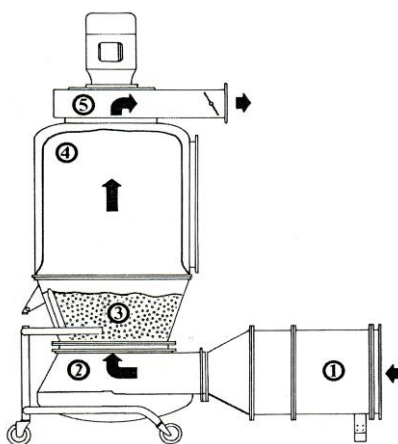
1.3 TEHNOLOGIJA Z VRTINČENJEM

Tehnologija z vrtinčenjem ("Fluidized Bed Technology") se v farmaciji uporablja v različne namene, kot so (5,17,18):

- filmsko oblaganje,
- oblaganje z raztopinami, suspenzijami in praškastimi delci,
- direktna izdelava pelet,
- granuliranje,
- sušenje,
- mešanje.

Sistem, ki omogoča tehnologijo z vrtinčenjem, je sestavljen iz petih enot (Slika 2). Pretok zraka ustvarja ventilator, ki črpa atmosferski zrak skozi vstopno enoto (Slika 2-1). Z vstopno enoto zagotovimo ustrezno temperaturo ter vlažnost vhodnega zraka. Ker je ta zrak v neposrednem stiku s produktom, je pomembno, da ne vsebuje prašnih in oljnih

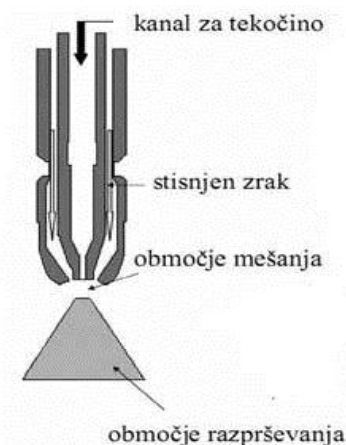
delcev ter ostalih nečistot. Pri avtomatiziranih napravah vstopno enoto sestavljajo razvlaževalec, predgrelec, vlažilec, grelec, usmerjevalec zraka skozi in mimo HEPA ("high-efficiency particulate air filter") filtra. Vhodnemu zraku lahko uravnavamo temperaturo in hitrost, s tem pa vplivamo na tok zraka skozi napravo. Med spodnjim delom vsebnika (Slika 2-2) in procesno komoro (Slika 2-3) je po navadi vgrajena distribucijska plošča, ki usmerja tok zraka v komoro. Zaradi vpihovanja navzgor usmerjenega zraka skozi plast trdnih delcev pride do procesa potekočinjenja ali fluidizacije. Delci se v toku zraka dvignejo in večino časa ostanejo med seboj ločeni. Z višino komore jakost zračnega toka pada in delci se ob steni ali po sredini komore, odvisno od nastavka, vračajo proti dnu ter tako krožijo. Zgornji del komore predstavlja ekspanzijski prostor, ki je zelo pomemben za samo oblaganje, saj omogoča sušenje obloženega produkta. Vrečasti filtri na vrhu komore (Slika 2-4) preprečujejo, da bi iz komore izgubljali delce, filtri v cevi za izstopni zrak (Slika 2-5) pa prehajanje zelo drobnih delcev v ozračje. Vrečasti filtri se lahko med procesom zamašijo z manjšimi delci, zato jih je potrebno kontinuirano čistiti z ročnim ali avtomatskim stresanjem. Delci ob stresanju padejo nazaj v procesno komoro (10,14,17,20,21).



Slika 2 Sistem tehnologije z vrtnčenjem: [1] vstopna enota za zrak; [2] spodnji del vsebnika; [3] enota za izvedbo tehnološkega procesa v zvrtnjenih zračnih plasteh; [4] končni filtri; [5] izstop zraka (19).

Za razprševanje formulacije za oblaganje na delce v zvrtnjenem stanju je v komoro potrebno vstaviti ustrezno šobo. Glavna naloga šobe je, da tekočino razprši v majhne kapljice in da zaradi neprekinjenega dodajanja formulacije za oblaganje zagotavlja konstantno rast obloge. Za oblaganje se v glavnem uporabljajo hidravlične ali pnevmatske oziroma dvokanalne šobe (Slika 3). Povezane so s črpalko za dovajanje formulacije za

oblaganje in kompresorjem. Le-ta proizvaja stisnjen zrak, ki razpršuje tekočino za oblaganje v zelo drobne kapljice. Do stika med tekočino in zrakom pride pri večini dvokanalnih šob tik nad kapico šobe, zato jim pravimo tudi šobe z zunanjim mešanjem. Pri šobi je pomembna še oblika curka tekočine, ki se ustvari na izhodu. Pri procesu oblaganja je zaželen curek v obliki stožca ali sploščenega kroga (12,20-23).

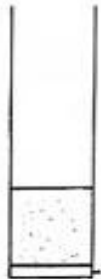
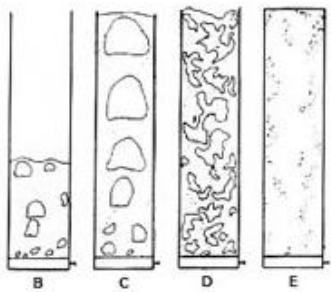



Slika 3 Dvokanalna šoba z zunanjim mešanjem (12).

1.3.1 Proces potekočinjenja oz. fluidizacije ("fluidisation process")

Izraz potekočinjenje ("fluidisation") opisuje postopek, pri katerem se trdni delci zaradi visoke mešanja agitacije v sistemu sposobni obnašati podobno kot tekočina. Proces se po navadi izvaja v cilindrični komori, na njenem dnu je perforirana plošča, skozi katero prehaja tok zraka ali plina. Pri tehnologiji z vrtinčenjem fluidiziran medij vedno predstavljajo trdni delci, fluidizirajoči medij pa kapljevina (plin ali tekočina oziroma kombinacija, vendar je daleč najpogostejša uporaba zraka). Gibanje fluidizirajočega medija je navadno usmerjeno navzgor in tako nasprotuje sili teže trdnih delcev. Potekočinjenje dosežemo, ko je presežena meja minimalnega potekočinjenja, to je ob izenačitvi sile zračnega toka in sile teže delcev. Faze potekočinjenja so opisane in prikazane v Preglednici III. Pri napravah v farmaciji je uporabna stopnja, ko so delci v fazi vrtinčne plasti, to pa je v fazi turbulentnega in v fazi hitrega potekočinjenja (5,9,16,17).

Preglednica III Faze potekočinjenja. U_{mf} – minimalna hitrost potekočinjenja, U_t – končna hitrost potekočinjenja (5,9).

Faza	Hitrost zraka	Opis gibanja delcev	Shematski prikaz
Stacionarna faza	Nižja od minimalne hitrosti potekočinjenja $v < U_{mf}$	Sila zračnega toka je manjša od sile teže delcev, zato zrak delcev ne more dvigniti in le-ti mirujejo.	
Fluidizirana tokovna plast - potekočinjanje z mehurčki (B) - potekočinjanje s čepi (C) - turbulentno potekočinjanje (D) - hitro potekočinjanje (E)	Višja od minimalne hitrosti potekočinjenja in nižja od terminalne hitrosti potekočinjenja $U_{mf} < v < U_t$	Sila zračnega toka delce dvigne v komori in jih med seboj loči. Delci dosežejo navidezno lebdeče stanje in tvorijo vrtinčni tok.	
Faza pnevmatskega transporta	Višja od terminalne hitrosti potekočinjenja $v > U_t$	Sila zračnega toka delce odnese iz spodnje plasti in poveča volumen praznih prostorov med delci. Prihaja do izgube delcev iz sistema.	

1.4 STROJNA OPREMA ZA OBLAGANJE

Za oblaganje manjših delcev, kot so prahovi, granule in pelete, se po navadi uporabljajo naprave, ki temeljijo na tehnologiji zvrtnjenih plasti. Zaradi visokega zračnega toka je ta metoda uspešnejša pri odstranjevanju topila, kot je konvencionalno oblaganje v bobnih. Glede na obliko, vzorec gibanja oz. dinamiko pretoka delcev in način razprševanja ločimo tri tipe komore:

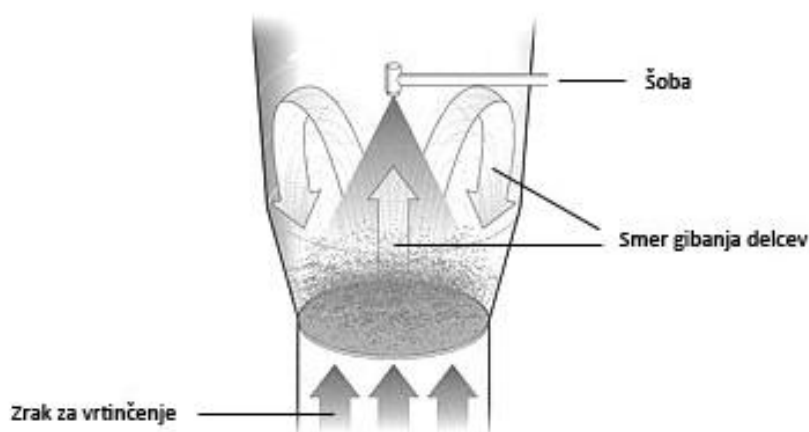
- komora za razprševanje od zgoraj ("top spray processing"),
- komora za razprševanje s strani/tangencialno razprševanje oz. rotorska komora ("rotor processing" oz. "tangential spray processing"),

- komora za razprševanje od spodaj ("bottom spray processing – Wurster technology").

Ta raznolikost omogoča široko uporabnost teh sistemov npr. za granuliranje, izdelavo pelet, sušenje in oblaganje (4,5,9,11,13).

1.4.1 Razprševanje od zgoraj ("top spray processing")

Komora za razprševanje od zgoraj (Slika 4) je v obliki narobe obrnjenega stožca. Ekspanzijski prostor (zgornji, širši del) je podaljšan, kar omogoča, da so delci dlje časa v fluidiziranem stanju in da se gibljejo z višjo hitrostjo, kar zmanjša aglomeracijo. Na spodnjem delu komore je perforirana plošča, skozi katero vpihujemo zrak. Delci potujejo s tokom zraka navzgor, proti šobi, ki je nameščena na vrhu komore. Rastopina za oblaganje se torej razpršuje od zgoraj navzdol, zato se za to napravo uporablja tudi angleški izraz "down spray coating". V ekspanzijskem delu komore se hitrost delcev postopno zmanjšuje. Ko sila teže delcev prevlada nad silo zraka, se delci pričnejo spuščati proti dnu, kjer jih nato povečan pretok zraka ponovno dvigne (9,12,17).



Slika 4 Komora za razprševanje od zgoraj (4).

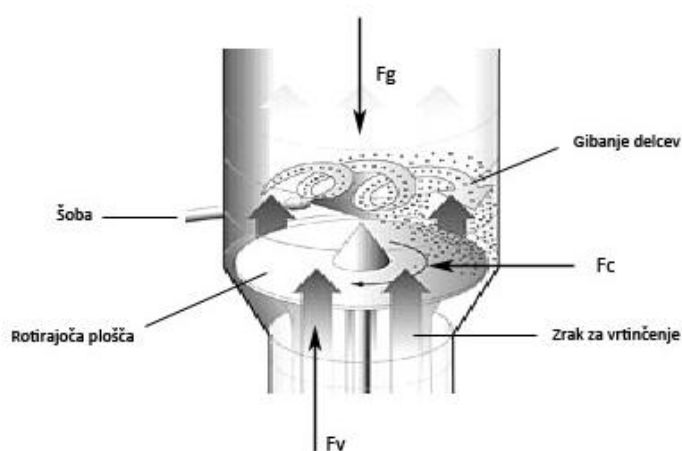
Procesna komora za razprševanje od zgoraj se lahko uporablja za sušenje, granuliranje ali filmsko oblaganje. Pri slednjem je pomembno, da se izvaja pri nižjem položaju šobe, ko sta številčna gostota in hitrost delcev največja, razdalja, ki jo prepotuje razpršena kapljica do delca, pa najmanjša. Nizek položaj šobe zmanjša sušenje razpršenih kapljic ("spray drying") in omogoča daljše sušenje delcev, ki jih je omočila raztopina za oblaganje. Zaradi nekontroliranega pretoka zraka preko komore je distribucija delcev neenakomerna. Posledično ta komora ni primerna za nanašanje oblog, ki vplivajo na profil sproščanja

učinkovine, se pa uporablja za nanašanje oblog za prekrivanje okusa učinkovine. Komora za razprševanje od zgoraj se uporablja predvsem za granuliranje (9,11,12,17).

1.4.2 Tangencialno razprševanje – rotorska komora ("rotor processing")

Rotorsko komoro (Slika 5) lahko smatramo za nekakšen hibrid vrtničnoslojne naprave in sferonizatorja. Sestavljena je iz šobe, ekspanzijskega dela komore in spodnje komore z rotirajočo ploščo. Za razliko od ostalih vrtničnoslojnih naprav je v tej komori plošča neperforirana, njen položaj pa lahko spreminjamo (ploščo dvigamo ali spuščamo) in tako vplivamo na pretok zraka. Zrak v komoro priteče skozi režo med rotirajočo ploščo in steno komore, to pa povzroči razliko tlaka pod in nad ploščo. Šoba je postavljena v spodnji del komore in sicer tangencialno na smer gibanja delcev. Med postopkom je šoba potopljena v delce, kar prispeva k ponovljivosti procesa (9,12,19).

V rotorski komori je gibanje delcev spiralno in je posledica delovanja treh sil: vertikalne sile zaradi toka zraka (F_v), ki dvigne delce ob steni komore nad režo navzgor, gravitacijske sile (F_g) ob padanju delcev proti sredini komore (do padanja pride, ko sila teže delcev preseže silo zračnega toka) in centrifugalne sile (F_c), ki jo povzročata vrtenje rotirajoče plošče in potiska delce ob steno komore. Centrifugalno silo uravnavamo s spreminjanjem hitrosti vrtenja plošče. Spiralen vzorec gibanja omogoča intenzivno mešanje delcev, gibanje delcev pa je zelo homogeno in tako zagotavlja enakomernost razprševanja. V primerjavi s komoro z razprševanjem od spodaj je kvaliteta obloge podobna, vendar rotorska komora omogoča hitrejše sušenje. Ena izmed glavnih pomanjkljivosti te komore je lepljenje delcev na stene komore in filtre, saj je vsebnost vlage visoka (9,11,19).



Slika 5 Rotorska komora (4).

Rotorsko komoro lahko uporabljamo za več različnih procesov, omogoča namreč granuliranje, direktno izdelavo pelet, oblaganje z raztopinami, suspenzijami ali praški ter filmsko oblaganje. V tej komori lahko izvršimo vse stopnje izdelave pelet – od same izdelave jedra, do oblaganja in sušenja – in je s stališča ekonomičnosti metoda izbora. Debelina dobljene filmske obloge je v tej komori neodvisna od velikosti delcev, obloga pa je dovolj zvezna, da je uporaba rotorske komore primerna tudi za nanašanje funkcionalnih oblog (4,9,12,19).

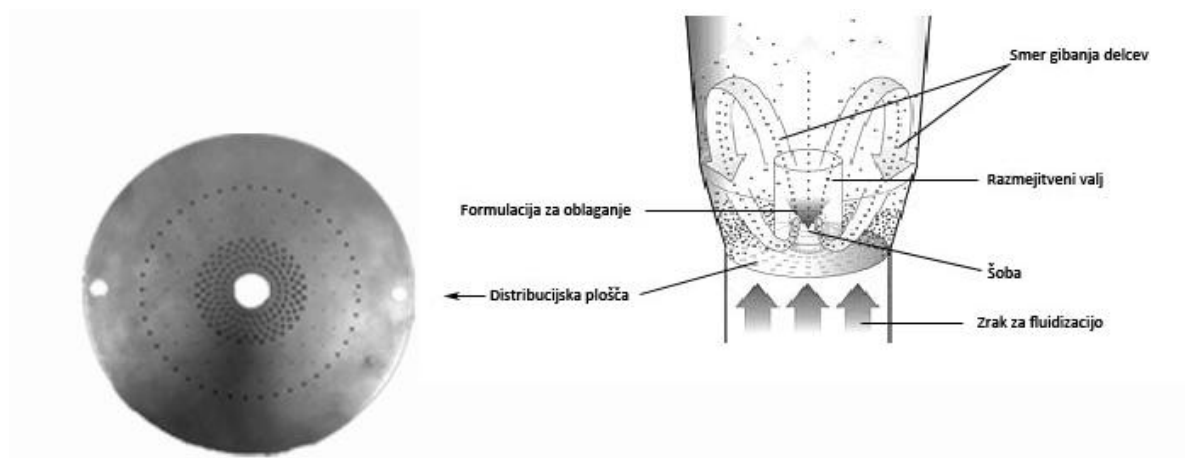
1.4.3 Razprševanje od spodaj ("bottom spray processing") – Wursterjeva komora

Pri napravah za razprševanje od spodaj je šoba nameščena centralno na dnu komore, kar omogoča razprševanje v smeri zračnega toka. Razprševanje od spodaj znatno poveča trke med delci in kapljicami formulacije za oblaganje, kar pomeni bolj učinkovito porabo materiala za oblaganje in zmanjšanje efekta "spray drying-a"(9,24).

Osnovo za t.i. Wursterjevo komoro je postavil Dale E. Wurster že v 50. letih 20. stoletja. Glavni razliki, ki Wursterjevo komoro ločita od ostalih vrtinčnoslojnih naprav, sta sredinski razmejitveni valj (RV) in konfiguracija odprtin na distribucijski plošči (DP). Namen RV je omogočiti urejeno kroženje delcev med samim valjem in področjem gibanja navzdol, hkrati pa tudi stabilizacija "brizganja" delcev v področju oblaganja. Tik pod RV so odprtine na DP večje in gostejše razporejene, kar omogoča večini zraka za fluidizacijo, da vstopa v RV in je tako gonilo pnevmatskega transporta delcev znotraj valja. Na zunanjem robu DP je pas večjih odprtin, ki preprečuje zadrževanje delcev ob robu komore, med sredinskim in zunanjim delom komore pa so manjše in redkeje nameščene odprtine. Zasnova DP omogoča največji pretok zraka (in s tem tudi delcev) tik pod razmejitvenim valjem in okoli šobe. Tok zraka ob stenah je manjši, zato se tu lahko ustvarijo področja, kjer se delci zadržujejo dlje časa, to pa lahko vodi do neenakomernosti nanešene obloge (2,9,24,25).

Wursterjevo komoro uporabljamo večinoma za oblaganje delcev in filmsko oblaganje. Ker je gibanje delcev v tej napravi zelo intenzivno, se za oblaganje večjih delcev, npr. tablet, uporablja le redko, saj bi lahko prišlo do krušenja tako jeder kot nanešene obloge (9,12). Oblaganje v tej komori je metoda izbora za nanašanje funkcionalnih oblog, saj je kvaliteta

dobljene obloge najvišja (16), pa tudi sicer jo literatura izpostavlja kot najprimernejšo za filmsko oblaganje delcev (5,17,19).



Slika 6 Wursterjeva komora (desno) in distribucijska plošča (levo) (4,22).

Gibanje delcev in proces oblaganja v Wursterjevi komori

Gibanje delcev v Wursterjevi komori lahko razdelimo na štiri območja, ta so: območje horizontalnega transporta delcev, območje vertikalnega transporta navzgor, območje upočasnevanja v ekspanzijskem delu komore ter območje vertikalnega vračanja navzdol (5).

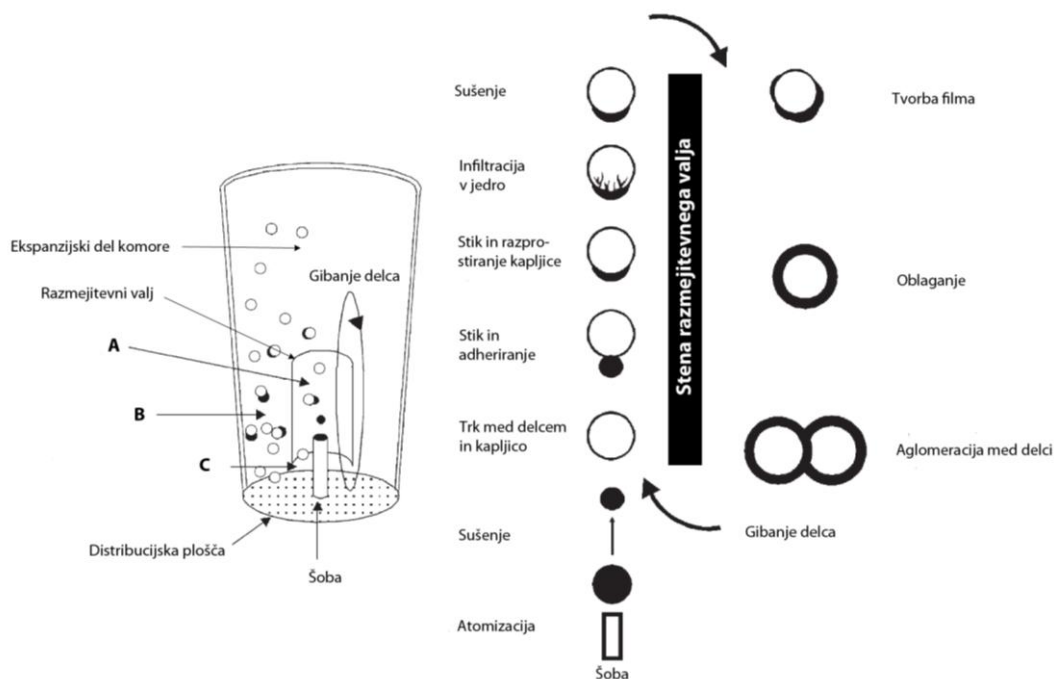
Delci vstopijo v RV skozi rezo med valjem in distribucijsko ploščo. Tok zraka, ki nastane zaradi visoke hitrosti zraka okoli šobe in tik pod RV, delce vsesa v Wursterjev nastavek (RV). Gonilna sila tega horizontalnega gibanja je Venturijev efekt, ki nastane zaradi razlike tlakov med področjem v valju ter tik pod njim in med področjem okoli valja. S spreminjanjem velikosti reže lahko vplivamo na tok delcev skozi RV in s tem na celoten masni pretok sistema. V valju delci hitro pridobivajo na hitrosti in se pomikajo proti območju razprševanja (ki je že v področju, kjer delce usmerjeno dvigujemo). Tu preko šobe razpršujemo formulacijo za oblaganje. Kapljice imajo bistveno višjo začetno hitrost v primerjavi z delci, vendar se le-ta hitro zmanjšuje do hitrosti vhodnega zraka. V tem času že pride do odparevanja topila in kapljice se začenjajo sušiti. Relativna razlika v hitrosti zagotavlja, da bo prišlo do stika med delcem in kapljico še znotraj RV, vendar mora biti kapljica še dovolj vlažna, da bo rezultat trka aderenza kapljice na delec. Ali bo do trka med kapljico in delcem dejansko prišlo, je odvisno od razdalje delca od šobe in od prisotnosti drugih delcev v njegovi bližini. Delci se namreč med sabo senčijo – delci bližje

šobi sterično ovirajo delce, ki so od šobe bolj oddaljeni, in zato le-ti prejmejo manj formulacije za oblaganje. Številčna gostota jeder mora biti dovolj velika, da vsaka kapljica doseže delec še preden se posuši in preden zadane steno RV. Po tem, ko se kapljica na delec adherira, pride do širjenja kapljice in omočenja delca. Lahko se zgodi, da začne raztopina za oblaganje prodirati v notranjost delca, posebno, če je delec porozen. Hkrati topilo še vedno odpareva in kapljica postaja bolj viskozna. Tako prodiranje topila v delec kot sušenje ovirata močenje delca (23,25-27).

Omočeni delci se nato pomikajo navzgor vzdolž RV in so torej v fazi vertikalnega transporta navzgor. Hitrost zraka mora biti višja od transportne hitrosti jeder, saj mora premagovati silo teže delcev in jih hkrati še pospeševati. Če je hitrost zraka prenizka, se lahko razvije čepasti tok delcev, pri čemer pride do izmetavanja delcev iz valja. Zaradi razporeditve odprtih na distribucijski plošči je hitrost zraka in delcev najvišja v sredini RV, proti steni valja pa se hitrost zmanjšuje. Najvišjo dovoljeno hitrost zraka določa višina ekspanzijskega prostora, saj bi previsoka hitrost pomenila, da se delci ne bi pričeli vračati proti dnu komore, temveč bi se zaletavali v filtre, kar pa ni priporočljivo. Ob gibanju po RV navzgor iz formulacije za oblaganje odpareva topilo, viskoznost kapljic se večja, to pa lahko povzroči lepljivost površine in aglomeracijo delcev. Če med sušenjem polimer preide v steklasto stanje, površina ne bo več lepljiva, ob pogoju, da vzdržujemo nizko vlažnost in temperaturo, nižjo od temperature steklastega prehoda polimera (5,23,27).

Ko deloma obloženi delci izstopijo iz RV, vstopijo v ekspanzijski del komore in se v njem še dvigajo. Njihova hitrost se začne zmanjševati, saj zaradi razširitve komore pade hitrost zraka. Minimalno višino ekspanzijskega prostora, ki preprečuje zaletavanje delcev v filtre, določa hitrost jeder ob izstopu iz RV. Ko se hitrost zraka spusti pod minimalno fluidizacijsko hitrost, delci padejo na dno komore. Velikost območja vertikalnega vračanja delcev na dno komore nadzoruje hitrost sušenja delcev, preden ti spet vstopijo v predel oblaganja. Ob padcu na dno komore mora biti površina delca povsem nelepljiva, saj je na dnu velika gostota delcev, inercialne sile v tem predelu so nizke, to pa prispeva k aglomeraciji delcev. Sledi premikanje delca preko nasutja proti območju horizontalnega transporta, kjer bo delec spet potegnilo v RV. Če hočemo, da se delec v celoti obloži, se mora ta postopek velikokrat ponoviti – ponavljamo ga, dokler ne dosežemo želene debeline obloge (5,23,27).

Pravkar opisani proces oblaganja prikazuje Slika 7, na njej pa je sam proces razdeljen na 10 mikroprocesov. Uspešnost oblaganja je najbolj odvisna od sušenja, stika kapljice z delcem, njene adherence na površino in širjenja po površini ter od aglomeracije med delci (23).



Slika 7 Prikaz področij gibanja delcev in mikro procesov pri oblaganju v Wursterjevi komori: [A] področje vertikalnega transporta navzgor - RV; [B] področje vertikalnega vračanja delcev na dno komore; [C] področje horizontalnega transporta. ○ = jedro, ● = atomizirana kapljica raztopine za oblaganje (23).

1.5 SPREMENLJIVKE OBLAGANJA V WURSTERJEVI KOMORI

Proces oblaganja v vrtninoslojnih napravah je zelo kompleksen, saj nanj vpliva več kot 20 različnih spremenljivk. Ločimo tri vrste spremenljivk, in sicer procesne spremenljivke, formulacijske spremenljivke (spremenljivke vhodnih trdnih delcev in spremenljivke formulacije za oblaganje) ter konstrukcijske spremenljivke. Spremenljivke lahko razdelimo tudi glede na fazo procesa, na katero vplivajo. Preglednica IV prikazuje spremenljivke glede na obe razdelitvi (23,24).

Preglednica IV Glavne spremenljivke pri procesu oblaganja s tehnologijo z vrtinčenjem (23,24).

Faza procesa Vrsta spremenljivke	Fluidizacija	Atomizacija	Sušenje
Procesne spremenljivke	Pretok zraka Velikost serije	Velikost kapljic (tlak razprševanja, pretok tekočine) Razdalja med šobo in nasutjem Hitrost razprševanja	T in vlažnost vhodnega zraka Pretok zraka
Formulacijske spremenljivke	Lastnosti delcev: - Velikost - Porazdelitev velikosti - Gostota - Oblika - Lastnosti površine delcev	Lastnosti formulacije za oblaganje: - Sestava - Viskoznost - Gostota - Površinska napetost - Koncentracija polimera	/
Konstruktivske spremenljivke	Vrsta in velikost naprave Pri Wursterjevi komori še: - Dolžina in premer RV - Vrsta DP - Reža med DP in RV - Vrsta pretoka zraka v komori	Vrsta šobe Položaj šobe - Zgoraj - Spodaj - Tangencialno	/

Pretok zraka vpliva na hitrost kroženja delcev in mora biti tolikšen, da je dosežen pnevmatski transport delcev skozi RV in s tem enakomerno gibanje. Višja je hitrost vhodnega zraka, hitreje delci krožijo (nižji čas zaokroženja, CT) in enakomerneje se oblagajo (22,24), zmanjša pa se stopnja aglomeracije (28). Če uporabimo večjo polnitev komore (večjo maso vhodnih delcev), bo masni tok delcev v komori večji in tudi v tem primeru bodo delci krožili hitreje, manjša pa bo tudi variabilnost v času zaokroženja (CTD) in s tem manjši vpliv na variabilnost enakomernosti obloge (22,24). Če uporabimo delce z ozko porazdelitvijo velikosti in zelo podobnimi gostotami, bo enakomernost nanese obloge večja. Za večjo enakomernost mora biti površina delcev gladka in čim bolj okrogla (5). Jedra morajo biti odporna na mehanske obremenitve in čim manj krušljiva, saj lahko pride v nasprotnem primeru do tvorbe prahov, kar lahko vodi do izgub formulacije za oblaganje (nanaša se na prahove) in mašenja filtrov (22). Taka izguba formulacije vodi v nižji izkoristek procesa. Na splošno lahko dejavnike, ki vplivajo na izkoristek, razdelimo na tri skupine, t.j. na dejavnike, povezane z razprševanjem (tlak na šobi, hitrost tekočine);

dejavnike, povezane z zrakom za fluidizacijo (hitrost in temperatura vhodnega zraka) ter lastnosti delcev (količina, velikost) (24,26). Nižje izkoristke pričakujemo v primerih, ko je masni tok delcev znotraj RV manjši, ko je manjša površina delcev ter takrat, ko prihaja do učinka "spray dryinga". Višji izkoristek pričakujemo v primerih, ko je gostota krožečih delcev višja, vendar to navadno vodi tudi do povečane variabilnosti v debelini obloge (28).

Z nadzorovanjem pretoka tekočine in tlaka zraka lahko vplivamo na velikost razpršenih kapljic. Če uporabimo kombinacijo višjega tlaka in manjšega pretoka, bomo dobili kapljice z manjšim premerom in obratno. Če so kapljice premajhne, lahko pride do njihovega sušenja (učinek "spray-drying-a"), če so prevelike pa lahko pride do tvorbe aglomeratov. Primerno velikost kapljic določamo glede na velikost delcev, saj lahko določena velikost kapljice za oblaganje večjega delca primerna, pri manjšem pa je prevelika, kar lahko vodi do nastanka tekočinskih mostov (28). Večje kot je razmerje med velikostjo delca in velikostjo kapljice, nižja bo stopnja aglomeracije (29). Pomembna je tudi porazdelitev velikosti kapljic; nanjo vplivajo višina zgornje kapice šobe, premer šobe in tlak razprševanja. S spreminjanjem višine zgornje kapice šobe lahko uravnavamo tudi širino območja razprševanja: bolj privita kapica daje ozko področje razprševanja, pri preveč odviti kapici pa lahko pride do pršenja obloge na stene RV. Pravilna izbira mora zagotoviti enakomerno razprševanje po čim večjem področju delcev znotraj RV (20).

Čas oblaganja lahko skrajšamo z uporabo formulacij z višjo koncentracijo polimera, vendar so te lahko tudi bolj viskozne (tako je na primer pri uporabi HPMC). To lahko povzroča težave pri samem razprševanju, lahko pa pride do neenakomernega razprostiranja kapljic po površini delcev in aglomeracije le-teh. Velik problem predstavlja lepljivost obloge, ki se veča s količino nanese disperzije in višanjem temperature produkta. Delci se posledično lahko lepijo med seboj, na stene komore ter na stene RV (22). Pri uporabi HPMC lahko pride do agregacije tudi ob uporabi nizkih temperatur vhodnega zraka, pri visokih temperaturah pa lahko pride do sušenja kapljic obloge (24).

Pri tvorbi obloge je zelo pomembna hitrost sušenja. Pri nižji temperaturi vhodnega zraka in večji vlažnosti je odparevanje topila počasnejše, kar poveča verjetnost za nastanek aglomeratov. Večja hitrost zraka pospeši odstranjevanje topila in prispeva k hitrejšemu sušenju (22).

Na izid oblaganja pomembno vpliva sam načrt izvedbe procesa (konstrukcijske spremenljivke). Kot že omenjeno, je dobljena enakomernost obloge najvišja v Wursterjevi

komori, najnižja pa v komori z razprševanjem od zgoraj. Pomembno vplivajo tudi lastnosti razmejitvenega valja ter razdalja med valjem in distribucijsko ploščo. Če je reža med RV in DP večja, se čas zaokrožitve pelete (CT) zniža, zniža pa se tudi prispevek k variabilnosti obloge. Ker pelete območje razprševanja preidejo hitreje, se na posamezno peleto nanese manjša količina disperzije za oblaganje, zato se pelete hitreje sušijo, kar zmanjša aglomeracijo. Povečanje razmika med RV in DP povzroči tudi povečan masni tok delcev v razmejitvenem valju, vendar le pod pogojem, da razlika v tlaku ni tolikšna, da se vsesavanje delcev v valj in njihova hitrost v valju ne zmanjšata. Če je razmik med DP in RV zelo majhen, lahko pride do pomanjkanja pelet znotraj RV, kar lahko pomeni izgubo disperzije za oblaganje, ker se le-ta prši na stene valja (28). Čas zaokrožitve pelet in prispevek k variabilnosti debeline obloge se znižata tudi, ko povečamo premer RV, ravno obratno pa velja, ko uporabimo daljši razmejitveni valj. V največji meri na variabilnost obloge vpliva sprememba razmika med DP in RV (24).

Določanje optimalnih pogojev za oblaganje v vrtinčnoslojnih napravah je še vedno v glavnem plod preizkušanja ("trial and error" pristop) in izkušenj. Številni raziskovalci so že preučevali vpliv spremenljivk na kvaliteto obloge, vendar so njihovi rezultati kvalitativni, kvantitativno vpliva niso opisali (23). Vplive različnih spremenljivk na variabilnost v oblogi sta poizkusila številsko opisati Cheng in Turton. Prišla sta do zaključka, da je enakomernost obloge med delci iste serije, ne glede na število vpletenih spremenljivk, odvisna od dveh ključnih dejavnikov: hitrosti in enakomernosti kroženja trdnih delcev ter količine obloge, ki jo delec prejme ob prehodu skozi področje razprševanja. Ugotovila sta, da je za variabilnost debeline obloge najbolj pomembna variabilnost nanosa obloge na peleto ob njenem enkratnem prehodu področja razprševanja. Glede na ta zaključek sta avtorja razvila model medsebojnega senčenja pelet, po katerem prejmejo pelete, ki preidejo področje razprševanja na večji oddaljenosti od šobe, sorazmerno manj disperzije za oblaganje v primerjavi s peletami, ki so šobi bližje. Do tega pojava pride, ker šobi bližje pelete sterično ovirajo tiste, ki so od šobe bolj oddaljene. Več pelet bo bližje šobi, večja bo variabilnost v nanoseni oblogi (24,26).

2 NAMEN DELA

V farmaciji je kakovost obloge bistvenega pomena, ko definira hitrost sproščanja učinkovine. Ponavljajoče krožno gibanje delcev v Wursterjevi komori omogoča nastanek homogene obloge, vendar lahko pride med jedri iste serije do razlike v količini nanesenega polimera.

V tem diplomskem delu bomo poizkusili določiti, kakšen je vpliv velikosti pelet, količine pelet ter velikosti reže med distribucijsko ploščo in razmejivnim valjem na izid procesa oblaganja v Wursterjevi komori. Izvedli bomo 27 poskusov oblaganja, ki bodo zajemali kombinacije vseh treh spremenljivk na treh nivojih (3^3 eksperimentalni načrt, Preglednica V).

Preglednica V Načrt dela.

Oznaka kombinacije	Velikost pelet	Masa pelet	Razmik med DP in RV
M1	600-710 μm	500 g	10 mm
M2	600-710 μm	500 g	20 mm
M3	600-710 μm	500 g	25 mm
M4	600-710 μm	1000 g	10 mm
M5	600-710 μm	1000 g	20 mm
M6	600-710 μm	1000 g	25 mm
M7	600-710 μm	1500 g	10 mm
M8	600-710 μm	1500 g	20 mm
M9	600-710 μm	1500 g	25 mm
S1	900-1000 μm	500 g	10 mm
S2	900-1000 μm	500 g	20 mm
S3	900-1000 μm	500 g	25 mm
S4	900-1000 μm	1000 g	10 mm
S5	900-1000 μm	1000 g	20 mm
S6	900-1000 μm	1000 g	25 mm
S7	900-1000 μm	1500 g	10 mm
S8	900-1000 μm	1500 g	20 mm
S9	900-1000 μm	1500 g	25 mm
V1	1120-1250 μm	500 g	10 mm
V2	1120-1250 μm	500 g	20 mm
V3	1120-1250 μm	500 g	25 mm
V4	1120-1250 μm	1000 g	10 mm

Oznaka kombinacije	Velikost pelet	Masa pelet	Razmik med DP in RV
V5	1120-1250 μm	1000 g	20 mm
V6	1120-1250 μm	1000 g	25 mm
V7	1120-1250 μm	1500 g	10 mm
V8	1120-125 μm	1500 g	20 mm
V9	1120-1250 μm	1500 g	25 mm

Ostale procesne spremenljivke, kot so tlak razprševanja, pretok tekočine za razprševanje in hitrost zraka za fluidizacijo, bodo v vseh poskusih enake. Peletam bomo pred in po oblaganju določili njihovo pravo in nasipno gostoto, pretočne lastnosti, odstotek vsebnosti vlage ter z ustreznimi parametri ovrednotili obliko delcev. Po oblaganju bomo vrednotili izkoristek oblaganja, količino nastalih aglomeratov ter debelino in enakomernost debeline obloge. Na podlagi naših rezultatov in rezultatov drugih raziskovalcev bomo poskušali dokazati, da gre vzrok za neenakomernost obloge iskati tudi v velikosti in količini delcev, ki jih oblagamo, medtem ko naj bi bila velikost reže relativen parameter, katerega vpliv je odvisen predvsem od velikosti delcev.

3 EKSPERIMENTALNI DEL

3.1 MATERIALI

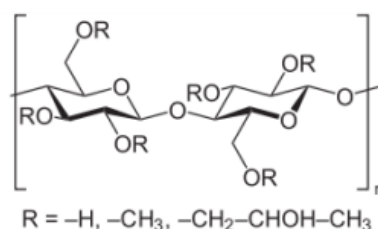
3.1.1 Cellets[®]

Cellets[®] oziroma t.i. celete (Harke Pharma, Nemčija) so nevtralna peletna jedra, izdelana iz mikrokristalne celuloze. Gre za bele ali skoraj bele trdne delce okrogle ali skoraj okrogle oblike. Dostopnih je več različnih velikosti, uporabili smo:

- Cellets[®] 500, nazivna velikost jeder 500-710 μm ;
- Cellets[®] 700, nazivna velikost jeder 710-1000 μm ;
- Cellets[®] 1000, nazivna velikost jeder 1000-1400 μm .

3.1.2 Pharmacoat[®] 606

Pharmacoat[®] 606 (dobavitelj Lek, Slovenija) je lastniško ime za hidroksipropilmetilcelulozo (HPMC, po Ph. Eur. Hypromellose), polysintetičen, inerten in viskoelastičen polimer. Kemijsko je HPMC delno O-metilirana in v manjši meri O-(2-hidroksipropilirana) celuloza. Dostopna je v obliki prahu ali granul bele, rumenkasto-bele ali sivkasto-bele barve. Nima vonja ali okusa. Skoraj netopna je v topli vodi, acetonu, etanolu in toluenu, v hladni vodi pa tvori koloidno raztopino. Na tržišču je dostopnih več vrst HPMC, ki se med seboj razlikujejo po viskoznosti in stopnji substitucije. V farmaciji se HPMC pogosto uporablja pri izdelavi peroralni farmacevtskih oblik in tudi v farmacevtskih oblikah za okularno in dermalno uporabo. Pri filmskem oblaganju se uporabljajo disperzije s masno/masnim odstotkom HPMC med 2 in 20 %, za izboljšanje fleksibilnosti obloge je po navadi potrebno dodati mehčalo (30-32).

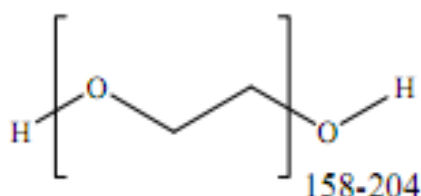


Slika 8 Struktura hidroksipropilmetilceluloze (33).

3.1.3 Makrogol 6000

Makrogoli (PEG, polietilenglikoli, v Ph. Eur. Macrogols) so polimeri etilenoksida. Makrogol 6000 (dobavitelj Lek, Slovenija) ima povprečno molekulsko maso med 7300 in 9300 ter spada med trdne polietilenglikole. Dosegljiv je v obliki kosmičev ali prahu bele ali skoraj bele barve z voskastim ali parafinskim videzom. Je zelo lahko topen v vodi in diklorometanu ter skoraj netopen v alkoholih, maščobnih ter mineralnih oljih.

V farmacevtski tehnologiji lahko Makrogol 6000 uporabljamo v trdnih farmacevtskih oblikah kot dodatek vezivom, lahko se uporablja samostojno kot material za filmsko oblaganje, lahko pa ga dodamo kot mehčalo polimerom za filmsko oblaganje. Lahko se uporablja tudi kot drsilo in antiadheziv pri tabletiranju (5,30,31).

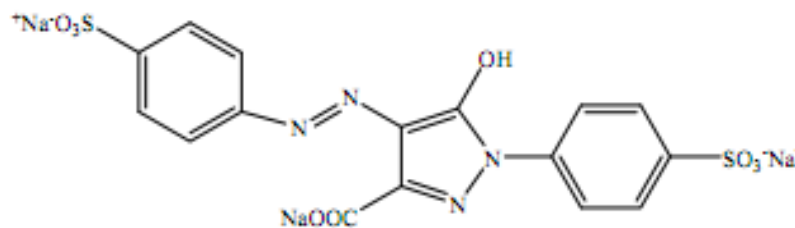


Slika 9 Strukturna formula makrogola 6000 (32).

3.1.4 Tartrazin

$C_{16}H_9N_4Na_3O_9S_2$, $M_r = 534,36$.

Tartrazin (Sigma-Aldrich, Nemčija), imenovan tudi E102, Acid Yellow 23, FD&C Yellow #5, hidrazin yellow itd., je diazo spojina, ki se v farmaciji, kozmetiki in prehrambeni industriji uporablja kot barvilo. Kemijsko gre za natrijev 5-hidroksi-1-(4-sulfonatofenil)-4-((sulfonatofenil)-diazetil)-1H-pirazol-3-karboksilat. Je rumen do oranžen prašek, odporen na prisotnost kislin in baz ter dobro topen v vodi. Vodne raztopine so rumene barve, ki je obstojna v kislem, v bazičnem pa preide v rdečkasto. Absorpcijski maksimum tartrazina je pri 425 nm. Tartrazin se v farmacevtski industriji uporablja kot barvilo za izboljšanje izgleda farmacevtskih oblik in za njihovo lažjo identifikacijo. Lahko povzroči alergično reakcijo, ki je sicer redka, pojavlja pa se predvsem pri astmatikih in ljudeh, ki so alergični na acetilsalicilno kislino. Zato mora biti prisotnost tartrazina jasno označena na ovojnicah zdravil, ki ga vsebujejo (5,32,34).



Slika 10 Strukturna formula tartrazina (32).

3.1.5 Ostali materiali

Za izdelavo fosfatnega pufra smo uporabili prečiščeno vodo ter kalijev dihidrogenfosfat (KH_2PO_4), kalijev hidroksid (KOH), obe spojini proizvajalca Merck, Nemčija.

3.2 METODE

3.2.1 Priprava frakcij pelet z ožjo distribucijo velikosti

Ker širina distribucije velikosti pelet vpliva na enakomernost obloge, smo se odločili, da bomo uporabili jedra z ozko porazdelitvijo. V ta namen smo pelete presejali in tako pripravili posamezne velikostne frakcije. Uporabili smo Retschev laboratorijski stresalnik AS200 basic in sledeča laboratorijska sita premera 200 mm (Retsch, Nemčija in Endecotts, Velika Britanija):

- Cellets[®] 500: dno, 500 μm , 600 μm , 710 μm , 800 μm ;
- Cellets[®] 700: dno, 710 μm , 800 μm , 900 μm , 1000 μm ;
- Cellets[®] 1000: dno, 1000 μm , 1120 μm , 1250 μm , 1400 μm .

Naenkrat smo presejali približno 600 mL pelet. Stresali smo 10 minut pri amplitudi optične skale 2. Izbrane frakcije (600-710 μm , 900-1000 μm in 1120-1250 μm) smo nato po enakem postopku presejali še enkrat.

3.2.2 Vrednotenje neobloženih pelet

Velikosti in oblika pelet

Velikost in obliko pelet smo vrednotili z uporabo optičnega čitalnika Epson Perfection V30 (Epson, Japonska) in računalniškega programa FT G7 (Rok Šibanc, Katedra za farmacevtsko tehnologijo, Fakulteta za farmacijo, Slovenija), ki smo ga razvili v ta namen.

Na steklo optičnega čitalnika smo natresli ustrezno količino pelet tako, da med delci ni bilo večjih praznih prostorov, hkrati pa se med seboj niso dotikali. Nato smo posneli predogled slike. Na ekranu smo v zgornjem levem kotu izbrali površino v velikosti 100×100 mm in posneli sliko ter jo shranili v ustrezno mapo. Nato smo posneli še pet takih slik, območje zajema slike pa smo spreminjali tako, da istega področja nismo zajeli večkrat. Barvna globina slik je bila 24 bit, ločljivost pa 2400 dpi (~10 µm na slikovno piko). Vse slike smo shranili v JPEG formatu.

Vzorci:

- nepresejane Celetts[®] 350,
- Cellets[®] 500: frakcije 500-600 µm, 600-710 µm,
- Cellets[®] 700: frakcije 710-800 µm, 800-900 µm, 900-1000 µm,
- nepresejane Cellets[®] 1000.

Slike smo obdelali z računalniškim programom FT G7 ter peletam določili naslednje lastnosti: krožnost (C), projicirano sferičnost (ψ), maksimalni Ferretov premer (d_M), Ferretov premer pri kotu 90° (d_{90}), razmerje Ferretovih premerov (AR), površino (A) in površino elipsoida (A_e). Za karakterizacijo posameznega vzorca in izračun povprečnih vrednosti smo uporabili slike tisočih pelet.

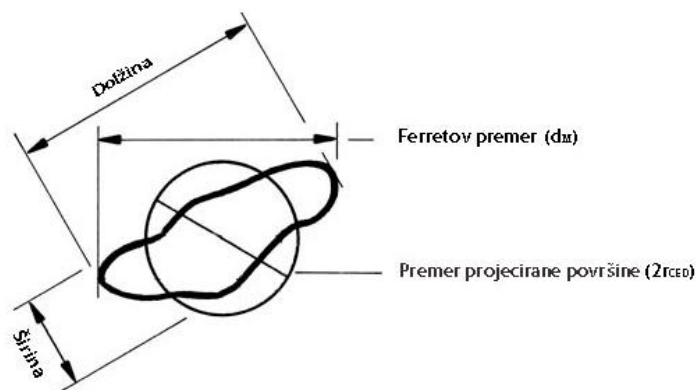
Računalniški program je parametre računal na osnovi dvodimenzionalne površine, ki jo je določil sliki posameznega delca. Premer ($2r_{CED}$) je tako izračunan iz površine slike delca in predstavlja premer kroga z enako površino ("circule equivalent diameter", CED, Enačba 1). Krožnost predstavlja oceno okroglosti dvodimenzionalne slike in je izračunana po Enačbi 2. Projicirana sferičnost nam pove, kako blizu krogle je delec in je izračunana iz 2D površine delca in maksimalnega Ferretovega premera (Enačba 3). Maksimalni Ferretov premer delca (d_M) je definiran kot največja razdalja med dvema vzporednicama, ki obdajata delec (Slika 11).

$$2r_{CED} = 2 \cdot \sqrt{\frac{A}{\pi}} \quad [1]$$

$$C = 4\pi \cdot \frac{A}{(2\pi r)^2} \quad [2]$$

$$\psi = \frac{4A}{\pi d_M^2} \quad [3]$$

r – polmer kroga; A – 2D površina delca, določena iz računalniške slike; C – krožnost; ψ – projicirana sferičnost, d_M – maksimalni Ferretov premer delca (25).



Slika 11 Shematičen prikaz Ferretovega premera in projicirane površine delca.

Preko razmerja Ferretovih premerov (AR) lahko vrednotimo anizotropijo v obliki delcev oziroma njihovo odstopanje od okrogle v bolj podolgovate oblike. AR izračunamo kot razmerje med d_M in premerom, ki je pravokoten na d_M (25). Ta pravokotni premer imenujemo Ferretov premer pri kotu 90° (d_{90}).

Vrednosti, ki ocenjujejo krožnost in projicirano sferičnost, se gibljejo v intervalu od 0 do 1, kjer 1 predstavlja popolnoma okrogel delec. AR zavzema vrednosti od 1 naprej, pri vrednosti 1 je delec enak po širini in dolžini (npr. kvadratast ali okrogel delec).

Nasipna gostota

Če določeno maso delcev vsujemo v nek vsebnik (npr. merilni valj), bodo ti delci zavzeli določen volumen. V kolikor vsebnika nismo stresali, gre za nasipni volumen, ki vključuje volumen delcev in volumen praznih prostorov med delci. Količnik mase delcev in navideznega volumna predstavlja nasipno gostoto.

Za določanje nasipne gostote smo uporabili merilni valj z volumnom 100 mL. Z analitsko tehtnico smo zatehtali 80,0 g posamezne frakcije, jih s pomočjo papirnatega lija (steklenega lija zaradi statike nismo mogli uporabiti) nasuli v valj ter odčitali volumen na mililiter natančno. Postopek smo trikrat ponovili. Paziti smo morali, da smo pelete pri vseh

ponovitvah sipali približno enako hitro. Iz določenih nasipnih volumnov smo nato izračunali nasipno gostoto.

Vzorci:

- Cellets[®] 500: frakcije 500-600 μm , 600-710 μm ,
- Cellets[®] 700: frakcije 710-800 μm , 800-900 μm , 900-1000 μm ,
- Cellets[®] 1000: frakcije 1000-1120 μm , 1120-1250 μm , 1250-1400 μm ,
- nepresejane Cellets[®] 350 in Cellets[®] 1000.

Prava gostota

V nekem vzorcu trdnih delcev so znotraj delcev in med delci prisotni prazni prostori, zapolnjeni z zrakom, kar otežuje določanje pravega volumna snovi in s tem prave gostote. Tej težavi se lahko izognemo z uporabo helijevega piknometra, saj lahko helij zaradi majhnosti atoma prodira tudi v najmanjše prostore, hkrati pa njegova inertnost izključuje adsorpcijo na trdne površine. Metoda je nedestruktivna in se lahko uporablja pri vseh trdnih snoveh. S helijevim piknometrom določamo volumen vzorca preko spremembe tlaka helija v celici z določenim volumnom. Iz podatka za maso vzorca piknometar izračuna pravo gostoto.

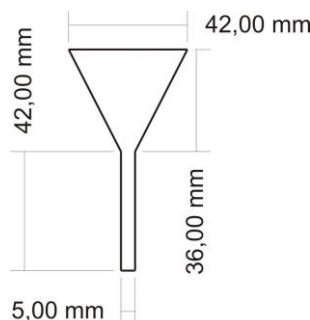
Za določanje prave gostote smo uporabili helijev piknometar AccuPyc 1330 (Micrometrics, ZDA). Celico helijevega piknometra smo do dveh tretjin volumna napolnili z vzorcem in ga stehali na analitski tehtnici.

Vzorci: enaki kot v podpoglavju nasipna gostota.

Pretočne lastnosti

Pretočne lastnosti pelet smo določali preko nasipnega kota, dinamičnega nasipnega kota ter pretočnega časa delcev. Stehali smo 100 g pelet ter opravili farmakopejski test pretočnosti (2.9.16. Flowability) (31). Vsak poskus smo posneli s fotoaparatom Casio Exilim EX-F1 (Casio, Japonska). Posnetke smo nato obdelali z računalniškim programom Doki PIV (Rok Šibanc, Katedra za farmacevtsko tehnologijo, Fakulteta za farmacijo, Slovenija). Pretočni čas smo določili na desetinko natančno. Nasipni kot smo določili za vsak posnetek dvakrat (levi in desni nasipni kot) in ga podali na desetinko stopinje natančno. Zaradi statike delcev je bilo določanje pretočnega časa z uporabo steklenega lija oteženo, zato smo postopek

opravili še z uporabo kovinskega lija (Graverstvo Levč, Slovenija). Stehtali smo 15,0 g vzorca in opravili določitev po farmakopejskem predpisu.



Slika 12 Kovinski lij – dimenzije.

Peletam smo določili tudi dinamični nasipni kot. Uporabili smo napravo Dynamic angle tester (Pharmaceutical Technology, Gravo & PRB10, Slovenija). Posodico ($V \approx 50$ mL) za določanje smo do približno dveh tretjin napolnili z vzorcem ter nato določili dinamični nasipni kot pri hitrosti vrtenja 10 rpm. Rezultat smo odčitali na stopinjo natančno.

Vzorci: enaki kot v podpoglavju nasipna gostota.

Vsebnost vlage

Vsebnost vlage v peletah smo določali z uporabo analizatorja Büchi Moisture Analyzer B-302 (Büchi, Švica). Na pladenjček naprave smo natehtali približno 4 g vzorca ter ga enakomerno razprostrli po celotni površini. Uporabili smo program 15 minutnega sušenja pri temperaturi 85 °C.

Vzorci: Cellets[®] 500, Cellets[®] 700, Cellets[®] 1000.

3.2.3 Priprava disperzije za oblaganje

Receptura 1 Koloidna disperzija polimera.

Pharmacoat [®] 606	80 g
Makrogol 6000	10 g
Aqua purificata	ad 1000 g

V predhodno stehtani 2 L čaši smo segreli približno 900 g vode do 70 °C. Med mešanjem s propellerskim mešalom smo dodali najprej Makrogol 6000 in nato Pharmacoat[®] 606. Mešali smo približno 30 minut oziroma do ohladitve ter nato ob mešanju dopolnili s prečiščeno vodo do 1000 g.

Receptura 2 Disperzija za oblaganje.

Tartrazin	10,82 g
Koloidna disperzija polimera	ad 970 g

V 1 L čašo smo prelili približno 500 g koloidne disperzije polimera. Med mešanjem s propellerskim mešalom smo vanjo vmešali tartrazin. Ko se je le-ta raztopil, smo dopolnili s koloidno disperzijo polimera do končne mase 970 g ter disperzijo še krajši čas mešali s propellerskim mešalom.

Disperzijo za oblaganje smo vedno pripravili vsaj en dan pred izvedbo oblaganja. Uporabili smo ustrezne količine sestavin za pripravo 1100 g disperzije. Disperzijo smo po pripravi pokrili z aluminijasto folijo.

3.2.4 Filmsko oblaganje pelet

Za filmsko oblaganje pelet smo uporabili GPCG1 vrtninoslojno napravo z Wursterjevim nastavkom (Glatt GmbH, Nemčija), povezano s kompresorjem SX 3-90 (Kaeser Kompressoren, Nemčija), razvlaževalcem zraka (IZR, Slovenija), peristaltično črpalko 1B 1003-R/65 (Petro Gas Ausrustungen, Nemčija) ter krilnim anemometrom serije ALMEMO[®] (Ahlborn, Nemčija). Med procesom je bil nameščen vrečasti filter vrste PACF. Za razprševanje disperzije za oblaganje smo uporabljali dvokanalno šobo z notranjim premerom 0,8 mm. Kapico šobe smo privili tako, da smo dosegli poravnavo oznake pri št. 3 na kapici z dovodnimi cevmi zraka in kapljevine. Pri vseh poskusih oblaganja smo uporabili distribucijsko ploščo z oznako C. Pelete smo oblagali po splošni shemi procesnih spremenljivk, ki jih prikazuje Preglednica VI.

V posameznem poskusu oblaganja smo nanegli 1000 g disperzije za oblaganje. Med procesom smo gravimetrično spremljali časovno porabo disperzije in tako nadzorovali enakomernost hitrosti nanosa polimera tekom poskusa. V primeru premajhnega pretoka (pod 9,0 g/min) smo povečali število obratov na črpalki. Povprečni pretok formulacije za oblaganje je bil med 8,4 in 9,3 g/min, 1000 g disperzije za oblaganje pa smo nanegli v času od 108 do 120 min. Med procesom smo spremljali tudi ostale procesne spremenljivke (hitrost zraka za fluidizacijo, temperatura vhodnega zraka, temperatura produkta, sprememba tlaka in tlak na filtrih) in jih beležili v 15., 45., 75. minuti ter tik pred koncem oblaganja. S klimatizacijo laboratorija smo poizkušali zagotoviti, da temperatura in

relativna vlažnost v laboratoriju ne bi vplivali na proces oblaganja. Temperatura zraka iz razvlaževalca je bila 17 °C, relativna vlažnost pa je znašala 34 %.

Preglednica VI Pregled procesnih spremenljivk oblaganja pelet.

Proces	Vhodni zrak		Razprševanje			Produkt	Opombe
	Pretok [m ³ /h]	T [°C]	Tlak na šobi [bar]	Obrati črpalke [rpm]	Količina obloge [g/min]	T [°C]	
Predogrevanje komore	130	55	-	-	-	-	
Temperiranje	130	55	-	-	-	45	Do T _{produkt} = 45 °C
Razprševanje	130	55	2,0	9	≈ 9,2	40 - 41	Obrati črpalke: - 0-30": 6 rpm - 30-120": 7 rpm - od 120" dalje 9rpm Če je T _{produkt} presegla 41°C, smo T _{vhodni_zrak} znižali na 54°C.
Sušenje	130	70	-	-	-	40 - 55	S sušenjem smo pričeli, ko smo nanegli 1000 g disperzije za oblaganje.

3.2.5 Vrednotenje obloženih pelet

Izkoristek procesa

Izkoristek procesa oblaganja smo določili za vsak poskus. Izračunali smo ga po Enačbi 4 kot razmerje med razliko mas obloženih ter neobloženih pelet in med maso suhih snovi v disperziji za oblaganje. Upoštevali smo tudi vsebnost vlage v jedrih (Preglednica VII) in obloženih peletah (Preglednica XVIII).

$$\eta = \frac{m_{obložene} \cdot \frac{(100 - \%RV_{obložene})}{100} - m_{jedra} \cdot \frac{(100 - \%RV_{jedra})}{100}}{m_{suhe\ snovi}} \cdot 100\% \quad [4]$$

$m_{obložene}$ – masa obloženih pelet; $\%RV_{obložene}$ – odstotek vlage v obloženih peletah; m_{jedra} – masa jeder; $\%RV_{jedra}$ – odstotek vlage v neobloženih jedrih; $m_{suhe\ snovi}$ – masa suhih snovi v disperziji za oblaganje.

Preglednica VII Vsebnost vlage v neobloženih jedrih.

Vzorec	Vsebnost vlage [%]
fr. 600-710 µm	2,81
fr. 900-1000 µm	2,50
fr. 1120-1250 µm	2,37

Stopnja aglomeracije

Za določanje stopnje aglomeracije smo uporabili sito, ki je po velikosti nasledilo sito z velikostjo odprtin na zgornji meji velikosti frakcije. Kot aglomerate torej smatramo vse tiste delce, ki zaostanejo na situ:

- 800 µm za frakcijo 600-710 µm;
- 1120 µm za frakcijo 900-1000 µm;
- 1400 µm za frakcijo 1120-1250 µm.

Pelete, obložene pri posameznem poskusu, smo najprej stehtali. Nato smo celotno maso ročno presejali skozi sito ter določili maso pelet, zaostalih na situ. Iz teh podatkov smo izračunali odstotek aglomeracije (Enačba 5).

$$\% \text{ aglomeracije} = \frac{m_{\text{zaostale}}}{m_{\text{pelet}}} \cdot 100\% \quad [5]$$

Vsebnost vlage

Vsebnost vlage smo določili po postopku, opisanem v podpoglavju 3.2.2. Ovrednotili smo vse obložene pelete.

Velikost, oblika, pretočne lastnosti ter nasipna in prava gostota

Te lastnosti smo določali po postopkih, opisanih v podpoglavju 3.2.2. Ovrednotili smo pelete, obložene v poskusih M5, M8, S5, S8, V5 ter V8. Pretočni čas s kovinskim lijem smo določili vzorcem M5, S5 ter V5.

3.2.6 Posredno določanje raztrosa debeline filmske obloge

Pri določanju raztrosa debeline polimerne obloge v populaciji pelet smo uporabili postopek, ki ga je opisal Turton (26), priredil pa Dreu (5). Postopek temelji na spektrofotometričnemu določanju koncentracije barvila, ki je enakomerno razporejeno v filmski oblogi pelet. Če točno število pelet raztopimo v določenem volumnu pufra, dobimo raztopino barvila, koncentracija le-tega pa je funkcija skupnega volumna filmske obloge, nanesene na te pelete. Volumen filmske obloge posamezne pelete prikazuje Enačba 6:

$$V_{ob} = A_p \cdot d_{ob} \quad [6]$$

V_{ob} – volumen filmske obloge, A_p – površina pelete, d_{ob} – debelina filmske obloge.

Iz tega sledi, da je debelina filmske obloge sorazmerna spektrofotometrično določeni koncentraciji barvila.

Priprava fosfatnega pufra (pH=6,50)

V 1000 mL merilni bučki smo 9,21 g KH_2PO_4 raztopili v 900 mL prečiščene vode. Pripravljeno raztopino smo nato dopolnili s prečiščeno vodo do oznake 1000 mL ter dobro premešali. Raztopino smo nato prelili v čašo in z dodajanjem 45% m/m raztopine kalijevega hidroksida uravnali pH na $6,50 \pm 0,05$ (pH smo merili s pH metrom MA235, Mettler Toledo, ZDA).

Izdelava umeritvene premice

V 100 mL bučko smo natehtali 100,3 mg tartrazina in dopolnili s fosfatnim pufrom (pH=6,50) do oznake. Masna koncentracija pripravljene osnovne raztopine je bila 1,00 mg/mL. Iz osnovne raztopine smo pripravili raztopine s sledečimi koncentracijami: $15,0 \cdot 10^{-3}$ mg/mL; $12,8 \cdot 10^{-3}$ g/mL; $10,0 \cdot 10^{-3}$ mg/mL; $7,52 \cdot 10^{-3}$ mg/mL in $5,02 \cdot 10^{-3}$ mg/mL. Slepri vzorec smo pripravili tako, da smo v 6,00 mL fosfatnega pufra raztopili filmsko oblogo 10 pelet, obloženih le s polimerom (disperzija za oblaganje brez dodanega tartrazina). Vsem vzorcem smo z UV-VIS spektrofotometrom HP 8453 (Hewlett-Packard, ZDA) izmerili absorbanco pri 425 nm. Z linearno regresijo smo iz dobljenih podatkov določili enačbo umeritvene premice. Pri linearni regresiji smo upoštevali zahtevo, da gre premica skozi izhodišče koordinatnega sistema (0,0).

Da bi potrdili pravilnost dobljene umeritvene premice, smo postopek še enkrat ponovili. Natehtali smo 100,6 mg tartrazina in iz osnovne raztopine s koncentracijo 1,01 mg/mL pripravili raztopine s sledečimi koncentracijami: $15,1 \cdot 10^{-3}$ mg/mL; $12,9 \cdot 10^{-3}$ g/mL; $10,1 \cdot 10^{-3}$ mg/mL; $7,54 \cdot 10^{-3}$ mg/mL in $5,03 \cdot 10^{-3}$ mg/mL.

Preglednica VIII Odvisnost absorbance od koncentracije tartrazina.

Umeritvena krivulja 1		Umeritvena krivulja 2	
Koncentracija [$\cdot 10^{-3}$ mg/mL]	Absorbanca	Koncentracija [$\cdot 10^{-3}$ mg/mL]	Absorbanca
15,0	0,72911	15,1	0,73238
12,8	0,61382	12,9	0,62170
10,0	0,48444	10,1	0,49235
7,52	0,36866	7,54	0,36674
5,02	0,24642	5,03	0,24700
$R^2 = 0,99993$ $k_1 = 2,0688 \cdot 10^{-2}$ mg/mL $SE(k_1) = 8,6054 \cdot 10^{-5}$ mg/mL		$R^2 = 0,99995$ $k_1 = 2,0768 \cdot 10^{-2}$ mg/mL $SE(k_1) = 5,697 \cdot 10^{-5}$ mg/mL	

Preverili smo, ali se enačbi obeh umeritvenih premic ujemata ter za izračun končne enačbe uporabili vseh 10 meritev. Enačba končne umeritvene premice se glasi:

$$c = 2,0639 \cdot 10^{-2} \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \cdot A \quad [7]$$

Koeficient korelacije za dano premico je $R^2 = 0,99995$; standardna napaka ($SE_{(k)}$) koeficienta umeritvene premice pa je $5,0145 \cdot 10^{-5}$ mg/mL.

Določanje koncentracije tartrazina v filmski oblogi pelet

Za vsak poskus oblaganja smo pripravili 30 vzorcev tako, da smo prenesli 10 naključno izbranih pelet v 30 penicilink. V vsako penicilinko smo nato z avtomatsko pipeto odmerili 6,00 mL fosfatnega pufru (pH=6,5) ter ročno pretresli. Vzorce smo pustili 15 minut, da se je filmska obloga v celoti raztopila. Pred analizo smo vsako penicilinko ponovno pretresli. Najprej smo absorbance z UV-VIS spektrofotometrom izmerili slepemu vzorcu (priprava je opisana v prejšnjem razdelku), nato pa še vsem vzorčnim raztopinam. Med posameznimi meritvami smo kiveto sprali s fosfatnim pufrom ter prvo polovico vzorca.

Izračun debeline obloge

Iz določenih koncentracij tartrazina smo izračunali debelino (d_{UV-VIS}) obloge po sledeči enačbi:

$$d_{UV-VIS} = r_{obložena} - r_{jedro}$$

$$d_{UV-VIS} = \sqrt[3]{\frac{3}{4\pi} \cdot V_{obložena} - r_{jedro}^3}$$

Kjer je:

$$V_{obložena} = V_{jedro} + V_{obloga}; \quad [8]$$

$$V_{jedro} = \frac{4\pi}{3} \cdot r_{jedro}^3;$$

$$V_{obloga} = \frac{m_{obloga}}{\rho_{obloga}} = \frac{c_{vzorec} \cdot V_{pufer} \cdot \omega_{barvilo}}{n \cdot \rho_{obloga}}.$$

$r_{obložena}$ – polmer obložene pelete; r_{jedro} – polmer neobloženega jedra (določen z računalniško analizo delcev); $V_{obložena}$ – volumen obložene pelete; V_{jedro} – volumen neobloženega jedra; V_{obloga} – volumen obloge, nanesen na eno pelet; m_{obloga} – masa filmske obloge v enem vzorcu; ρ_{obloga} – gostota suhe polimerne obloge (uporabljena vrednost 1272,9 kg/m³); c_{vzorec} – koncentracija barvila v vzorcu; V_{pufer} – volumen, v katerem smo raztopili vzorec (6 mL); $\omega_{barvilo}$ – masni delež barvila v suhi oblogi, n – število pelet v vzorcu (10); Predpostavili smo popolnoma krožno obliko pelet.

Debelino obloge smo izračunali tudi na podlagi izkoristka oblaganja:

$$d_{\eta} = r_{obložena} - r_{jedro}$$

$$d_{\eta} = \sqrt[3]{\frac{3}{4\pi} \cdot V_{obložena} + r_{jedro}^3}$$

Kjer je:

$$V_{obložena} = V_{jedro} + V_{obloga(1)};$$

$$V_{jedro} = \frac{4\pi}{3} \cdot r_{jedro}^3;$$

$$V_{obloga(1)} = \frac{V_{obloga}}{N};$$

$$V_{obloga} = \frac{m_{obloga}}{\rho_{obloga}} \text{ in } N = \frac{m_{polnitev}}{m_{jedro(1)}} = \frac{m_{polnitev}}{V_{jedro(1)} \cdot \rho_{jeder}}.$$

$r_{obložena}$ – polmer obložene pelete; r_{jedro} – polmer neobloženega jedra (določen z računalniško analizo delcev); $V_{obložena}$ – volumen obložene pelete; V_{jedro} – volumen neobloženega jedra; $V_{obloga(1)}$ – volumen obloge, nanesen na eno pelet; V_{obloga} – celokupni volumen obloge; N – število pelet pri določenem poskusu; m_{obloga} – masa suhe obloge, nanasene med oblaganjem (prirastek mase); ρ_{obloga} – gostota suhe polimerne obloge (uporabljena vrednost 1272,9 kg/m³); $m_{jedro(1)}$ – masa ene pelete; $m_{polnitev}$ – masa pelet pri določenem poskusu (polnitev); $V_{jedro(1)}$ – volumen jedra; ρ_{obloga} – gostota peletnih jeder (1412 kg/m³). Predpostavili smo popolnoma krožno obliko pelet.

Izračunani debelini obloge d_{UV-VIS} in d_{η} smo nato primerjali med seboj in z debelino obloge, ki smo jo izračunali kot razliko med povprečnim polmerom obloženih pelet določenega vzorca in povprečnim polmerom neobloženih pelet iste velikostne frakcije (d_{PC}), določenih z računalniško analizo slik.

Izračun relativne standardne deviacije koncentracije tartrazina

Z enačbo umeritvene premice smo iz izmerjenih absorbanc izračunali koncentracije tartrazina. Izračunali smo aritmetično sredino koncentracije tartrazina (\bar{c}) (Enačba 10) ter standardno deviacijo barvila (Enačba 11) za posamezno peleto v vzorcu (26).

$$\bar{c} = \frac{\sum_{i=1}^{30} (c_i)}{30 \cdot 10} \quad [10]$$

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{30} (c_i - \bar{c})^2}{29 \cdot 10}} \quad [11]$$

\bar{c} - aritmetična sredina koncentracije tartrazina; c_i - koncentracija barvila v posameznem vzorcu; 30 - število vzorcev (N); 10 - število delcev v vzorcu (n); 29 - (N-1).

Relativno standardno deviacijo (RSD) koncentracije tartrazina, ki predstavlja variabilnost v debelini obloge med posameznimi delci vzorca, smo izračunali po Enačbi 12:

$$RSD = \frac{SD}{\bar{c}} \cdot 100 \cdot \sqrt{10} \quad [12]$$

K RSD vrednostim, izračunanim po Enačbi 12, prispeva tudi variabilnost velikosti oz. površine pelet. Da bi ta vpliv izključili, smo relativno standardno deviacijo debeline obloge izračunali še upoštevajoč RSD površine delcev (upoštevali smo površino elipsoida (Enačba 14, (25)) posamezne neobložene frakcije, določene po postopku iz poglavja 3.2.2):

$$RSD_{DEB} = \sqrt{RSD_{UV-VIS}^2 - RSD_{POVRŠINA}^2} \quad [13]$$

$$A_e = 2\pi b^2 \left(1 + \frac{\frac{a}{b} \arcsin(e)}{e} \right) \quad [14]$$

A_e - površina elipsoida; b - ekvatorialni radij; a - polarni radij, daljši od obeh radijev, predstavlja polovico dM ;

$$e = \sqrt{\left(1 - \frac{b^2}{a^2} \right)}; \quad b = \frac{a}{AR}$$

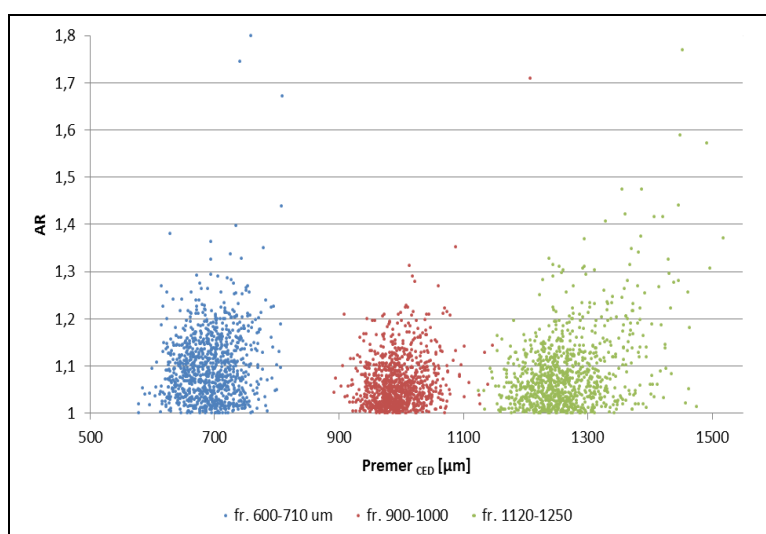
4 REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1 VREDNOTENJE PELET

4.1.1 Velikost in oblika

Neobložena peletna jedra

Z analizo oblike in velikosti neobloženih peletnih jader (Preglednica IX) smo želeli le-ta čim bolj opisati, saj lahko njihove lastnosti vplivajo na oblaganje. Z računalniško analizo delcev smo ugotovili, da so jedra pri določenih frakcijah dejansko večja od zgornje meje, določene s sejanjem. To je razumljivo, saj gre za dva različna načina ločevanja in analize delcev, pri sejanju se upošteva tridimenzionalna oblika delcev, pri računalniški analizi pa le dvodimenzionalna. Razliko v velikosti lahko razložimo tudi z obliko delcev. Če predpostavimo, da ima peleta obliko elipsoida, lahko le-ta preide sito v orientaciji male polosi. Zato je bolj primerno primerjati nazivno velikost sita z vrednostmi Ferretovega premera pri kotu 90° . Vseeno je v polovici primerov tudi ta premer večji od nazivne velikosti zgornjega sita. Najverjetneje so delci v tretji dimenziji manjši od zgornje meje in posledično prehajajo preko sita. Povprečne vrednosti tako krožnosti kot sferičnosti se za vse analizirane vzorce gibljejo blizu 1, vendar pa lahko iz minimalnih vrednosti obeh parametrov vidimo, da so prisotni tudi delci, ki po obliki od kroga oz. krogle močno odstopajo. To je razvidno tudi iz podatkov za AR, kjer so povprečne vrednosti blizu 1, maksimalne vrednosti pa blizu 2.



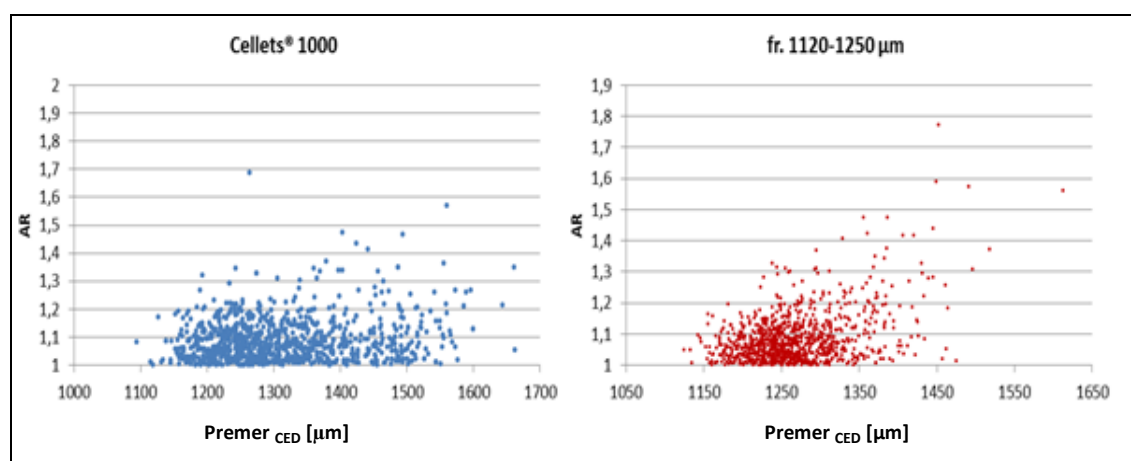
Slika 13 Prikaz AR v odvisnosti od CED premera delcev za uporabljene frakcije pelet.

Preglednica IX Velikost in oblika neobloženih pelet.

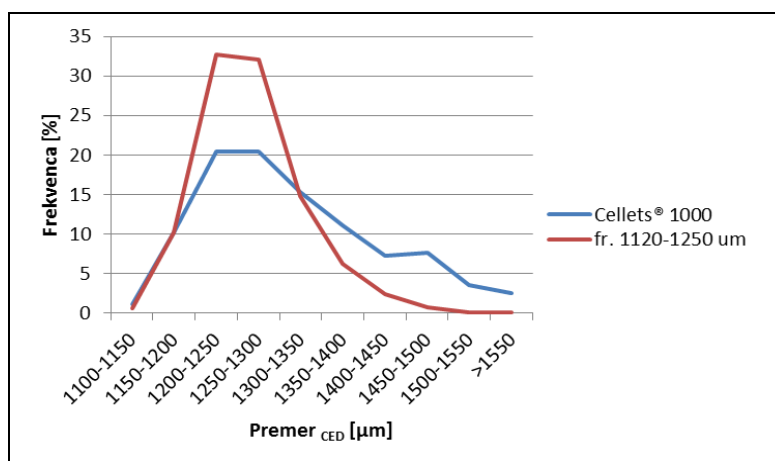
Parameter		Vzorec						
		fr. 500-600 μm	fr. 600-710 μm	fr. 710-800 μm	fr. 800-900 μm	fr. 900-1000 μm	fr. 1120-1250 μm	Celllets [®] 1000
Premer _{CED}	min [μm]	577,92	578,79	792,64	875,20	892,34	1124,90	1093,85
	max [μm]	786,77	809,20	1345,61	1140,17	1207,71	1612,95	1662,15
	\bar{x} [μm]	651,02	693,05	936,88	989,07	995,82	1266,36	1314,88
	RSD [%]	4,92	5,84	6,10	3,74	3,66	4,79	7,92
Krožnost	min [μm]	0,75	0,84	0,71	0,82	0,86	0,81	0,81
	max [μm]	0,98	0,98	0,99	0,99	0,99	0,99	0,98
	\bar{x} [μm]	0,95	0,97	0,95	0,96	0,98	0,97	0,95
	RSD [%]	2,36	1,12	2,81	1,83	0,72	1,63	1,99
Projecirana sferičnost	min [μm]	0,58	0,58	0,56	0,62	0,61	0,60	0,52
	max [μm]	1,06	1,05	1,05	1,05	1,06	1,06	1,06
	\bar{x} [μm]	0,94	0,93	0,92	0,94	0,96	0,94	0,94
	RSD [%]	6,37	6,68	8,47	5,96	4,91	6,94	6,88
Ferretov premer _{max}	min [μm]	582,08	571,50	789,59	873,91	901,76	1133,65	1116,47
	max [μm]	1022,80	1036,94	1801,01	1447,69	1551,52	2028,70	2218,34
	\bar{x} [μm]	673,81	720,36	981,91	1021,18	1017,97	1307,19	1362,81
	RSD [%]	7,32	7,49	9,89	5,55	4,96	7,46	9,45
Razmerje Ferretovih premerov (AR)	min [μm]	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
	max [μm]	1,86	1,84	1,83	1,67	1,71	1,77	2,03
	\bar{x} [μm]	1,08	1,10	1,11	1,08	1,06	1,08	1,09
	RSD [%]	7,17	7,30	9,78	6,22	5,17	7,53	7,68
Ferretov premer pri kotu 90°	min [μm]	539,75	529,17	762,00	824,02	816,61	1050,03	953,87
	max [μm]	780,21	785,74	1037,17	1107,75	1101,33	1482,27	1617,31
	\bar{x} [μm]	621,83	656,58	886,34	946,41	957,90	1208,10	1252,07
	RSD [%]	4,77	6,33	5,41	4,14	3,99	4,68	8,08

Pelete lahko dobro opišemo tudi z grafi, ki prikazujejo odvisnost AR od CED premera delcev, saj so kot nekakšen dvodimenzionalni histogram delcev (Slika 13). Točke na teh slikah pojasnjujejo, da imajo pelete s CED premerom visoko nad nominalno velikostjo sita tudi visok AR – to drži predvsem za frakcijo velikosti 1120-1250 μm , pri kateri vidimo, da od okrogle oblike najbolj odstopajo tisti delci, katerih CED premer je najvišji glede na nominalno velikost zgornjega sita. Opazimo lahko, da je razpršenost najmanjša pri frakciji velikosti 900-1000 μm , saj pri teh delcih AR najmanj variira.

Zanimiva je primerjava med nepresejanimi jedri Cellets® 1000 in frakcijo velikosti 1120-1250 μm (Slika 14). Pričakovano je razpršitev delcev pri presejanih jedrih manjša, saj je porazdelitev velikosti jeder ožja. To prikazuje Slika 15, na kateri lahko iz porazdelitve velikosti jeder vidimo, kakšen učinek smo dosegli s sejanjem. Frekvenca delcev je najvišja v enakem območju, vendar pa je znotraj posameznih najbolj zastopanih razredov pri presejani frakciji bistveno več pelet v primerjavi z nepresejanimi jedri. Porazdelitev CED premera je za presejano frakcijo ožja predvsem na račun večjih delcev.



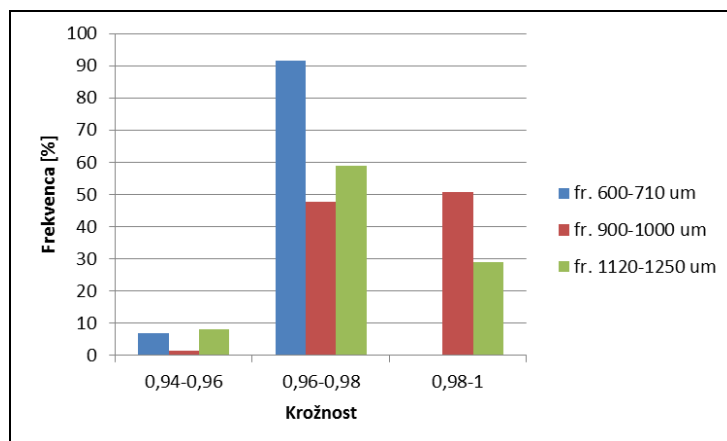
Slika 14 Odvisnost Ferretovega razmerja premerov od CED premera delcev za nepresejane Cellets® 1000 in presejano frakcijo velikosti 1120-1250 μm .



Slika 15 Porazdelitev velikosti delcev za nepresejane Cellets® 1000 ter frakcijo velikosti 1120-1250 μm .

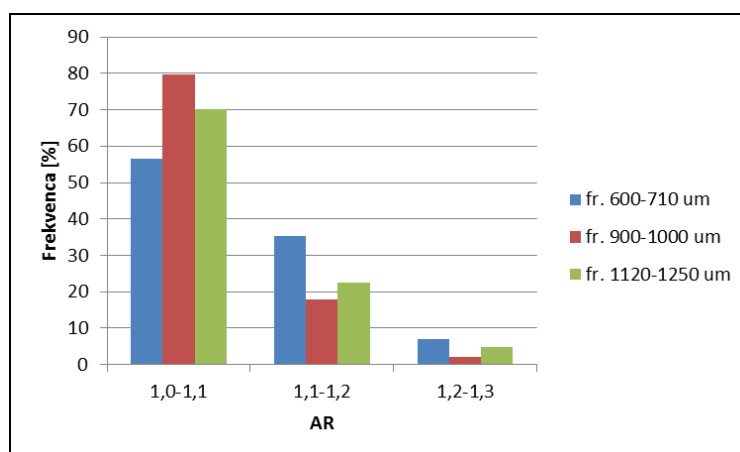
Če si podrobneje pogledamo porazdelitev krožnosti frakcij, ki smo jih uporabili pri oblaganjih (Slika 16), lahko opazimo precejšnjo razliko med peletami velikosti 600-710 μm in ostalima frakcijama. Najmanjše pelete so namreč skoraj vse (91 %) v razredu 0,96-

0,98, medtem ko v razredu od 0,98 do 1 ni nobene pelete. Pri ostalih dveh frakcijah sta ta dva razreda oba zelo zastopana in skupaj predstavljata 97 % pelet velikosti 900-1000 μm ter 87 % pelet velikosti 1120-1250 μm .



Slika 16 Porazdelitev krožnosti delcev uporabljenih frakcij.

Glede na razlike v krožnosti bi podobno pričakovali tudi pri porazdelitvi razmerij Ferretovih premerov, vendar razlika ni tako očitna (Slika 17). Tako je v razredu, ki prikazuje delce po obliki najbližje sferam (AR med 1 in 1,1), visoka frekvenca pelet vseh treh frakcij, je pa najmanjših občutno manj. Pri vseh treh velikostnih razredih je največ pelet prav v tem razredu, praktično vse ostale pa so v razredu 1,1-1,2. Pelet z višjim AR je zanemarljivo malo.



Slika 17 Porazdelitev razmerij Ferretovih premerov za delce uporabljenih frakcij.

Krožnost pelet frakcije 600-710 μm je nekoliko nižja od ostalih dveh frakcij, vendar razlike niso take, da bi omejevale medsebojno primerljivost rezultatov. V AR med posameznimi frakcijami ni bistvenih razlik.

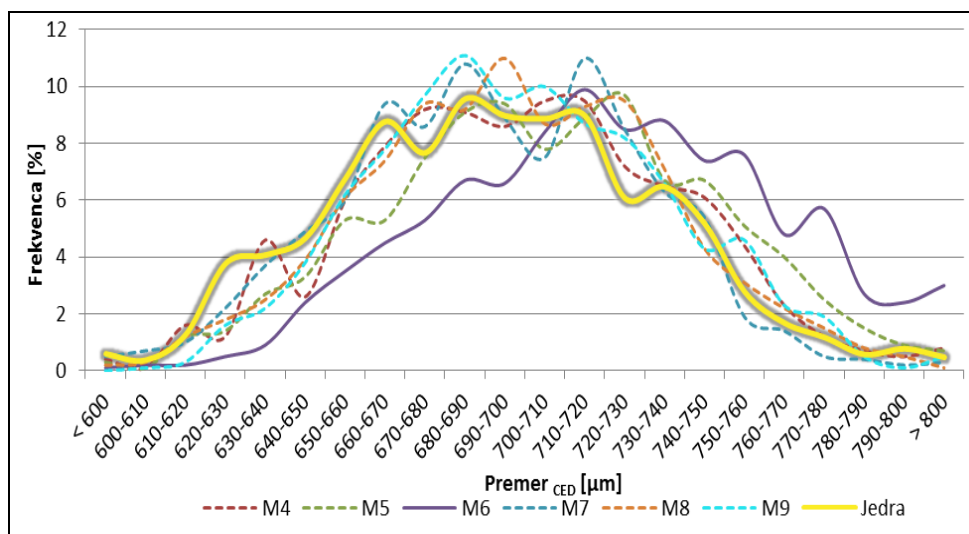
Obložene pelete

Preglednica X Velikost in oblika pelet iz velikostne frakcije 600-710 μm pred in po oblaganju.

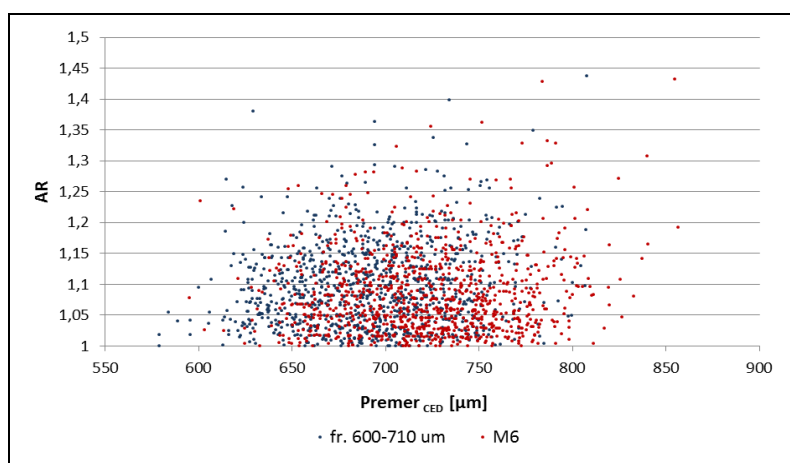
Parameter		Vzorec						
		fr. 600-710 μm	M4	M5	M6	M7	M8	M9
Premer _{CED}	min [μm]	578,79	592,24	586,80	595,19	582,72	565,64	608,69
	max [μm]	809,20	870,70	844,89	885,36	815,21	803,14	810,34
	\bar{x} [μm]	693,05	698,73	705,60	721,60	692,83	697,58	699,37
	RSD [%]	5,84	5,71	5,81	5,91	5,35	5,36	5,18
Krožnost	min [μm]	0,84	0,91	0,88	0,82	0,83	0,72	0,93
	max [μm]	0,98	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
	\bar{x} [μm]	0,97	0,97	0,97	0,95	0,97	0,97	0,97
	RSD [%]	1,12	0,78	1,00	2,31	1,09	1,64	0,74
Projecirana sferičnost	min [μm]	0,58	0,72	0,65	0,53	0,55	0,75	0,71
	max [μm]	1,05	1,06	1,06	1,08	1,05	1,06	1,04
	\bar{x} [μm]	0,93	0,96	0,95	0,94	0,96	0,95	0,95
	RSD [%]	6,68	4,49	5,43	6,15	5,35	4,91	5,18
Ferretov premer _{max}	min [μm]	571,50	591,56	587,13	613,65	602,41	592,83	613,83
	max [μm]	1036,94	910,17	1020,27	1218,84	1000,95	870,90	954,92
	\bar{x} [μm]	720,36	712,67	723,27	747,29	709,00	715,14	717,70
	RSD [%]	7,49	6,39	6,86	7,27	6,44	6,22	6,30
Razmerje Ferretovih premerov (AR)	min [μm]	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
	max [μm]	1,84	1,38	1,53	1,92	1,85	1,35	1,41
	\bar{x} [μm]	1,10	1,06	1,07	1,09	1,06	1,07	1,07
	RSD [%]	7,30	4,49	5,69	6,52	5,94	4,99	5,20

Analiza velikosti obloženih pelet frakcije 600-710 μm je pokazala, da se je povprečni CED premer delcev v vseh poskusih povečal, razen v enem primeru (M7), ko se praktično ni spremenil. Po pričakovanjih je prirast večji za poskuse s polnitvijo 1000 g (enako maso obloge smo razpršili na manjšo maso jeder), premer pa narašča z večanjem razmika med DP in RV. Enak trend se kaže tudi pri maksimalnem Ferretovem premeru, vendar pa je ta za obložene pelete večkrat nižji kot za neobložene. Vzrok za to bi lahko bila izbira resolucije 2400 dpi z natančnostjo 10 μm , ki bolj vpliva na d_M , ki temelji na merjenju dolžine, kot na CED premer, ki je izračunan iz površine kroga. Krožnost se z oblaganjem ni spremenila (v enem primeru se je znižala), znižal pa se je AR, vendar so vse vrednosti znotraj enakega intervala (1-1,1).

Če primerjamo porazdelitev velikosti neobloženih ter obloženih jeder frakcije 600-710 μm , lahko opazimo, da oblaganje ni bistveno spremenilo distribucije (Slika 18), prišlo je le do manjšega premika distribucij v desno. Opazimo lahko, da so frekvenčne krivulje obloženih pelet pri manjših velikostih nekoliko nižje, pri večjih pa nekoliko višje od krivulje neobloženih pelet. Premik je precej izrazit pri peletah iz poskusa M6, kar je razumljivo glede na najbolj izrazito povečanje CED premera pelet prav v tem poskusu. Ta premik je viden tudi na 2D histogramu velikosti in oblike pelet (Slika 19).



Slika 18 Porazdelitev velikosti obloženih ter neobloženih pelet frakcije 600-710 μm .



Slika 19 Primerjava AR v odvisnosti od premera za neobložena jedra frakcije 600-710 μm in pelete, obložene v poskusu M6.

Pri peletah iz frakcije 900-1000 μm se enoznačni trend v spremembi parametrov oblike in velikosti ne pojavi. Če zanemarimo oba primera, ko se je CED premer zmanjšal (S5, S7),

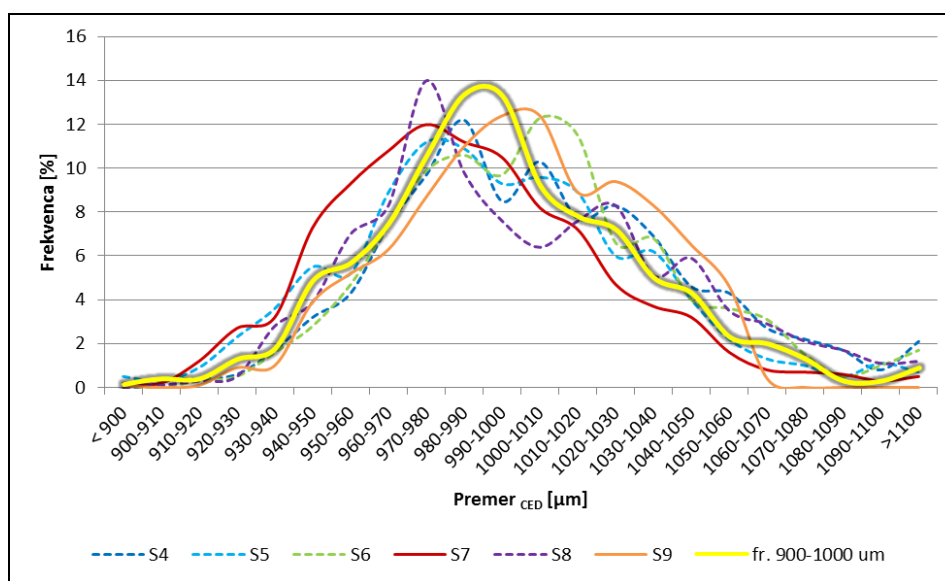
tudi pri tej velikostni frakciji zaznamo večji porast pri polnitvi 1000 g, za vpliv reže pa trenda ni mogoče določiti. Maksimalni Ferretov premer se je pri vseh poskusih oblaganja povečal in je v tem primeru bolj merodajen. V primerjavi s frakcijo velikosti 600-710 μm bi pričakovali večje povečanje velikosti, saj je pri frakciji velikosti 900-1000 μm specifična površina pelet manjša. To se deloma kaže v naših rezultatih, vendar je o tem zaradi zmanjšanja velikosti pri nekaterih poskusih oblaganja težko zanesljivo sklepati. Krožnost je ostala pri vseh vzorcih obloženih pelet velikosti 900-1000 μm enaka, z izjemo tistih dveh, kjer se je zmanjšal CED premer. Za ta dva vzorca je padla tudi sferičnost, AR pa se je povišal. Enako spremembo sferičnosti in AR zaznamo še pri vzorcu S8.

Preglednica XI Velikost in oblika pelet iz velikostne frakcije 900-1000 μm pred in po oblaganju.

Parameter		Vzorec						
		fr. 900-1000 μm	S4	S5	S6	S7	S8	S9
Premer _{CED}	min [μm]	892,34	906,45	805,80	917,40	883,71	903,22	899,82
	max [μm]	1207,71	1149,45	1133,99	1165,37	1189,62	1196,50	1061,16
	\bar{x} [μm]	995,82	1005,74	993,01	1004,36	985,96	1001,31	1000,44
	RSD [%]	3,66	3,98	3,92	3,76	3,68	4,09	3,10
Krožnost	min [μm]	0,86	0,91	0,71	0,91	0,75	0,86	0,90
	max [μm]	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
	\bar{x} [μm]	0,98	0,98	0,95	0,98	0,95	0,98	0,98
	RSD [%]	0,72	0,81	3,11	0,85	3,32	0,90	0,85
Projecirana sferičnost	min [μm]	0,61	0,71	0,60	0,63	0,59	0,64	0,73
	max [μm]	1,06	1,06	1,04	1,04	1,05	1,05	1,06
	\bar{x} [μm]	0,96	0,96	0,94	0,96	0,94	0,95	0,96
	RSD [%]	4,91	4,93	5,80	5,07	6,35	5,41	4,90
Ferretov premer _{max}	min [μm]	901,76	919,27	824,99	920,75	885,21	923,91	894,05
	max [μm]	1551,52	1360,58	1450,88	1459,17	1449,92	1481,30	1226,95
	\bar{x} [μm]	1017,97	1028,55	1024,98	1027,05	1018,71	1028,91	1023,41
	RSD [%]	4,96	5,19	5,43	5,05	5,59	5,56	4,18
Razmerje Ferretovih premerov (AR)	min [μm]	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
	max [μm]	1,71	1,42	1,72	1,57	1,58	1,61	1,40
	\bar{x} [μm]	1,06	1,06	1,08	1,06	1,08	1,07	1,06
	RSD [%]	5,17	5,01	6,08	5,13	6,45	5,60	4,97

Podobno kot pri peletah najmanjše velikostne frakcije, se tudi pri peletah frakcije 900-1000 μm distribucija velikosti z oblaganjem praktično ni spremenila, prišlo je le do rahlega

premika v desno (Slika 20). V primeru pelet iz vzorca S7 opazimo rahel pomik distribucije v levo, kar je razumljivo, saj je povprečni CED premer delcev iz tega vzorca manjši od CED premera neobloženih jeter. Pri peletah iz vzorca S9 je premik v desno najbolj opazen. Zanimivo je, da je ta premik najbolj izrazit pri vzorcu, pri katerem je bil pozitiven porast premera najmanjši. Vendar lahko pri tej distribuciji opazimo tudi, da ni prisotnih pelet iz največjih velikostnih frakcij. Zaključimo lahko, da primerjava specifičnih distribucij z eno samo referenčno distribucijo neobloženih jeter ni najbolj ustrezna. Bolje bi bilo, če bi primerjali pelete istega vzorca pred in po oblaganju.

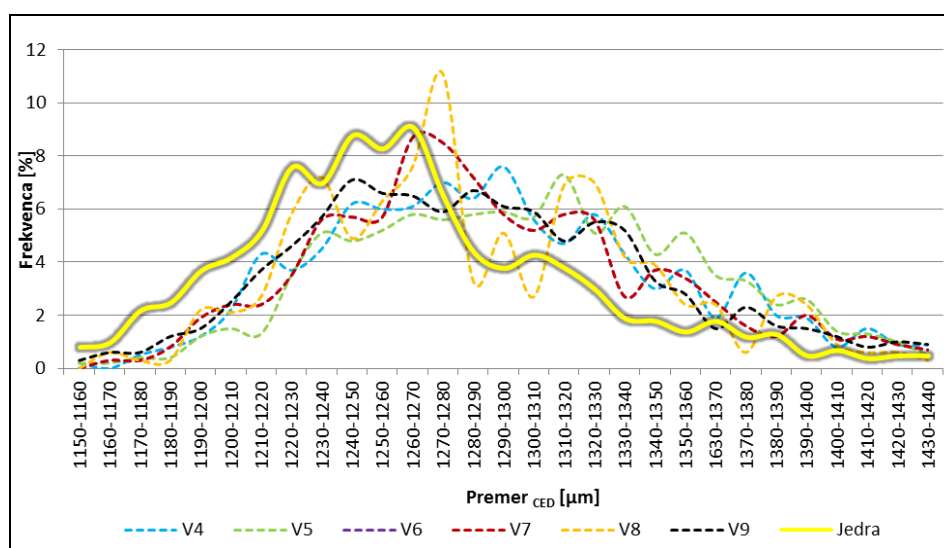


Slika 20 Porazdelitev velikosti obloženih ter neobloženih pelet frakcije 900-1000 μm .

Pri peletah iz velikostne frakcije 1120-1250 μm je porast premera bistveno izrazitejši kot pri ostalih dveh frakcijah. Povprečni CED premer se je povečal pri vseh vzorcih (Preglednica XII), porast pa je v primerjavi z manjšimi peletami bistveno večji. To je razumljivo, saj je skupna površina velikih pelet enake mase manjša (manjša specifična površina), zato na enoto površine nanese večjo količino obloge. Opazimo lahko tudi znaten premik distribucij velikosti delcev proti večjim premerom (Slika 21). Ostali parametri, s katerimi opisujemo obliko in velikost delcev, so ostali praktično nespremenjeni.

Preglednica XII Velikost in oblika pelet iz velikostne frakcije 1120-1250 μm pred in po oblaganju.

Parameter		Vzorec						
		fr. 1120-1250 μm	V4	V5	V6	V7	V8	V9
Premer _{CEd}	min [μm]	1124,90	1157,27	1148,20	1141,63	1124,55	1124,26	1125,78
	max [μm]	1612,95	1539,55	1581,27	1582,46	1561,07	1520,27	1623,06
	\bar{x} [μm]	1266,36	1298,90	1309,03	1295,98	1294,21	1292,76	1291,08
	RSD [%]	4,79	4,91	4,91	4,95	5,05	4,79	4,94
Krožnost	min [μm]	0,81	0,77	0,80	0,87	0,87	0,81	0,77
	max [μm]	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
	\bar{x} [μm]	0,97	0,97	0,97	0,97	0,97	0,97	0,97
	RSD [%]	1,63	1,62	1,82	1,37	1,53	1,85	1,66
Projecirana sferičnost	min [μm]	0,60	0,62	0,61	0,65	0,64	0,65	0,58
	max [μm]	1,06	1,07	1,05	1,04	1,05	1,05	1,07
	\bar{x} [μm]	0,94	0,95	0,94	0,94	0,94	0,94	0,95
	RSD [%]	6,94	6,25	7,00	6,31	6,36	6,93	6,46
Ferretov premer _{max}	min [μm]	1133,65	1174,75	1154,36	1154,63	1144,27	1151,94	1120,62
	max [μm]	2028,70	1792,60	1994,64	1780,75	1768,50	1768,34	2113,86
	\bar{x} [μm]	1307,19	1338,23	1354,09	1336,66	1335,21	1338,59	1329,68
	RSD [%]	7,46	6,88	7,32	6,81	6,90	7,07	7,13
Razmerje Ferretovih premerov (AR)	min [μm]	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
	max [μm]	1,77	1,64	1,61	1,57	1,56	1,55	1,77
	\bar{x} [μm]	1,08	1,08	1,09	1,08	1,08	1,09	1,08
	RSD [%]	7,53	6,46	7,59	6,56	6,61	7,26	7,02

**Slika 21** Porazdelitev velikosti obloženih ter neobloženih pelet frakcije 1120-1250 μm .

Na tem mestu velja poudariti, da smo metodo računalniške analize oblike in velikosti delcev uporabili prvič. Uporabljen program je še v začetni fazi razvoja, zato zajem in procesiranje slike nista bila optimalna. Izkazalo se je tudi, da bi bilo potrebno za analizo uporabiti večje število delcev, predlagana velikost vzorca je 10^4 pelet. Potrebno je upoštevati tudi dejstvo, da obdelani vzorci niso nujno reprezentativni za določeno populacijo pelet, saj je lahko prišlo npr. do segregacije večjih in manjših delcev, mi pa smo zajeli samo manjše itd. Smotrna bi bila tudi uporaba višje resolucije pri snemanju slik, saj bi tako dosegli natančnost, večjo od $10\ \mu\text{m}$.

4.1.2 Nasipna in prava gostota

Preglednica XIII Nasipna gostota in prava gostota neobloženih peletnih jeter.

Vzorec		Nasipna gostota [g/mL]	Prava gostota [g/cm ³]
Cellets® 500	fr. 500-600 μm	0,85	1,4584
	fr. 600-710 μm	0,87	1,4599
Cellets® 700	fr. 710-800 μm	0,91	1,4681
	fr. 800-900 μm	0,90	1,4564
	fr. 900-1000 μm	0,90	1,4499
Cellets® 1000	fr. 1000-1120 μm	0,96	1,4509
	fr. 1120-1250 μm	0,93	1,4590
	fr. 1250-1400 μm	0,93	1,4576

Nasipna gostota je nekoliko nižja pri najmanjših peletah, ostale vrednosti pa so precej podobne. Enako velja tudi za rezultate meritve prave gostote. Zaključimo lahko, da med posameznimi frakcijami neobloženih jeter ni bistvenih razlik.

Preglednica XIV Nasipna in prava gostota obloženih pelet ter primerjava z neobloženimi jedri enake velikosti.

Vzorec	Nasipna gostota [g/mL]	Prava gostota [g/cm ³]
fr. 600-710 μm	0,87	1,4599
M5	0,92	1,4386
M8	0,92	1,4458
fr 900-1000 μm	0,90	1,4564
S5	0,91	1,4227
S8	0,92	1,4336
fr 1120-1250 μm	0,93	1,4590
V5	0,92	1,4396
V8	0,92	1,4404

Nasipna gostota se je najmanjšim in srednje velikim celetam z oblaganjem zvišala, največjim pa znižala. Najbolj očitna je sprememba pri najmanjših delcih. Vseeno lahko zaključimo, da med posameznimi vzorci ni bistvenih razlik. Prava gostota je pri vseh obloženih peletah nižja kot pri jedrih. To je pričakovano, saj ima polimer manjšo gostoto od jeder, hkrati pa z njim zapremo pore, v katere je prej helij lahko prodiral.

4.1.3 Pretočne lastnosti

Preglednica XV Pretočne lastnosti neobloženih jeder.

Vzorec	Pretočni čas [s/100 g]	Nasipni kot [°]	Dinamični nasipni kot [°]
fr. 500-600 μm	4,1-7,0	23,9	-
fr. 600-710 μm	5,2	23,3	31
fr. 710-800 μm	4,9-10,5	25,1	31
fr. 800-900 μm	6,3-15,3	26,5	33
fr. 900-1000 μm	6,5	26,2	34
Cellets® 200	4,7-11,9	26,3	-
Cellets® 350	6,0-8,4	24,4	-
Cellets® 500	5,8-12,8	25,0	-
Cellets® 1000	13,7	30,2	-

Preglednica XVI Pretočni lastnosti obloženih ter enako velikih neobloženih pelet.

Vzorec	Pretočni čas [s/100 g]	Nasipni kot [°]	Dinamični nasipni kot [°]
fr. 600-710 μm	5,2	23,4	31
M5	5,6	29,0	31
M8	6,3-8,0	31,5	29
fr. 900-1000 μm	6,5	26,2	30
S5	6,6-8,9	32,7	33
S8	14,5-17,2	31,3	31
Cellets® 1000	13,7	30,2	34
V5	7,3	30,2	34
V8	7,4	29,8	35

Iz določenih pretočnih lastnosti lahko zaključimo, da so vse pelete, ne glede na velikost in obloženost, dobro pretočne, med njimi pa ni bistvenih razlik. Pri obloženih peletah smo določili nekoliko višje nasipne kote ter tudi višje dinamične nasipne kote. Kota se zvišata tudi pri večjih peletah. Rezultate pretočnih časov je težko interpretirati, saj smo imeli pri meritvah težave s statično elektriko (določitve so potekale pri relativni vlagi pod 10 %).

Statika je tudi najverjetnejši vzrok za odstopanje pretočnega časa vzorca S8. Več težav smo imeli pri neobloženih peletah, kjer je bila določitev težja. Omeniti velja, da je distribucija velikosti pelet v vzorcu Cellets® 1000 bistveno širša kot pri vzorcih V5 in V8, zato primerjava teh rezultatov ni najbolj primerna. Pretočni čas smo poizkusili določiti še z uporabo kovinskega lija. Z uporabo obeh metod smo ugotovili, da se pretočni čas daljša z naraščanjem velikosti delcev, saj se viša razmerje med velikostjo pelete in premerom odprtine valja.

Iz pretočnih časov, določenih peletam velikosti 600-710 μm in 900-1000 μm s pomočjo kovinskega lija (Preglednica XVII), vidimo, da je pretočni čas obloženih pelet višji (rezultate največjih pelet smo izločili iz interpretacije, saj nimamo podatka za pretočni čas neobloženih pelet velikosti 1120-1250 μm).

Preglednica XVII Pretočni časi, določeni z uporabo kovinskega lija.

Vzorec	t ₁ [s/100 g]	t ₂ [s/100 g]	t ₃ [s/100 g]	Rezultat [s/100 g]
fr. 600-710 μm	45,1	44,7	44,4	44,7
M5	49,3	49,1	48,0	48,8
fr. 900-1000 μm	55,1	55,6	53,8	54,8
S5	59,8	58,2	57,3	58,4
fr. 1120-1250 μm	63,3	45,1	74,2	45,1-74,2
V5	66,0	66,0	60,0	64,0

Povišanje nasipnih kotov in pretočnih časov obloženih pelet v primerjavi z neobloženimi pomenijo, da so se pretočne lastnosti z oblaganjem nekoliko poslabšale. Možna razlaga je, da se z nanosom polimerne obloge poveča koeficient trenja. Vseeno velja poudariti, da so tudi obložene pelete še vedno zelo dobro pretočne in to poslabšanje ne vpliva na njihovo nadaljnjo uporabo.

4.2 POSKUSI OBLAGANJA PELET V WURSTERJEVI KOMORI

Preglednica XVIII Pregled poskusov.

Zap. št.	Oznaka poskusa	η [%]	RSD obloge [%]	Zaostala vlaga [%]	Delež aglomeracije [%]	Opombe
1	M2	-	-	-	-	Neuspelo oblaganje: aglomeracija na valj
2	M2	-	-	-	-	Neuspelo oblaganje: aglomeracija na valj

Zap. št.	Oznaka poskusa	η [%]	RSD obloge [%]	Zaostala vlaga [%]	Delež aglomeracije [%]	Opombe
3	M2	-	-	-	-	Neuspelo oblaganje: aglomeracija na valj
4	M2	-	-	-	-	Neuspelo oblaganje: aglomeracija na valj
5	M2	-	-	-	-	Neuspelo oblaganje: aglomeracija na valj
6	M5	87,73	20,90	1,09	0,01	Manjši delež aglomeracije na valj
7	M4	80,92	18,08	1,26	0,01	-
8	M6	86,26	18,50	1,18	0,13	Zelo majhen delež aglomeracije na valj
9	S5	84,06	15,50	0,94	0,04	Zelo majhen delež aglomeracije na valj
10	S4	84,00	14,54	1,18	0,01	Praktično neznatna aglomeracija na valj
11	S6	84,72	12,24	0,93	0,00	Zelo majhen delež aglomeracije na valj, nižji pretok
12	M2*	-	-	-	-	Neuspelo oblaganje: aglomeracija na valj
13	M1	-	-	1,70	-	Neuspelo oblaganje: aglomeracija na valj
14	S2	85,96	12,71	0,99	3,76	Ustavljanje procesa in odstranjevanje aglomeriranih pelet iz valja
15	M8	84,29	23,42	1,05	0,03	-
16	S8	81,42	14,26	0,93	0,01	-
17	S7	81,37	15,47	0,89	0,01	-
18	M9	83,52	20,32	1,10	0,01	-
19	M7	86,46	28,99	0,97	0,09	-
20	V5	86,69	12,13	0,84	0,12	Manjši delež aglomeracije na valj
21	V6	86,70	14,42	0,77	0,07	Manjši delež aglomeracije na valj
22	V8	82,47	10,34	0,83	0,16	-
23	V9	85,06	13,81	0,83	0,16	-
24	V7	80,43	16,04	0,99	0,19	-
25	V4	83,23	15,70	1,11	1,11	-
26	S9	80,36	14,26	0,98	0,01	-

Že po prvih poskusih smo ugotovili, da načrt dela najverjetneje ne bo izvedljiv, zato smo skladno z izidi posameznih poskusov iskali ustrezne modifikacije procesa ter načrt preoblikovali. V nadaljevanju podajamo komentarje na posamezne poskuse in spremembe v načrtu dela, za katere smo se odločili.

Poskus 1: M2 (600-710 μm /20mm/500g)

V tem poskusu smo hitrost vrtljajev na črpalki v prvi minuti razprševanja nastavili na 5, po eni minuti smo jo povišali na 7 in po dveh na 10. Poskus smo ustavili po 10 minutah, ker smo opazili aglomerate. Notranja stran RV je bila obložena.



Slika 22 Obložena notranjost valja pri poskusu 1.

Zaradi obsežne aglomeracije delcev tako med sabo kot na stene razmejitvenega valja smo sklepali, da so pogoji za oblaganje neprimerni – zaradi premajhne gostote delcev v valju se je obloga pršila na valj, nanjo pa so se nato lepile pelete. Za naslednji poskus smo zato spremenili nastavitve šobe – zunanjo kapico smo nekoliko odvili (v prvem poskusu je bila višina 0,5 mm, v drugem 2 mm).

Poskus 2: M2 (600-710 μm /20mm/500g)

Zaradi pojava aglomeratov smo poskus ustavili po 10. minutah oblaganja. V primerjavi s poskusom 1 je bila notranjost RV malo manj obložena, prisotnih pa je bilo več aglomeratov, nekateri so bili bistveno večji.



Slika 23 Notranjost razmejitvenega valja in aglomerati pri poskusu 2.

Tudi pogoji drugega poskusa so se izkazali za neustrezne. Za naslednji poskus smo ponovno spremenili nastavitve šobe, tokrat smo jo nekoliko privili (višina 0,3 mm). Spremenili smo tudi hitrost dovajanja disperzije za oblaganje: prvo minuto je bila hitrost obratov črpalke 5, nato pa do konca poskusa 7.

Poskus 3: M2 (600-710 μm /20mm/500g)

Zaradi pojava aglomeratov smo poskus ustavili po 17 minutah.



Slika 24 Notranost RV pri poskusu 3. Leva polovica valja je bila za krožeče delce popolnoma neprehodna.

Pri tretjem poskusu smo ugotovili, da je bil pretok skozi šobo pulzirajoč in mislili, da je to vzrok za aglomeracijo v poskusih 1-3. Zato smo sklenili poskus še enkrat ponoviti. Višino šobe smo ohranili pri 0,3 mm, spremenili pa smo hitrost dovajanja disperzije za oblaganje: prvo minuto je bila hitrost obratov črpalke 5, nato pa do konca poskusa 8.

Poskus 4: M2 (600-710 μm /20mm/500g)

Po 19 minutah oblaganja smo začeli opazovati aglomerate. Po 26 minutah smo proces ustavili, odstranili valj in ga od znotraj očistili (odstranili smo prilepljene pelete). Odstranjeni aglomerati so bili dokaj veliki, na otip suhi, pojavili pa so se bolj ali manj enakomerno na vseh delih valja. Iz valja smo odstranili 28,82 g pelet.

Proces smo nadaljevali pri povečani hitrosti vhodnega zraka (8,00 m/s) in ga dokončno ustavili po 52 minutah, ker smo opazili veliko število aglomeratov, nato pa tudi znatno zmanjšanje krožečih delcev. Opazili smo, da je praktično vsa notranost valja zamašena s peletami. Višje v valju so bili aglomerati suhi, okoli šobe pa vlažni. Višje v valju se je sušil tudi sam polimer, ki smo ga nato odluščili iz valja. Ob zaustavitvi procesa je bila temperatura produkta 46 °C.

Ker disperzije HPMC postanejo pri višjih temperaturah bolj lepljive, smo sklepali, da je temperatura produkta 46° C previsoka in da je do aglomeracije delcev prišlo (tudi) zaradi

povečane lepljivosti polimera. Do samega dviga temperature je prišlo, ker smo povišali hitrost vhodnega zraka, ne da bi povečali tudi pretok raztopine za oblaganje. Drugi možni vzrok za aglomeracijo smo iskali v dejstvu, da pelet pred pričetkom razprševanja nismo segreli, zato naj bi bila vsebnost vlage v jedrih večja, hkrati pa naj bi se pelete počasneje sušile.

Naslednji poskus smo sklenili izvesti pri enaki kombinaciji parametrov, vendar tokrat s predogrevanjem komore in temperiranjem pelet. Hitrost vhodnega zraka smo spet znižali na 7,00 m/s. Nekoliko smo spremenili tudi hitrost dovajanja disperzije za oblaganje: pretok prvih 30 sekund je bil 6 rpm, naslednji 2 minuti 7 rpm, nato pa do konca oblaganja 8 rpm.

Poskus 5: M2 (600-710 μm /20mm/500g)

Zaradi pojava aglomeratov smo poskus ustavili po 17 minutah.

Ker je bilo tudi to oblaganje neuspešno, smo sklenili, da so dani pogoji za oblaganje pelet neustrezni. Za naslednji poskus smo izbrali kombinacijo M5, kjer smo glede na prejšnje poskuse spremenili samo maso delcev. S tem smo želeli preveriti tudi, ali so neustrezni vsi pogoji oblaganja, ali pa je vzrok samo v velikosti serije. Disperzijo smo dodajali po naslednji shemi: prvih 30 s pretok 6 mL/min, naslednjih 90 s 7 mL/min in nato do konca poskusa 9 mL/min. Tako shemo smo ohranili pri vseh naslednjih oblaganjih.

Poskus 6: M5 (600-710 μm /20mm/1000g)

Po zaključku oblaganja je v bila v notranjosti valja prilepljena manjša količina pelet (vse samo na eni strani valja).

Ker smo v poskusu 6 oblaganje uspešno izpeljali do konca, smo zaključili, da je vzrok za neuspešna predhodna oblaganja najverjetneje premajhna količina pelet (premajna polnitev).

Poskus 7: M4 (600-710 μm /10mm/1000g)

Po koncu oblaganja v valju ni bilo prilepljenih pelet, opazen pa je bil pas polimera.

Poskus 8: M6 (600-710 μm /25mm/1000g)

V prvih minutah oblaganja smo opazili večje prijemanje delcev na prednje okence komore. V primerjavi s poskusoma 6 in 7 je bilo zadrževanje delcev na obeh okencih komore izrazitejše.

Poskus 9: S5 (900-1000 μm /20mm/1000g)

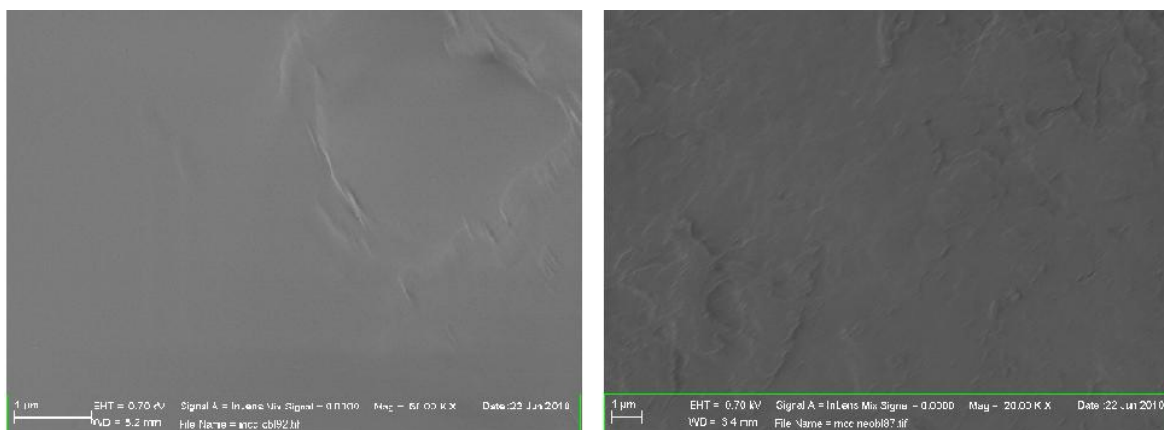
To je bil prvi poskus oblaganja pelet velikostne frakcije 900-1000 μm . V primerjavi z manjšimi peletami, je bil pretok teh pelet bolj enakomeren, delci se niso zadrževali ob okencih komore.

V primerjavi z manjšimi peletami, obloženimi pri enaki velikosti serije in enaki velikosti reže, so bile te pelete temnejše barve, kar je tudi pričakovano, saj smo enako količino disperzije za oblaganje napršili na manjšo skupno površino. Večjih aglomeratov nismo opazili.

Poskus 10: S4 (900-1000 μm /10mm/1000g)

V primerjavi s poskusom 9, je bilo gibanje delcev na nasutju nekoliko počasnejše. V zraku je bilo manj delcev, kar se je opazilo tudi kot višji nivo nasutja. Po oblaganju je bil v valju dobro viden pas polimera.

Vzorec pelet, obloženih v tem poskusu, smo analizirali s SEM mikroskopom. Opazimo lahko, da je površina neobložene pelete bolj groba kot površina obložene pelete (Slika 25).



Slika 25 Površina obložene (levo) in neobložene pelete (desno), posneta s SEM mikroskopom.

Poskus 11: S6 (900-1000 μm /25mm/1000g)

Prvih 15 minut je bil povprečni pretok disperzije za oblaganje premajhen, zato smo hitrost črpalke povišali na 10 mL/minuto, pretok pa smo nato redno spremljali preko spremembe mase. Povprečni pretok raztopine za oblaganje je bil pri tem poskusu bistveno nižji kot pri preteklih poskusih (8,40 g/min v primerjavi s $\approx 9,25$ g/min), zaradi tega se je podaljšal čas oblaganja s približno 108 min na 119 min 30 s.

Po oblaganju smo v notranjosti valja opazili prilepljene pelete, vendar samo na eni strani. Z analizo slikovnega materiala prejšnjih poskusov smo preverili, ali se pelete prilepijo vedno na isto stran valja, vendar trenda nismo opazili.

V predhodnih poskusih smo ugotovili, da je velikost serije 500 g za naše eksperimentalne pogoje premajhna. Ker smo hoteli ohraniti 3³ eksperimentalni načrt, smo se odločili za spremembo najmanjše polnitve. Pri izbiri mase nam je bilo glavno vodilo dejstvo, da smo želeli ohraniti zadostno razliko v masi glede na srednjo velikost serije (1000 g), ki bi nam še lahko omogočila zaznavo variacije v enakomernosti obloge. Glede na to postavko smo izbrali maso pelet 700 g. Uporabili smo enako velike pelete ter enak razmik med DP in RV kot v predhodnih poskusih z najmanjšo polnitvijo. V kolikor bi bilo oblaganje s to maso uspešno, bi masa 700 g predstavljala našo najmanjšo velikost serije v nadaljnjih poskusih.

Poskus 12: M2* (600-710 µm/20mm/700g)

Pelete so se v primerjavi s prejšnjimi poskusi v večji meri adherirale na zadnje okence komore.

Po 44 minutah smo opazili aglomerate in poskus ustavili. Notranjost valja je bila tako obložena, da ni omogočala nadaljevanja procesa oblaganja.



Slika 26 Notranjost RV po poskusu 12.

Povečanje mase s 500 g na 700 g ni prineslo željenega rezultata – uspešnega oblaganja. Sprememba je sicer pripomogla k boljšemu poteku procesa (aglomerati so se pojavili kasneje), vendar je dobljeni produkt popolnoma neustrezen. Zaključiti smo morali, da je proces pri danih pogojih oblaganja neizvedljiv.

V naslednjem poskusu smo se odločili ponovno poizkusiti s polnitvijo 500 g, vendar tokrat pri drugačnem razmiku med DP in RV. S tem smo želeli preveriti, ali je proces neustrezen zaradi velikosti reže.

Poskus 13: M1 (600-710 μm /10mm/500g)

Prve aglomerate smo opazili že po 11 minutah oblaganja. Proces smo ustavili in preverili, kako obložena je notranjost RV. Z leseno lopatko smo prilepljene pelete odstranili iz valja in nadaljevali z oblaganjem. Proces smo dokončno ustavili v 22. minuti, ko smo opazili manjšo gostoto delcev v zraku in večje število aglomeratov. Notranjost RV je bila tako obložena, da procesa ni bilo smiselno oz. mogoče nadaljevati. Glede na ostale poskuse je bila notranjost valja tokrat najbolj obložena.



Slika 27 Notranjost RV po poskusu 13.

Zanimalo nas je, ali se pelete, obložene v tem poskusu, od ostalih razlikujejo po odstotku zaostale vlage, saj bi lahko neuspeh pripisali preveliki vsebnosti vlage – prepočasnemu sušenju obloge. Zato smo odstotek zaostale vlage izmerili dvema vzorcema, enemu iz valja, drugemu z dna komore. Dobljena odstotka zaostale vlaga sta bila 1,63 % in 1,70 %. Rezultata sta podobna ostalim rezultatom vsebnosti vlage, zato smo zaključili, da prevelika vsebnost vlage ni razlog za neuspešno oblaganje.

Ker smo kot vzrok za neuspešno oblaganje že izključili razmik med DS in RV, smo poizkusili spremeniti še zadnjo spremenljivko, t.j. velikost pelet. V naslednjem poskusu smo namesto pelet najmanjše frakcije uporabili pelete srednje frakcije.

Poskus 14: S2 (900-1000 μm /20mm/500g)

Po 13 minutah smo opazili prve aglomerate (slišali smo trke aglomeratov s stenami komore, vidnih aglomeratov ni bilo), zato smo proces ustavili. Znotraj valja smo opazili nekaj pelet, ki pa smo jih iz valja odstranili in nadaljevali z oblaganjem. Odločili smo se, da bomo proces izpeljali do konca z

občasnim ustavljanjem oblaganja, saj smo hoteli pridobiti vzorec za analizo. Oblaganje smo ustavili po 27, 50, 70 in 90 minutah ter ponovili zgoraj opisan postopek.

Pelete, obložene v tem poskusu, so bile izrazito temnejše od obloženih pelet iz ostalih poskusov (glej razlago pri poskusu 9). Opazili smo večjo količino aglomeratov svetlejšje barve. Znotraj valja smo opazili tudi precejšnje območje s posušenim polimerom.



Slika 28 Posušena plast polimera iz notranjosti RV.

Poskus 15: M8 (600-710 μm /20mm/1500g)

V primerjavi s prejšnjimi poskusi so se pelete premikale počasneje in zastajale ob okencu. Da smo jih odstranili z okenca, smo po njem udarjali s kladivom. Na DP je bilo bolj izrazito brbotanje, enako velja tudi za pulziranje pelet navzgor. Zaradi večje polnitve je bilo v zraku več pelet.

Poskus 16: S8 (900-1000 μm /20mm/1500g)

Poskus je potekal brez posebnosti.

Poskus 17: S7 (900-1000 μm /10mm/1500g)

Že med temperiranjem smo lahko opazili, da je tok pelet v primerjavi s peletami iste velikosti pri razmiku 20 mm bolj enakomeren, brez brbotanja. Ker je temperatura produkta proti koncu oblaganja presegla željeno območje, smo znižali temperaturo vhodnega zraka na 54°C.

Poskus 18: M9 (600-710 μm /25mm/1500g)

Gibanje pelet ob okencu je bilo tokrat bolj v pulzih oziroma sunkih in ne tako tekoče kot po navadi. Brbotanje je bilo bolj opazno, kot v prejšnjih poskusih, kar je razumljivo, ker smo imeli v komori veliko majhnih pelet pri največjem razmiku DP-RV. To se je opazilo tudi na kazalcih za tlak, ki so tokrat nihali (amplituda $\pm 0,5$ mbar). Izrazito je bilo tudi pulziranje pelet ob pnevmatskem transportu navzgor.

Poskus 19: M7 (600-710 μm /10mm/1500g)

Gibanje pelet med poskusom je bilo zelo tekoče. Brbotanje je bilo manj izrazito kot v prejšnjem poskusu – opazili smo le nihanje nasutja, pulzi v fazi dviganja pa niso bili izraziti oz. opazni. Povprečni pretok disperzije za oblaganje je bil nekoliko nižji kot v preteklih poskusih (8,99 g/min v primerjavi s $\approx 9,15$ g/min).

Poskus 20: V5 (1120-1250 μm /20mm/1000g)

Ob koncu oblaganja smo opazili, da se je precej pelet prilepilo v notranjost valja. To smo pripisali dejstvu, da je bila zaradi velikosti pelet na voljo manjša površina, v zraku pa je bilo manjše število pelet. Manj pelet je bilo torej tudi v okolici šobe, kar pomeni omočenje valja in rast aglomeratov.

Poskus 21: V6 (1120-1250 μm /25mm/1000g)

V notranjosti valja smo opazili prilepljene pelete, ki jih je bilo tokrat več kot v predhodnih poskusih.

Poskus 22: V8 (1120-1250 μm /20mm/1500g)

Ob koncu oblaganja je bilo v valju prilepljenih zelo malo pelet, opazen je bil pas polimera.

Poskus 23: V9 (1120-1250 μm /25mm/1500g)

Zaradi tehničnih težav je bil v prvi polovici poskusa pretok zraka v območju od 6,78-6,90 m/s.

Poskus 24: V7 (1120-1250 μm /10mm/1500g)

Temperatura produkta je bila v prve pol ure oblaganja 40 °C, kar je nižje kot pri predhodnih poskusih, vendar še vedno v zelenem okviru. Zadnjih 30 minut oblaganja smo imeli zaradi zamaknjene merilne proge za merjenja pretoka zraka za fluidizacijo težave s pretokom zraka, ki se je gibal v območju 6,70-6,85 m/s.

Poskus 25: V4 (1120-1250 μm /10mm/1000g)

Tudi pri tem poskusu smo imeli težave s hitrostjo vhodnega zraka. Po 70. minuti tudi s popolnim odprtje lopute za zrak nismo mogli doseči hitrosti 7,00 m/s, ob koncu sušenja je bila hitrost vhodnega zraka 6,75 m/s.

Celotni postopek oblaganja smo posneli s fotoaparatom.

Poskus 26: S9 (900-1000 μm /25mm/1500g)

Med oblaganjem je bilo zelo opazno pulzirajoče gibanje pelet navzgor. Prvih 40 minut oblaganje je bila temperatura produkta 40 °C.

4.3 IZKORISTEK PROCESA OBLAGANJA

Sledeče preglednice prikazujejo izkoristke glede na velikost (XIX), razmik med DP in RV (XX) ter glede na velikost polnitve (XXI). V vseh treh primerih lahko opazimo, da so izkoristki podobni, zajemajo vrednosti od 80,36 % do 87,73 %. Iz omenjenih preglednic ne moremo sklepati o vplivu velikosti delcev, velikosti serije in razmika med RV in DP na izkoristek procesa. Zato smo se odločili izvesti poenostavljeno faktorsko analizo rezultatov (Preglednica XXII), za katero smo eksperimentalni načrt vseh faktorjev poenostavili na dva nivoja. Ugotovili smo, da ima reža bistven vpliv na izkoristek oblaganja, kar je skladno z Dreuovimi ugotovitvami (5), po katerih večja reža poveča volumski delež pelet v valju in s tem izkoristek oblaganja. Izkoristek je večji pri večji velikosti razmika med DP in RV.

Preglednica XIX Primerjava izkoristkov glede na velikost pelet.

Velikost	Kombinacija	Izkoristek [%]	Povprečje [%] in RSD [%]
600-710 μ m	M4	80,92	$\bar{\eta} = 84,86 \%$ RSD = 2,91 %
	M5	87,73	
	M6	86,26	
	M7	86,46	
	M8	84,29	
	M9	83,52	
900-1000 μ m	S4	84,00	$\bar{\eta} = 82,65 \%$ RSD = 1,82 %
	S5	84,06	
	S6	84,72	
	S7	81,37	
	S8	81,42	
	S9	80,36	
1120-1250 μ m	V4	83,23	$\bar{\eta} = 84,10 \%$ RSD = 2,97 %
	V5	86,69	
	V6	86,70	
	V7	80,43	
	V8	82,47	
	V9	85,06	

Preglednica XX Pregled izkoristkov glede na razmik med RV in DP.

Razmik	Kombinacija	Izkoristek [%]	Povprečje [%] in RSD [%]
10 mm	M4	80,92	$\bar{\eta} = 82,74 \%$ RSD = 2,29 %
	M7	86,46	
	S4	84,00	
	S7	81,37	
	V4	83,23	
	V7	80,43	
20 mm	M5	87,73	$\bar{\eta} = 84,49 \%$ RSD = 2,86 %
	M8	84,29	
	S5	84,06	
	S8	81,42	
	V5	86,96	
	V8	82,47	

Razmik	Kombinacija	Izkoristek [%]	Povprečje [%] in RSD [%]
25 mm	M6	86,26	$\bar{\eta} = 84,44 \%$ RSD = 2,72 %
	M9	83,52	
	S6	84,72	
	S9	80,36	
	V6	86,70	
	V9	85,06	

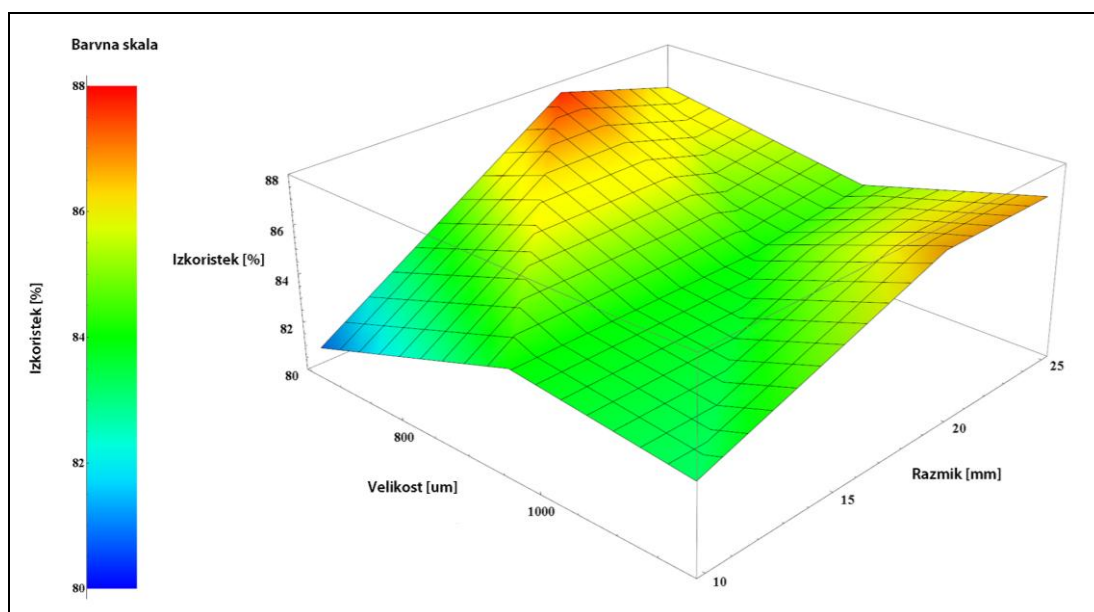
Preglednica XXI Pregled izkoristkov glede na polnitev.

Polnitev 1000 g			Polnitev 1500 g		
Kombinacija	Izkoristek [%]	Povprečje [%] in RSD [%]	Kombinacija	Izkoristek [%]	Povprečje [%] in RSD [%]
M4	80,92	$\bar{\eta} = 84,92 \%$ RSD = 2,52 %	M7	86,46	$\bar{\eta} = 82,82 \%$ RSD = 2,15 %
M5	87,73		M8	84,29	
M6	86,26		M9	83,52	
S4	84,00		S7	81,34	
S5	84,06		S8	81,42	
S6	84,72		S9	80,36	
V4	83,23		V7	80,43	
V5	86,69		V8	82,47	
V6	86,70		V9	85,06	

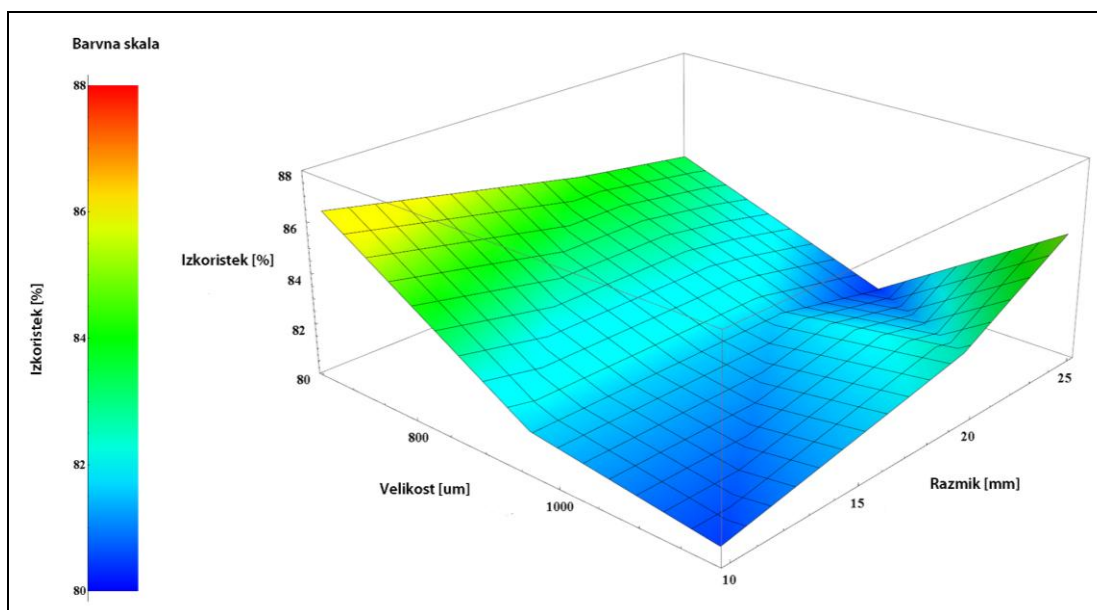
Preglednica XXII Poenostavljena faktorska analiza vpliva spremenljivk na izkoristek. A – velikost pelet: (+) 1120-1250 μm , (-) 600-710 μm ; B – masa pelet: (+) 1500 g, (-) 1000 g; C – razmik med DP in RV: (+) 25 mm, (-) 10 mm.

Poskus	A	B	C	Izkoristek [%]
V9	+	+	+	85,06
V7	+	+	-	80,43
V6	+	-	+	86,70
V4	+	-	-	83,23
M9	-	+	+	83,52
M7	-	+	-	86,46
M6	-	-	+	86,26
M4	-	-	-	80,92
Vpliv [%]	-0,435	-0,410	2,625	

Vplive spremenljivk na izkoristek smo prikazali tudi na tridimenzionalnih grafih, ki smo jih narisali za vsako polnitev posebej.



Slika 29 Tridimenzionalni prikaz odvisnosti izkoristka oblaganja od velikosti peletnih jeter ter razmika med DP in RV pri polnitvi 1000 g.



Slika 30 Tridimenzionalni prikaz odvisnosti izkoristka oblaganja od vseh treh spremenljivk od velikosti peletnih jeter ter razmika med DP in RV pri polnitvi 1500 g.

4.4 STOPNJA AGLOMERACIJE

Preglednica XXIII Stopnja aglomeracije glede na velikost pelet.

Velikost	Kombinacija	Aglomeracija [%]	Povprečje [%]
600-710 μm	M4	0,01	$\bar{x} = 0,05$
	M5	0,01	
	M6	0,13	
	M7	0,09	
	M8	0,03	
	M9	0,01	
900-1000 μm	S4	0,01	$\bar{x} = 0,01$
	S5	0,04	
	S6	0,00	
	S7	0,00	
	S8	0,01	
	S9	0,01	
1120-1250 μm	V4	0,19	$\bar{x} = 0,15$
	V5	0,12	
	V6	0,07	
	V7	0,19	
	V8	0,16	
	V9	0,16	

Pri vseh poskusih je stopnja aglomeracije nizka in sicer pod 1 %, kar je pri peletah zgornja meja, da je proces oblaganja še ustrezen. Stopnja aglomeracije se z velikostjo pelet ne spreminja enoznačno. Izrazito večja je stopnja aglomeracije pri največjih peletah. To lahko razložimo s potjo, ki jo opiše peleta znotraj RV: večje pelete se zaradi razmerja preseka pelete in mase gibljejo navzgor manj pospešeno kot manjše pelete, zato potujejo bližje šobi (35) in hkrati z manjšo hitrostjo, kar omogoča ob medsebojnih trkih večjo stopnjo aglomeracije. Če pelete potujejo bližje šobi, je variabilnost količine prejete disperzije ob vsakem prehodu večja, kot če potujejo navzgor bližje steni valja. Tisti prehodi, ko peleta prejme več kot povprečno količino disperzije za oblaganje lahko facilitirajo aglomeracijo pelet. Pelete frakcije 900-1000 μm imajo glede na rezultate aglomeracije verjetno najboljši kompromis med velikostjo delca, pospeševanjem delca in razmerjem velikosti delca in kapljice. Skladno z navedbami literature bi lahko pričakovali večjo stopnjo aglomeracije pri manjših delcih (600-710 μm), ko je razmerje med velikostjo delca in velikostjo kapljice manjše (29). Zaključimo lahko, da je to razmerje tudi pri najmanjših peletnih jedrih dovolj

veliko, da ne pride do prevelikega omočenja delcev in da velikost kapljic v našem primeru nima bistvenega učinka.

4.5 DEBELINA OBLOGE IN NJENA VARIABILNOST

4.5.1 Debelina obloge

Preglednica XXIV Debelina obloge, določena po treh različnih metodah.

Vzorec	Debelina obloge UV-VIS [μm]	Debelina obloge η [μm]	Debelina obloge PC [μm]
M4	10,46	10,07	2,84
M5	10,02	10,89	6,27
M6	10,18	10,71	14,28
M7	7,23	7,23	-0,11
M8	7,29	7,05	2,27
M9	7,08	6,99	3,16
S4	14,85	15,00	4,96
S5	14,97	15,02	-1,40
S6	14,55	15,13	4,27
S7	9,79	9,80	-4,93
S8	9,92	9,79	2,75
S9	9,85	9,68	2,31
V4	18,48	18,91	16,27
V5	18,65	19,67	21,33
V6	18,58	19,67	14,81
V7	12,58	12,31	13,92
V8	12,66	12,61	13,20
V9	12,92	13,03	12,36

Debelina obloga je najvišja pri največjih peletah (upoštevati moramo polnitev, pri manjši polnitvi je obloga debelejša), kar je pričakovano, saj največje pelete večkrat preidejo območje razprševanja. Do tega pride, ker jih je številčno na enoto mase manj kot v primeru manjših pelet. S številom delcev v populaciji pelet lahko razložimo tudi dejstvo, da je debelina obloge vedno manjša, če uporabimo večjo polnitev pelet.

Vrednosti debeline obloge, ki smo jih izračunali iz absorbanc tartrazina ter iz izkoristka oblaganja so si zelo podobne, bolj odstopajo debeline, določene z računalniško analizo. To odstopanje je najmanj izrazito pri največjih peletah, kjer je debelina obloge višja. Večinoma so računalniško določene debeline obloge nižje od izračunanih debelin. S

spreminjanjem polnitve oziroma razmika med DP in RV ni opaznih značilnih sprememb razlik med debelinami. Uporabnost dobljenih rezultatov je vprašljiva, saj je zaradi neoptimiranosti računalniške metode (računalniški program v začetni fazi, premajhno število obdelanih pelet, vprašljivost reprezentativnosti vzorca neobloženih pelet in zadostnosti uporabljene ločljivosti pri digitalizaciji) najverjetneje prišlo do napak (npr. izračunane negativne dejanske debeline).

4.5.2 Variabilnost debeline obloge

Bolj kot sama debelina obloge nas je zanimal njen raztros oziroma variabilnost debeline obloge v posameznem vzorcu (RSD). Skladno z metodo, opisano v poglavju 3.2.6, smo za posamezne vzorce izračunali naslednje relativne standardne odklone:

Preglednica XXV Variabilnost debeline obloge (izračunana po Enačbi 12) za posamezne vzorce, glede na polnitev in velikost ter glede na velikost.

Kombinacija	RSD debeline [%]	Povprečje RSD [%] Velikost-Polnitev	Povprečje RSD [%] Velikost
M4	18,08	19,16	21,70
M5	20,90		
M6	18,50		
M7	28,99	24,24	
M8	23,42		
M9	20,32		
S4	14,54	14,09	14,38
S5	15,50		
S6	12,24		
S7	15,47	14,66	
S8	14,26		
S9	14,26		
V4	15,70	14,08	13,74
V5	12,13		
V6	14,42		
V7	16,04	13,40	
V8	10,34		
V9	13,81		

Glede na variabilnost v vhodnih materialih smo se odločili, da bomo pri izračunih RSD upoštevali raztros velikosti neobloženih jeder (Enačba 13). Ta raztros lahko namreč znatno

vpliva na dobljene rezultate, posebno če primerjamo različno široke distribucije oz. kadar se RSD vrednosti površine pelet znotraj posameznih populacij bistveno razlikujejo.

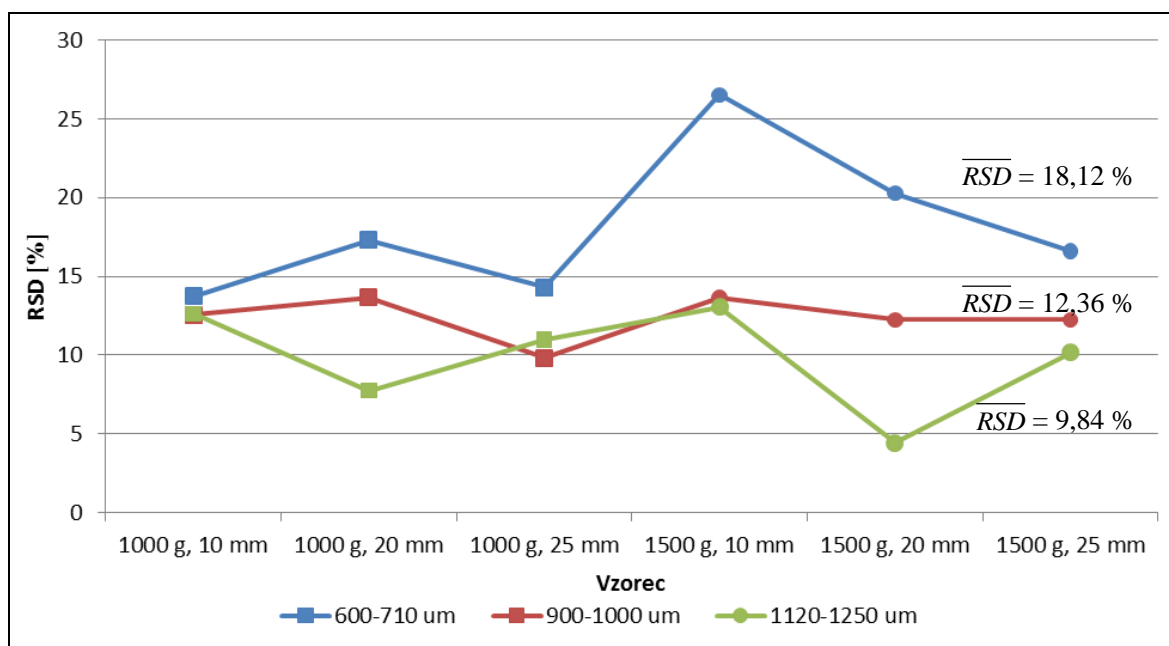
Vpliv velikosti peletnih jeder

Preglednica XXVI Raztros debeline filmske obloge upoštevajoč raztros površine neobloženih jeder, povprečje RSD glede na velikost in polnitev ter RSD glede na velikost delcev.

Kombinacija	RSD debeline [%]	Povprečje RSD [%] Velikost-Polnitev	Povprečje RSD [%] Velikost
M4	13,75	15,11	18,12
M5	17,29		
M6	14,30		
M7	26,51	21,12	
M8	20,26		
M9	16,59		
S4	12,57	12,02	12,36
S5	13,67		
S6	9,82		
S7	13,63	12,71	
S8	12,24		
S9	12,24		
V4	12,63	10,46	9,84
V5	7,75		
V6	10,99		
V7	13,05	9,23	
V8	4,46		
V9	10,18		

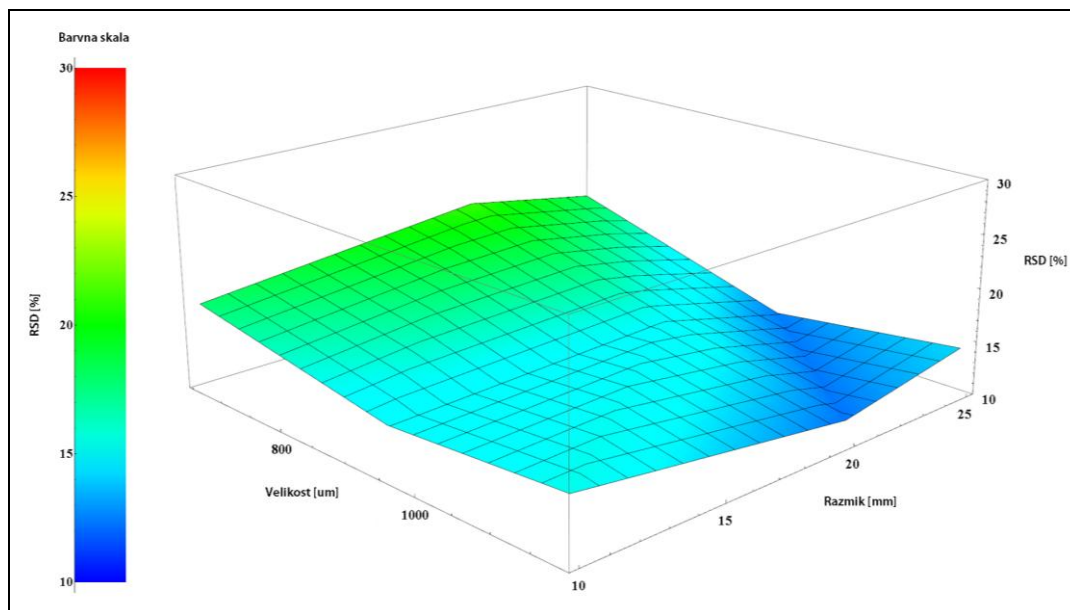
Naši rezultati so pokazali, da relativna standardna deviacija debeline pada z naraščanjem velikosti peletnih jeder (Preglednica XXVI, Slike 31-33). Najmanjše pelete imajo znatno višjo vrednost povprečne RSD debeline glede na srednje, med srednjimi in največjimi pa je razlika manjša. Ta trend lahko razložimo s številom delcev v komori. Število delcev v enaki masi pelet je najvišje pri delcih najmanjše velikosti in obratno. Če predpostavimo, da imamo pri enakem pretoku zraka za fluidizacijo enaki reži med DP in RV ter enaki polnitvi pelet v vsakem trenutku večje število jeder znotraj razmejitvenega valja v primeru manjših pelet in obratno, potem lahko večji RSD debeline obloge v primeru manjših pelet razložimo z medsebojnim senčenjem delcev področju razprševanja. Za potrditev hipoteze bi morali pomeriti dejanske volumske deleže pelet znotraj valja. V primeru večje gostote

delcev znotraj RV posamezen delec čuti večji vpliv ostalih delcev in učinek medsebojnega senčenja je bolj izrazit. Bolj kot se delci med seboj senčijo, večje so razlike v enakomernosti nanese obloge (24,26). Zanimivo je, da so vrednosti RSD za poskus pri polnitvi 1000 g in razmik RV-DP 10 mm zelo podobni za vse velikosti. Ta kombinacija je očitno najmanj dovzetna na vpliv velikosti vhodnih delcev. To bi bilo sicer potrebno potrditi z večimi ponovitvami poskusov. Primerjava RSD-jev debeline obloge na Sliki 32 je smotrna med trojicami eksperimentalnih točk, ki se razlikujejo med seboj le po velikosti delcev.

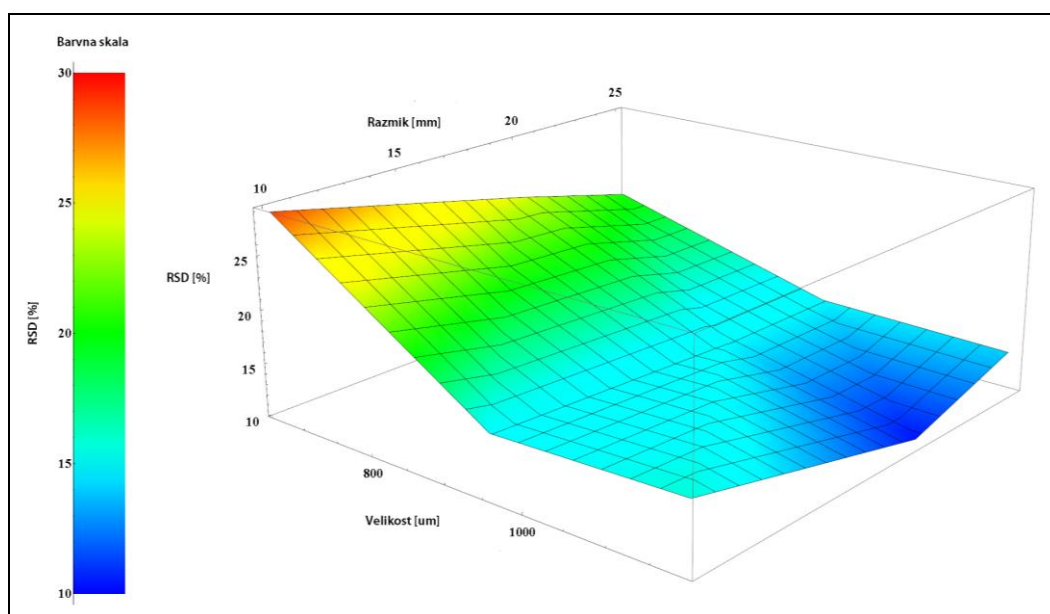


Slika 31 Raztros debeline obloge glede na velikost neobloženih peletnih jeder (■ – polnitev 1000 g, ● – polnitev 1500 g).

Vpliv spremenljivk na RSD debeline obloge smo prikazali tudi s tridimenzionalnimi diagrami za vsako polnitev posebej:



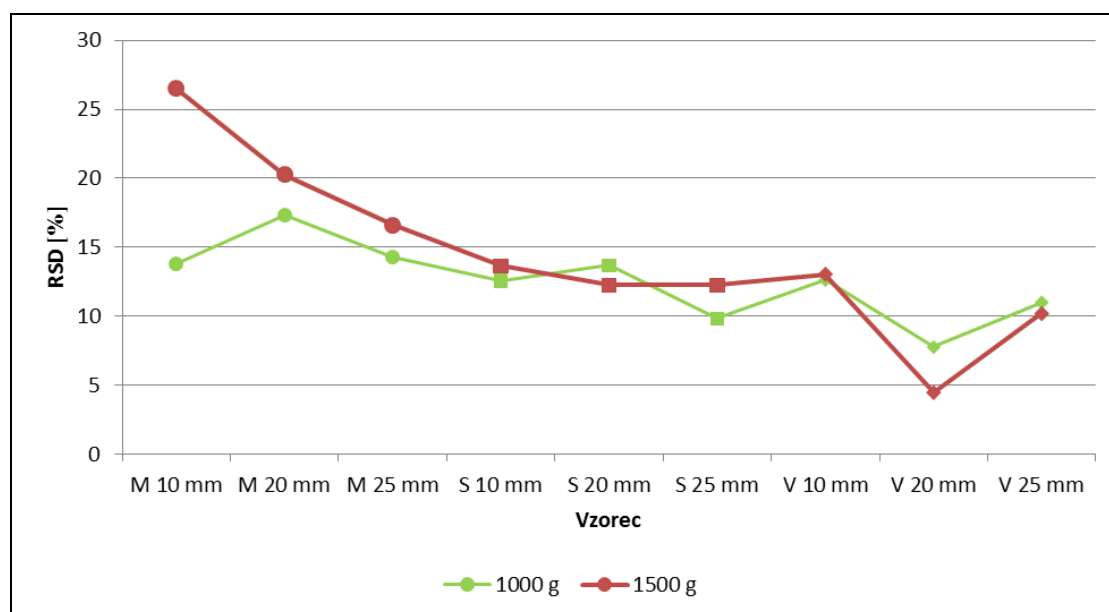
Slika 32 Tridimenzionalni prikaz odvisnosti RSD debeline obloge od velikosti peletnih jeder ter razmika med DP in RV pri polnitvi 1000 g.



Slika 33 Tridimenzionalni prikaz odvisnosti RSD debeline obloge od velikosti peletnih jeder ter razmika med DP in RV pri polnitvi 1500 g.

Vpliv polnitve (velikosti serije)

Preglednica XXVI in Slika 34 kažeta, da je variabilnost debeline obloge višja pri polnitvi 1500 g. Rezultati so predvidoma posledica večjega volumskega deleža delcev znotraj RV pri višji polnitvi, zaradi česar je učinek medsebojnega senčenja izrazitejši. Večji predviden volumski delež pelet v RV je osnovan na večjem tlaku trdnih delcev na vstopno režo med DP in RV v primeru večje polnitve pelet. Večja variabilnost v debelini obloge v odvisnosti od polnitve je izrazitejša pri manjših delcih, domnevno zaradi vpliva razmerja velikosti pelet in reže med DP in RV, pri večjih delcih tega vpliva ne zaznamo. Reža namreč v primeru manjših pelet predstavlja manjšo fizično omejitev za masni tok delcev kot v primeru večjih delcev.

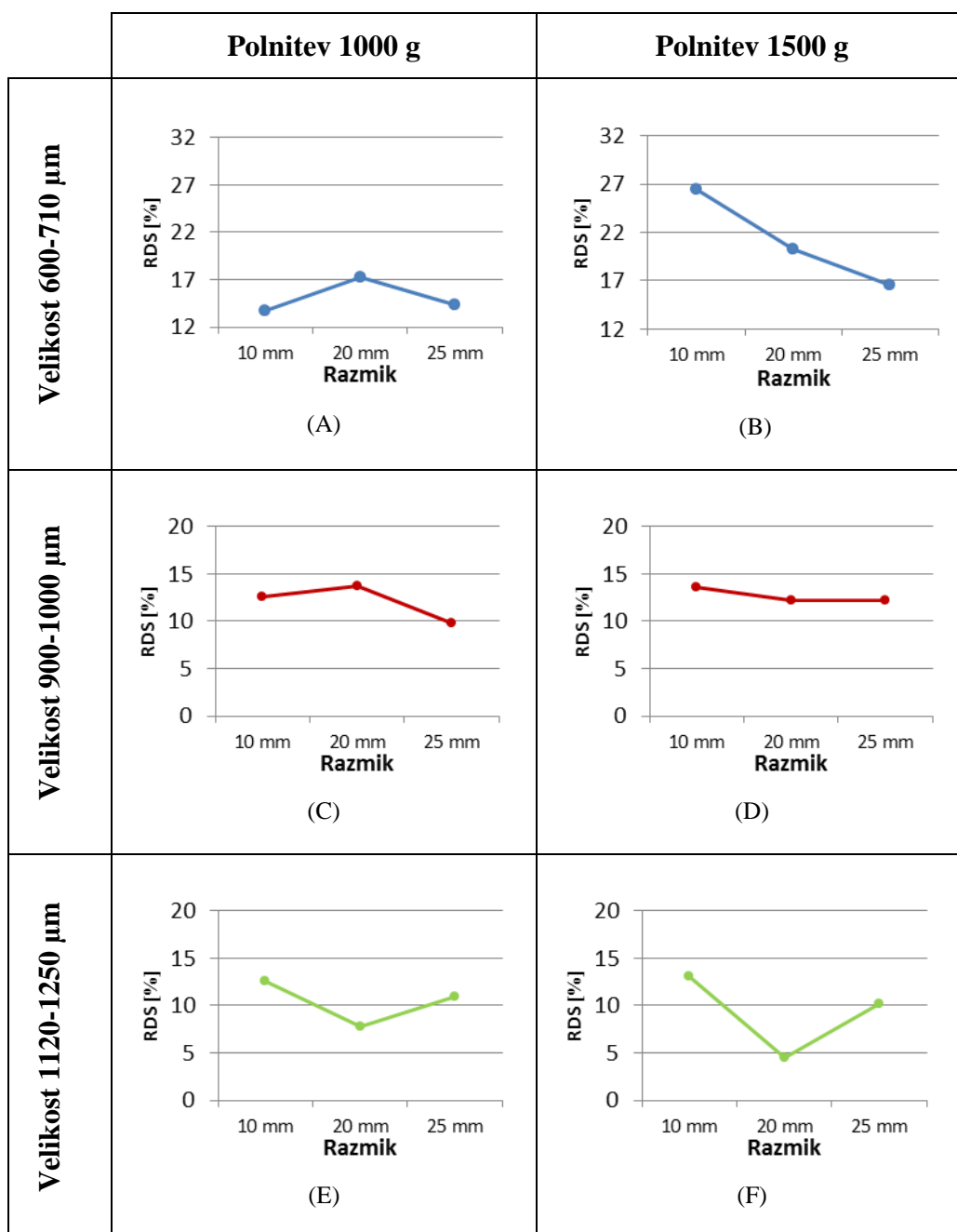


Slika 34 Rastros debeline obloge glede na velikost serije (M/● – velikost jeder 600-710 μm ; S/■ – velikost jeder 900-1000 μm ; V/◆ - velikost jeder 1120-1250 μm).

Vpliv razmika med DP in RV

Variabilnost v debelini obloge se s spreminjanjem razmika med distribucijsko ploščo in razmejitenim valjem ne spreminja enoznačno. Vseeno lahko opazimo podoben trend spreminjanja (Slika 35) in sicer glede na polnitev pri peletah velikosti 600-710 μm in 900-1000 μm . Grafa A in C na Sliki 36 sta si namreč zelo podobna po obliki. Vrednost RSD debeline obloge je najvišja pri srednjem razmiku DP-RV, vrednosti pri ostalih razmikih pa so si precej podobne. Podobnost lahko opazimo tudi med grafoma B in D (Slika 36). Pri obeh polnitvah RSD debeline obloge pada z večanjem razmika DP-RV, ta učinek pa je

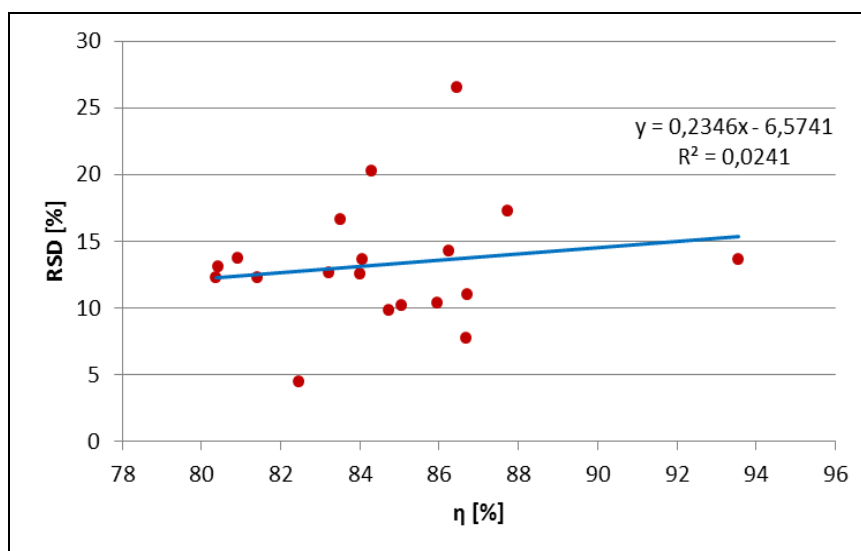
izrazitejši pri manjših peletah. Pelete velikosti 1120-1250 μm se tudi tokrat obnašajo drugače od jeder manjše velikosti. Podobnost lahko opazimo med grafoma E in F (Slika 36), torej pri enako velikih peletah, vendar različnih polnitvah. V nasprotju z najmanjšimi jedri je v tem primeru raztros debeline obloge najmanjši pri srednjem razmiku med DP in RV, najvišji pa je pri razmiku 10 mm.



Slika 35 Vpliv razmika med DP in RV glede na velikost pelet in velikost serije.

4.6 POVEZAVA MED RAZTROSOM DEBELINE OBLOGE IN IZKORISTKOM PROCESA

Literatura navaja, da se s povečanjem volumskega deleža oz. površine pelet znotraj razmejitvenega valja poveča izkoristek oblaganja, poveča pa se tudi raztros debeline obloge (24,25,26). Zanimalo nas je, ali lahko to povezavo opazimo tudi pri naših rezultatih. Podatke smo obdelali z linearno regresijo. Iz grafičnega prikaza lahko zaznamo šibek pozitiven trend, kar lahko tudi razložimo z učinkom medsebojnega senčenja: v primerih, ko je prisotnih več pelet oz. je površina delcev večja, je medsebojnega senčenja več, zato je RSD debeline obloge višji. Hkrati pa je delež uspešnih trkov med kapljicami in delci večji, saj je med delci manj prostora, kar pomeni višji izkoristek procesa. Številska vrednost koeficienta determinacije R^2 nakazuje, da v našem primeru ni povezave med obema spremenljivkama.



Slika 36 Zveza med izkoristkom in raztrosom debeline obloge.

Povedati velja, da je poleg volumskega deleža pelet znotraj valja lahko odločilnega pomena še intenzivnost gibanja delcev v nasutju delcev zunaj valja, in sicer pred vstopom v valj in ponovno zaokrožitvijo mimo šobe. Luštrik in ostali (36) so posredno pokazali, da lahko s strukturnim elementom – lamelami zunaj RV – umirimo gibanje delcev v nasutju zunaj valja, vendar s tem hkrati povečamo RSD debeline obloge. Kvalitativno opisani pojavi izrazitejšega gibanja pelet zunaj valja pri posameznih poskusih lahko torej prav tako bistveno vplivajo na RSD debeline obloge in s tem zmanjšajo moč povezave med izkoristkom oblaganja in raztrosom debeline obloge.

5 SKLEP

V sklopu diplomskega dela smo z uporabo tehnologije zvrtničenih plasti izvedli 27 poskusov oblaganja. Določili smo lastnosti delcev pred in po oblaganju ter vrednotili izid poskusov. Prišli smo do sledečih ugotovitev:

- Računalniška analiza delcev je pokazala, da med peletnimi jedri različnih velikosti ni bistvenih razlik v obliki. Tudi oblaganje nima bistvenega vpliva na obliko delcev.
- Vse pelete, tako obložene kot neobložene, imajo dobre pretočne lastnosti. Pretočne lastnosti (nasipni kot, pretočni čas) se rahlo poslabšajo z nanosom filmske obloge.
- Med peletami različnih velikosti ni bistvenih razlik v pravi in nasipni gostoti. Prava gostota je pri obloženih peletah nižja kot pri neobloženih.
- V danih pogojih oblaganja je proces pri velikosti serije 500 g in 700 g zaradi aglomeracije neizvedljiv.
- **Razmik med razmejivnim valjem in distribucijsko ploščo bistveno vpliva na izkoristek procesa – izkoristek je višji, ko je večji razmik med DP in RV.** Velikost pelet in polnitev ne vplivata bistveno na izkoristek procesa. Aglomeracija je najvišja pri peletah velikosti 1120-1250 μm , vendar je pri vseh poskusih nižja od maksimalne dovoljene vrednosti (1 %). Sprememba polnitve ter reže med DP in RV nimata vpliva na aglomeracijo.
- Filmska obloga je pričakovano najdebelejša pri največjih peletah.
- **Relativna standardna deviacija debeline obloge pada z naraščanjem velikosti pelet.** Na vpliv velikosti peletnih jeder je najmanj občutljiva kombinacija polnitve 1000 g in razmika med DP in RV 10 mm.
- Relativna standardna deviacija debeline obloge je višja pri polnitvi 1500 g.
- Vpliva velikosti reže ni mogoče enoznačno določiti. Pri manjših in srednjih peletah je opazna podobnost v spreminjanju vrednosti RSD glede na polnitev. Pelete velikosti 1120-1250 μm se obnašajo drugače od manjših pelet, vrednosti RSD se spreminjajo podobno pri obeh polnitvah.

- Dejstvo, da med posameznimi poskusi pri polnitvah 1000 g in 1500 g ni velikih razlik (podobni izkoristki, nizka stopnja aglomeracije...) nakazuje na robustnost procesa oblaganja.

6 LITERATURA

1. Ghebre-Selassie I. Pellets: A General Overview. In: Ghebre-Selassie I. *Pharmaceutical Pelletization Technology*. Marcel Dekker, New York and Basel, 1989: 1–14.
2. Knoch A, Ghebre-Selassie I. Pelletization Techniques. In: Swarbrick J. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Informa Healthcare, New York, 2006: 2651–63.
3. N. Politis S, M. Rekkas D. Pelletization Processes for Pharmaceutical Applications: A Patent Review. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation* 2011; 5: 61–78.
4. Kandukuri JM, Allenki V, Eaga CM, Keshetty V, Jannu KK. Pelletization Techniques for Oral Drug Delivery. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research* 2009; 2(1): 63–70.
5. Dreu R. Izdelava pelet z različnimi granulacijskimi tekočinami in vpliv hidrodinamskih razmer v Wursterjevi komori na učinkovitost filmskega oblaganja, Doktorska disertacija. Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2004: 14–16, 31–32, 86, 102–103.
6. Collett JH, Moreton RC. Modified-release peroral dosage forms. In: Aulton ME. *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*. Churchill Livingstone, 2007: 483–500.
7. Wang Z, Shmeis RA. Dissolution controlled drug delivery systems. In: Li X, Bhaskara RJ. *Design of controlled release drug delivery systems*. McGraw-Hill, New York, 2006: 139–69.
8. Kristl J, Šmid-Korbar J, Srčič S. *Farmaceutvska tehnologija*. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za naravoslovje in tehnologijo - oddelek za farmacijo, Ljubljana, 1992: 104–108.
9. Dixit R, Puthli S. Fluidization technologies: Aerodynamic principles and process engineering. *J Pharm Sci* 2009; 98(11): 3933–60.
10. Pišek R, Srčič S. Uporaba rotor tehnologije pri direktni izdelavi pelet iz praškastih delcev. *Farmaceutvski vestnik* 1998; 49: 237–48.
11. Felton AL. Film coating of Oral Solid Dosage Forms. In: Swarbrick J. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Informa Healthcare, New York, 2006: 1729–47.
12. Luštrik M, Dreu R, Srčič S. Primerjava in razvoj naprav za oblaganje delcev. *Farmaceutvski vestni* 2010; 61: 155–61.
13. Porter SC. Coating of tablets and multiparticulates. In: Aulton ME. *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*. Churchill Livingstone, 2007: 500–14.

14. Turton R. Challenges in the modeling and prediction of coating of pharmaceutical dosage forms. *Powder Technology* 2008; 181(2): 186–94.
15. EUDRAGIT® Products. <http://eudragit.evonik.com/product/eudragit/en/products-services/eudragit-products/Pages/default.aspx>. Dostopano: maj 2011.
16. Werner SRL, Jones JR, Paterson AHJ, Archer RH, Pearce DL. Air-suspension particle coating in the food industry: Part I — state of the art. *Powder Technology* 2007; 171 (1): 25–33.
17. Mathur LK. Fluid-Bed Dryers, Granulators and Coaters. In: Swarbrick J, Boylan JC. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Marcel Dekker, New York, 1992: 171–95.
18. Fukumori Y, Ichikawa H. Fluid Bed Processes for Forming Functional Particles. In: Swarbrick J. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Informa Healthcare, New York, 2006: 1773–8.
19. Ghebre-Selassie I, Knoch A. Pelletization Techniques. In: Swarbrick J, Boylan JC. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Marcel Dekker, New York and Basel, 1995: 369–94.
20. Šurbek-Fošnaršič N. Evalvacija modificirane Wursterjeve komore za filmsko oblaganje pelet, *Diplomska naloga*. Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2005.
21. Turton R, Tardos GI, Ennis BJ. Fluidized Bed Coating and Granulation. In: Yang W-C. *Fluidization, solids handling and processing: industrial applications*. William Andrew, 1999: 330–55.
22. Luštrik M. Razvoj in izdelava pelet s suhimi emulzijami z uporabo tehnologije z vrtinčenjem, *Diplomska naloga*. Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2007: 1-11.
23. Werner SRL, Jones JR, Paterson AHJ, Archer RH, Pearce DL. Air-suspension coating in the food industry: Part II — micro-level process approach. *Powder Technology* 2007; 171(1): 34–45.
24. Cheng XX, Turton R. The Prediction of Variability Occurring in Fluidized Bed Coating Equipment. I. The Measurement of Particle Circulation Rates in a Bottom-Spray Fluidized Bed Coater. *Pharmaceutical Development and Technology* 2000; 5(3): 311–22.
25. Luštrik M, Dreu R, Šibanc R, Srčič S. Comparative study of the uniformity of coating thickness of pellets coated with a conventional Wurster chamber and a swirl generator-equipped Wurster chamber. *Pharmaceutical Development and Technology* 2010;:1–9.

26. Cheng XX, Turton R. The Prediction of Variability Occurring in Fluidized Bed Coating Equipment. II. The Role of Nonuniform Particle Coverage as Particles Pass Through the Spray Zone. *Pharmaceutical Development and Technology* 2000; 5(3): 323–32.
27. Christensen FN, Bertelsen P. Qualitative Description of the Wurster-Based Fluid-Bed Coating Process. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1997; 23(5): 451–63.
28. Tang ESK, Wang L, Liew CV, Chan LW, Heng PWS. Drying efficiency and particle movement in coating—Impact on particle agglomeration and yield. *International Journal of Pharmaceutics* 2008; 350(1-2): 172–80.
29. Maa Y. Spray-coating of rhDNase on lactose: Effect of system design, operational parameters and protein formulation. *International Journal of Pharmaceutics* 1996 ; 144(1): 47–59.
30. Rowe RC, Shesky PJ, Owen SC. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th ed. Pharmaceutical Press, London and Chicago, 2009: 346–349.
31. European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare. *European Pharmacopoeia 7.0*. including supplements 7.1. and 7.2. 7th ed. EDQM, 2011: 272, 2219, 2402–3.
32. Bevc B. Slovenska farmacevtska terminologija na področju pomožnih snovi, *Diplomska naloga*. Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2010: 101, 135, 225.
33. Kos P. Študij kompleksov med kationsko učinkovino in polianionskimi karagenani za doseganje prirejenega sproščanja, *Diplomska naloga*. Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2010: 15–16.
34. European Food Safety Authority. *Scientific Opinion on the re-evaluation of Tartrazine (E102) - Summary*. *EFSA Journal* 2009; 7(11): 1331.
35. Sudsakorn K. Nonuniformity of particle coating on a size distribution of particles in a fluidized bed coater. *Powder Technology* 2000; 110(1-2): 37–43.
36. Luštrik M, Pečpar M, Dreu R, Srčič S, Žun I. Utilization of distribution lamellas within fbd coater and their influence on coating uniformity and pressure drop fluctuations within the draft tube, Poster presentation. In: 4th BBBB-Bosphorus International Conference on Pharmaceutical Sciences: New trends in drug discovery, delivery systems and laboratory diagnostics, Bled, Slovenia, 29 September–1 October 2011: proceedings. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2011; 44(1), 81–82.