

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

BOJAN ŽAGAR

**RAZVOJ LABORATORJSKE METODE ZA
SLIKOVNO ANALIZO PELET**

DIPLOMSKA NALOGA
UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2012

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

BOJAN ŽAGAR

**RAZVOJ LABORATORJSKE METODE ZA
SLIKOVNO ANALIZO PELET**

**DEVELOPMENT OF A LABORATORY METHOD FOR IMAGE
ANALYSIS OF PELLETS**

DIPLOMSKA NALOGA

Ljubljana, 2012

Diplomsko delo sem opravljal na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom doc. dr. Roka Dreua, mag. farm.

Zahvala

Zahvaljujem se doc. dr. Roku Dreuu, mag. farm. za mentorstvo in strokovno usmerjanje pri diplomski nalogi.

Zahvaljujem se asist. Roku Šibancu, mag. farm. za pomoč pri delu, nasvete ter spodbudo pri nastajanju te diplomske naloge. Za pripravo nekaterih uporabljenih vzorcev pelet hvala tudi dr. Matevžu Luštriku, mag. farm. in Jasni Grželj, mag. farm.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko delo izdelal samostojno pod mentorstvom doc. dr. Roka Dreua.

Bojan Žagar

Ljubljana, oktober 2012

Predsednica diplomske komisije: prof. dr. Janja Marc

Članica diplomske komisije: doc. dr. Anamarija Zega

VSEBINA

VSEBINA	I
POVZETEK	IV
ABSTRACT	V
SEZNAM OKRAJŠAV	VI
1 UVOD	1
1.1 Pelete	1
1.1.1 Definicija	1
1.1.2 Izdelava pelet.....	2
1.2 Filmsko oblaganje.....	4
1.3 Tehnologija z vrtinčenjem.....	7
1.3.1 Proces potekočinjenja oziroma fluidizacije.....	8
1.3.2 Sistem za omogočanje tehnologije z vrtinčenjem.....	10
1.4 Strojna oprema za oblaganje.....	12
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").....	14
1.5 Spremenljivke oblaganja.....	20
1.6 Določanje debeline obloge	22
1.6.1 Vrstična elektronska mikroskopija ("scanning electron microscopy")	22

1.6.2	Fluorescenčna mikroskopija.....	23
1.6.3	Spektrofotometrično določanje koncentracije barvila v oblogi	23
1.6.4	Prirastek velikosti.....	24
1.6.5	Merjenje obarvanosti obloge – slikovna analiza pelet.....	25
2	NAMEN DELA.....	31
3	MATERIALI IN METODE	34
3.1	Materiali	34
3.1.1	Cellets®	34
3.1.2	Pharmacoat 606®	34
3.1.3	Makrogol 6000.....	35
3.1.4	Tartrazin.....	35
3.1.5	Ostali materiali	36
3.2	Metode	36
3.2.1	Priprava frakcije pelet z ožjo distribucijo velikosti.....	36
3.2.2	Priprava disperzije za oblaganje.....	36
3.2.3	Filmsko oblaganje.....	37
3.2.4	Zajem slik	38
3.2.5	Računalniška obdelava slik	39
3.2.6	Določanje debeline obloge in distribucije debeline obloge pelet iz barvnega odtenka.....	42
3.2.7	Posredno določanje debeline obloge in distribucije debeline obloge.....	42
4	REZULTATI IN RAZPRAVA	47

4.1	Razvoj metode slikovne analize obloženih pelet	47
4.1.1	Primer rezultatov meritve	47
4.1.2	Ponovljivost metode znotraj vzorca (»Intra batch repeatability, Test – retest reliability«)	51
4.2	Umeritvena krivulja za določanje debeline filmske obloge	58
4.3	Velikost in oblika pelet.....	61
4.4	Primerjava vzorcev glede na uporabljeno komoro za oblaganje – ozke frakcije pelet	66
4.5	Primerjava vzorcev glede na uporabljeno komoro za oblaganje – široke frakcije pelet..	68
4.6	Časovni potek oblaganja – primerjava različnih komor za oblaganje.....	74
4.7	Ocena standardne napake in intervala zaupanja metode.....	81
5	ZAKLJUČEK	83
6	LITERATURA	85

POVZETEK

Namen diplomske naloge je bilo vrednotenje možnosti uporabe enostavnega optičnega čitalnika za določevanje velikosti, oblike in debeline obloge pelet preko računalniške obdelave zajete digitalne slike vzorca. Cilj je bil razviti poceni, hitro in enostavno laboratorijsko metodo za vrednotenje vzorcev pelet, ki bi omogočala vpogled v proces oblaganja pelet z različno opremo, oziroma pri različnih pogojih procesa oblaganja. Zanimala nas je predvsem možnost uporabe obarvanosti pelet za določitev debeline obloge posamezne pelete in statistična obdelava podatkov za ugotovitev trendov oblaganja.

Izvedli smo serijo analiz vzorcev z namenom določitve ponovljivosti metode znotraj vzorca za slikovno analizo pelet. V okviru testov ponovljivosti metode znotraj vzorca smo odkrili, da ima uporabljen optični čitalnik določen šum in lezenje signala. Za zmanjšanje prisotnega časovnega lezenja signala optičnega čitalnika smo razvili ustrezen protokol za avtomatizacijo zajema slik, ki je zagotavljal ponovljivost zajetih slik.

Izvedli smo serijo testiranj različnih vzorcev pelet, ki so bili pripravljani z različnimi komorami ter pri različnih nastavitvah opreme. Za poskuse oblaganja pelet, ki smo jih analizirali z namenom izdelave umeritvene krivulje za določanje debeline filmske obloge pelet iz barvnega odtenka, smo tako dobljeno debelino obloge primerjali z rezultati, pridobljenimi z alternativnimi metodami določitve. Izvedli smo tudi serijo analiz vzorcev, ki so bili obloženi z različnimi komorami za oblaganje, študije so bile zasnovane za primerjavo komor pri oblaganju široke frakcije pelet, ozke frakcije pelet in s stališča časovne primerjave oblaganj dveh različnih komor za oblaganje delcev.

Statistična analiza velike količine podatkov, pridobljenih z slikovno analizo vzorcev pelet, je razkrila, da metoda omogoča relativno natančno določanje velikosti, oblike in debeline filmske obloge vsake zaznane pelete. Glede na dejstvo, da pri analizi posameznega vzorca merimo parametre za približno 10000 pelet, je zaupanje v pridobljene povprečne vrednosti in standardne deviacije veliko. Metoda zato omogoča dober vpogled v delovanje različnih procesnih komor za oblaganje.

ABSTRACT

The purpose of this research was to evaluate the potential use of a simple scanner for determination of shape, size and coating thickness of pellets through computer processing of digital images of the sample. The aim was to develop an inexpensive, fast and simple laboratory method for evaluating pellet samples, which could provide insight into the processes of pellet formation and coating of pellets, performed under various conditions and with different equipment. We were particularly interested in the possibility of using the color of pellets to determine the coating thickness of each pellet in the sample and the statistical evaluation of data to identify coating trends.

We performed a series of tests in order to determine the intra – batch repeatability of image analysis of pellets. During repeatability testing we discovered that the scanner has inherent noise and drift. To reduce the present scanner drift, we have developed an appropriate protocol for the automation of image acquisition, which provided reproducible captured images.

We performed a series of tests on various samples of pellets, prepared with different equipment under various settings. For pellet coating experiments, which were performed with the aim of producing a calibration curve for determining the thickness of film coatings of pellets from Hue, we obtained the coating thickness and coating thickness variability and compared the results with results obtained using alternative methods of determination. We also carried out a series of tests of samples that were coated with different coating chambers, studies were designed to compare two chambers while coating a fraction of pellets with large size distribution, a fraction of pellets with narrow size distribution and in terms of parallel time comparison of two different coating chambers during the coating process.

Statistical analysis of large amounts of data from image analysis of pellet samples revealed that the method allows accurate determination of size, shape and coating thickness of each detected pellet within a sample. The confidence in the mean and standard deviation for various pellet parameters of samples is high, because the analysis of each sample delivers results for approximately 10000 pellets. The method also provides good insight into the properties of various coating chambers.

SEZNAM OKRAJŠAV

AR	Aspect ratio; razmerje Ferretovih premerov
CED	Circle equivalent diameter; premer, ki ustreza krogu z enako površino
CIE	Commision Internationale d'Eclairage; mednarodna komisija za razsvetljavo
d_M	Maksimalni Ferretov premer
d_{90°	Ferretov premer, pravokoten na maksimalni Ferretov premer
FO	Farmacevtska oblika
HPMC	Hidroksipropilmetilceluloza
HSI	Hue, saturation, intensity; barvni odtenek, nasičenost, svetlost.
HSL	Hue, saturation, lightness; barvni odtenek, nasičenost, svetlost.
HSV	Hue, saturation, value; barvni odtenek, nasičenost, svetlost.
LED	Light – emitting diode; LED dioda; dioda, ki oddaja svetlobo
MCC	Mikrokristalna celuloza
NIR	Near infrared spectroscopy; bližnje infrardeča spektroskopija
PP	Porazdelitvena plošča v Wursterjevi komori za oblaganje delcev
RGB	Red, green, blue; rdeča, zelena, modra barva
RIZ	Relativni interval zaupanja
RSE	Relative standard error; relativna standardna napaka
RSD	Relativna standardna deviacija
RV	Razmejitveni valj v Wursterjevi komori za oblaganje delcev
SD	Standardna deviacija
SE	Standard error; standardna napaka
SEM	Scanning electron microscopy; vrstična elektronska mikroskopija
UV – VIS	Ultraviolet – visible spectroscopy; spektroskopija na osnovi ultravioletne in vidne svetlobe.
ZU	Zdravilna učinkovina

1 UVOD

1.1 Pelete

1.1.1 Definicija

Besedo peleta srečamo na več področjih. V širšem pomenu označuje geometrijsko definirane aglomerate, izdelane iz različnih materialov in po različnih postopkih. Ta definicija tako vključuje umetna gnojila, železovo rudo, živalsko krmo in delce večenotnih farmacevtskih oblik. Pelete se med seboj razlikujejo po sestavi, obliki in velikosti, definicija pelete pa je specifična za določeno panogo (1,2). V farmaciji izraz označuje majhne, okrogle ali skoraj okrogle, prosto pretočne delce z gladko površino in nizko krušljivostjo, izdelane z aglomeracijo prahov ali granul zdravilnih učinkovin in pomožnih snovi. Alternativno se izraz lahko uporablja tudi za majhne cilindre, pod pogojem, da 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, stiskanju v tablete (npr. orodisperzibilne tablete) ali polnjenju v trde želatinske kapsule. Pelete so tako večenotne 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 večenotnih farmacevtskih oblik pred enoenotnimi farmacevtskimi oblikami ("single-unit dosage forms"). Terapevtske in tehnološke prednosti pelet kot večenotnih FO lahko pripišemo njihovi povečani površini, izboljšanim pretočnim lastnostim, enotni velikosti in obliki (2,3). Med terapevtske prednosti pelet spadajo (1–7):

- Zmožnost prostega dispergiranja pelet v gastrointestinalnem traktu. To ima za posledico manjše časovno in koncentracijsko nihanje maksimalne plazemske koncentracije ZU in manjšo možnost lokalnega povišanja koncentracije ZU.
- Večja ponovljivost prehoda preko želodca, kar je pomembno za predvidljivo dostavo

zdravilne učinkovine (ZU) in se kaže v manjšem nihanju plazemske koncentracije ZU.

- Pri FO s prirejenim sproščanjem je verjetnost izpada odmerka manjša ("dose dumping").
- Manjša interindividualna in intraindividualna variabilnost plazemskih koncentracij ZU.

Glavna prednost pelet s strojnega oziroma tehnološkega stališča je visoka stopnja prilagodljivosti med načrtovanjem in razvojem peroralnih farmacevtskih oblik. Kombiniranje različnih pelet oziroma različno obloženih pelet nam omogoča izredno stopnjo prilagajanja s stališča doseganja ustrezne kinetike in mesta sproščanja zdravilne učinkovine. Z uporabo pelet lahko izdelamo FO z različnimi odmerki brez spreminjanja formulacije ali procesa izdelave. Kombiniranje pelet z vgrajenimi različnimi učinkovinami nam omogoča izdelavo večnotnih farmacevtskih oblik, ki lahko vsebujejo tudi med seboj nekompatibilne učinkovine. Njihova sferična oblika pomeni minimalno razmerje med volumnom in površino, kar pomeni, da so pelete 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 večnotne oblike imajo tudi nekaj slabosti, to so (1–7):

- Tehnično zahtevna, draga in dolgotrajna proizvodnja.
- Oteženo zagotavljanje ponovljivosti med posameznimi serijami.
- Pri tabletiranju obloženih pelet lahko pride do poškodb obloge, kar je v primeru z oblogo nadzorovanega sproščanja lahko težavno.
- Pri procesu kapsuliranja različnih pelet se lahko zaradi tresljajev pojavi razslojevanje zmesi, ki je bila predhodno homogenizirana, kar ima za posledico oteženo zagotavljanje enakomernosti polnjenja kapsul.

1.1.2 Izdelava pelet

Poznamo več načinov izdelave pelet, ki se med seboj razlikujejo predvsem v načinu oblikovanja snovi v majhne okrogle delce in posledično v uporabljeni opremi:

- Oblaganje s prahovi ("powder layering") temelji na postopnem nalaganju prahov na jedra s pomočjo aglomeracijske tekočine oziroma raztopine veziva.
- Oblaganje z raztopinami ali s suspenzijami ("solution/suspension layering") temelji na postopnem nalaganju raztopine oziroma suspenzije zdravilne

učinkovine in veziv na nevtralna jedra ali jedra iz zdravilne učinkovine. Uporabljajo se bobni za oblaganje (zastarela tehnologija), 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") je večstopenjski proces. V prvi stopnji zmešamo prahove učinkovine in pomožne snovi v ustreznem mešalniku, čemur sledi dodajanje veziv, kar vodi v oblikovanje plastične zmesi. Nastalo plastično maso iztiskamo skozi luknjičasto matrico (ekstrudor) pod povišanim tlakom. Rezultat opisanega postopka je aglomerat cilindrične oblike, ki se nato v sferonizatorju ob stiku z vrtečo ploščo razlomi v krajše cilindre, nato pa oblikuje v mokre pelete. Postopek se zaključi s sušenjem dobljenih pelet in sejanjem.
- Izdelava pelet z uporabo rotorske tehnologije ("direct rotor pelletization") spada 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") je proces, za katerega je značilno konstantno mešanje oziroma neprekinjeno gibanje delcev preko kotaljenja, stresanja. Okrogle pelete tako dobimo iz praškastih komponent ob dodatku aglomeracijske tekočine oziroma ob povišanju temperature. Strojna oprema za sferično aglomeracijo so bobni za oblaganje in hitro – vrteči mešalniki.
- Izdelava pelet z razprševanjem ("spray drying, spray congealing") je globulacijski postopek, pri katerem z atomizacijo talin, raztopin ali suspenzij dobimo sferične delce oz. pelete. Ti delci so praviloma zelo majhni (pod 200 μm), ker so razpršene kapljice majhne, kar ima za posledico visoko hitrost izparevanja topila oz. strjevanja. Obstajata dva osnovna postopka. Pri postopku sušenja z razprševanjem razpršujemo raztopino ali suspenzijo zdravilne učinkovine v tok vročega zraka. Pride do izparevanja 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. Nastale pelete so običajno neporozne in imajo veliko gostoto. Pomembno je, da uporabimo snovi z ozkim intervalom taljenja oz. z ostrim tališčem.

- Kriopeletizacija ("cryopelletization") 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") je postopek, pri katerem dosežemo aglomeracijo prahov zaradi taljenja veziva. Uporabljajo se hitro – vrteči mešalniki in naprave za iztiskanje in krogličenje.

Najpogostejše uporabljene tehnike izdelave pelet v farmacevtski industriji so oblaganje s prahovi, oblaganje z raztopinami ali s suspenzijami ter iztiskanje in krogličenje. Tehnologije izdelave pelet s postopkom kriopeletizacije in talinami srečamo redkeje, bodisi zaradi njihove omejene uporabnosti ali pa zaradi relativne neraziskanosti (1, 2, 3, 5, 8,9).

1.2 Filmsko oblaganje

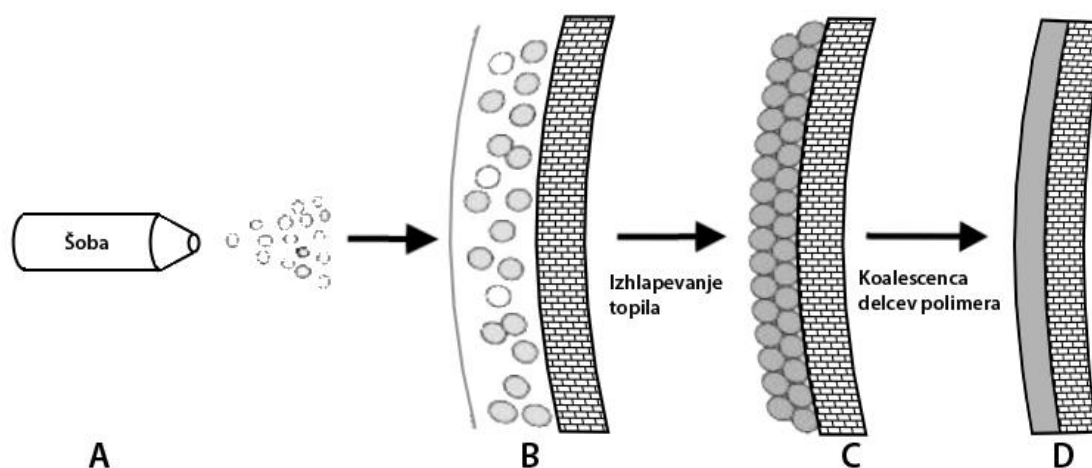
Oblaganje je proces postopnega nanašanja plasti snovi za oblaganje na površino oblaganega jedra. Najpogostejše sicer oblagamo tablete, vendar je v zadnjem času vse pogostejše tudi oblaganje pelet in granulotov. V farmacevtski industriji se uporabljajo trije glavni načini oblaganja, in sicer oblaganje s sladkorji, filmsko oblaganje in oblaganje s stiskanjem (9).

Filmsko oblaganje ("film coating") je proces, pri katerem s pomočjo razprševanja na delce nanesemo tanek sloj polimerne formulacije, debelina nanesene obloge je med 10 in 200 μm . Takrat, ko obloga, katere debelina lahko presega 200 μm , vsebuje tudi zdravilno učinkovino, govorimo o t.i. oblaganju z učinkovino ("layering") (9, 10, 11). Razlogi za oblaganje farmacevtskih oblik so prikrivanje okusa, vonja in izgleda, lažje požiranje ter izboljšanje stabilnosti. Najpogostejše se zdravilne oblike oblaga z namenom prirejanja sproščanja zdravilne učinkovine (9, 11, 12, 13). Pri prekrivanju okusa je najpomembnejša zadostna debelina obloge, enako velja tudi za izboljšanje stabilnosti. Pri prirejanju sproščanja pa sta zelo pomembni tudi

enakomernost in zveznost obloge po celotni površini delca (9, 10, 11, 12). Enakomernost obloge je torej bolj pomembna v primerih, ko je obloga funkcionalna (oblaganje z namenom spreminjanja hitrosti sproščanja).

Tehnološka oprema za filmsko oblaganje se razlikuje glede na zdravilno obliko, ki jo želimo oblagati. Za filmsko oblaganje tablet uporabljamo perforirane dražirne bobne. Pri oblaganju pelet so v uporabi naprave, ki temeljijo na tehnologiji z vrtnčenjem ("fluidized bed coaters"), predvsem procesna komora z razprševanjem od spodaj. Nanašanje polimerne obloge danes sloni izključno na postopku razprševanja ("spray-atomization technique") (12).

Proces oblaganja poteka v treh fazah, in sicer se začne s fazo temperiranja, nadaljuje s fazo oblaganja in zaključi s fazo sušenja. Vse sestavine formulacije za oblaganje so raztopljene ali dispergirane v vodnem ali organskem topilu ter tako določajo viskoznost medija za oblaganje. Faza temperiranja predstavlja predhodno segrevanje delcev, kar prepreči prenasičenje jeder z raztopino oziroma suspenzijo na začetku faze oblaganja. V fazi oblaganja formulacijo za oblaganje s tokom zraka razpršimo v kapljice, ki se zaradi izparevanja topila zmanjšujejo. Kapljice nato omočijo delce v skladu s stičnim kotom med kapljevino in trdno snovjo. Ob izparevanju topila lahko pride najprej do koalescence kapljic in s tem do tvorbe filma, ki ob nadaljnjem izparevanju topila in povečani mobilnosti molekul polimera dobi dokončno obliko. Pogoj za odparevanje topila in nastajanje filma je dovajanje toplote. Proces se ponavlja do



dosega želene debeline obloge (9, 12). Sledi faza sušenja, katere osnovni smoter je odstranitev preostanka topila in vodi v izboljšano zveznost filma (3).

Slika 1 Stopenjski prikaz nastanka filmske obloge iz koloidne raztopine polimera: [A] atomizacija formulacije za oblaganje; [B] omočenje površine jedra; [C] zbliževanje polimernih molekul; [D] nastanek zveznega polimerne filma (2). ○ - kapljice disperzije za oblaganje; ● - delci polimera.

Osnovne komponente večine formulacij za oblaganje so polimer, mehčalo, barvilo in topilo

oziroma disperzni medij. Določene formulacije odstopajo od omenjene norme, primera takih izjem sta formulacije za oblaganje s prahovi in formulacije, ki temeljijo na strjevanju talin (11).

Želimo si uporabiti polimer z definiranimi lastnostmi, predvsem s stališča kemizma, molekulske mase, viskoznosti in topnosti. Polimer je v topilu lahko raztopljen ali dispergiran. Zelo pomembna lastnost polimera, ki omogoča oblogi njeno uporabnost, je prav topnost. Primer je uporaba v vodi netopnih polimerov oziroma polimerov, ki v vodi nabrekajo za pripravo farmacevtskih oblik z modificiranim sproščanjem z namenom zadrževanja sproščanja učinkovine. Vodotopni polimeri ne zadržujejo sproščanja učinkovine. Primer je tudi uporaba v kislem netopnega polimera za izdelavo gastrozistentne obloge (9, 11, 12).

Preglednica 1: Spisek polimerov za uporabo v filmskih oblogah. Delitev glede na topnost, kar ima za posledico različen namen obloge (6, 12, 9, 11, 14).

Topnost	Uporaba	Primeri
Topni v vodi	FO s takojšnjim sproščanjem	Metilceluloza (MC), hidroksipropilceluloza (HPC), hidroksipropilmetilceluloza (HPMC), Na – karboksimetilceluloza (Na – CMC), polivinilalkohol (PVA), polivinilpirolidon (PVC), šelak, polimeri metakrilne kisline (Eudragiti – Eudragit®E).
Netopni v vodi, nabrekajoči v vodi	FO z modificiranim sproščanjem	Etilceluloza (EC), hidroksietilceluloza (HEC), hidroksietilmetilceluloza (HEMC), visoko viskozna HPMC, celulozni acetat (CA), Na – alginat, Eudragit®RL, Eudragit®RS, Eudragit®NE, Eudragit®NM.
Topnost odvisna od pH medija	Gastrozistentne FO	Hidroksipropilmetilcelulozni acetat sukcinat, hidroksimetilpropilcelulozni ftalat, polivinil acetat ftalat (PVAP), celulozni acetat ftalat (CAP), Eudragit®L, Eudragit®S, Eudragit®FS.

Razlog za uporabo mehčal v formulacijah za oblaganje je želja po izboljšanju fizikalnih lastnosti filma. Mehčala povečajo trdnost in fleksibilnost ter hkrati zmanjšajo krhkost filmske obloge. Rezultat je bolj robustna in zanesljiva obloga. Če mehčala ne uporabimo, so nastali filmi pogosto krhki in lomljivi. Vzrok za to je dejstvo, da imajo nekateri polimeri temperaturo steklastega prehoda višjo od sobne temperature. Mehčala torej zvišajo mobilnost polimernih molekul pri povišani temperaturi produkta, kar omogoči nastanek homogenega filma iz disperzije netopnega polimera. Pri izbiri ustreznega mehčala upoštevamo, da mora biti mehčalo topno v našem disperznem mediju/topilu in da se meša z izbranim polimerom. Pogosto uporabljena mehčala so poliol (propilenglikol), makrogoli, ogranski estri (dietilftalat, trietilcitrat) in olja (frakcionirano kokosovo olje) (9, 11, 12).

Naslednja komponenta formulacij za oblaganje so barvila oziroma pigmenti. Dodajamo jih z namenom izboljšanja stabilnosti in modifikacije izgleda. Tako na primer izboljšamo izgled pripravka ali pa povečamo prepoznavnost izdelka in hkrati zmanjšamo možnost zamenjave s pripravkom, izdelanim na podoben način oziroma s podobno opremo. Možen vzrok za uporabo barvila je tudi na svetlobo občutljiva učinkovina, ki jo pred svetlobo zaščitimo z obarvano oblogo na jedru. Razlika med barvilom in pigmentom je v njuni topnosti. Barvila so topna v vodi, pigmenti pa so v vodi netopni. Pigmenti tako spremenijo fizikalne lastnosti filma, vplivajo na prepustnost, elastičnost in adhezivnost filmske obloge. Pogosto uporabljena pigmenta sta železov oksid in titanov dioksid (9, 11, 12).

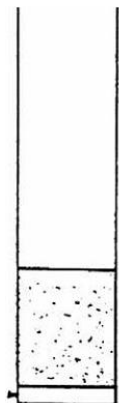
Najpogostejše topilo v procesu filmskega oblaganja je voda. Včasih so se uporabljala tudi organska topila, vendar se danes ne uporabljajo zaradi ekoloških, ekonomskih in varnostnih (eksplozijsko varna oprema) razlogov. Netopni polimeri so dostopni v obliki polimernih vodnih disperzij in se lahko uporabijo tudi v vodnih sistemih. Kombinacija topila, topnosti polimera in hitrosti izparevanja topila ima ključno vlogo pri nastajanju homogenega filma iz disperzije netopnega polimera v sodelovanju z mehčali. Zaostala vlaga v procesu filmskega oblaganja deluje kot univerzalno mehčalo in poveča mobilnost polimernih molekul pri povišani temperaturi produkta.

Ostale komponente, ki jih lahko vključimo v določeno formulacijo za oblaganje, so antiadhezivi, protipenila ter površinsko aktivne snovi. Uporabimo jih z namenom izboljšanja končnega izgleda pripravka in olajšanja procesa oblaganja. Dodatek omenjenih snovi tudi zmanjšuje lepljivost nastalega filma (9).

S stališča farmacevtske industrije si želimo formulacijo, ki bo zagotavljala enakomerno obloženost in obarvanost nastale farmacevtske oblike. Formulacija mora zagotavljati ponovljivost znotraj posamezne serije ter med serijami. Želimo si čim večjo odsotnost napak, s stališča funkcionalnosti in videza nastalega pripravka. Za produkcijo kvalitetne farmacevtske oblike je torej nujna ustrezna kombinacija jedra, formulacije za oblaganje in naprave za izvedbo tehnološkega postopka filmskega oblaganja (12, 9, 11, 13, 15).

1.3 Tehnologija z vrtinčenjem

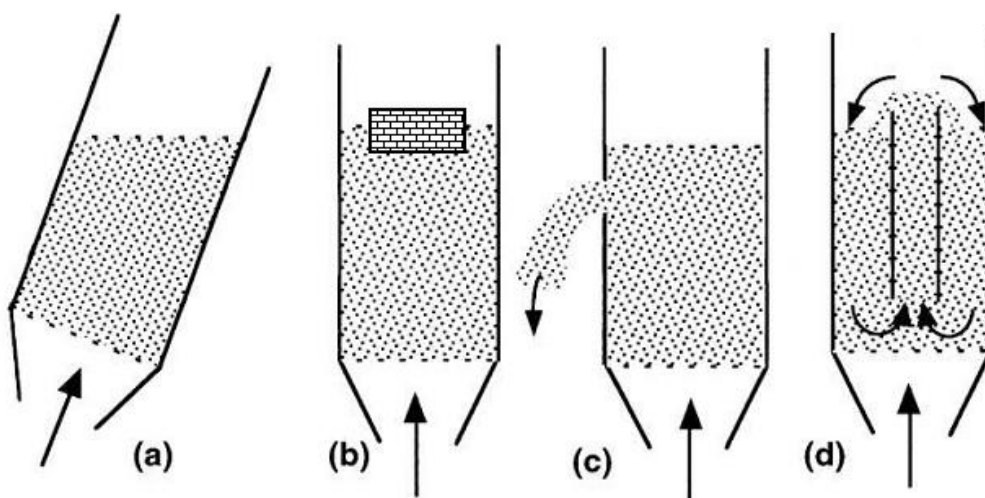
Tehnologija z vrtinčenjem je tehnologija, ki temelji na procesu potekočinjenja delcev ("fluidized bed"). Temelji na dejstvu, da delci v vrtnoslojni plasti izkazujejo podobne



lastnosti, kot jih ima tekočina ("fluid"). Medij, ki se potekočinji, je trdna snov, medij za potekočinjenje pa je lahko tekočina ali plin. Zelo pogost medij za potekočinjenje je zrak.

1.3.1 Proces potekočinjenja oziroma fluidizacije

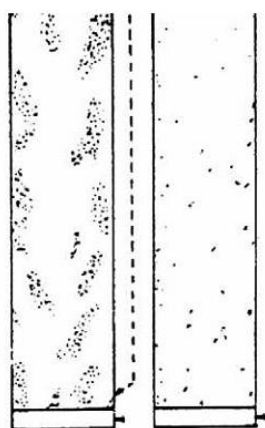
Potekočinjenje je postopek, pri katerem so se trdni delci zmožni obnašati kot tekočina. Proces se izvaja v cilindrični komori, na dnu katere je perforirana plošča, skozi katero prehaja tok zraka ali plina (16). Parametri, ki vplivajo na stanje potekočinjene plasti, so hitrost zraka za potekočinjenje in gostota ter premer delcev, ki se potekočinjajo. Stanje potekočinjene plasti je podobno stanju tekočine tik po trenutku, ko parni tlak doseže vrednost okoljskega tlaka, torej ko tekočina prične vreti. Tu lahko opišemo določene praktične primere obnašanja tekočine in potekočinjene plasti. Zgornja mejna plast ohranja vodoravno lego ne glede na položaj komore, delci uhajajo iz komore skozi vsako luknjo v njeni steni, predmet plava v na potekočinjeni plasti glede na svojo gostoto, če postavimo v komoro valj, se pojavi cirkulacija delcev skozi valj brez dodatnega dovajanja



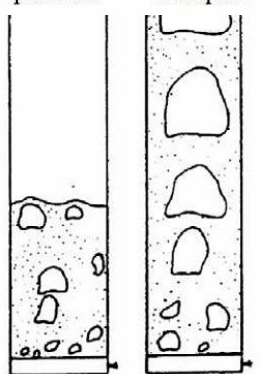
energije. Omenjene fenomene opisuje slika 2 (17).

Proces potekočinjenja lahko glede na naraščajočo hitrost zračnega toka za potekočinjenje razdelimo na specifične faze: statična plast, potekočinjena tokovna plast in pnevmatski transport.

Za nastanek statične plasti ("fixed bed") je pogoj nizka hitrost zraka za potekočinjenje.



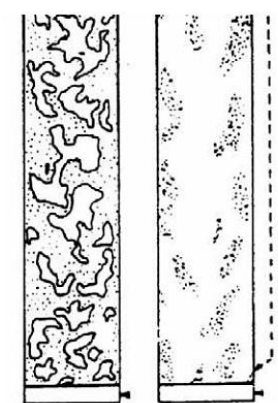
hitro potekoč. pnevmatski transport



potekoč. z mehurčki potekoč. s čepi

Posledično je sila zračnega toka nižja od sile teže delcev, ki se zaradi tega ne gibljejo. Zrak delcev ne more dvigniti in le ti mirujejo, ustvari se statična plast delcev v koloni. Z naraščajočo hitrostjo zraka preide sistem v tako imenovano potekočinjeno tokovno plast, prehod pa se zgodi takrat, ko hitrost vstopnega zraka preseže U_{mf} (minimalna hitrost potekočinjenja) (18).

Za potekočinjeno tokovno plast ("fluidized bed") je značilno, da sila zračnega toka delce dvigne, loči in jih ustali v navidežno lebdeče stanje. Delci tvorijo vrtnični tok. Pogoj za nastanek faze je presežek U_{mf} . Z naraščanjem hitrosti zraka preide sistem v mehurčkasto fazo, meja za prehod je U_{mb} (minimalna mehurčkasta hitrost). Če hitrost zraka še dodatno povišamo, preide sistem v fazo potekočinjenja s čepki, za katero je značilno, da kontinuirano fazo predstavlja trdna faza, v kateri je dispergirana plinasta faza. Mejo za prehod med fazama predstavlja U_{ms} (minimalna hitrost za tvorbo čepkov). Z nadaljnjim naraščanjem hitrosti zraka preide sistem v fazo turbulentnega potekočinjenja (18).



turbulentno potekoč. hitro potekoč.

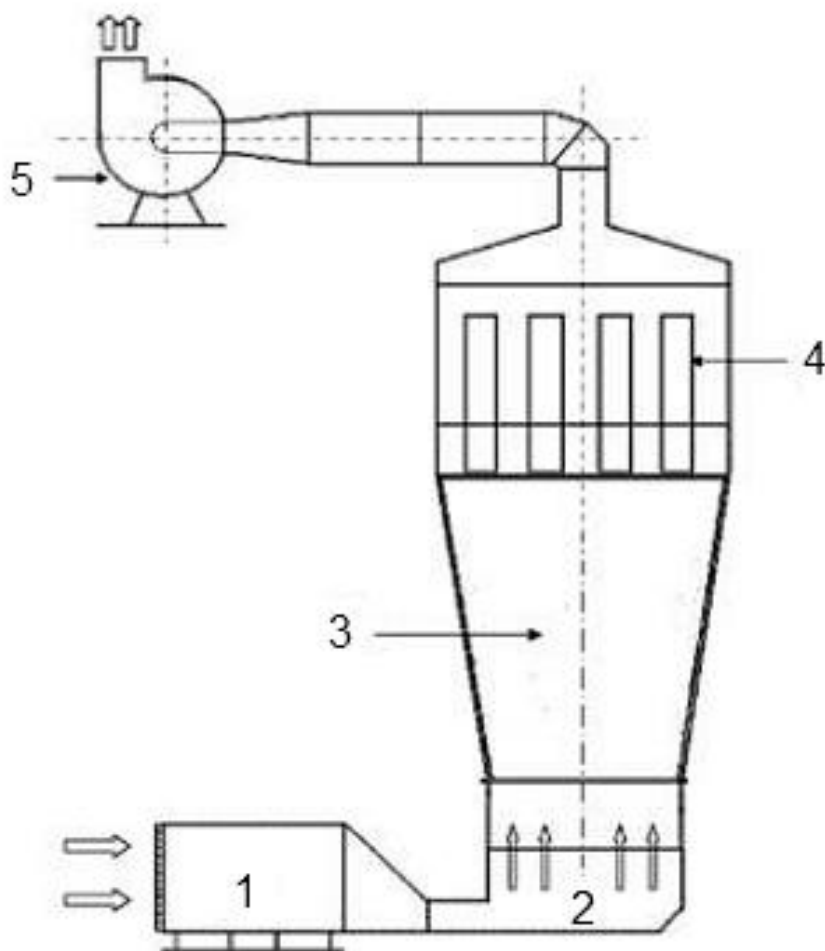
Režim turbulentnega potekočinjenja se v literaturi opisuje kot zmes dveh režimov: potekočinjenja s čepki in hitrega potekočinjenja. Pri prvem trdna faza predstavlja kontinuirano fazo in v njej dispergirano plinasto, medtem ko je pri drugi ravno obratno (19, 20). Spodnjo mejo za pojav turbulentnega potekočinjenja predstavlja U_k (hitrost, ko amplitude fluktuacij tlakov dosežejo plato, pogoj je predhodno dosežen maksimum). Fazo povezujemo tudi z vrednostjo hitrosti zraka, pri kateri standardna deviacija fluktuacije tlaka doseže svoj maksimum. Če hitrost zraka nadalje povišujemo preko U_{se} ("significant entrainment velocity"), se faza potekočinjenja zaključi zaradi izgube delcev iz sistema. Zato je zagotavljanje ustreznega lovljenja in vračanja delcev nazaj v komoro ključnega pomena. Faza potekočinjenja tako z naraščanjem hitrosti zraka prehaja v fazo pnevmatskega transporta.

Fazo pnevmatskega transporta opisuje vertikalni transport delcev skozi prostor. Razvijejo se

dvofazni vertikalni tokovi tipa trdno – plin. Glede na delež trdne faze v odvisnosti od volumna plina delimo pnevmatski transport v fazi razredčenega ali gostega transporta ("dilute/dense pneumatic conveying") (18). Za zagotavljanje kontinuiranega toka delcev skozi kolono v fazi pnevmatskega transporta sta pogoja zadostni hitrosti plina in delcev. Relativna razlika med hitrostima delcev in plina oblikuje tokovne vzorce pri pnevmatskem transportu. Če pri konstantnem masnem toku trdne faze (G_s) povečujemo hitrost plinaste faze, se razvijejo različni tokovni vzorci: tok zgoščene faze, tok goste faze brez mehurčkov, čepast/mehurčkast tok, turbulentni ali hitri fluidizacijski tok, homogeni razredčeni transport (18, 21).

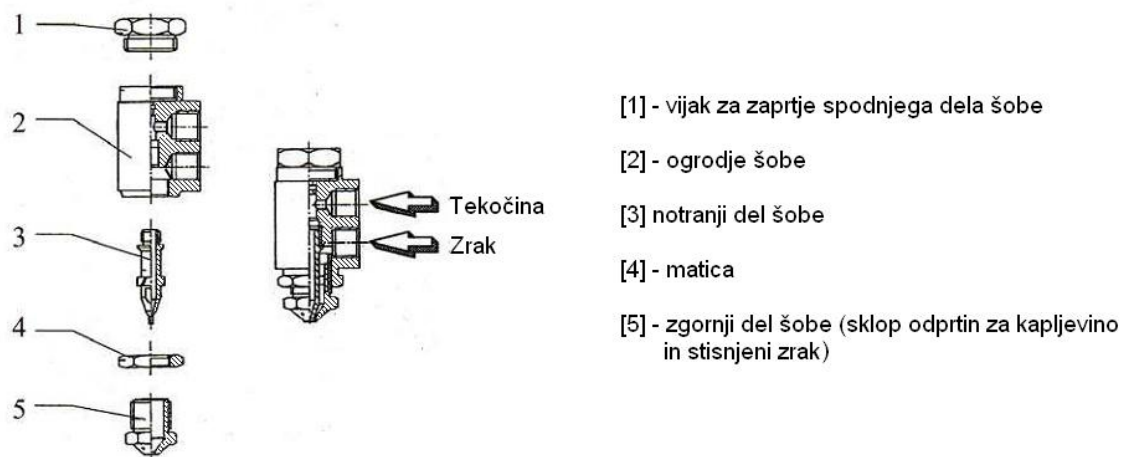
1.3.2 Sistem za omogočanje tehnologije z vrtinčenjem

Sistem za omogočanje tehnologije z vrtinčenjem je sestavljen iz petih komponent (Slika 3). Večina vrtnoslojnih naprav ima podoben sistem pretoka zraka. Pretok zraka skozi procesno komoro zagotavlja turbina (ventilator), ki je pri praškastih materialih montirana na izstopni strani, da se zagotovi nižji tlak zraka znotraj komore, kar prepreči izgubo snovi skozi odprtine. V primeru uporabe organskih topil turbina ne sme biti montirana na izstopni strani, ker lahko ob stiku topil z deli turbine pride do eksplozije. Vstopna enota je sestavljena iz predfiltra, razvlaževalca in / ali vlažilca zraka, predgrelca, grelca in HEPA ("high efficiency particulate air filter") filtra (22). Vhodnemu zraku uravnavamo temperaturo, vlažnost in hitrost pretoka. Pretok zraka reguliramo s posebnimi loputami in / ali močjo delovanja ventilatorja. Med vstopno enoto in procesno komoro je večinoma vgrajena porazdelitvena plošča, ki usmerja tok zraka v komoro. Delci se zaradi toka zraka dvignejo in počasi z naraščajočo višino izgubljajo hitrost, ker jakost zračnega toka pada. Delci se nato vračajo proti dnu ob steni komore ali po sredini, kar je odvisno od nastavka. Zgornji del komore se imenuje ekspanzijski prostor in je zelo pomemben za proces oblaganja, saj omogoča sušenje produkta. Izgubljanje delcev na vrhu procesne komore preprečujejo vrečasti filtri. Filtri v cevi za izstopni zrak preprečujejo prehajanje zelo drobnih delcev v ozračje. Manjši delci med procesom oblaganja mašijo pore filtrov, kar vodi v zmanjšanje volumskega pretoka zraka in posledične spremembe v procesu potekočinjenja. Obstajata dve izvedenki odpraševanja, in sicer stresanje in izpihovanje prahov. Odstranjeni delci se nato vračajo v procesno komoro. (9, 13, 16, 22, 23, 24).



Slika 3: Sistem, ki omogoča tehnologijo z zvrtnčenjem. [1] – priprava in ogrevanje zraka, [2] – plenum pod porazdelitveno ploščo, [3] – vrtnoslojna procesna komora, [4] – končni filtri, [5] – ventilator in izstop zraka.

Pomemben del vrtnoslojne procesne komore je šoba. Namen šobe je, da kapljevino razprši v majhne kapljice. Zaradi konstantnega dovajanja kapljevine za oblaganje šoba zagotavlja enakomerno rast debeline obloge. Za oblaganje so najprimernejše hidravlične ali pnevmatske šobe. Hidravlične šobe dosežejo atomizacijo kapljevine s pomočjo visokega tlaka (50 – 150 barov). Pnevmske šobe razbijejo kapljevino na drobne kapljice zaradi velikih strižnih sil, ki jih povzroča hitri tok stisnjenega zraka ob kontaktu s kapljevino za oblaganje. Sestavo pnevmatske oziroma binarne šobe razlaga slika 4. Prednosti binarne šobe pred hidravlično sta predvsem večja velikost šobe in posledično manjša možnost zamažitve ter boljši nadzor velikosti kapljic, kar je pomembno pri majhnih pretokih kapljevine (25, 26).



Slika 4: Sestava binarne šobe (povzeto po ref. 27).

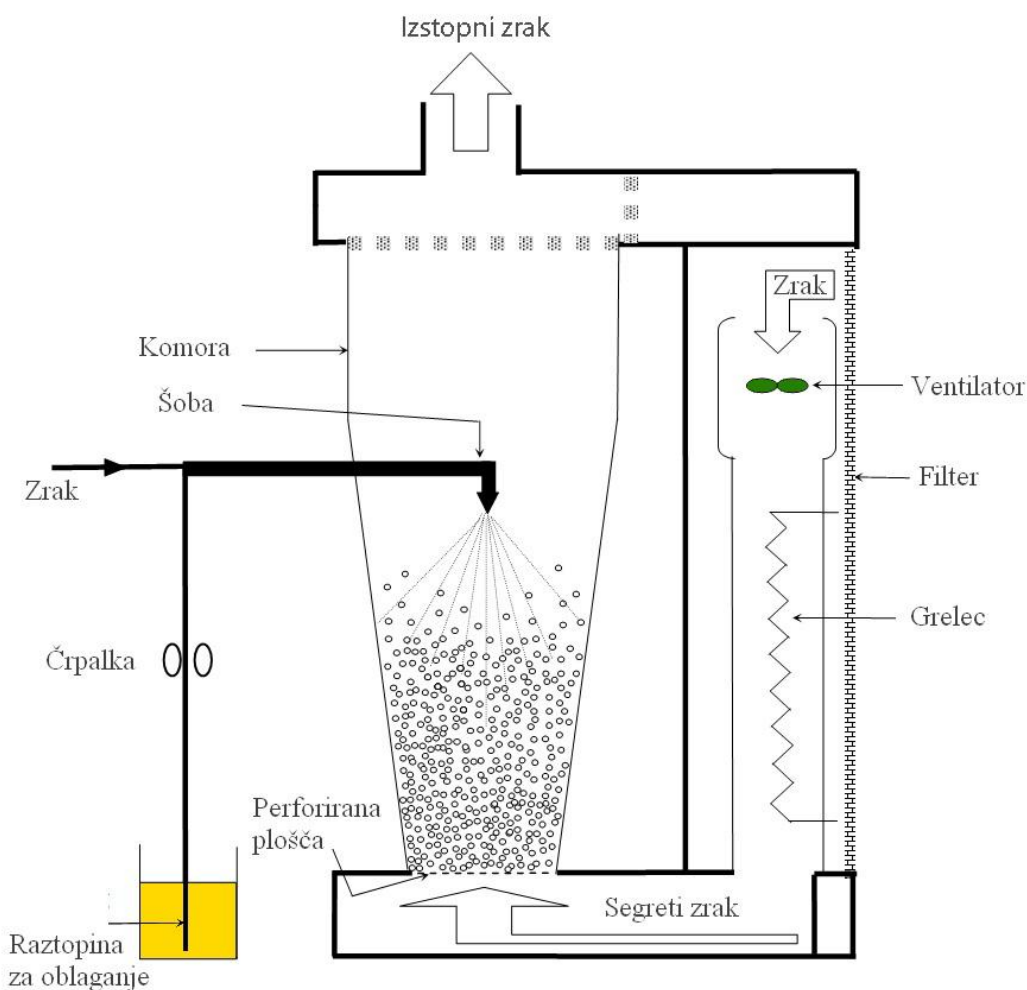
1.4 Strojna oprema za oblaganje

Tehnologija z vrtinčenjem predstavlja najučinkovitejšo metodo za filmsko oblaganje majhnih delcev, kot so prahovi, granule in predvsem pelete. Visoka kapaciteta za odstranjevanje topila pomeni, da je tehnologija z vrtinčenjem idealna za filmsko oblaganje delcev. Ločimo tri osnovne tipe komore: komora za razprševanje od zgoraj ("top spray processing"), komora za razprševanje od spodaj ("bottom spray processing – Wurster technology") in komora za razprševanje s strani/tangencialno razprševanje oziroma rotorska komora ("tangential spray processing" oz. "rotor processing"). Komore se med seboj razlikujejo po dinamiki pretoka delcev, vzorcu gibanja delcev, obliki delcev in načinu razprševanja kapljevine za oblaganje.

1.4.1 Razprševanje od zgoraj ("top spray processing")

Komora za razprševanje od zgoraj ima podaljšan, razširjen zgornji del, imenovan tudi ekspanzijski prostor. Delci se zato gibljejo z višjo hitrostjo in imajo daljšo pot, kar zmanjšuje aglomeracijo delcev. Šoba je montirana na vrhu komore in razpršuje kapljevino za oblaganje navzdol proti delcem, ki se gibljejo od dna proti vrhu komore. Na dnu komore je perforirana plošča, skozi katero vpihujemo zrak, ki prenaša delce navzgor. Pri taki izvedbi komore je lokacija, kjer se delci srečajo s padajočimi atomiziranimi kapljicami težko natančno določiti, posledično je čas zadrževanja delcev v področju oblaganja lahko različen, kar pomeni, da lahko pričakujemo večjo variabilnost debelosti nastale obloge oziroma slabšo kvaliteto filmske obloge. Pri razprševanju od zgoraj je aglomeracijo delcev zelo težko preprečiti, zato ta komora ni posebej primerna za filmsko oblaganje z namenom modifikacije sproščanja. Če se kapljice prehitro sušijo se izgublja obloga oz. vezivo, aglomeracija delcev v tem primeru ni prisotna. Če

pa imamo šobo postavljeno preblizu delcem, jih le ta preveč omoči in rezultat je aglomeracija delcev. Nizka lega šobe omogoči čim krajšo pot atomiziranih kapljic do delcev, katerih hitrost in številčna gostota sta čim večji, kar zagotovi daljše sušenje delcev. Dejansko se komora za razprševanje od zgoraj uporablja predvsem za granuliranje, kjer je aglomeracija delcev zaželen proces. (8, 9, 10, 16).

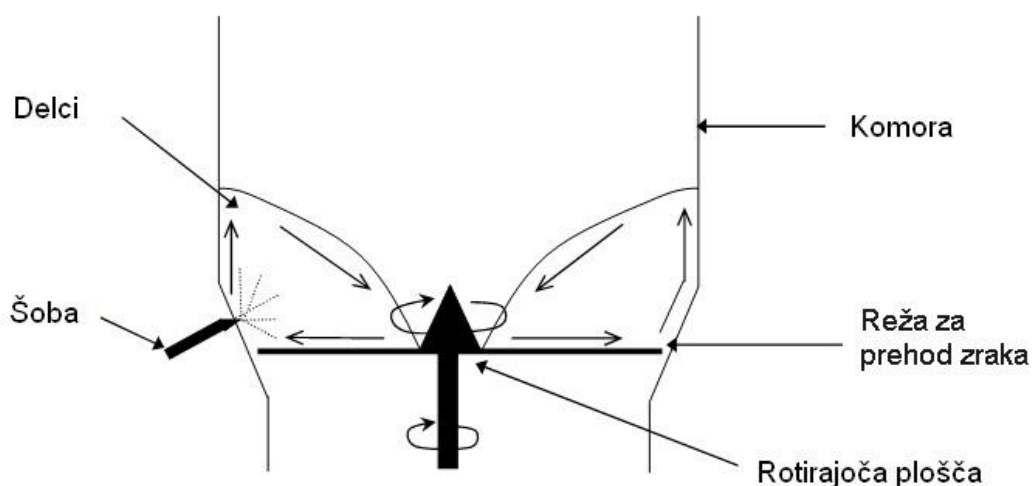


Slika 5: Komora za razprševanje od zgoraj.

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

Rotorska komora je sestavljena iz šobe, spodnjega dela komore z rotirajočo ploščo in ekspanzijskega dela komore. Plošča je neperforirana, nastavljiva po višina za regulacijo pretoka zraka. Zrak v komoro vstopa skozi režo med rotirajočo ploščo in steno komore, pri tem se ustvari tlačna razlika nad in pod ploščo. Rotacija plošče ustvarja centrifugalno silo na delce in jih usmerja k steni komore. Kombinacija toka zraka, centrifugalne sile in gravitacijske sile

na delce vodi v spiralen vzorec gibanja delcev, ki omogoči intenzivno mešanje delcev pri homogenem gibanju delcev in posledično enakomerno razprševanje. Šoba je nameščena tangencialno na tok delcev v spodnjem delu komore. Med procesom je šoba potopljena v delce, kar prispeva k ponovljivosti procesa (8, 9, 10, 28).



Slika 6: Rotorska komora.

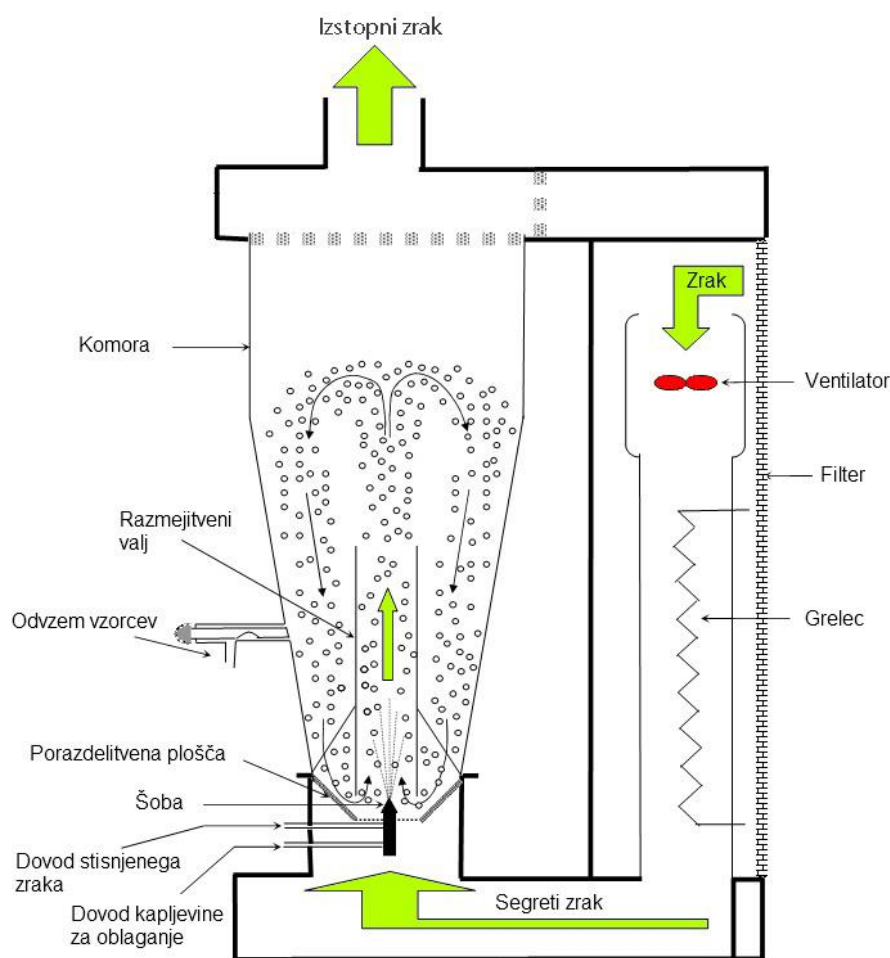
Rotorska komora se uporablja za granuliranje, oblaganje z raztopinami, suspenzijami in praški, filmsko oblaganje in direktno izdelavo pelet. V rotorski komori se izvajajo vse stopnje izdelave pelet in je s stališča ekonomičnosti najbolj primerna. Komora je primerna tudi za nanašanje funkcionalnih oblog, saj je dobljena filmska obloga zvezna in njena debelina neodvisna od velikosti delca (4, 8, 10, 28). Glavna prednost rotorske komore je izvajanje peletizacije in oblaganja v eni stopnji. Slabost komore je v tem, da so produkti izpostavljeni precejšnjemu mehanskemu stresu in smo zato omejeni pri izbiri vhodnih materialov, saj le ti ne smejo biti pretirano krhki. Opazimo lahko tudi višjo raven adhezije delcev na zgornje stene komore, kar ima za posledico nižji izkoristek procesa.

1.4.3 Razprševanje od spodaj ("bottom spray processing")

Značilnost naprav z razprševanjem od spodaj je centralno na dnu komore nameščena šoba. Centralno nameščena šoba na dnu komore omogoči razprševanje v smeri zračnega toka. Razprševanje od spodaj poveča trke med kapljicami formulacije za oblaganje in delci, kar pomeni bolj učinkovito porabo materiala za oblaganje in zmanjšanje "spray drying" efekta.

a) WURSTERJEVA KOMORA

Osnovna zasnova Wursterjeve komore sega v leto 1959, ko je Dale Wurster zasnoval napravo, za katero so značilni sredinski razmejitveni valj (RV), centralno na dnu nameščena šoba in specifična konfiguracija odprtin na porazdelitveni plošči (PP). Odprtine na PP so večje in gosteje razporejene tik pod RV, kar omogoča večini zraka za potekočinjenje vstop v RV in posledično nastanek pnevmatskega transporta znotraj RV. Na zunanjem robu PP je pas večjih odprtin, ki preprečuje zadrževanje delcev ob robu komore. Med sredinskim in zunanjim delom PP so manjše in redkeje nameščene odprtine, kar je razlog za nastanek vertikalnega transporta delcev navzdol v tem področju komore. Omenjena zasnova PP omogoča največji pretok zraka in delcev tik pod RV in okoli šobe. Kombinacija RV in modificirane PP ustvari krožni tok gibanja delcev značilen za Wursterjevo komoro. Za to vrsto komore je značilen tudi kontinuiran in nadzorovan prtok delcev v območje razprševanja, česar za nekatere ostale izvedenke naprav ne moremo trditi (razprševanje od zgoraj) (5, 8, 29, 30).



Slika 7: Wursterjeva komora.

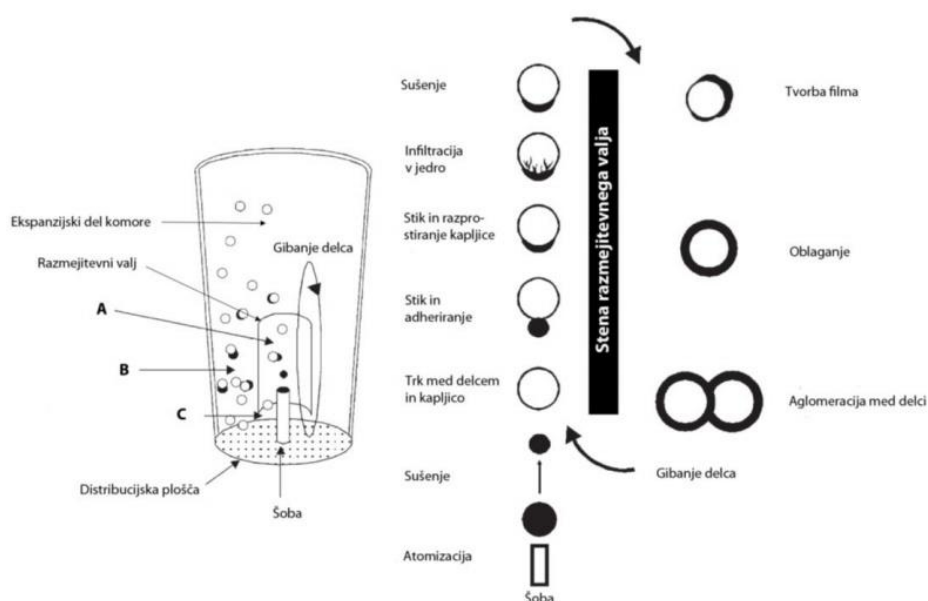
Wursterjeva komora se uporablja večinoma za oblaganje delcev in filmsko oblaganje. Slabost komore je intenzivno gibanje delcev, ki omejuje izbiro vhodnih materialov s stališča krušenja jeder in nastale obloge (8, 9). Komora se uporablja predvsem za nanos funkcionalnih oblog, saj omogoča nanos enakomerne in kvalitetne obloge (15).

Področja gibanja delcev in proces oblaganja v Wursterjevi komori

Tok delcev v Wursterjevi komori lahko zazdelimo na štiri področja, in sicer področje vertikalnega transporta navzgor, področje ekspanzijskega dela komore, imenovano tudi področje upačasnevanja, področje vertikalnega vračanja delcev in področje horizontalnega transporta delcev. Obseg posameznega področja določajo velikost aparature in nekateri procesni parametri (21).

V področju vertikalnega transporta navzgor medij za potekočinjenje pospešuje delce vzdolž RV. Ta proces razumemo kot pnevmatski transportni proces. P primeru Wursterjeve komore je znotraj RV prisoten vzorec razredčenega pnevmatskega transporta (3). V valju delci hitro pridobivajo na hitrosti in se pomikajo v področje razprševanja formulacije za oblaganje. Kapljice imajo bistveno višjo hitrost v primerjavi z delci, vendar se le-ta hitro zmanjšuje do hitrosti vhodnega zraka. Tu se kapljice že sušijo. Dejanski trk kapljice z delcem znotraj RV zagoravlja relativna razlika njunih hitrosti. Pogoj za adherenco kapljice na delec je zadostna vlažnost kapljice, na kar vpliva razdalja od šobe v povezavi s sušenjem kapljice. Dodaten parameter, ki vpliva na stik kapljice z delcem, je sterično oviranje delcev, ki so bližje šobi oziroma efekt senčenja delcev. Številčna gostota jeder mora biti zadostna, da vsaka kapljica doseže delec, še preden se posuši in preden zadane steno RV. Ko se kapljica adherira na delec, sledi širjenje kapljice in omočenje delca. Proces močenja delca ovirata prodiranje topila v porozen delec in dodatno sušenje kapljic, kar vodi v povečanje viskoznosti kapljice in povečano lepljivost obloge (13, 21, 30, 31). Hitrost zraka mora biti nad transportno hitrostjo jeder, saj mora premagovati silo teže jeder in jih ob tem še pospeševati. Če je hitrost zraka prenizka, se lahko razvije čepast tok delcev, pri čemer lahko pride do izmetavanja delcev iz valja. Hitrost zraka je največja v sredini RV, ob steni RV pa se zmanjšuje. Tok zraka znotraj RV je turbulenten, k čemer dodatno prispeva hitrost stisnjenega zraka iz šobe. Maksimalno hitrost zraka določa višina ekspanzijske komore, saj bi se ob preveliki hitrosti zraka delci zaletavali v filtre, kar pa ni zaželeno (21, 32).

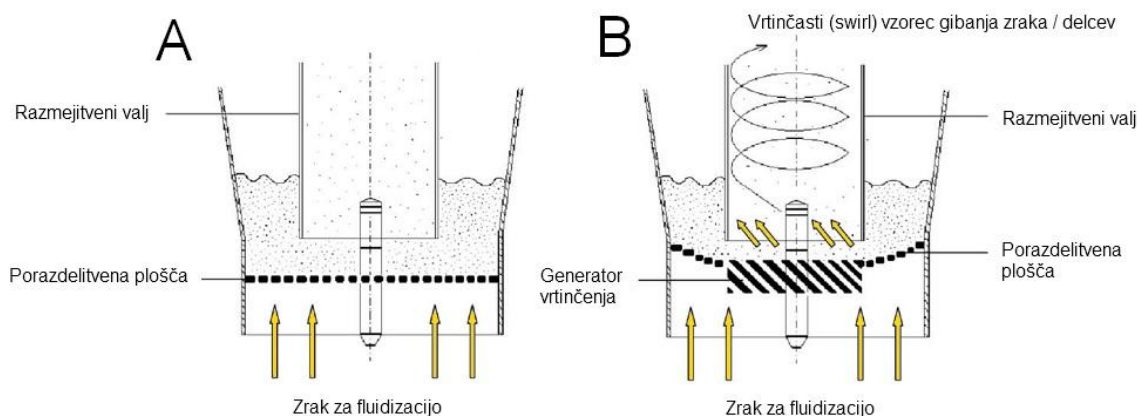
Po izstopu iz RV delci preidejo v ekspanzijski del komore. Tu se hitrost zraka zmanjša in delci pričnejo padati proti dnu komore. Zaradi gibalne količine, ki jo delci pridobijo v področju vertikalnega transporta, potujejo v višino še v ekspanzijskem delu, zato moramo zagotoviti zadostno višino ekspanzijskega dela, da preprečimo zaletavanje delcev v filtre. To višino določa predvsem hitrost delcev, ki izstopajo iz RV. Na to hitrost vplivamo lahko s količino zraka za potekočinjenje, količino zraka za atomizacijo kaplevine na šobi in premerom ekspanzijskega dela komore. Ker je premer ekspanzijskega dela komore mnogo večji od premera RV oziroma področja vertikalnega transporta navzgor, se hitrost zraka v ekspanzijskem področju zelo zniža. Ko hitrost delcev pade pod minimalno fluidizacijsko hitrost, delci padejo na dno komore. Gibanje delcev v področju vertikalnega vračanja je odraz razporeditve odprt in PP. Gibanje delcev v tem področju je bolj umirjeno in z zmanjšanim številom trkov v primeri z ostalim področjem. Tu se morajo delci osušiti, preden dosežejo dno, saj je na dnu velika količina delcev in nizke inercialne sile, kar bi v primeru lepljive površine delca vodilo v aglomeracijo delcev. Spodnji del tega območja predstavlja rezervoar delcev, ki kasneje vstopajo v področje vertikalnega dvigovanja. Sledi gibanje delca preko nasutja proti območju horizontalnega transporta, kjer bo delec zopet potegnilo v RV. Tok zraka, ki nastane zaradi visoke hitrosti zraka tik pod RV in v okolici šobe ustvari razliko tlakov med področjem v valju in tik pod njim ter med področjem okoli valja. Omenjena tlačna razlika je gonilo za sesanje delcev v RV skozi režo med PP in RV. Velikost reže nam omogoča kontrolo nad masnim pretokom celotnega sistema (32, 33).



Slika 8: Prikaz področij gibanja in mikroprocesov pri oblaganju v Wursterjevi komori: [A] področje vertikalnega gibanja delcev navzgor; [B] področje vertikalnega vračanja delcev na dno komore; [C] področje horizontalnega gibanja delcev. ○ = jedro, ● = atomizirana kapljica raztopine za oblaganje (32).

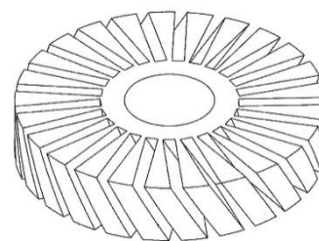
b) WURSTERJEVA PROCESNA KOMORA Z GENERATORJEM VRTINČENJA

Po letu 1959 so znanstveniki preizkušali različne variante in modifikacije klasične Wursterjeve komore. Sodobna modifikacija Wursterjeve komore predstavlja uporaba generatorja vrtinčenja, nameščenega pod šobo. Generator vrtinčenja je sistem vodenja zraka, pri katerem se zrak pospeši, stabilizira in pridobi točno določeno vrtinčenje, imenovano tudi "swirl". Cilj izboljšave je pridobitev kontroliranega vzorca gibanja zraka v področju razprševanja. Delci se ujamejo v vrtinčasti zrak, posledica je kontroliran vzorec gibanja delcev v RV, kar zagotavlja enakovredne možnosti za trke delcev na obodu z atomiziranimi kapljicami formulacije za oblaganje. Tok delcev v RV pri uporabi generatorja vrtinčenja je hitrejši in redkejši kot v primeru uporabe klasične Wursterjeve komore za oblaganje (33). Za vrtinčasti tok zraka je značilen tudi boljši prenos toplote, kar omogoča bolj učinkovit proces sušenja (34, 35). Torej oblaganje v komori, opremljeni z generatorjem vrtinčastega toka, omogoča izdelavo bolj homogene obloge z manjšim deležem aglomeriranih delcev kot oblaganje v klasični komori (36).



Slika 9: Shematska primerjava dna klasične Wurster komore [A] in dna Wurster komore, opremljene z generatorjem vrtinčenja [B].

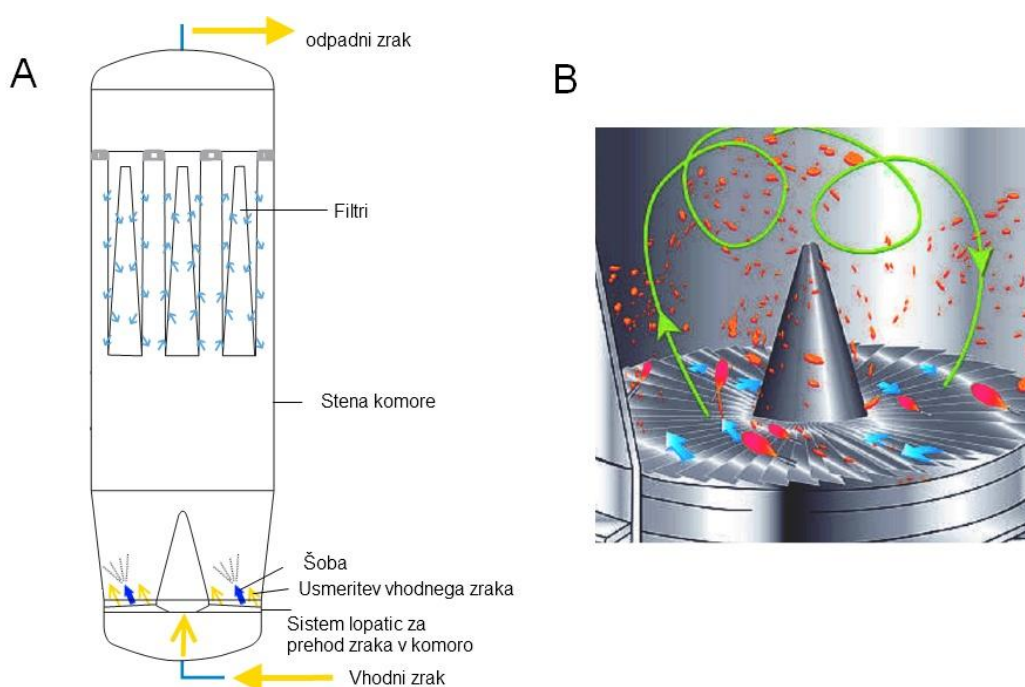
Tehnološke rešitve v primeru izdelave generatorja vrtinčastega toka zraka se med seboj lahko tudi nekoliko razlikujejo. Opazimo lahko različne oblike in števila lopatic za usmerjanje zraka, koncentrično urejene in rahlo nagnjene odprtine, ki so pri izhodu zožane za ustvarjanje hitrejšega vrtinčastega toka zraka. Eno izmed tehnoloških izvedenk generatorja vrtinčastega toka zraka predstavlja slika 10.



Slika 10: Generator vrtinčastega toka zraka podjetja BRINOX d.o.o.

c) TORNADO KOMORA

Značilnosti Tornado komore dejansko ne sovpadajo z ostalimi napravami, omenjenimi v tem poglavju. V primerjavi s klasično Wursterjevo komoro za oblaganje lahko opazimo, da Tornado komora nima razmejitevne valja in porazdelitvene plošče. Komora tudi nima centralno nameščene šobe za razprševanje kapljevine za oblaganje. Namesto porazdelitvene plošče ima nameščen sistem prekrivajočih se lopatic, ki so vgrajene pravokotno na steno komore in tako tvorijo statično mešalo. Ko zrak za potekočinjenje prehaja s spodnje strani skozi sistem lopatic, se ustvari vrtnčasti tok zraka (imenovan tudi swirl plast). Šobe za razprševanje kapljevine so v tej komori nameščene med lopaticami, in sicer so usmerjene poševno v smeri toka zraka. Vrtinčasto gibanje delcev v komori omogoča enakomeren nanos obloge, saj sta procesa oblaganja in sušenja izredno učinkovita ter gibanje delcev nadzorovano. Swirl gibanje delcev tudi omogoča, da se delci ne lepijo na stene komore (37). Pomembna prednost sistema so krajši časi procesov.



Slika 11: Slika 11A opisuje osnovne komponente tornado komore; Slika 11B predstavlja možno izvedenko dna komore, modre puščice predstavljajo usmerjenost šob za oblaganje, rumene puščice pa usmeritev zraka za potekočinjenje. Ustvari se tako imenovana swirl plast zraka.

1.5 Spremenljivke oblaganja

Spremenljivke pri oblaganju delcev z vrtičnoslojnimi napravami razdelimo na procesne spremenljivke, formulacijske spremenljivke in konstrukcijske spremenljivke. Posamezni parametri se pojavljajo v različnih fazah oblaganja, tako lahko zasledimo različne spremenljivke, ki imajo izrazit pomen v fazah potekočinjenja, atomizacije ali sušenja. Posamezne parametre in povezave z fazami procesa oblaganja prikazuje preglednica 2 (29, 32).

Preglednica 2: Osnovne spremenljivke pri procesu oblaganja delcev z uporabo tehnologije z vrtinčenjem (26, 34).

Faza procesa Vrsta spremenljivke	Potekočinjenje	Atomizacija	Sušenje
Procesne spremenljivke	Pretok zraka. Velikost serije.	Velikost kapljic: - Pretok kapljevine. - Atomizacijski tlak. Razdalja med šobo in delci. Hitrost razprševanja: - Hitrost zraka za razprševanje.	Temperatura in vlažnost zraka za potekočinjenje. Pretok zraka za potekočinjenje.
Formulacijske spremenljivke	Lastnosti jeder: - Oblika. - Velikost. - Distribucija velikosti. - Gostota. - Površinske lastnosti.	Lastnosti formulacije za oblaganje: - Sestava. - Gostota. - Viskoznost. - Koncentracija polimera. - Površinska napetost.	-
Konstrukcijske spremenljivke	Vrsta naprave. Velikost naprave. Značilno za Wursterjevo komoro: - Dimenzije RV. - Vrsta PP. - Višina reže med PP in RV.	Vrsta šobe. Namestitev šobe v komori: - Zgoraj. - Spodaj centralno. - Spodaj poševno v smeri prehoda zraka. - Tangencialno.	-

Hitrost zraka za potekočinjenje mora biti zadostna za tvorbo pnevmatskega transporta delcev, posledica je tvorba enakomernega gibanja delcev v komori. Z višjimi hitrostmi vhodnega zraka se omogoči hitrejšo kroženje in bolj redek tok delcev z manj senčenja in s tem bolj enakomerno oblaganje (29, 38) ter manjša stopnja aglomeracije delcev (39). Če uporabimo delce z manjšo variabilnostjo velikosti in gostote, bo dobljena obloga bolj enakomerna. Delci morajo biti gladki in čim bolj okrogli, krušenje delcev ni zaželeno, saj se izkoristek procesa zmanjša (3, 38).

Spremenljivka s precejšnjim vplivom na proces oblaganja je velikost atomiziranih kapljic kapljevine za oblaganje. Če so kapljice premajhne, lahko pride do sušenja oziroma "spray

drying" efekta, še preden kapljica trči z delcem. V primeru prevelikih kapljic se pojavi aglomeracija delcev. Idealna velikost kapljic je dejansko odvisna tudi od velikost delca, ki ga kapljica moči, če so delci premajhni, se pojavijo tekočinski mostovi. Na velikost kapljic tehnološko vplivamo s spreminjanjem pretoka kapljevine za oblaganje in tlaka zraka za atomizacijo (v primeru uporabe dvokanalne šobe). Tako z zmanjšanjem tlaka in s povečanjem pretoka ustvarimo kapljice večjega premera (39).

Na tvorbo obloge zelo vpliva hitrost sušenja. Če je odparevanje topila upočasnjeno, kakor v primeru nižje temperature vhodnega zraka in večje vlažnosti, lahko opazimo aglomeracijo delcev. Sušenje pospešimo z višanjem hitrosti zraka, kar pospeši izhlapevanje topila (38). Aglomeracija je lahko tudi posledica uporabe tekočine za oblaganje s preveliko viskoznostjo. Omenjeno situacijo lahko opazimo v primeru uporabe formulacije za oblaganje z višjo koncentracijo polimera z namenom skrajšanja procesa oblaganja (29).

Vpliv konstrukcijskih spremenljivk na proces oblaganja je lepo viden v primeru uporabe Wursterjeve komore za oblaganje pelet. Največji vpliv na variabilnost nastale obloge ima velikost reže med RV in PP. Če režo zmanjšamo se hitrost pelete znotraj RV poviša in količina nanešene formulacije za oblaganje se zmanjša. Posledično se pelete hitreje sušijo in aglomeracija pelet se zmanjša. Ker je število prehodov pelet skozi območje večje, je variabilnost nastale obloge manjša. Če režo zelo zmanjšamo, se masni pretok skozi RV zmanjša, pojavi se pomanjkanje pelet znotraj RV in sledijo izgube disperzije za oblaganje preko odlaganja disperzije na stene valja (39). V manjši meri lahko variabilnost nastale obloge zmanjšamo z uporabo RV, ki ima večji presek, obraten učinek ima uporaba daljšega RV (29).

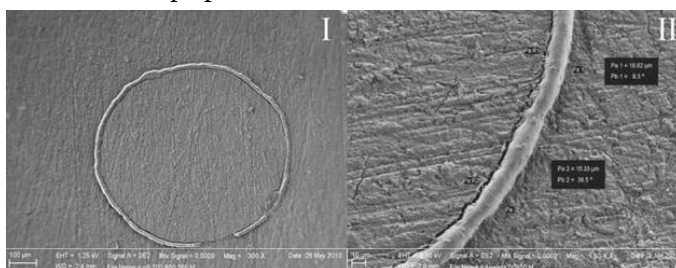
Enakomernost obloge med delci iz iste serije je odvisna predvsem od hitrosti in enakomernega gibanja delca ter količine obloge, ki jo le-ta prejme ob prehodu skozi področje razprševanja. Na variabilnost debeline končne obloge najbolj vpliva variabilnost nanosa obloge na delec ob njegovem enkratnem prehodu skozi področje razprševanja, kar je posledica medsebojnega senčenja delcev, torej delci, ki so bližje šobi, prejmejo večjo količino obloge kakor delci, ki se nahajajo v njihovi "senci" zaradi steričnega oviranja (29, 31). Iz omenjenih ugotovitev je razvidno, zakaj so bile ustvarjene komore za oblaganje z utilizacijo "swirl" gibanja delcev.

1.6 Določanje debeline obloge

Glede na uporabljeno opremo in izbrane procesne nastavitve dobimo pri procesu oblaganja končni produkt, ki se lahko razlikuje po svojih lastnostih. Vrednotenje obloženih pelet, kot končnega produkta procesa oblaganja, lahko zajema določanje stopnje aglomeracije delcev, izračun izkoristka procesa, določanje vsebnosti vlage, pretočne lastnosti, nasipno in pravo gostoto delcev, vrednotenje oblike in velikosti pelet. S stališča oblaganja pelet z namenom modifikacije sproščanja je zelo pomembna enakomerna debelina obloge po celotni površini delca ter minimalen raztros debeline obloge med peletami v celotni seriji. Za določanje debeline obloge poznamo več metod. Te zajemajo analizo delcev s konfokalno mikroskopijo, fluorescenčno mikroskopijo, UV – VIS spektroskopijo, NIR ("near infrared") spektroskopijo, teraherčno spektroskopijo, LIBS spektroskopijo, SEM mikroskopijo ("scanning electron microscopy"), določanje prirastka velikosti s slikovno analizo delcev in merjenje obarvanosti pelet s slikovno analizo.

1.6.1 Vrstična elektronska mikroskopija ("scanning electron microscopy")

Vrstični elektronski mikroskop za raziskavo površine uporablja elektronski curek z vrstičnim gibanjem (v angleški literaturi zasledimo tudi izraz "Raster scan pattern" za vrstično skeniranje). Elektronski curek ima minimalni presek približno 1 nm, kar omogoča vidljivost detajlov omenjene velikosti. Visoka resolucija dobljene slike je posledica majhnih valovnih dolžin elektronskega curka v primerjavo z vidno svetlobo. Ko elektronski curek trči s površino vzorca, nastanejo odbiti, sekundarni in Augerjevi elektroni ter elektromagnetno valovanje (ultravijolični in rentgenski del spektra). Sekundarni elektroni, so elektroni izbiti iz vzorca in predstavljajo najpogostejše izbran signal za kreiranje slike vzorca. Intenziteta signala je odraz kemične sestave in površinskih lastnosti na mestu trka curka. Uporabo elektronskega mikroskopa za določanje debeline obloge delcev/pelet lahko zasledimo v raziskovalnih delih številnih znanstvenikov. Skupna značilnost uporabljenih postopkov je priprava in fiksiranje preseka analizirane pelete (30). Slabosti metode so počasnost metode, draga naprava in destruktivna priprava vzorca.

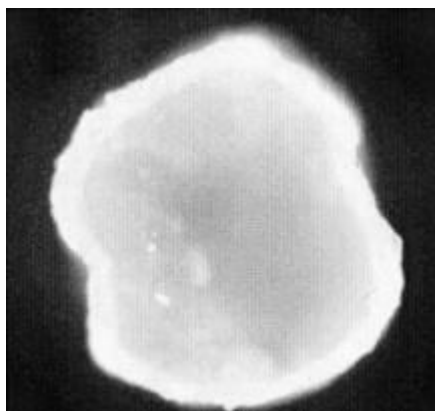


Slika 12: SEM (scanning electron microscopy) slika prereza pelete. [I] 300 × povečava prereza pelete. [II] 1500 × povečava obloge pelete. Povzeto po (30).

Metoda nam sicer da informacijo o debelini obloge na posameznih mestih na peleti, vendar je prerez pelete točno na sredini težko zagotoviti.

1.6.2 Fluorescenčna mikroskopija

Vsi fluorescenčni mikroskopi delujejo na podoben način, zanje je značilna uporaba fluorescence in ne absorpcije ali odboja svetlobe. Naprava vzorec osvetli s svetlobo, ki v vzorcu povzroča emitiranje fluorescence. Vzbujevalna svetloba je večinoma daljše valovne dolžine kakor fluorescenčna svetloba. Za napravo sta značilna dva filtra, prvi omogoča nastanek monokromatične vzbujevalne svetlobe (možnost izbire valovne dolžine), drugi pa prepreči vzbujevalni svetlobi, da bi dosegla detektor (fluorescenčna svetloba ima namreč višjo valovno dolžino kakor vzbujevalna). Za analizo debeline obloge pelet so znanstveniki uporabili fluorescenčni mikroskop, povezan s kamero za zajetje slike preseka pelete, metoda izkorišča različno fluorescenco jedra in obloge pelete (40). Metoda je destruktivna, omogoča



določanje distribucije debeline obloge na posamezni peleti in ima za pogoj uporabo fluorescentnega barvila.

Slika 13: Slika preseka pelete, posneta s fluorescenčnim mikroskopom. Vidno je svetlejše področje obloge in temnejše področje jedra pelete. Povzeto po (40)

1.6.3 Spektrofotometrično določanje koncentracije barvila v oblogi

Postopek temelji na spektrofotometričnem določanju koncentracije barvila, ki je enakomerno razporejeno v oblogi pelet. Če točno določeno število filmsko obloženih pelet raztopimo v določenem volumnu pufru, dobimo raztopino barvila, katerega koncentracija je funkcija celotnega volumna filmske obloge pelet. Če poznamo volumen uporabljenih neobloženih pelet in gostoto suhe polimerne obloge, lahko s pomočjo koncentracije barvila izračunamo povprečno debelino obloge. Metoda se lahko uporablja za določanje distribucije debeline obloge. Tu je potrebno uvesti razmerje mase obloge na površino pelete (M_s), ki je dober pokazatelj enakomernosti debeline obloge pelet (če poznamo gostoto obloge lahko iz M_s izračunamo debelino obloge). Pri metodi predpostavimo popolnoma sferično obliko neobložene pelete (če imamo predhodno posneto sliko neobloženega vzorca pelet lahko

uporabimo elipsoid) in enakomerno razporeditev barvila v oblogi (3, 30).

1.6.4 Prirastek velikosti

Metoda za določanje debeline obloge pelet lahko temelji na določanju razlike med velikostjo pelet pred in po procesu oblaganja. Opisal jo je M. Možina (41), temelji pa na analizi slike večjega števila pelet. V okviru študije so raziskovalci pripravili napravo za avtomatski zajem slike vzorca pelet. Naprava sestoji iz dozirne enote, monokromatske črno-bele kamere z ustreznimi lečami, vibratorja, izvora hladne LED svetlobe, difuzorja, izničevalca statične elektrike, kontrolne enote za regulacijo svetlobe in osebnega računalnika za analizo podatkov. Vibrator je zagotavljal stalen in enakomeren pretok pelet, osvetlitev je bila postavljena tako, da je bil vpliv senčenja minimalen (ustrezna postavitev izvora svetlobe, dimenzije in uporaba difuzorja). Temperatura izvora svetlobe ali dodatna zunanja svetloba vplivata na jakost svetlobe, zato so raziskovalci temperaturo izvora svetlobe vzdrževali preko znižanja flash cikla pulza svetlobe. Zunanjemu vplivu svetlobe so se izognili tako, da so optični del naprave zaprli v škatlo s črnimi stenami. Šum senzorja so zmanjšali z uporabo konvolucijskega programskega filtra. Slike so nato analizirali in peletam določili krožnost [C] in premer kroga [CED], ki ima enako površino kakor analizirana peleta. Izračun omenjenih vrednosti prikazujeta enačbi 1 in 2:

$$CED = 2 \cdot \sqrt{\frac{A}{\pi}} \quad [1] ; \quad C = \frac{4\pi A}{P^2} \quad [2]$$

P – obseg zunanjega roba delca; A – 2D površina delca; C – krožnost.

Sledil je izračun debeline obloge z analizo dveh vzorcev pelet, odvzetih med procesom oblaganja. Če vzamemo vzorec neobloženih pelet na začetku oblaganja metoda da kot rezultat celotno debelino obloge pelete, če vzamemo oba vzorca ob različnih časih oblaganja, pa je rezultat prirastek debeline obloge pelete. Izračun debeline obloge in prisotne standardne napake prikazuje naslednja enačba:

$$d_{12} = \frac{\overline{CED_1} - \overline{CED_2}}{2} \pm \frac{1}{2} \sqrt{\frac{\sigma_1^2}{N_1} + \frac{\sigma_2^2}{N_2}} \quad [3]$$

$\overline{CED_1}$ in $\overline{CED_2}$ sta povprečni vrednosti CED vzorcev 1 in 2, σ_1 in σ_2 sta usrezni standardni deviaciji, N_1 in N_2 sta števili pelet v posameznem vzorcu.

Število pelet znotraj analiziranega vzorca, ki zagotavlja pravilen CED je 6000 (41, 42).

1.6.5 Merjenje obarvanosti obloge – slikovna analiza pelet

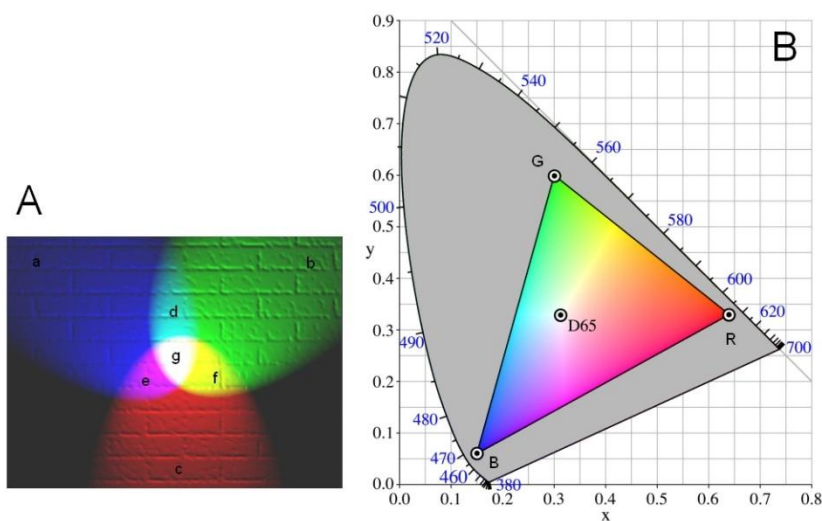
Slikovna analiza je relativno nova metoda za analizo delcev, večinoma se uporablja za spremljanje postopkov v napravah preko določitve nekaterih geometrijskih lastnosti delcev. Slike dejansko opišejo trenutno morfološko stanje večjega števila delcev, kar predstavlja glavno prednost slikovnih metod. Slika pa zajame tudi barvne lastnosti analiziranih delcev, ki jih izražamo z različnimi barvnimi modeli in parametri, kakor so saturacija, kontrast, svetlost, odtenek, ravni rdeče, modre in zelene barve, ki so lahko odraz kakovosti končnega produkta. Poznano je kolorimetrično določanje površinskih lastnosti in kakovosti obloge na peletah. Pri omenjenih študijah se delce osvetli s svetlobo določene valovne dolžine in meri intenziteto odbite svetlobe z namenom določitve barvne enakomernosti površine pelet (36, 43).

V okviru diplomske naloge smo ugotavljali zmožnost določanja debeline obloge pelet preko merjenja različnih barvnih parametrov slikanih pelet. V primeru, da imamo belo obarvana jedra delcev/pelet in oblogo, ki vsebuje določeno barvilo, se ob zajemu slike pelet s prisotnim virom polikromatske svetlobe ustvari slika površine pelet, kjer je dobljena barva odvisna od mešanja prisotnih čistih odtenkov, raven mešanja pa je odvisna od debeline obloge. Praktično to pomeni, da bodo pelete z debelejšo oblogo bolj obarvane v primerjavi s peletami, ki imajo tanjšo oblogo. Za dejansko določanje je potrebno izbrati parametre, ki so dober odraz debeline obloge in ustvariti umeritveno krivuljo iz dejanskih debelin oblog, pridobljenih z drugimi metodami.

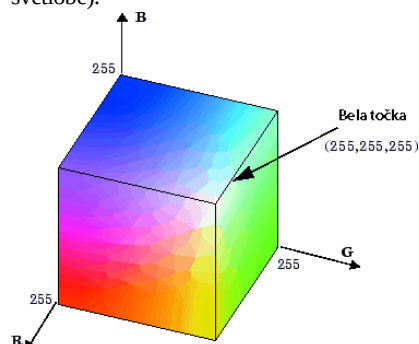
RGB barvni model

RGB barvni model je aditivni barvni model, pri katerem z različnim dodajanjem modre, rdeče in zelene svetlobe pridobimo širok spekter barv. Ime modela je kratica treh osnovnih barv, rdeče ("red"), zelene ("green") in modre ("blue"). Izbira osnovnih barv temelji na lastnostih človeškega očesa, da so dobre primarne barve tiste, ki povzročijo največjo razliko v odzivu čepnic v mrežnici na svetlobo različnih valovnih dolžin. Najobčutljivejše so modre (455 nm), rdeče (570 nm) in zelene čepnice (535 nm). Razlika v intenzitetah signalov iz omenjenih treh vrst čepnic omogoča možganom zaznavanje barv znotraj celotnega barvnega področja (oblika podkve) na sliki 14B. Barve znotraj trikotnika na sliki 14B pa predstavljajo tiste barve, ki jih lahko proizvedemo z mešanjem osnovnih barv RGB sistema (rdeča, zelena in modra barva) z različnimi intenzitetami. Če kombiniramo osnovne barve z ničelno intenziteto, je rezultat črna

barva, nasprotno kombinacija vseh treh barv z maksimalno inteziteto je bela barva, ki jo v barvnem trikotniku ponazarja bela točka. Enakovredne kombinacije vseh treh barv vodijo v odtenke temnejše ali svetlejše sive barve odvisno od intezitet rdeče, zelene in modre. Kombinacija dveh primarnih barv vodi v nastanek sekundarne barve (slika 14A), primer so rumena (rdeča in zelena), cian modra (zelena in modra) ter magenta (rdeča in modra). Določeno barvo v RGB barvnem modelu opišemo kot kombinacijo deležev treh osnovnih barv, vrednosti so lahko aritmetične od 0 do 1, procentualne od 0 % do 100 %, pri računalnikih se vrednosti zapisujejo s celimi števili, razpon katerih je odvisen od barvne globine, torej od razporedljivega števila bitov na kanal. Pri 8 bitni globini je na razpolago 2^8 celih števil, posamezna barva se tako zapiše kot triplet osnovnih barv z razponom od 0 do 255. Tako rdečo osnovno barvo opiše triplet (255, 0, 0). Dvodimenzionalno si RGB barvni model predstavljamo kot barvni trikotnik med tremi osnovnimi barvami (slika 14B), tridimenzionalni prikaz pa predstavlja RGB barvni prostor v obliki barvne kocke, kjer so osnovne barve nanešene na robovih, kar je razvidno iz slike 15.



Slika 14: Prikaz aditivnega mešanja osnovnih barv RGB modela [A] in barvni trikotnik RGB modela [B]. Pri sliki A oznake a, b in c predstavljajo področja osnovnih barv, d, e in f področja sekundarnih barv in g področje bele barve. Slika B prikazuje barve, ki jih pridobimo z mešanjem osnovnih barv (R – rdeča, G – zelena, B – modra) znotraj trikotnika. Barve, ki jih tako ne moremo pridobiti, so nakazane v sivem področju okoli trikotnika. Točka D65 predstavlja belo točko sistema (D65 je dejanska oznaka uporabljenega standardnega vira svetlobe).



Slika 15: RGB barvni prostor. Vrednosti osnovnih barv naraščajo po robovih kocke, R – rdeča, G – zelena, B – modra.

HSV, HSL in HSI barvni modeli

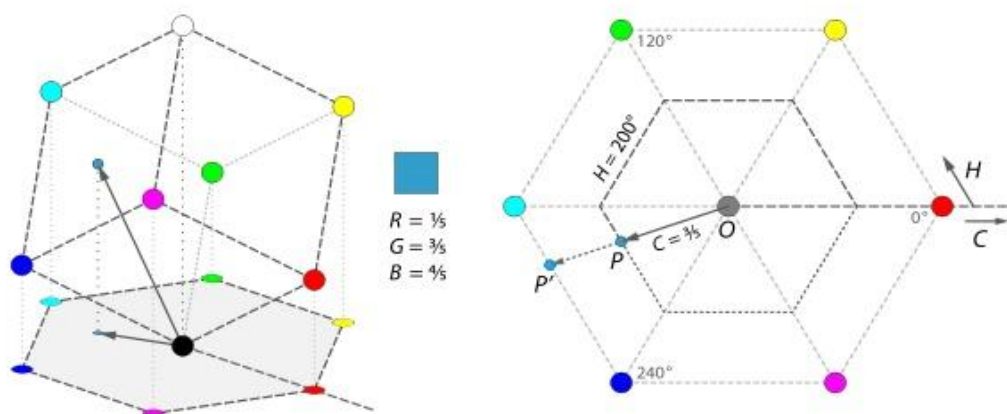
Zaradi zahtev grafičnih programov po čimbolj intuitivnem določanju in spreminjanju barv so bili za to področje uporabe razviti barvni prostori, ki posnemajo človekovo zaznavanje in interpretiranje barv. Sem spadajo barvni prostori HSV, HSL in HSI, ki imajo ločeno svetlost in kromatičnost barve. Za omenjene sisteme lahko trdimo, da so za razliko od RGB sistema ter njegovih direktnih izpeljank (CMY barvni prostor) uporabniško usmerjeni, medtem ko je RGB sistem strojno usmerjen (45).

HSV, HSL in HSI barvni modeli so sestavljeni iz naslednjih komponent prostora: H ("hue") je barvni odtenek in nam pove zaznano barvo (zelena, modra, rdeča...), S ("saturation") je nasičenost barve in nam pove, kako prosojna oziroma nasičena je barva (nenasičene barve v vsakdanjem govoru imenujemo tudi blede barve, nasičene pa žive ali polne barve), zadnja komponenta sistemov je komponenta svetlosti (L=Lightness, V=Value, I=Intensity). Komponente svetlosti se med seboj razlikujejo v sami definiciji. Zaradi različne definicije komponente svetlosti se razlikujejo tudi prostorske predstavitve modelov. HSV model ima obliko enojnega, HSL in HSI pa dvojnega stožca.

Prav tako kakor RGB prostor so tudi ti prostori zaznavno neuniformni, zato jih ni priporočljivo uporabljati za računanje razdalj med barvami. Občutljivost sistemov močno pade pri desaturiranih barvah (blizu bele ali črne) (44).

HSV barvni model

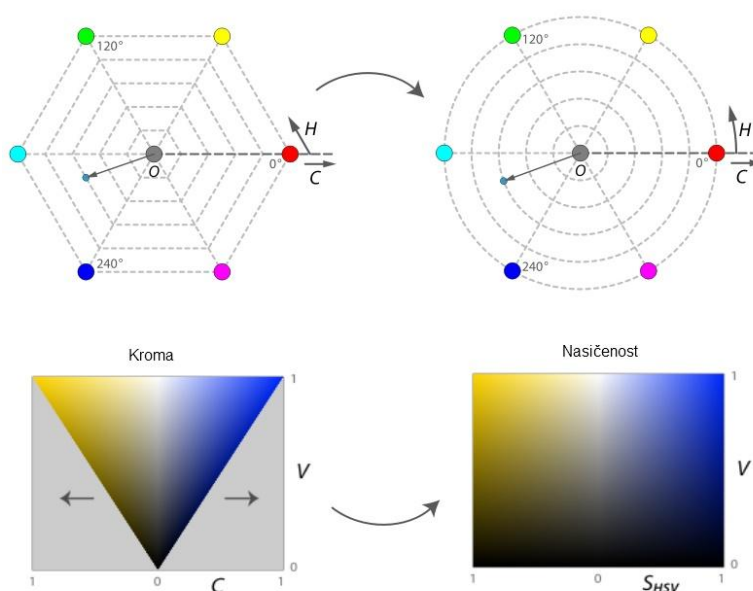
HSV barvni model izhaja iz kocke RGB. Če gledamo kocko vzdolž diagonale od vozlišča, ki predstavlja belo barvo, do koordinatnega izhodišča (črna barva), vidimo obris kocke, ki ima obliko šesterokotnika, katerega robovi predstavljajo različne barvne odtenke (45).



Slika 16: Projekcija RGB kocke na ravnino pravokotno nevtralni osi, ki povezuje črno in belo točko RGB kocke. Desno je viden šesterokotnik z osnovnimi parametri: h (kot od začetne rdeče točke), V (središče šesterokotnika, vrednost v ravnini je 1 in C (kroma – razdalja od središča do določene točke).

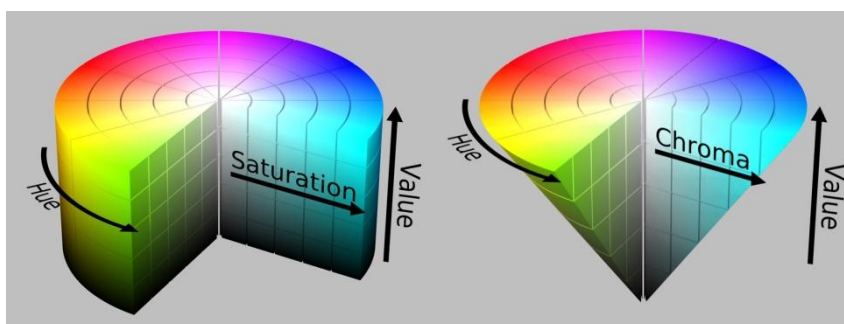
Nastali šesterokotnik razširimo z uvedbo komponente V ("Value"), ki pomeni maksimalno vrednost parametrov R, G ali B v RGB kocki za določeno točko, katera se prevede v točko na heksagonalni ravnini. Praktično parameter V razumemo kot svetlost in rezultat je tridimenzionalna predstavitev HSV sistema kot šeststrane piramide z vrhom, obrnjenim navzdol.

Sledi matematična transformacija šesterokotnika v krog in transformacija krome v nasičenost. Razlog za pretvorbo krome je v tem, da vse možne kombinacije h, S in V nimajo praktičnega pomena, torej opisujejo barve izven RGB barvnega razpona. Nasičenost ("saturation") je oblika krome, ki je pretvorjena tako, da zasede interval od 0 do 1 za vsako kombinacijo odtenka ("hue") in svetlosti ("value") (46). Omenjeni transformaciji prikazuje slika 17.



Slika 17: Transformacija šesterokotnika v krog je prikazana zgoraj. Transformacija krome v nasičenost je prikazana spodaj.

Končna oblika HSV barvnega prostora je HSV barvni cilinder (slika 18). Možen je tudi prikaz barvnega stožca, kjer gre dejansko za HCV sistem (kroma namesto nasičenosti).



Slika 18: HSV barvni cilinder – levo in barvni stožec – desno. Hue = barvni odtenek, Saturation = nasičenost, Value = svetlost, Chroma = kroma.

$$M = \max(R, G, B) \quad [4] \quad \text{kjer je: } M - \text{maksimalna vrednost rdeče, zelene ali modre barve.}$$

$$m = \min(R, G, B) \quad [5] \quad \text{kjer je: } m - \text{minimalna vrednost rdeče, zelene ali modre barve.}$$

$$C = M - m \quad [6]$$

kjer je: C – kroma (razlika med maksimalno in minimalno vrednostjo osnovnih barv v RGB sistemu) za barvo, ki jo pretvarjamo v HSV barvni sistem.

$$H = \begin{cases} \text{nedefiniran,} & \text{če } C = 0 \\ \frac{60(G-B)}{C}, & \text{če } M=R \\ 120 + \frac{60(B-R)}{C}, & \text{če } M=G \\ 240 + \frac{60(R-G)}{C}, & \text{če } M=B \end{cases} \quad [7]$$

$$[8]$$

kjer je: C – kroma, M – maksimalna vrednost izmed RGB deležev osnovnih barv, R - delež rdeče barve, G – delež zelene barve, B – delež modre barve, H – barvni odtenek v stopinjah.

$$S = \begin{cases} 0, & \text{če } M = 0 \\ \frac{C}{M}, & \text{vsi ostali} \end{cases} \quad [9] \quad \text{kjer je: } S - \text{nasičenost, } C - \text{kroma, } V - \text{svetlost.}$$

$$V = M = \max(R, G, B) \quad [10] \quad \text{kjer je: } V - \text{svetlost, } M - \text{maksimalna vrednost RGB deležev osnovnih barv.}$$

HSL in HSI barvni model

Komponente so HSL barvnega sistema so barvni odtenek ("hue"), nasičenost ("saturation") in svetlost ("lightness"). V primerjavi s HSV modelom je sama definicija svetlosti različna, tu je svetlost povprečje maksimalne in minimalne vrednosti parametrov RGB (enačba 11). Medtem ko je kroma v obeh sistemih definirana enako, se nasičenje matematično razlikuje, saj pri HSV modelu upošteva vrednost V ("value"), pri HSL sistemu pa vrednost L ("lightness") (47).

$$L = \frac{1}{2}(M + m) \quad [11] \quad \text{kjer je: } L - \text{svetlost, } M - \text{maksimum RGB, } m - \text{minimum RGB}$$

$$S = \begin{cases} 0, & \text{če } C = 0 \\ \frac{C}{1 - |2L - 1|}, & \text{vsi ostali} \end{cases} \quad [12] \quad \text{kjer je: } S - \text{nasičenost, } C - \text{kroma, } L - \text{svetlost.}$$

Komponente so HSI barvnega sistema so barvni odtenek ("hue"), nasičenost ("saturation") in svetlost ("intensity"). V primerjavi s HSV modelom je sama definicija svetlosti različna, tu je

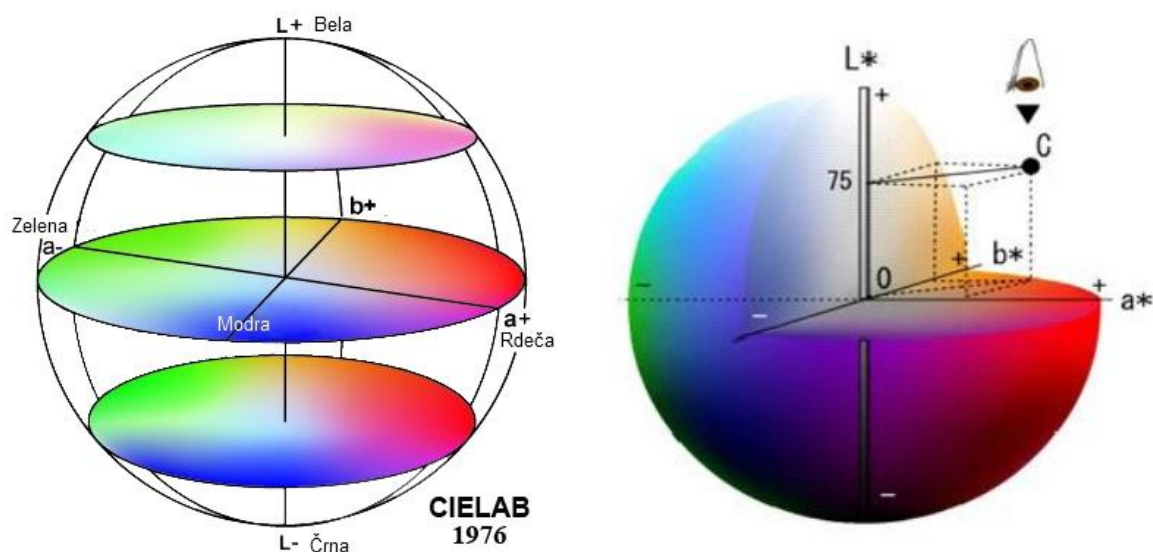
svetlost povprečje vrednosti vseh treh parametrov RGB (enačba 13).

$$I = \frac{1}{3}(R + G + B) \quad [13] \quad \text{kjer je: } I - \text{svetlost, } R - \text{delež rdeče barve, } G - \text{delež zelene barve, } B - \text{delež modre barve.}$$

$$S = \begin{cases} 0, & \text{če } C = 0 \\ 1 - \frac{m}{I}, & \text{vsi ostali} \end{cases} \quad [14] \quad \text{kjer je: } S - \text{nasičenost, } I - \text{svetlost, } m - \text{minimum RGB komponent.}$$

CIE (1931) XYZ barvni model, CIE (1976) LAB barvni model

Leta 1931 je CIE (Commision Internationale d'Eclairage) predpisala standardna merila, ki vključujejo standardnega merskotehničnega opazovalca, definiranega kot povprečni človek z normalnim vidom, z 2° zornim kotom (kasneje razširjeno na 10°) in standardne svetlobe A, B, C in D. Navidezne primarne barve v CIE sistemu opisujejo parametri X, Y in Z. V tem sistemu Z predstavlja svetilnost, X predstavlja odziv kratkovalovnih čepnic in je odraz modre stimulacije, Y pa je linearna kombinacija krivulj odziva čepnic. CIE xy reprezentacija je dvodimenzionalna predstavitev v obliki podkve in predstavlja vse barvne odtenke, vidne povprečni osebi (slika 14B). CIE LAB model je sistem z enakimi prostorskimi zamiki. Perceptualno najbolj izpopolnjen in uporabljen barvni sistem prikazuje slika 19. Matematično je ponazarjen v kartezičnem (pravokotnem) koordinatnem sistemu s koordinatami L (svetlost barve opisana z vrednostmi od 0 do 100), a (zeleno / rdeče vrednosti) in b (rumeno / modre vrednosti). Z modelom numerično vrednotimo digitalne barve in barvne odtise, uporabljamo ga za opazovanje vpliva sosednjih barv in za vrednotenje CIELAB barvnih razlik (ΔE^*_{ab}). Uporabo CIELAB sistema za merjenje barve pelet opisuje Chan et al. (48).



Slika 19: CIE Lab barvni prostor v obliki krogle

2 NAMEN DELA

Vizualni izgled izdelka je pomemben parameter v kontroli kakovosti izdelkov v različnih vejah industrije. Večina obloženih farmacevtskih oblik je obarvanih, zato je vpeljava metode za določanje kakovosti izdelka preko merjenja velikosti in oblike delcev ter barvnih lastnosti smotrna. V okviru dela bomo razvili optično metodo za analizo večjega števila manjših delcev, v našem primeru pelet. Metodo bomo vrednotili s stališča ustreznosti strojne opreme za zajem slike pelet, določanja osnovnih pogojev zajema slike (barvna globina, ločljivost, format, velikost slike, osvetljenost optičnega čitalca), njene ponovljivosti in robustnosti ter zmožnosti uporabe pri analizi pelet. Razvili bomo ustrezne programe za vrednotenje slik in standardizacijo postopka merjenja. Določili bomo ustrezno število vrednotenih pelet z namenom približevanja rezultatov dejanskim vrednostim za izbrano populacijo obloženih pelet. Metodo bomo vrednotili s stališča ponovljivosti posamezne slike znotraj vzorca ter ponovljivosti celotnega področja zajemanja slik znotraj vzorca, analizirali bomo tudi vpliv vzorčenja pelet na končne rezultate. Eden osnovnih namenov dela je oceniti možnost določanja debeline obloge na posameznih peletah preko merjenja barvnih značilnosti obloge, kar vključuje izbiro ustreznega barvnega prostora in primernih barvnih parametrov. V ta namen bo potrebno pripraviti umeritveno premico z upoštevanjem rezultatov za debelino obloge, pridobljenih z drugimi preverjenimi metodami. Metoda bo tak omogočila vrednotenje debeline obloge posamezne pelete na celotni površini zajema slike (raztrosu pelet) in bo posledično omogočala določitev distribucije debeline obloge znotraj vrednotenega vzorca pelet.

V okviru diplomske naloge bomo analizirali vzorce pelet različnih velikostnih distribucij, pripravljene z različnimi komorami za oblaganje, in ugotavljali zmožnost metode za zaznavanje razlik med komorami za oblaganje s stališča enakomernosti oblaganja in vpliva različnih procesnih spremenljivk na samo oblaganje. Z metodo bomo ovrednotili še kinetiko oblaganja v klasični Wursterjevi komori in komori opremljeni z generatorjem vrtnčenja, prav tako bomo ovrednotili neobložene pelete. Izbrani poskusi vrednotenja so predstavljeni v preglednici 3. Načrt dela vsebuje tudi teste ponovljivosti na določenem vzorcu pelet, bodisi s stališča ponovljivosti vrednosti iz zaporednega slikanja ali ponovljivosti s ponovnim vzorčenjem iste populacije pelet na točno določeni lokaciji parcialne slike ali z upoštevanjem celotne površine slikanja.

Preglednica 3: Pregled vzorcev za analizo.

Vzorčna skupina A		<i>Pelete, oblagane s klasično Wurster komoro, enkratno oblaganje, odvzem vzorcev med samim oblaganjem v časovnem intervalu 15 min. Priprava umeritvene premice.</i>	
Vzorec	Velikost pelet	Masa vzorca	Čas odvzema
A 0 min	800 – 900 ěm	10,58	0 min
A 15 min	800 – 900 ěm	10,61	15 min
A 30 min	800 – 900 ěm	12,12	30 min
A 45 min	800 – 900 ěm	9,7	45 min
A 60 min	800 – 900 ěm	11,72	60 min
A 75 min	800 – 900 ěm	9,8	75 min
A 90 min	800 – 900 ěm	9,66	90 min
A 105 min	800 – 900 ěm	9,52	105 min
A 120 min	800 – 900 ěm	9,44	120 min
A 135 min	800 – 900 ěm	11,54	135 min
A 150 min	800 – 900 ěm	11,53	150 min
A 165 min	800 – 900 ěm	11,31	165 min
A 180 min	800 – 900 ěm	11,5	180 min
Vzorčna skupina B1		<i>Pelete, oblagane z Wurster komoro, opremljeno z generatorjem vrtnčenja (Swirl komora), enkratno oblaganje, odvzem vzorcev med samim oblaganjem v časovnem intervalu 10 min.</i>	
Vzorec	Velikost pelet	Komora	Čas odvzema
B1 10 min	700 – 800 ěm	Swirl Wurster	10 min
B1 20 min	700 – 800 ěm	Swirl Wurster	20 min
B1 30 min	700 – 800 ěm	Swirl Wurster	30 min
B1 40 min	700 – 800 ěm	Swirl Wurster	40 min
B1 50 min	700 – 800 ěm	Swirl Wurster	50 min
B1 60 min	700 – 800 ěm	Swirl Wurster	60 min
B1 70 min	700 – 800 ěm	Swirl Wurster	70 min
B1 80 min	700 – 800 ěm	Swirl Wurster	80 min
B1 90 min	700 – 800 ěm	Swirl Wurster	90 min
B1 100 min	700 – 800 ěm	Swirl Wurster	100 min
Vzorčna skupina B2		<i>Pelete, oblagane s klasično Wurster komoro, enkratno oblaganje, odvzem vzorcev med samim oblaganjem v časovnem intervalu 10 min.</i>	
Vzorec	Velikost pelet	Komora	Čas odvzema
B2 10 min	700 – 800 ěm	Wurster	10 min
B2 20 min	700 – 800 ěm	Wurster	20 min
B2 30 min	700 – 800 ěm	Wurster	30 min
B2 40 min	700 – 800 ěm	Wurster	40 min
B2 50 min	700 – 800 ěm	Wurster	50 min
B2 60 min	700 – 800 ěm	Wurster	60 min
B2 70 min	700 – 800 ěm	Wurster	70 min
B2 80 min	700 – 800 ěm	Wurster	80 min
B2 90 min	700 – 800 ěm	Wurster	90 min
B2 100 min	700 – 800 ěm	Wurster	100 min

Vzorčna skupina C	<i>Pelete oblagane z klasično Wurster komoro, podani nekateri različni parametri oblaganja.</i>		
Vzorec	Velikost pelet	Masa pelet	Razmik med PP in RV
C M4	600 – 710 ěm	1000 g	10 mm
C M5	600 – 710 ěm	1000 g	15 mm
C M6	600 – 710 ěm	1000 g	25 mm
C M7	600 – 710 ěm	1500 g	10 mm
C M8	600 – 710 ěm	1500 g	15 mm
C M9	600 – 710 ěm	1500 g	25 mm
C S2	900 – 1000 ěm	500 g	20 mm
C S4	900 – 1000 ěm	1000 g	10 mm
C S5	900 – 1000 ěm	1000 g	15 mm
C S6	900 – 1000 ěm	1000 g	25 mm
C S7	900 – 1000 ěm	1500 g	10 mm
C S8	900 – 1000 ěm	1500 g	15 mm
C S9	900 – 1000 ěm	1500 g	25 mm
C V4	1120 – 1250 ěm	1000 g	10 mm
C V5	1120 – 1250 ěm	1000 g	15 mm
C V6	1120 – 1250 ěm	1000 g	25 mm
C V7	1120 – 1250 ěm	1500 g	10 mm
C V8	1120 – 1250 ěm	1500 g	15 mm
C V9	1120 – 1250 ěm	1500 g	25 mm
Vzorčna skupina D	<i>Pelete, oblagane s klasično Wurster komoro in z Wurster komoro, opremljeno z generatorjem vrtnĉenja.</i>		
Vzorec	Velikost pelet	Komora	Število frakcij
D 1	300 – 1000 ěm	Wurster	4
D 2	300 – 1000 ěm	Swirl Wurster	4
D 3	710 – 1000 ěm	Wurster	2
D 4	710 – 1000 ěm	Swirl Wurster	2
Vzorĉna skupina E	<i>NeobloŹene celete</i>		
Vzorec	Velikost pelet		
E 1	600 – 710 ěm		
E 2	1120 – 1250 ěm		
Vzorĉna skupina F	<i>Pelete, oblagane s Tornado komoro, podani nekateri različni parametri oblaganja, masa jeder: 1000 g.</i>		
F 1	Tip šobe 4, Pogonski tlak: 2,5 bar, Klima tlak: 0,2 bar		
F 2	Tip šobe 4, Pog. tlak:2,5 bar, Klima tlak: 0,1 bar		
F 3	Tip šobe 1, Pogonski tlak: 2,05 bar, Klima tlak: 0,1 bar		
F 4	Tip šobe 1 + zaslonka, Zaslonka: 1/3 (2,2 mm), Pogonski tlak: 2 bar		
F 5	Tip šobe 1 + zaslonka , Zaslonka: 2/3 (4,4 mm), Pogonski tlak: 2 bar		
F 6	Tip šobe 1 + zaslonka, Zaslonka: 1/3 (2,2 mm), Pog. tlak: 2,51,5 bar		
F 7	Tip šobe 1 + zaslonka , Zaslonka: 2/3 (4,4 mm), Pog. tlak: 1,5 bar		

3 MATERIALI IN METODE

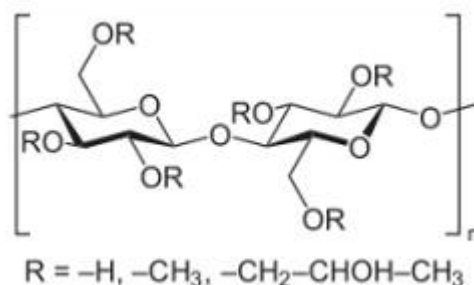
3.1 Materiali

3.1.1 Cellets®

Cellets so nevtralna peletna jedra iz mikrokristalne celuloze. Delci so okrogle oziroma skoraj okrogle oblike in bele oziroma skoraj bele barve. Na trgu je dostopnih več različnih velikosti. Za pripravo začetnih vzorcev pelet s postopkom sejansa smo uporabili Cellets® 700 (nazivna velikost jeder 710 – 1000 µm) ter Cellets® 1000 (nazivna velikost jeder 1000 – 1400 µm) proizvajalca Harke Pharma iz Nemčije.

3.1.2 Pharmacoat 606®

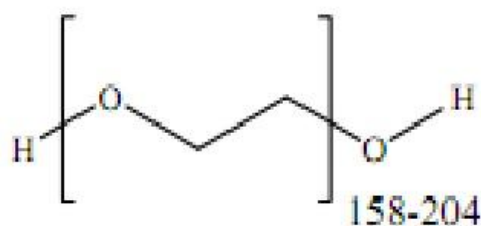
Pharmacoat 606® (Proizvajalec Shin-Etsu Japonska) je lastniško ime za hidroksipropilmetilcelulozo (HPMC, Hypromellose po Ph. Eur.). HPMC je O-metilirana in O-(2-hidroksipropilirana) celuloza. Delež hidroksipropilnih skupin je manjši. HPMC je inerten, viskoelastičen polimer polsintetičnega izvora. Nahaja se v obliki prahu in granul relativno bele barve (bela, sivkasto – bela, rumenkasto – bela barva). Je netopna v toluenu, acetonu, etanolu in topli vodi. V hladni vodi tvori koloidno raztopino. Je brez vonja in okusa. Različne vrste HPMC se med seboj razlikujejo po stopnji substitucije in viskoznosti. HPMC pogosto uporabljamo za izdelavo peroralnih farmacevtskih oblik, znana je tudi uporaba v dermalnih in okularnih farmacevtskih oblikah. Za izdelavo filmskih oblog se uporabljajo disperzije v razponu od 2 do 20 masno/masnih odstotkov HPMC. Omenjenim oblogam dodajamo tudi mehčalo z namenom povečanja fleksibilnosti nastale obloge (49 – 51).



Slika 20: Struktura hidroksipropilmetilceluloze (prirejeno po 52).

3.1.3 Makrogol 6000

Makrogoli (PEG, polietilenglikoli, Macrogols in Ph. Eur.) so polimeri etilenoksida. Makrogol 6000 dobavitelja Lek spada med trde polietilenglikole. Njegova molekulska masa je med 7300 in 9300. Makrogol 6000 je bele barve z voskastim videzom, in sicer se nahaja v obliki kosmičev ali prahu. Je zelo topen v vodi in diklorometanu in skoraj netopen v alkoholih, maščobnih ter mineralnih oljih. V farmacevtski tehnologiji ga uporabljamo pri pripravi trdnih farmacevtskih oblik kot dodatek vezivom. Pri tabletiranju ga dodajamo kot drsilo in antiadheziv. Pri filmskem oblaganju se ga lahko uporablja samostojno kot material za filmsko oblaganje ali pa kot dodatek polimerom za oblaganje. V tem primeru deluje kot mehčalo. (3, 50, 51)

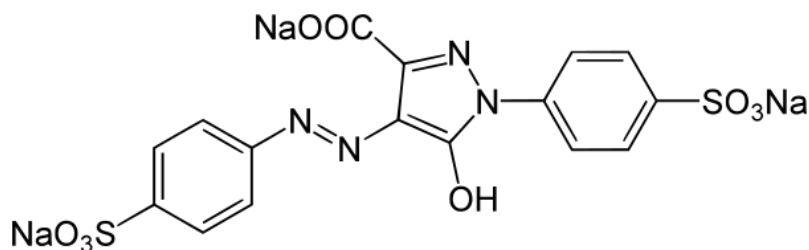


Slika 21: Strukturna formula makrogola 6000. Prirejeno po 56.

3.1.4 Tartrazin

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

Tartrazin (Sigma-Aldrich, Nemčija) imenujemo tudi E102, FD&C Yellow #5, hydrazin yellow in Acid Yellow 23. Tartrazin je kemijsko natrijev 5-hidroksi-1-(4-sulfonatofenil)-4-((sulfonatofenil)-diazetil)-1H-pirazol-3-karboksilat. Omenjena diazo spojina se v farmaciji, kozmetiki in prehrabeni industriji uporablja kot barvilo. Vizualno gre za prašek rumeno do oranžne barve. Tartrazin je topen v vodi, vodne raztopine so rumene barve, ki se ohranja v kislem, v bazičnem pa preide v rdečkasto barvo. Absorpcijski maksimum tartrazina je pri 425 nm. V farmacevtski tehnologiji se uporablja kot barvilo za izboljšanje izgleda farmacevtskih oblik ter za lažjo identifikacijo FO. Tartrazin lahko povzroči alergično reakcijo pri astmatikih in ljudeh, alergičnih na acetilsalicilno kislino, vendar je njena pojavnost nizka. Prisotnost tartrazina mora biti jasno označena na ovojnini zdravil, ki ga vsebujejo (3, 51, 52).



Slika 22: Strukturna formula tartrazina.

3.1.5 Ostali materiali

Za izdelavo fosfatnega pufra smo uporabili kalijev dihidrogenfosfat (KH_2PO_4), kalijev hidroksid (KOH), oba proizvajalca Merck iz Nemčije, ter prečiščeno vodo.

3.2 Metode

3.2.1 Priprava frakcije pelet z ožjo distribucijo velikosti

Razlog za pripravo peletnih jeter z ožjo distribucijo velikosti je predvsem v dejstvu, da širina distribucije peletnih jeter vpliva na enakomernost debeline nastale obloge, oz. je debelina obloge funkcija začetne velikosti neobloženega jedra. Razvoj metode za slikovno analizo delcev je bil zato lažji z uporabo kontrolirane distribucije velikosti neobloženih pelet. Posamezne velikostne frakcije smo pridobili s sejanjem. V ta namen smo uporabili Retschev laboratorijski stresalnik AS200 basic in ustrezna sita (Retsch, Nemčija). Za pripravo frakcije nevtrálnih pelet 800 – 900 μm smo uporabili dno in siti 800 ter 900 μm (Cellets[®] 700), za pripravo frakcije nevtrálnih pelet 1120 – 1250 μm smo uporabili dno in siti 1120 ter 1250 μm (Cellets[®] 1000). Stresali smo 10 min pri amplitudi optične skale 2.

3.2.2 Priprava disperzije za oblaganje

5 L čašo pred pripravo disperzije sthamo. V čašo prilijemo približno 1800 g prečiščene vode in nato segrevamo do 70°C. Med mešanjem s propelerskim mešalom najprej dodamo 20 g Makrogola 6000 in nato še 160 g Pharmacoat[®] 606. Mešamo še 30 min oziroma do ohladiitve. Nato ob mešanju dopolnimo s prečiščeno vodo do 2000 g. Približno 1000 g koloidne disperzije polimera prelijemo v 2L čašo in med mešanjem s propelerskim mešalom vanjo vmešamo 21,64 g tartrazina. Ko se ves tartrazin raztopi, dopolnimo s koloidno disperzijo polimera do končne mase 1940 g in še krajši čas mešamo s propelerskim mešalom. Disperzijo smo pripravili 1 dan pred začetkom oblaganja.

3.2.3 Filmsko oblaganje

Wurster komora za oblaganje

Za filmsko oblaganje pelet vzorčne skupine A (preglednica 3) smo uporabili klasično Wursterjeva komoro. Uporabili smo GPCG1 vrstnoslojno opremo z Wursterjevim nastavkom proizvajalca Glatt Gbmh iz Nemčije, sklopljeno s kompresorjem SX 3-90 (Kaeser Kompressoren, Nemčija), peristaltično črpalko 1B 1003-R/65 (Petro Gas Ausrustungen, Nemčija), krilnim anemometrom serije ALMEMO® (Ahlborn, Nemčija) in razvlaževalcem zraka proizvajalca IZR iz Slovenije. V komoro smo namestili vrečasti filter, vrste PACF. Za razprševanje disperzije smo uporabili dvokanalno šobo z notranjim premerom 0,8 mm. Glavo šobe smo privili z enkratnim zasukom do mesta, ko je bila navidezna oznaka 3,00 (2,25 za vzorčno skupino D1 in D3) na glavi šobe poravnana v smeri dovodnih cevi kapljevine in stisnjenega zraka. Uporabili smo porazdelitveno ploščo tip C, razmik med PP in RV je znašal 20mm. Procesne parametre skozi različne faze oblaganja prikazuje preglednica 4.

Preglednica 4: Pregled procesnih parametrov oblaganja pelet.

Faza oblaganja	Vhodni zrak		Razprševanje		Produkt
	<i>Pretok [m³/h]</i>	<i>T [°C]</i>	<i>Obrati črpalke [rpm]</i>	<i>Količina obloge [g/min]</i>	<i>T [°C]</i>
<i>Predogrevanje komore</i>	130	55	-	-	-
<i>Temperiranje</i>	130	55	-	-	55
<i>Razprševanje</i>	130	55	0 – 2 min: 6 2 – 4 min: 8 4 – 180 min: 10	10,3 – 10,6	40 – 41
<i>Sušenje</i>	130	70	-	-	40 - 55

Pri oblaganju vzorca pelet - skupine A smo porabili 1737 g disperzije za oblaganje, konec oblaganja je bil časovno omejen (180 min. Med procesom smo gravimetrično spremljali porabo disperzije in tako nadzorovali enakomernost hitrosti nanosa tekom oblaganja. Klimatizacija laboratorija je omogočala minimalen vpliv temperature in vlažnosti zraka v laboratoriju na proces oblaganja. Temperatura zraka je bila 21,8°C, vlažnost pa 30 %.

Pri predhodno že obloženih vzorčnih skupin pelet B1, C, D1 in D3 (preglednica 3) so pri oblaganju prav tako uporabili klasično Wursterjevo komoro. Absolutna količina nanešene

disperzije za oblaganje je odvisna od izbrane vzorčne skupine.

Wurster komora s Swirl generatorjem vrtinčenja

Analizirali smo tudi vzorce filmsko oblaganih pelet, pripravljenih z Wursterjevo komoro, opremljeno z generatorjem vrtinčenja. Omenjene vzorčne skupine B2, D2 in D4 so predhodno pripravili drugi raziskovalci. Komponente sistema so enake kakor pri klasični Wurster komori za oblaganje, razlika je le v tem, da je porazdelitvena plošča v centralnem delu nadomeščena s posebnim generatorjem vrtinčenja. Procesni parametri so enaki kakor pri klasični Wursterjevi komori.

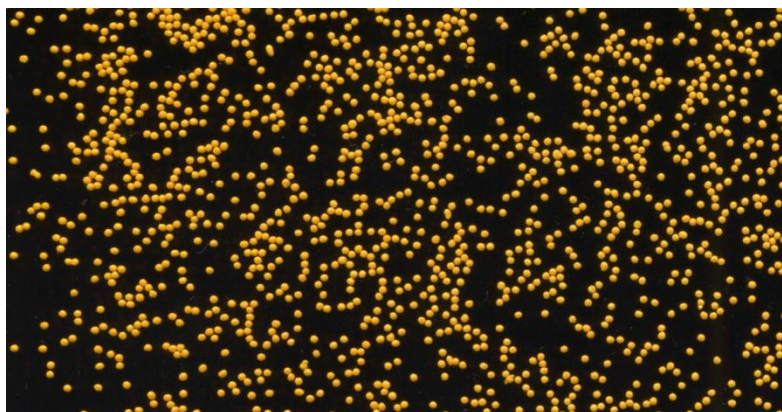
Tornado komora za oblaganje

Analizirali smo tudi vzorce filmsko obloženih pelet, pripravljenih s Tornado komoro za oblaganje delcev (skupina F, preglednica 3), katere glavne komponente in delovanje so opisani v poglavju 1.4.3. Nastavitve šobe pri pripravi omenjenih vzorcev navaja preglednica 3 (poglavje 2).

3.2.4 Zajem slik

Za zajem slik smo uporabili optični čitalnik Epson Perfection[®] V30. Na steklo optičnega čitalnika smo natresli ustrezno število pelet tako, da med delci ni bilo večjih praznih prostorov, hkrati pa se pelete med seboj niso smele dotikati, saj programska oprema za analizo slik delce, ki se med seboj dotikajo, ne zazna kot samostojne delce in jih posledično ne obravnava (to dosežemo z uporabo filtra, ki odstrani vse delce, ki imajo C (krožnost) $< 0,9$). Dejansko število pelet, ki tem pogojem ustreza, se razlikuje od vzorca do vzorca, kar je odvisno predvsem od velikosti pelet, zaželeno število pa je približno 10 000 pelet na površino čitalnika. Posneli smo predogled slike. Na ekranu smo izbrali deset različnih površin, velikosti $103,8 \times 53,9$ mm, ki so pokrile celotno površino čitalnika. Barvna globina slik je bila 48 bit (16 bit na kanal), ločljivost pa 2400 dpi, kar je približno $10\mu\text{m}$ na slikovno piko. Slike smo shranili v formatu tif, velikost posamezne parcialne slike je bila približno 300 MB. Programska oprema optičnega čitalnika omogoča manipulacijo različnih barvnih karakteristik, zato smo morali pred zajemom slik zagotoviti, da program zajame nespremenjeno sliko vzorca, kar smo naredili z nastavitvijo pragov bele in črne barve, pozicijo nevtralnno sive ter vrednostjo game (prag črne barve 0, prag bele barve 255, pozicija nevtralnno sive 1). Zajem slik je potekal z odprtim pokrovom optičnega čitalnika v zatemnjenem prostoru. Na ta način smo pridobili slike na

temnem ozadju. Sledil je razvoj programske opreme za avtomatizacijo zajema slik celotne površine optičnega čitalnika. Razviti program zajame 10 enakovrednih slik, ki pokrijejo celotno površino optičnega čitalnika s 6-minutnim intervalom zajema. Interval zajema smo določili v okviru testov ponovljivosti. Primer zajete slike vzorca pelet predstavlja slika 23.



Slika 23: Slika vzorca obloženih pelet predstavlja 1/10 celotne površine optičnega čitalnika.

3.2.5 Računalniška obdelava slik

Za računalniško obdelavo slik smo uporabili program FT G7 (Rok Šibanc, Katedra za farmacevtsko tehnologijo, Fakulteta za farmacijo, Slovenija), ki smo ga tekom analiziranja različnih vzorcev obloženih in neobloženih pelet dodatno razvili oziroma modificirali. Program določi peletam različne parametre v okviru velikosti in oblike ter barvnih značilnosti. Omogoča detekcijo delcev preko Cannyevega algoritma za iskanje robov. Cannyevo metodo smo izvajali na V ("Value") kanalu slike predstavljene v HSV prostoru. Na začetku se slika za namen detekcije roba delcev pretvori v 8 bit / kanal barvno globino, sledi pretvorba primarne slike v HSV barvni sistem in odpiranje intenzitete (V kanal) slike. Nato uporabimo Gaussov konvolucijski filter, ki zgladi šume. Sledi označevanje robov na osnovi izračuna jakosti roba in smeri normale, ki je smer gradienta filtrirane slike v posameznih točkah. Tretja komponenta algoritma je tanjšanje roba na debelino enega piksla v lokalnem maksimumu (algoritem potencialno točko roba primerja z dvema sosednjima točkama in jo odstrani, če je njena močnostna vrednost manjša od vsaj enega sosedja, drugače pa jo ohrani kot potencialno točko roba). Uvedba maksimalnega in minimalnega pragu detekcije roba zmanjša možnost detekcije nepravilnega roba zaradi prenizkega pragu detekcije in prekinjanje robnih kontur zaradi previsokega pragu detekcije. Algoritem torej zazna izolirane točke roba, ki so nad zgornjim pragom detekcije in nato sledi verigi lokalnih maksimumov v obeh tangencialnih smereh

(pravokotno na robovo normalo), dokler je inteziteta elementov nad spodnjo mejo detekcije. Tako združimo točke, ki so nad zgornjo in spodnjo mejo detekcije v ustrezno zaključeno obliko.

Velikost in oblika pelet

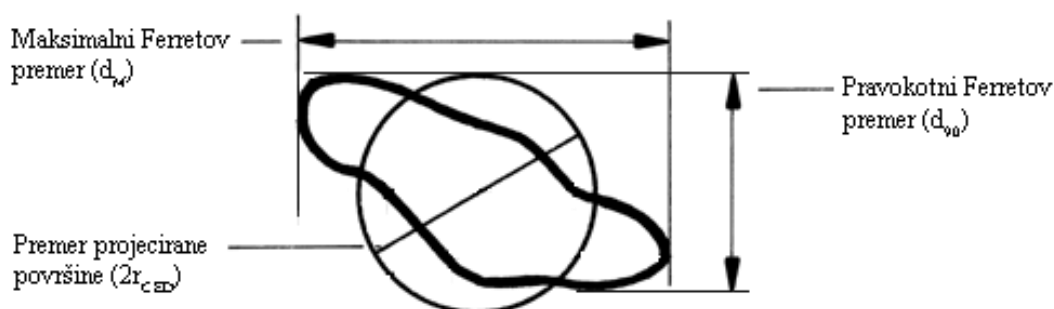
Računalniški program računa parametre na osnovi dvodimenzionalne površine, ki jo je določil sliki posameznega delca – pelete. Premer (CED) je izračunan iz površine slike delca in predstavlja premer kroga z enako površino (CED, "circle equivalent diameter", enačba 15). Krožnost (C) predstavlja oceno okroglosti dvodimenzionalne slike (enačba 16). Projecirana sferičnost (ψ) je ocena okroglosti iz dvodimenzionalne slike delca oziroma, kako blizu oblike krogle je delec. Izračunana je iz 2D površine delca in maksimalnega Ferretovega premera (enačba 17). Maksimalni Ferretov premer (d_M) je definiran kot največja razdalja med vzporednicama, ki obdajata delec in se izmeri preko določitve pravokotnika z minimalno površino, ki obdaja delec. Naslednji parameter, ki ga program izračunava je razmerje Ferretovih premerov (AR, "aspect ratio"). AR definiramo kot razmerje med d_M in Ferretovim premerom pravokotnim na d_M (d_{90}). AR nam predstavlja, koliko oblika delca odstopa od okroglosti v smislu podolgovatosti.

$$CED = 2 \cdot \sqrt{\frac{A}{\pi}} \quad [15]$$

$$C = \frac{4\pi A}{(P)^2} \quad [16]$$

$$\psi = \frac{4A}{\pi d_M^2} \quad [17]$$

P – obseg 2D delca; A – 2D površina delca; C – krožnost; d_M – maksimalni Ferretov premer delca; ψ – projecirana sferičnost.



Slika 24: Shematičen prikaz Ferretovih premerov in premera projecirane površine delca.

Vrednosti za projecirano sferičnost in krožnost se nahajajo znotraj intervala od 0 do 1 (popolnoma okrogel delec opisuje vrednost 1), vrednosti za AR pa naraščajo od 1 navzgor (1 pomeni krog ali kvadrat).

Program izračunava tudi 2D površino delca (program prešteje točke – piksele 2D slike) in površino elipsoida. Glede na enačbo 18 program izračunava površino elipsoidnega delca (A_e), ki ga ustvarimo z vrtenjem elipse okoli njene glavne osi. Tu upoštevamo, da je ekvatorialni polmer (b) manjši od polarnega polmera (a), ki predstavlja polovico dolžine maksimalnega Ferretovega polmera.

$$A_e = 2\pi b^2 \left(1 + \frac{a}{b} \frac{\arcsin(e)}{e} \right) ; e = \sqrt{1 - \frac{b^2}{a^2}} ; b = \frac{a}{AR} \quad [18]$$

Barvne lastnosti pelet

Računalniški program FT G7 poleg identifikacije delcev (določanje kontur) in določanja velikosti in oblike delcev meri tudi barvne značilnosti delcev iz zajete slike z 48 bitno barvno globino. Program meri parametre na podlagi dveh barvnih sistemov, in sicer RGB barvnega modela in HSV barvnega modela.

Parametri RGB modela so vrednosti rdeče (R), zelene (G) in modre (B) barve, merjeni po celotni 2D površini posameznega delca, zajetega v sliki. Program rezultat zapisuje v obliki povprečne vrednosti posamezne barve, mediane posamezne barve po celotni 2D površini delca in vrednosti posamezne barve v centralnih 9 pikslih slike zajetega delca.

Parametri HSV modela so ravni barvnega odtenka (H), nasičenosti barve (S) in svetlosti (V), merjeni po celotni 2D površini posameznega delca, zajetega v sliki. Program rezultat zapisuje v obliki povprečne vrednosti posameznega parametra, mediane posameznega parametra po celotni 2D površini delca in vrednosti posameznega parametra v centralnih 9 pikslih slike zajetega delca.

Program omogoča nalaganje večjega števila slik naenkrat, praktično to pomeni, da dobimo za celoten vzorec popoln nabor parametrov (velikost, oblika, barva) za vsak zaznan delec posebej. Sledi prenos podatkov v ustrezno programsko opremo za delo z preglednicami (npr. Calc ali Excel) za nadaljnjo matematično oziroma statistično obdelavo podatkov.

3.2.6 Določanje debeline obloge in distribucije debeline obloge pelet iz barvnega odtenka

Za določanje debeline obloge pelet smo uporabili metodo, ki temelji na barvnih značilnostih obloge. Najprej smo zajeli ustrezne slike vzorca, postopek zajema slik in obdelave slik s programom FT G7 je opisan v poglavju 3.2.5, nato smo podatke o vzorcu prenesli v program za preglednice. Izračunali smo povprečno vrednost, minimum in maksimum ter relativno standardno deviacijo za vse parametre programa FT G7. Parameter, ki smo ga uporabili za izračun debeline obloge, je bil mediana barvnega odtenka (H – hue), izbira je temeljila na dejstvu, da ima HSV barvni model svetlost na ločenem kanalu in smo tako zmanjšali vpliv svetlobe na metodo, mediano barvnega odtenka posamezne pelete pa smo uporabili zato, da bi zmanjšali vpliv lokalnih barvnih maksimumov in minimumov. Tako smo določili povprečno vrednost median barvnega odtenka posameznega vzorca in njeno relativno standardno deviacijo.

Za dejanski izračun debeline obloge pelet smo potrebovali umeritveno krivuljo barvnega odtenka v odvisnosti od debeline obloge pelet. Za vzorce, uporabljene v izdelavi umeritvene krivulje, smo izmerili debelino obloge z UV – VIS metodo in preko izkoristkov procesa oblaganja. Umeritveno krivuljo smo naredili s pomočjo vzorcev iz vzorčnih skupin A in C. Enačbo nastale krivulje smo določili s pomočjo programske opreme za podatkovno rudarjenje Eureka Formulize, ki išče matematične vzorce znotraj danih podatkov.

Sledil je vnos enačbe umeritvene krivulje v podatkovne preglednice vzorcev, katerim smo želeli določiti debelino obloge. Pri vsakem analiziranem vzorcu smo tako določili debelino obloge vsake posamezne zaznane pelete. Povprečje premerov pelet tako izračunamo iz velikega števila premerov posameznih delcev (cca. 10 000 delcev na vzorec), kar je izjemna prednost metode. Sledila je še določitev distribucije debeline obloge posameznega vzorca, kar pa je pri tej metodi enostavno, saj lahko relativno standardno deviacijo debeline obloge izračunamo preprosto iz izračunanih debelin oblog posameznih pelet znotraj analiziranega vzorca.

3.2.7 Posredno določanje debeline obloge in distribucije debeline obloge

Za posredno določanje debeline polimerne obloge in njene distribucije znotraj populacije pelet smo uporabili postopek, ki ga je opisal Turton (31), priredil pa Dreu (3). Postopek temelji na spektrofotometričnem določanju koncentracije barvila (tartrazin), ki je enakomerno

razporejeno v filmski oblogi pelet. Če določeno število pelet raztopimo v določenem volumnu pufra, dobimo raztopino barvila, katerega koncentracija je funkcija skupnega volumna nanešene filmske obloge. Volumen filmske obloge je zmnožek površine pelete in debeline obloge. Sledi torej, da je debelina obloge sorazmerna spektrofotometrično določeni koncentraciji barvila. Pogoji za izračun debeline filmske obloge je poznavanje vrednosti površine neobloženega delca in gostote suhe filmske obloge.

Priprava fosfatnega pufra (pH=6,5)

9,21 g KH_2PO_4 smo raztopili v 900 mL prečiščene vode. Raztapljanje smo izvedli v 1 L merilni bučki. Raztopino smo nato dopolnili do 1000 mL s prečiščeno vodo in dobro premešali. Raztopino smo nato prelili v čašo in z dodajanjem 45 % m/m raztopine KOH uravnali pH na $6,5 \pm 0,05$ s pomočjo pH metra MA 235 proizvajalca Mettler Toledo iz ZDA.

Umeritvena premica

Uporabili smo predhodno izdelano umeritveno premico za tartrazin. Nazive, koncentracije in absorbance uporabljenih standardov tartrazina za izdelavo umeritvene premice navaja preglednica 5. Slep vzorec smo pripravili tako, da smo v 6,00 mL fosfatnega pufra (pH=6,5) raztopili filmsko oblogo 10 pelet, obloženih le s polimerom. Vsem vzorcem smo z UV – VIS spektrofotometrom HP 8453 (Hewlett – Packard, ZDA) izmerili absorbanco pri 425 nm. Nato smo z uporabo linearne regresije in izmerjenih podatkov določili enačbo umeritvene premice (enačba 19).

Preglednica 5: Odvisnost absorbance od koncentracije tartrazina. R^2 – koeficient korelacije; k_1 – koeficient umeritvene premice; SE (k_1) – standardna napaka koeficienta umeritvene premice.

Standard	Koncentracija [$\cdot 10^{-3}$ mg/mL]	Absorbanca [425nm]
Tartrazin 1	1,25	0,06859
Tartrazin 2	2,5	0,12074
Tartrazin 3	5	0,22080
Tartrazin 4	7,5	0,35028
Tartrazin 5	10,00	0,46216
Tartrazin 6	2,00	0,08565
Tartrazin 7	8,11	0,35688
Tartrazin 8	10,01	0,44740
Tartrazin 9	15,02	0,68161
Tartrazin 10	20,03	0,92505
$R^2 = 0,99963$ $k_1 = 2,1875 \cdot 10^{-2} \text{ mg/mL}$ $SE(k_1) = 1,4013 \cdot 10^{-4} \text{ mg/mL}$		$C = 2,1875 \cdot 10^{-2} \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \cdot A \quad [19]$

Določanje koncentracije tartrazina v filmski oblogi pelet

Za posamezen vzorec smo pripravili 30 vzorčenj, posamezno vzorčenje je bilo 10 pelet. V 30 penicilink smo prenesli po 10 pelet, v vsako penicilinko smo nato z avtomatsko pipeto odmerili 6,00 mL fosfatnega pufru (pH=6,5) in ročno pretresli. Nato smo počakali 15 min, da se je filmska obloga raztopila in penicilinke zopet pretresli. Najprej smo absorbanco z UV – VIS spektrofotometrom izmerili slepemu vzorcu (polimerna obloga brez barvila), sledilo je merjenje absorbance 30 vzorčnim raztopinam. Med posameznimi meritvami smo kiveto sprali s fosfatnim pufrom in s prvo polovico vzorca.

Izračun debeline obloge

Debelino obloge (d_{UV-VIS}) smo izračunali glede na skupino enačb 20, upoštevajoč izmerjene koncentracije tartrazina.

$$\begin{aligned}
 d_{UV-VIS} &= r_{obložena} - r_{jedro} \\
 d_{UV-VIS} &= \sqrt[3]{\frac{3}{4\pi} \cdot V_{obložena} - r_{jedro}^3} \quad [20] \\
 V_{obložena} &= V_{jedro} + V_{obloga}; \quad V_{jedro} = \frac{4\pi}{3} \cdot r_{jedro}^3; \\
 V_{obloga} &= \frac{m_{obloga}}{\rho_{obloga}} = \frac{C_{vzorec} \cdot V_{pufer}}{n \cdot \rho_{obloga} \cdot \omega_{barvilo}}
 \end{aligned}$$

$r_{obložena}$ – polmer obložene pelete; r_{jedro} – polmer neobložene pelete – jedra (določen z analizo slike neobloženega vzorca); $V_{obložena}$ – volumen obložene pelete; V_{jedro} – volumen neobložene pelete – jedra; V_{obloga} – volumen obloge na eni peleti; m_{obloga} – masa filmske obloge v enem vzorčenju (10 pelet); ρ_{obloga} – gostota suhe polimerne obloge (1272,9 kg/m³); C_{vzorec} – koncentracija barvila v vzorčenju (10 pelet); V_{pufer} – volumen pufru, v katerem smo raztopili vzorčenje (6 mL); $\omega_{barvilo}$ – masni delež barvila v suhi oblogi; n – število pelet v vzorcu (10); Predpostavljena oblika pelet je krogla.

Izračun relativne standardne deviacije koncentracije tartrazina

Za posamezen analiziran vzorec oblaganja smo iz absorbanc izračunali koncentracije tartrazina s pomočjo umeritvene premice. Nato smo izračunali aritmetično sredino koncentracije tartrazina ($\bar{c}$) za posamezno peletu celotnega vzorčenja (30 vial z 10 peletami) s pomočjo enačbe 21. Na osnovi enačbe 22 smo nato izračunali še standardno deviacijo (SD) barvila za posamezno peletu vzorčenja. Relativno standardno deviacijo (RSD) koncentracije tartrazina, ki predstavlja variabilnost v debelini obloge med posameznimi delci vzorca, smo računali po

enačbi 23.

$$\bar{c} = \frac{\sum_{i=1}^{30} (c_i)}{30 \cdot 10} \quad [21]$$

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{30} (c_i - \bar{c})^2}{29 \cdot 10}} \quad [22]$$

$$RSD = \frac{SD}{\bar{c}} \cdot 100 \cdot \sqrt{10} \quad [23]$$

K RSD vrednostim prispeva tudi variabilnost velikosti oziroma površine pelet. Da bi se temu pojavu izognili, smo upoštevali še RSD površine delcev. Uporabili smo RSD površine elipsoida, ki delce obdaja. Vrednost RSD površine elipsoida smo pridobili s pomočjo programa FT G7, ki izračunava površino elipsoida za posamezen delec zajetih slik neobloženega analiziranega vzorca (program izračunava površino elipsoida v skladu z enačbo 18, navedeno v poglavju 3.2.5). Nato smo RSD debeline obloge (RSD_{DEB}) z upoštevanjem variabilnosti površine pelet izračunali v skladu z enačbo 24.

$$RSD_{DEB} = \sqrt{(RSD_{UV-VIS}^2 - RSD_{ELIPSOID}^2)} \quad [24]$$

Izračun debeline obloge na podlagi izkoristka oblaganja

Pri vzorčni skupini C smo debelino obloge izračunali tudi na podlagi izkoristka oblaganja. Izračun smo opravili v skladu s skupino enačb 25.

$$d_\eta = r_{obložena} - r_{jedro}$$

$$d_\eta = \sqrt[3]{\frac{3}{4\pi} \cdot V_{obložena} - r_{jedro}^3} \quad [25]$$

$$V_{obložena} = V_{jedro} + V_{obloga(1)}; V_{jedro} = \frac{4\pi}{3} \cdot r_{jedro}^3;$$

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

$$V_{obloga} = \frac{m_{obloga}}{\rho_{obloga}}; N = \frac{m_{polnitev}}{m_{jedro(1)}} = \frac{m_{polnitev}}{\rho_{jeder} \cdot V_{jedro(1)}}; m_{obloga} = W \cdot m_{disp}$$

$r_{obložena}$ – polmer obložene pelete; r_{jedro} – polmer neobložene pelete – jedra (določen z analizo slike neobloženega vzorca); $V_{obložena}$ – volumen obložene pelete; V_{jedro} – volumen neobložene pelete – jedra; $V_{obloga(1)}$ – volumen obloge, nanešene na eno pelet; V_{obloga} – celokupni volumen obloge; N – število pelet pri določenem poskusu; m_{obloga} – masa suhe obloge nanesene med oblaganjem; ρ_{obloga} – gostota suhe polimerne obloge ($1272,9 \text{ kg/m}^3$); $m_{jedro(1)}$ – masa ene pelete; $m_{polnitev}$ – masa pelet pri določenem poskusu; $V_{jedro(1)}$ – volumen jedra; ρ_{jeder} – gostota peletnih jeter (1412 kg/m^3); W – delež suhih snovi v disperziji za oblaganje; m_{disp} – masa porabljene disperzije za oblaganje; Predpostavljena oblika pelet je kroglja.

Pri vzorčni skupini A smo tekom procesa oblaganja vzorce odzemali v 15 min intervalih. Debelino obloge smo izračunali iz izkoristka celotnega procesa oblaganja in sicer za posamezne točke odvzema vzorcev. Začetni polmer neobloženih delcev smo pridobili s pomočjo slikovne analize uporabljenih celet. Postopek izračuna debeline smo začeli z definicijo debeline obloge v času t , ki jo ponazarja enačba 26. Debelina obloge v času t je razlika polmerov delca, vzorčenega ob času t , in delca, vzorčenega en 15 min interval prej – pri 15 min vzorcu je $r(t - 15 \text{ min})$ enak polmeru neobložene pelete.

$$d_{\eta}(t) = r(t) - r(t - 15 \text{ min}) \quad [26]$$

Drugače povedano, razlika med omenjenima polmeroma delca nastane zaradi prirastka obloge. Ta odnos prikazuje enačba 27.

$$r(t) = r(t - 15) \cdot \sqrt[3]{1 + \frac{\Delta V_{obloga}(t)}{V_{jeder}(t - 15)}} \quad [27]$$

Prirastek volumna obloge ($\Delta V_{obloga}(t)$) lahko izračunamo iz mase porabljene disperzije med sosednjima odvzemoma vzorcev (Δm_{disp}), z upoštevanjem masnega deleža suhe snovi v disperziji za oblaganje (ω_{ss}) in izkoristka oblaganja (η) ter gostote polimerne obloge (ρ_{obloga}). Omenjene odnose prikazuje enačba 28.

$$\Delta V_{obloga}(t) = \frac{\Delta m_{disp} \cdot \omega_{ss} \cdot \eta}{\rho_{obloga}} \quad [28]$$

Skozi celoten proces oblaganja smo predpostavili konstanten izkoristek oblaganja. Izračunamo ga na osnovi enačbe 29 s pomočjo mase končnega produkta (m_{konec}), skupne mase odvzetih vzorcev ($\sum m_{vzorci}$) in suhega deleža končnega produkta (ω_{konec}), začetne mase celet (m_{celete}) in začetnega suhega deleža snovi (ω_{celete}) ter celokupne porabe disperzije za oblaganje ($m_{disperzije}$) in masnega deleža suhe snovi v disperziji za oblaganje (ω_{ss}). ω_{konec} in ω_{celete} smo pridobili z merjenjem vlage v končnem in začetnem vzorcu, ω_{ss} pa smo preračunali iz sestave disperzije za oblaganje.

$$\eta = \frac{(m_{konec} + \sum m_{vzorci}) \cdot \omega_{konec} - m_{celete} \cdot \omega_{celete}}{m_{disperzije} \cdot \omega_{ss}} \quad [29]$$

Volumen jeder ob času odvzema vzorca t ($V_{jeder}(t)$) je seštevek volumna jeder ob prejšnjem odvzemu vzorca ($V_{jeder}(t-15)$) in prirastka volumna obloge v času t . Začetni volumen jeder izračunamo iz mase celet (m_{celete}), suhega deleža celet (ω_{celete}) in gostote celet (ρ_{celete}). Izračun

opisuje enačba 30.

$$V_{jeder(t)} = V_{jeder(t-15)} + \Delta V_{obloga(t)} : V_{jeder(t=0)} = \frac{m_{celate} \cdot \omega_{celate}}{\rho_{celate}} \quad [30]$$

Tako smo izračunali debelino obloge iz izkoristka za vsak vzorec posebej, začeli smo pri vzorcu A 15 min, nadaljevali z A 30 min in postopoma vse do končnega vzorca A 180 min.

4 REZULTATI IN RAZPRAVA

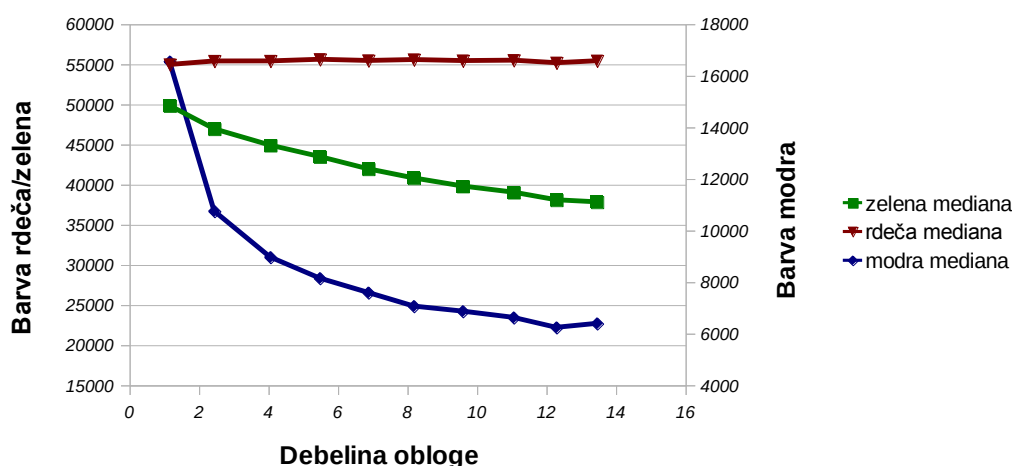
4.1 Razvoj metode slikovne analize obloženih pelet

Metodo smo razvijali predvsem s stališča določitve ustreznih parametrov za določanje debeline in raztrosa debeline obloge. Postopek je vključeval izbiro ustreznega barvnega modela in parametra znotraj modela, ki je najboljši pokazatelj za meritve debeline filmske obloge pelet. Analizirali smo ponovljivost metode znotraj vzorca in z razvojem ustreznih protokolov zmanjševali vpliv šuma in lezenje signala (»drift«) optičnega čitalca.

4.1.1 Primer rezultatov meritve

Za pregled rezultatov primera meritve smo uporabili vzorec F 4. Na površino skenerja smo razporedili približno 10000 pelet in posneli celotno površino skenerja (postopek skenerjanja opisan v poglavju 3.2.4). Slike smo nato analizirali s programom FT G7 in rezultate prenesli v program za delo s preglednicami. Za vse analizirane podatke smo nato določili povprečno, minimalno in maksimalno vrednost ter relativno standardno deviacijo (RSD) parametra. Rezultate, ki so izračunani na podlagi meritev 10000 pelet vzorca F 4 prikazuje razporednica 6. Na podlagi omenjenih podatkov smo analizirali, kateri barvni parametri bi bili za določanje debeline filmske obloge pelet najprimernejši. Glede na vizualni izgled pelet, ki so rdečkasto obarvane, smo sklepali, da filmska obloga pelet absorbira predvsem modro in zeleno barvo. Ravni izmerjene rdeče barve so zato relativno visoke in konstantne, njen RSD pa posledično nizek.

Iz primerjave krivulj na sliki 25 smo zaključili, da je bolj primerna barva za določanje debeline filmske obloge delcev zelena barva, saj se z debelino obloge najbolj spreminja (pri tanjših oblogah se dejansko najbolj spreminja modra barva, vendar si želimo spreminjanja pri širokem razponu debelin obloge. Potrdila se je tudi domneva, da se rdeča barva v odvisnosti od debeline obloge ne spreminja, saj je obloga očitno ne absorbira.



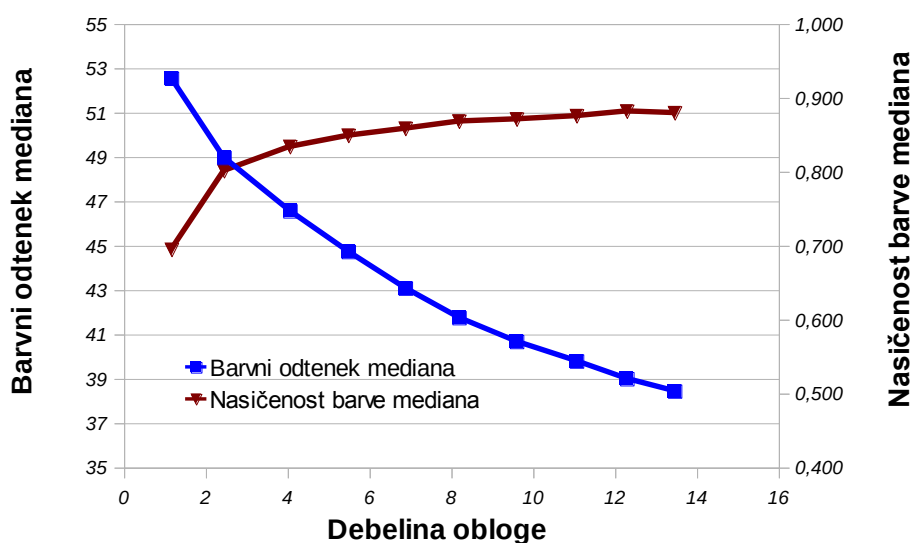
Slika 25: Diagram odvisnosti povprečne vrednosti mediane zelene, rdeče in modre barve delcev od debeline filmske obloge pelet. Vsaka točka predstavlja posamezen vzorec vzorčne skupine B1.

Preglednica 6: Pregled podatkov, ki jih iz analiziranih slik vzorca F 4 posreduje program FT G7. Ferret max – maksimalni Ferretov premer; Ferret 90° - Ferretov premer, pravokoten na maksimalni Ferretov premer; AR – razmerje Ferretovih premerov ("aspect ratio").

	Premjer [ēm]	Krožnost	Projecirana sferičnost	Ferret max [ēm]	Ferret 90° [ēm]	AR	Površina [px]
Povprečje	931,096	0,975	0,955	953,870	894,973	1,067	6091,137
Minimum	815,737	0,900	0,644	814,917	732,078	1,000	4666,000
Maksimum	1110,864	0,989	1,080	1384,456	1078,036	1,542	8653,000
RSD [%]	4,464	1,028	5,007	5,556	4,764	5,049	9,003
	Površina elipsoida [px]	Lokacija x	Lokacija y	Zelena center	Zelena povprečje	Zelena mediana	Modra center
Povprečje	2632318,448	4768,162	2538,991	43790,501	38843,333	39045,148	7239,285
Minimum	1975232,623	40,714	40,400	38461,111	33668,666	33976,000	1849,667
Maksimum	3692300,261	9768,000	5054,000	55144,333	42893,180	43533,000	31911,778
RSD [%]	8,995	58,086	57,534	3,039	3,047	3,184	23,912
	Modra povprečje	Modra mediana	Rdeča center	Rdeča povprečje	Rdeča mediana	Odtенок center	Odtенок povprečje
Povprečje	8343,760	5964,455	64685,909	56870,972	59599,475	38,178	37,723
Minimum	3527,050	2305,000	59404,222	51410,715	52989,000	34,601	35,029
Maksimum	12034,686	8527,000	65535,000	60613,077	64593,000	45,374	40,670
RSD [%]	14,016	18,735	1,535	2,041	2,468	1,939	1,971
	Odtенок mediana	Nasičenost center	Nasičenost povprečje	Nasičenost mediana	Svetlost center	Svetlost povprečje	Svetlost mediana
Povprečje	37,156	0,888	0,859	0,894	0,987	0,868	0,909
Minimum	34,908	0,513	0,801	0,849	0,906	0,784	0,809
Maksimum	39,546	0,971	0,937	0,957	1,000	0,925	0,986
RSD [%]	1,691	2,955	2,268	2,076	1,535	2,041	2,468

Domnevo o relativni nesprejemljivosti rdeče barve potrjujejo vrednosti v tabeli 6 (razlika med maksimalno in minimalno vrednostjo rdeče barve je relativno majhna). Tu je tudi razvidno, da obloga v največji meri absorbira modro svetlobo, ki ima tako najnižje vrednosti in največji

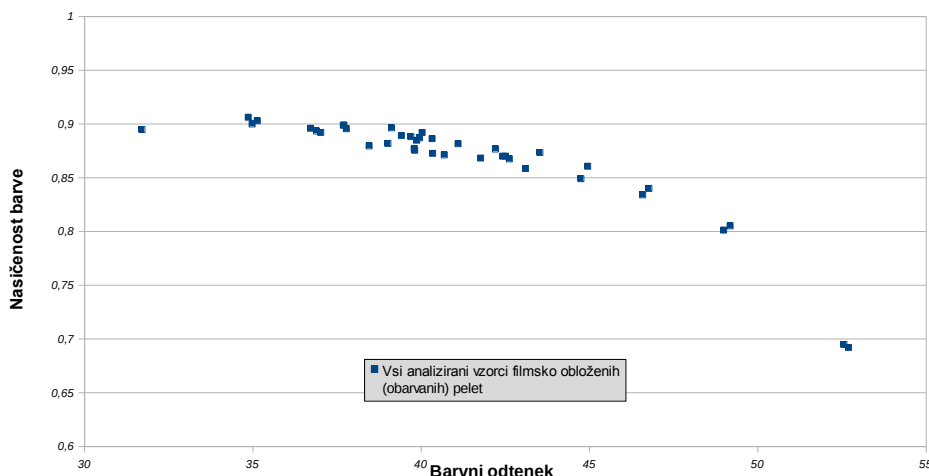
RSD, sledi pa ji zelena svetloba. Iz tabele je razvidno, da smo merili tudi parametre HSV barvnega sistema (barvni odtenek, nasičenost barve in svetlost). Glavni razlog za te meritve je dejstvo, da pri RGB sistemu sprememba svetlosti (osvetlitve) vpliva na vse tri barvne kanale, kar pomeni, da je izmerjena debelina filmske obloge delcev lahko napačna, napake zaradi osvetlitve pa tu ne moremo izmeriti. Pri HSV sistemu je svetlost podana na ločenem kanalu in ne vpliva na barvni odtenek oziroma nasičenost barve. Iz preglednice 6 je razvidno, da je RSD svetlosti 2,468 % (mediana svetlosti po celotni površini delca) in tako vrednosti rdeče, zelene in modre barve dejansko vključujejo tudi nihanje svetlosti (izračunana vrednost debeline obloge bi torej dejansko vsebovala napako zaradi različne osvetljenosti delcev). Za izbiro ustreznega barvnega parametra smo uporabili rezultate kolorimetričnih meritev vzorčne skupine B1, kjer so se vzorci jemali iz komore med samim oblaganjem v 10 min intervalih. Omenjenim vzorcem smo brez uporabe skenerja določili debeline filmske obloge in ustvarili serijo diagramov teoretičnih debelin v odvisnosti od različnih barvnih parametrov.



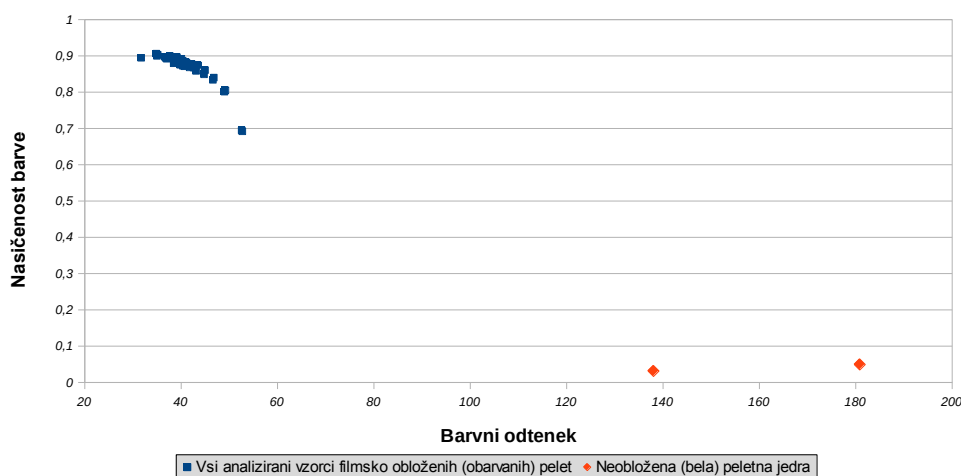
Slika 26: Diagram odvisnosti povprečne vrednosti mediane barvnega odtenka delcev in povprečne vrednosti mediane nasičenosti barve od debeline filmske obloge pelet. Vsaka točka predstavlja posamezen vzorec vzorčne skupine B1.

Iz diagrama na sliki 26 je razvidno, da je barvni odtenek HSV barvnega modela dober parameter za določanje debeline filmske obloge delcev. Pri uporabi barvnega odtenka opazimo manjša nihanja v primerjavi z zeleno in modro barvo, prav tako opazimo tudi dobro občutljivost metode v širokem razponu debeline obloge. Nasičenost barve pa smo se odločili izločiti na osnovi večje občutljivosti barvnega odtenka napram nasičenosti, kar je razvidno iz slik 26 in 27a. Nasičenost (angl. "saturation") pri debelejših oblogah doseže plato in majhne razlike v nasičenosti se zato prevedejo v velike razlike v debelini obloge. Pri manjših debelinah

obloge (t.j. pri večjih vrednostih barvnega odtenka) pa se občutljivost signala nasičenosti poveča. Pri neobloženih peletah pa je barvni odtenek praktično brez pomena (bela barva). Iz slike 27b je razvidno, da je za določitev peletnih jeder ključnega pomena parameter nasičenost barve, ki je za belo obarvana jedra izrazito nižja od vrednosti nasičenosti barve obarvanih vzorcev.



Slika 27a: Diagram odnosa med nasičenostjo barve in barvnega odtenka za vse analizirane filmsko obložene (obarvane) vzorce.



Slika 27b: Diagram odnosa med nasičenostjo barve in barvnega odtenka za vse analizirane filmsko obložene (obarvane) vzorce in vzorce neobloženih peletnih jeder. Rdeče obarvani vzorci so frakcije neobloženih peletnih jeder, za katere je značilna nizka vrednost nasičenosti barve v primerjavi z obloženimi peletami.

Znotraj delca merimo barvo na tri načine: merjenje centralnih (središčnih) točk, merjenje celotne površine delca in izračun mediane merjene spremenljivke ter merjenje celotne površine delca in izračun povprečja merjene spremenljivke. V področju centralnih točk se na slikah delcev lahko pojavi prevelika osvetljenost (odblesek), ki lahko zelo spremeni povprečno vrednost spremenljivke, zato smo za določanje debeline filmske obloge delcev izbrali mediano barvnega odtenka delca (v kombinaciji z ostalimi vzroki, opisanimi v tem poglavju).

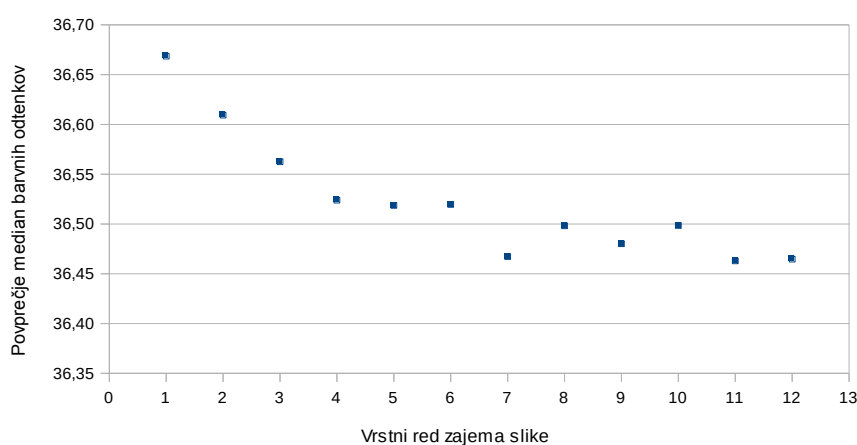
4.1.2 Ponovljivost metode znotraj vzorca («Intra batch repeatability, Test – retest reliability«)

Ponovljivost samostojne slike enkratnega vzorčenja pelet

Teste ponovljivosti metode znotraj vzorca smo pričeli s preizkusi ponovljivosti samostojne slike. Izbrali smo prednastavljeno parcialno površino 16 (slika 29), pogoji zajema slike so bili 48 bitna barvna globina, ločljivost 2400 točk na inč (DPI). Zanimala sta nas predvsem povprečen premer delca in mediana barvnega odtenka. Vzorec, uporabljen za prvo skupino testov ponovljivosti, je bil F 1. Pri prvi skupini testov smo na površino optičnega čitalnika razporedili vzorec F 1, sledil je poskus 1, pri katerem smo zajeli 12 zaporednih slik prednastavljene parcialne površine 16 brez vmesnih premorov. Ali so dobljena povprečja dejansko statistično enakovredna, smo preverili z enosmernim testom variance ANOVA, ki je upošteval vse določene delce znotraj posamezne slike. Za povprečno vrednost premera delcev smo ugotovili, da je eksperimentalna F vrednost znašala 0,053, kar je manj od kritične vrednosti F (1,789) pri stopnji tveganja $\alpha=0,05$, št. prostostnih stopenj med skupinami 23 in št. prostostnih stopenj znotraj skupin 30573 ter povprečnim številom pelet na sliko 1275. Posledično smo torej potrdili ničelno hipotezo, da so analizirane povprečne vrednosti premera delcev 12 slik statistično enake. Za povprečno vrednost mediane barvnega odtenka smo ugotovili, da je eksperimentalna F vrednost znašala 17,661, kar je več od kritične vrednosti F (1,789) pri stopnji tveganja $\alpha=0,05$. Posledično smo ničelno hipotezo zavrnil in povprečja median barvnih odtenkov slik niso enaka. Sklepali smo, da je izpad mediane barvnega odtenka posledica segrevanja izvora svetlobe optičnega čitalca, kar je spremenilo sestavo bele svetlobe in izmerjene vrednosti barvnih odtenkov delcev. Drugače povedano, ker se delež absorbiranega in odbitega odtenka svetlobe ne spremeni (filmska obloga delcev ostane nespremenjena), je razlika v izmerjeni "barvi" posledica spremenjene izvirne svetlobe. Sum nam je potrdil diagram odvisnosti povprečja mediane barvnega odtenka od zaporedja zajema slike, ki pokaže časovno odvisnost vrednosti zaznanega barvnega odtenka pelet, kar je razvidno iz slike 28.

Sledeči poskusi so bili izvedeni z namenom določitve časovnega intervala med posameznimi zajemi slik za zagotovitev ohranjanja delovne temperature izvora svetlobe in senzorja optičnega čitalnika. Vsi poskusi so bili izvedene v skladu z opisanimi parametri poskusa 1 (ohranjali smo izbrano prednastavljeno površino in položaj delcev znotraj površine). Glavni

parameter, ki smo ga v tej seriji poskusov spreminjali, je bil čas med zajemom posameznih slik in število ogrevalnih posnetih slik glede na začetno stanje optičnega čitalnika (ogret na delovno temperaturo, v mirovanju in izklopljen). Podatke smo statistično obdelali z enosmerno ANOVO, rezultate poskusov prikazujeta preglednici 7 in 8. Parametra, ki smo ju pri testih spreminjali, sta bila čas med zajemom posameznih slik in število ogrevalnih slik pred zaporednim merjenjem slik (12 slik oziroma 24 pri poskusu 2). Ničelna hipoteza za podatke v preglednici 7 je bila, da so povprečja premerov delcev posameznih slik enaka. Ničelna hipoteza za podatke v preglednici 8 je bila, da so povprečja median barvnih odtenkov delcev posameznih slik enaka. Ničelno hipotezo smo zavrnili, če je veljalo $F_{\text{eksperiment}} > F_{\text{kritični}}$.



Slika 28: Diagram odvisnosti povprečja median barvnih odtenkov posameznih slik v odvisnosti od vrstnega reda zajema slike. Viden je trend zniževanja vrednosti barvnih odtenkov. Posnetih je bilo 12 slik brez časovnega zamika med zajemom posamezne slike, uporabljen je bil vzorec pelet F 1, povprečno število pelet na posamezno sliko je 1256.

Preglednica 7: Ponovljivost določenega povprečnega premera delcev.

Analizirani parameter – povprečni premer delcev							
Poskus	Čas med zajemom	Stanje čitalnika	Ogrevalne slike	Število slik - n	$F_{\text{eksperiment}}$ $\alpha=0,05; n-1$	$F_{\text{kritični}}$	Povprečje enako
1	0 min	Ogret	0	12	0,05289089	1,78928253	Da
2	3 min	Ogret	0	24	0,05027766	1,52959190	Da
3	4 min	Ogret	0	12	0,02608185	1,78926835	Da
4	4 min 15 s	Ogret	0	12	0,07588789	1,83138307	Da
5	4 min 15 s	Mirovanje	3	12	0,01645741	1,78927227	Da
6	4 min 15 s	Izklopljen	6	12	0,06026910	1,78928123	Da

Preglednica 8: Ponovljivost določenega povprečne mediane barvnega odtenka delcev.

Analizirani parameter – povprečna mediana barvnega odtenka							
Poskus	Čas med zajemom	Stanje čitalnika	Ogrevalne slike	Število slik - n	$F_{\text{eksperiment}}$ $\alpha=0,05; n-1$	$F_{\text{kritični}}$	Povprečje enako
1	0 min	Ogret	0	12	17,660516451	1,78928253	Ne
2	3 min	Ogret	0	24	2,866986841	1,52959190	Ne
3	4 min	Ogret	0	12	4,9575491118	1,7892683487	Ne
4	4 min 15 s	Ogret	0	12	1,1717644063	1,8313830738	Da
5	4 min 15 s	Mirovanje	3	12	0,4563169441	1,7892722724	Da
6	4 min 15 s	Izklopljen	6	12	1,5438829741	1,7892812328	Da

V okviru omenjenih poskusov smo ugotovili, da je ponovljivost povprečij premerov delcev zagotovljena ne glede na časovni profil merjenja, za ponovljivost povprečja mediane barvnega odtenka pa je potrebno čas med posameznimi slikami uravnati na 4 min in 15 s. Ugotovili smo tudi, da za segretje opreme na delovno temperaturo zadostujejo 3 ogrevalne slike brez vmesnega časovnega intervala (trajanje posnetja slike cca 1 min 45 s) v primeru, da je optični čitalec v mirovanju in 6 ogrevalnih slik brez vmesnega časovnega intervala, če je optični čitalec ugasnjen. Na osnovi teh podatkov smo napisali program, ki izvede vse ustrezne ukaze za nastavljlivo število zaporednih slik s 4 min in 15 s časovnim zamikom, dejanski čas med zagoni posameznih skenov slik je 6 min (4 min 15 s čakalni interval in 1 min 45 s trajanje posnetja slike). Program smo začasno poimenovali auto6. Razvili smo tudi začasna programa za ogrevanje opreme, imenovana burn3 (program posname 3 zaporedne ogrevalne slike brez vmesnega časovnega zamika) in burn6 (program posname 6 zaporednih ogrevalnih slik brez vmesnega časovnega zamika). Za potrditev delovanja programov in ustreznosti postopka smo izvedli serijo poskusov, katerih potek in rezultate opisujeta preglednici 9 in 10. Teste smo izvedli na vzorcu F 2, statistično obdelavo pa s pomočjo enosmerne ANOVE. Znova smo primerjali povprečja premera delcev in mediane barvnega odtenka delcev prednastavljene površine 16. Ničelno hipotezo, da so izmerjena povprečja premera delcev in mediane barvnega odtenka delcev enaka smo zavrnili, če je veljalo $F_{\text{eksperiment}} > F_{\text{kritični}}$.

Preglednica 9: Preglednica testov ponovljivosti povprečnega premera delcev z uporabljenimi programi za avtomatizacijo meritev.

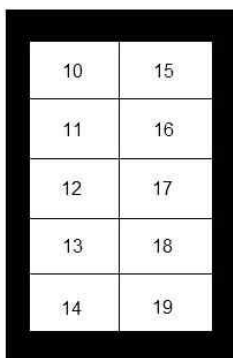
Analizirani parameter – povprečni premer delcev							
<i>Poskus</i>	<i>Program</i>	<i>Stanje čitalnika</i>	<i>Ogrevalne slike</i>	<i>Število slik - n</i>	<i>F_{eksperiment} á=0,05: n-1</i>	<i>F_{kritični}</i>	<i>Povprečje enako</i>
7	burn3+auto6	Ogret	3	15	0,0476915748	1,6923419794	Da
8	auto6	Ogret	0	20	0,0220868083	1,5869556607	Da
9	auto6	Ogret	0	20	0,0272527904	1,586955364	Da
10	burn6+auto6	Izklopljen	6	11	0,0711403021	1,8315568939	Da
11	burn3+auto6	Mirovanje	3	12	0,0386767874	1,7894728559	Da

Preglednica 10: Preglednica testov ponovljivosti povprečne vrednosti mediane barvnega odtenka delcev z uporabo programov za avtomatizacijo meritev.

Analizirani parameter – povprečna mediana barvnega odtenka							
<i>Poskus</i>	<i>Program</i>	<i>Stanje skenerja</i>	<i>Ogrevalne slike</i>	<i>Število slik - n</i>	<i>F_{eksperiment} á=0,05: n-1</i>	<i>F_{kritični}</i>	<i>Povprečje enako</i>
7	burn3+auto6	Mirovanje	3	15	1,2597440862	1,6923419794	Da
8	auto6	Ogret	0	20	1,0222866354	1,5869556607	Da
9	auto6	Ogret	0	20	1,1918963019	1,586955364	Da
10	burn6+auto6	Izklopljen	6	11	1,7316287025	1,8315568939	Da
11	burn3+auto6	Mirovanje	3	12	1,1838611148	1,7894728559	Da

S stališča ponovljivosti povprečij premera delcev in mediane barvnega odtenka za posamezno sliko znotraj zorca smo torej ugotovili, da je pogoj časovni interval med posameznimi zajemi slik, ki mora znašati 4 min in 15 s. Uporabljene programe za avtomatizacijo merjenja smo nato predelali za uporabo pri zajemu slik s celotne površine optičnega čitalnika.

Testi ponovljivosti celotne površine optičnega čitalnika



10	15
11	16
12	17
13	18
14	19

Slika 29: Razporeditev prednastavljenih površin skenerja.

Na osnovi rezultatov testov ponovljivosti posamezne površine smo razvili protokol za meritev celotne površine optičnega čitalnika. Površino smo razdelili na 10 enakovrednih delov (prednastavljene površine 10 do 19), program posname slike v intervalu 6 min od začetka zajema prve slike do začetka zajema druge parcialne slike). Program smo poimenovali "auto7" in je uporabljen pri vseh nadaljnjih meritvah. Glede na ugotovitve predhodnih testov smo razvili tudi programa za ogrevanje "burn2" (posname 2 zaporedni slike prednastavljene površine 10 in 2 zaporedni slike prednastavljene površine 15) ter "burn4" (posname 4 zaporedne slike prednastavljene površine 10 in 4 zaporedne slike prednastavljene površine 15). Pri razvoju ogrevalnih protokolov smo upoštevali, da je potrebno ogreti senzor vzdolž celotne dolžine LED diod optičnega čitalnika, kar smo dosegli z ogrevanjem dveh vzporednih prednastavljenih površin (levi in desni zgornji del površine optičnega čitalnika – površini 10 in 15 na sliki 29).

Za teste ponovljivosti celotne površine optičnega čitalnika smo uporabili vzorec F 3. Posamezno vzorčenje smo izvedli tako, da smo vsaj 10 000 pelet razporedili po celotni površini optičnega čitalnika, nato smo v zatemnjenem prostoru posneli celotno površino z uporabo programa za avtomatizacijo meritev auto7. Opisan postopek smo nato ponovili še dvakrat. Slike smo nato s pomočjo programa FT G7 analizirali in rezultate prenesli v program za delo s preglednicami in jih statistično primerjali s pomočjo F testa varianc in Studentovega t testa za enakost povprečij. Primerjana parametra sta bila povprečna vrednost premera delcev in povprečna mediana barvnega odtenka delcev. Analizirano število pelet je bilo 10000, kar smo upoštevali pri izračunu F in t vrednosti (uporabljena stopnja značilnosti $\alpha=0,05$). Zasnovo poskusa prikazuje preglednica 11, rezultate pa preglednica 12. Ničelna hipoteza F testa je bila, da sta varianci primerjanih parametrov vzorcev enaki, ničelna hipoteza t testa pa, da sta povprečji primerjanih parametrov vzorcev enaka. Ničelno hipotezo F testa (varianci vzorcev

enaki) smo zavrnili, če je veljalo F (eksperiment) $> F$ (kritični). Ničlno hipotezo t testa (povprečja vzorcev enaka) smo zavrnili, če je veljalo t (eksperiment) $> t$ (kritični).

Preglednica 11: Pregled poskusa ponovljivosti celotne površine skenerja. Opomba se navezuje na stanje skenerja pred meritvijo

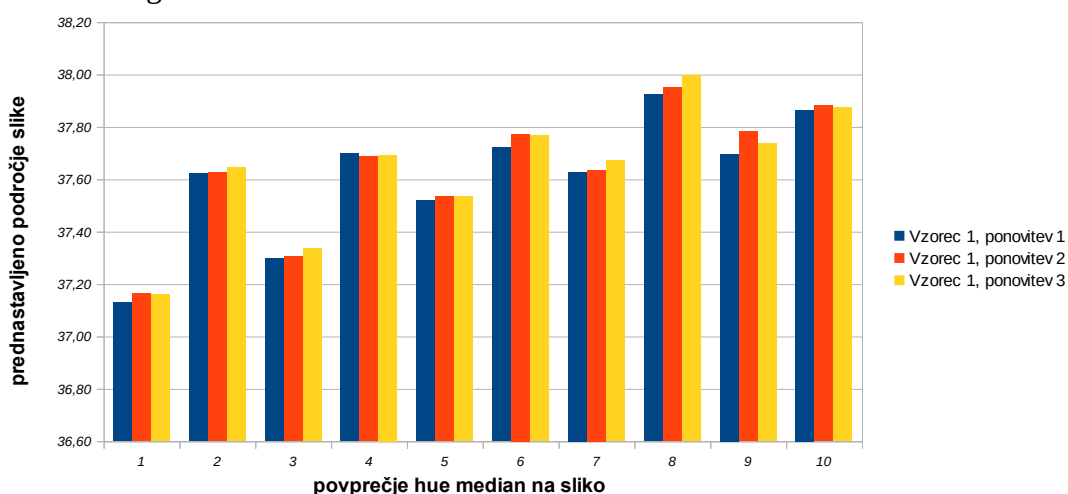
Vzorčenje 1 (uporabljen vzorec pelet F 3)						
Ponovitev	Program	Stanje skenerja	Število pelet	Povprečni premer	Povprečni barvni odtenek	Opombe
1	Burn2+auto7	Mirovanje	10000	925,816	37,593	Daljše mirovanje
2	Burn2+auto7	Mirovanje	10000	925,845	37,621	Kratko mirovanje
3	Burn2+auto7	Mirovanje	10000	925,950	37,630	Kratko mirovanje
RSD [%]	-	-	-	0,0076	0,0513	-
Vzorčenje 2 (uporabljen vzorec pelet F 3)						
Ponovitev	Program	Stanje skenerja	Število pelet	Povprečni premer	Povprečni barvni odtenek	Opombe
1	Burn2+auto7	Mirovanje	10000	932,031	37,579	Kratko mirovanje
2	Burn4+auto7	Izklop	10000	932,037	37,696	12 h izklop
3	Burn2+auto7	Mirovanje	10000	932,386	37,689	Kratko mirovanje
RSD [%]	-	-	-	0,0218	0,1743	-
Vzorčenje 3 (uporabljen vzorec pelet F 3)						
Ponovitev	Program	Stanje skenerja	Število pelet	Povprečni premer	Povprečni barvni odtenek	Opombe
1	Burn2+auto7	Mirovanje	10000	928,037	37,665	Kratko mirovanje
2	Burn2+auto7	Mirovanje	10000	928,130	37,681	Kratko mirovanje
3	Burn2+auto7	Mirovanje	10000	928,229	37,680	Kratko mirovanje
RSD [%]	-	-	-	0,0103	0,0238	-

Preglednica 12: Rezultati t in F testov, primerjave povprečij premera delcev in povprečij mediane barvnega odtenka.

Vzorčenje 1 - analiziran parameter: Povprečje premera delcev						
Primerjava ponovitev	$F_{\text{eksperiment}}$	$F_{\text{kritični}}$ $\alpha=0,05;9999;9999$	Varianci enaki	$t_{\text{eksperiment}}$	$t_{\text{kritični}}$ $\alpha=0,05;9999$	Povprečji enaki
1 in 2	1,0007	1,0334	Da	0,03972	1,9623	Da
1 in 3	1,0050	1,0334	Da	0,18407	1,9623	Da
2 in 3	1,0058	1,0334	Da	0,14426	1,9623	Da
Vzorčenje 1 - analiziran parameter: Povprečje mediane barvnega odtenka						
Primerjava ponovitev	$F_{\text{eksperiment}}$	$F_{\text{kritični}}$ $\alpha=0,05;9999;9999$	Varianci enaki	$t_{\text{eksperiment}}$	$t_{\text{kritični}}$ $\alpha=0,05;9999$	Povprečji enaki
1 in 2	1,0103	1,0334	Da	2,84646	1,9623	Ne
1 in 3	1,0045	1,0334	Da	3,78362	1,9623	Ne
2 in 3	1,0058	1,0334	Da	0,94369	1,9623	Da
Vzorčenje 2 - analiziran parameter: Povprečje premera delcev						
Primerjava ponovitev	$F_{\text{eksperiment}}$	$F_{\text{kritični}}$ $\alpha=0,05;9999;9999$	Varianci enaki	$t_{\text{eksperiment}}$	$t_{\text{kritični}}$ $\alpha=0,05;9999$	Povprečji enaki
1 in 2	1,0036	1,0334	Da	0,00835	1,9623	Da
1 in 3	1,0009	1,0334	Da	0,47760	1,9623	Da
2 in 3	1,0045	1,0334	Da	0,46968	1,9623	Da
Vzorčenje 2 - analiziran parameter: Povprečje mediane barvnega odtenka						
Primerjava ponovitev	$F_{\text{eksperiment}}$	$F_{\text{kritični}}$ $\alpha=0,05;9999;9999$	Varianci enaki	$t_{\text{eksperiment}}$	$t_{\text{kritični}}$ $\alpha=0,05;9999$	Povprečji enaki
1 in 2	1,0080	1,0334	Da	13,40826	1,9623	Ne
1 in 3	1,0011	1,0334	Da	12,59526	1,9623	Ne
2 in 3	1,0069	1,0334	Da	0,83452	1,9623	Da

Vzorčenje 3 - analiziran parameter: Povprečje premera delcev						
<i>Primerjava ponovitev</i>	$F_{\text{eksperiment}}$	$F_{\text{kritični}}$ $\alpha=0,05;9999;9999$	<i>Varianci enaki</i>	$t_{\text{eksperiment}}$	$t_{\text{kritični}}$ $\alpha=0,05;9999$	<i>Povprečji enaki</i>
1 in 2	1,0083	1,0334	Da	0,12700	1,9623	Da
1 in 3	1,0017	1,0334	Da	0,26211	1,9623	Da
2 in 3	1,0066	1,0334	Da	0,13560	1,9623	Da
Vzorčenje 3 - analiziran parameter: Povprečje mediane barvnega odtenka						
<i>Primerjava ponovitev</i>	$F_{\text{eksperiment}}$	$F_{\text{kritični}}$ $\alpha=0,05;9999;9999$	<i>Varianci enaki</i>	$t_{\text{eksperiment}}$	$t_{\text{kritični}}$ $\alpha=0,05;9999$	<i>Povprečji enaki</i>
1 in 2	1,0059	1,0334	Da	1,71486	1,9623	Da
1 in 3	1,0065	1,0334	Da	1,66172	1,9623	Da
2 in 3	1,0125	1,0334	Da	0,04790	1,9623	Da

Vrednosti RSD za povprečni premer pelet in povprečni barvni odtenek znotraj posameznega vzorčenja so zelo nizke, najnižji RSD znaša 0,0076 %, najvišji RSD pa 0,1743 % (preglednica 11). Pri vseh treh vzorčenjih so vse tri ponovitve kazale enak premer pelet. Pri analizi barvnega odtenka pa smo ugotovili, da se je pri vzorčenju 1 statistično razlikovala vrednost barvnega odtenka ko smo primerjali prvo ponovitev z ostalima dvema. Ponovitev 1 le malenkostno izpade iz ranga ponovljivosti, kar je verjetno posledica manjšega premika pelet na eni izmed slik. To potrjuje tudi slika 30, iz katere je razvidno, da se povprečja barvnega odtenka delcev v večji meri razlikujejo le pri prednastavljenih površinah 8 in 9. Tudi, če je nastala razlika posledica šuma skenerja, se je potrebno zavedati, da razlika med povprečji barvnega odtenka delcev pri vzorčenju 1 znaša približno 0,6 %, kar v praksi pomeni napako v določeni debelini obloge pelet približno 0,1 μm , kar v praksi, kjer so debeline obloge pelet na primer 15 μm ne igra bistvene vloge.

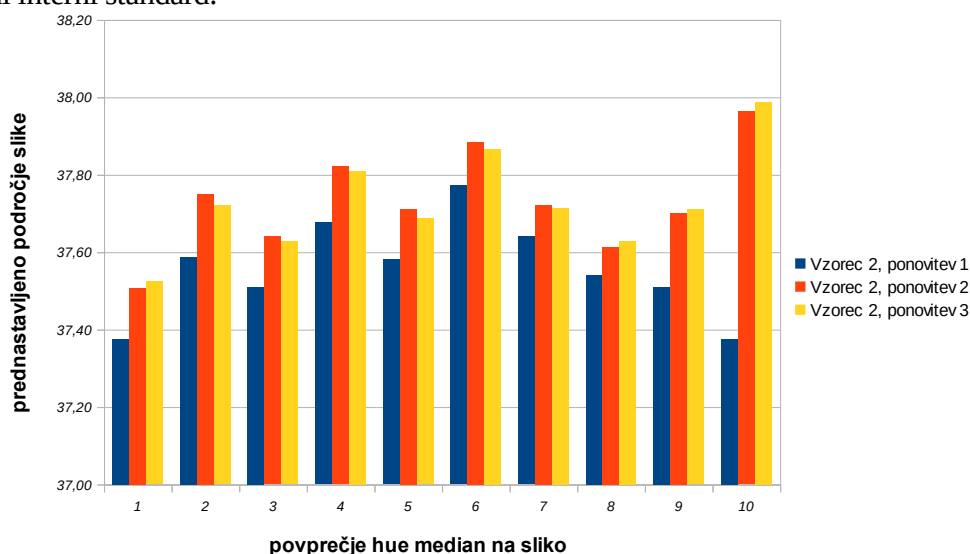


Slika 30: Primerjava povprečij barvnega odtenka delcev glede na določeno parcialno področje skenerja za vzorčenje 1 pri testih ponovljivosti celotne površine skenerja.

Potek vzorčenja 2 smo pripravili z namenom, da bi ugotovili meddnevno ponovljivost metode. Ugotovili smo ponovljivost določenega povprečnega premera delcev in tudi povprečne

vrednosti barvnega odtenka delcev za ponovitvi 2 in 3, ki sta bili opravljeni tekom istega dne, ponovitev 1 (opravljena prejšnji dan) pa statistično ni enakovredna ostalima meritvama. Opazili smo torej problem meddnevne ponovljivosti metode, kar potrjuje tudi slika 31, iz katere je očitno razvidna razlika povprečij prednastavljenih površin skenerja. O razlogu za razlike je dejansko težko sklepati, lahko so posledica premika delcev, kar je zelo verjetno ob 12 h čakalni dobi med zajemom slik ponovitve 1 in 2 (vzorčenje 2), saj bi se delci zaradi naboja statične elektrike lahko premaknili. Možen vzrok je lahko tudi optičnemu čitalcu lastno lezenje signala, ki pa smo ga z uporabo razvitih protokolov tekom tega poglavja dejansko že zmanjšali (stabilizacija temperature izvora svetlobe skenerja), možno pa je, da smo tu priča drugačnemu lezenju signala optičnega čitalca, ki ga do sedaj nismo opazili ali predvideli.

V sklopu testov ponovljivosti smo torej ugotovili, da ponovljivost določenega povprečja premera delcev ni problematična, zmanjšali smo lezenje signala optičnega čitalca zaradi ogrevanja izvora svetlobe s pomočjo razvitih merilnih protokolov, odkrili smo vpliv šuma optičnega čitalca na meritve barvnih odtenkov, ki pa je še v sprejemljivih mejah. Šum je možno zmanjšati s povprečenjem slik ali z uporabo boljšega senzorja. Problem meddnevne neponovljivosti smo pri vseh nadaljnjih meritvah zmanjšali s spremembo v protokolu ogrevanja skenerja po daljšem izklopu (namesto burn4 protokola smo izvajali burn4 in auto7 protokol, torej smo posneli še dodatnih 10 skenov za stabilizacijo lezenja signala optičnega čitalca). Praktično to pomeni, da po daljšem izklopu skenerja zaženemo ogrevalni protokol burn4 in nato zavržemo prvo meritev vzorca (auto7 protokol). V ta namen bi lahko uporabili tudi interni standard.



Slika 31: Diagram prikazuje primerjavo povprečij barvnega odtenka delcev glede na določeno prednastavljeno področje skenerja za vzorčenje 2 pri testih ponovljivosti celotne površine skenerja. Razvidna je očitna razlika v povprečjih barvnega odtenka ponovitve 1 napram ponovitvam 2 in 3.

4.2 Umeritvena krivulja za določanje debeline filmske obloge

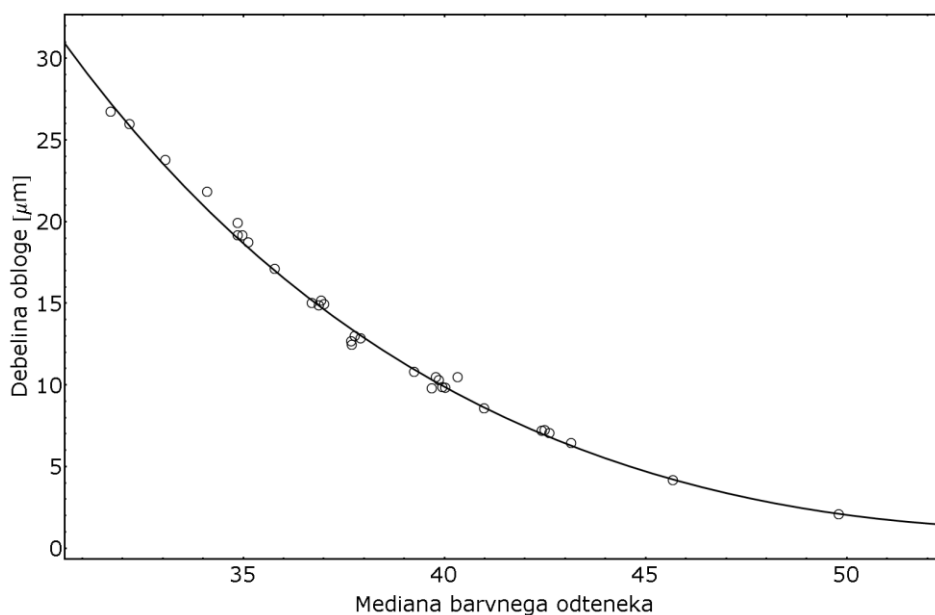
Za določanje debeline filmske obloge delcev s pomočjo slik delcev potrubujemo umeritveno krivuljo, ki nam poda odvisnost debeline filmske obloge delcev od mediane barvnega odtenka delcev. V ta namen smo analizirali vzorčno skupino A in C (gre za vzorce, pripravljene s klasično Wursterjevo komoro za oblaganje). Vsak vzorec smo skenirali v skladu s protokolom auto7 in mu določili debelino filmske obloge z dvema neodvisnima metodama (iz izkoristka procesa ter s pomočjo spektrofotometričnega določanja koncentracije barvila v oblogi). Iz vsakega vzorca smo skenerali vsaj 10000 pelet in podali mediano barvnega odtenka. Vsi rezultati so zbrani v preglednici 13, na podlagi katere smo ustvarili umeritveno krivuljo. Kot dejansko debelino obloge smo uporabili povprečje debelin, izračunanih z UV – VIS metodo in z metodo izkoristka procesa. Tako smo ustvarili krivuljo odvisnosti debeline filmske obloge pelet od povprečja median vrednosti barvnega odtenka delcev iz velikega števila vzorcev, pri čemer se moramo zavedati, da je vsak analiziran vzorec podal rezultate barvnega odtenka kot povprečje median 10000 pelet (za vsako peleto pa je barvni odtenek podan kot mediana barvnega odtenka po celotni površini delca). Omenjeno krivuljo prikazuje slika 32.

Preglednica 13: Preglednica rezultatov umeritvene krivulje za določanje debeline obloge pelet.

Vzorec	Barvni odtenek	Debelina obloge: izkoristek [ēm]	Debelina obloge: UV – VIS [ēm]	Debelina obloge: povprečje [ēm]
A 0 min	174,2930	0,00	0,00	0,00
A 15 min	49,8120	1,97	2,16	2,07
A 30 min	45,6783	4,27	4,03	4,15
A 45 min	43,1507	6,47	6,36	6,42
A 60 min	40,9898	8,66	8,46	8,56
A 75 min	39,2592	10,80	10,80	10,80
A 90 min	37,9218	12,98	12,65	12,82
A 105 min	36,9376	15,12	15,20	15,16
A 120 min	35,7816	17,23	16,96	17,10
A 135 min	34,8664	19,31	20,50	19,91
A 150 min	34,1093	21,38	22,25	21,81
A 165 min	33,0725	23,44	24,08	23,76
A 180 min	32,1842	25,47	26,46	25,96
C M4	39,8655	10,07	10,46	10,27
C M5	40,3397	10,89	10,02	10,46
C M6	39,7903	10,71	10,18	10,45
C M7	42,5019	7,23	7,23	7,23
C M8	42,4180	7,05	7,29	7,17
C M9	42,6164	6,99	7,08	7,04
C S2	31,7041	26,71	26,71	26,71
C S4	37,0150	15,00	14,85	14,93

C S5	36,7126	15,02	14,97	15,00
C S6	36,8876	15,13	14,55	14,84
C S7	40,0260	9,80	9,79	9,80
C S8	39,9488	9,79	9,92	9,86
C S9	39,6908	9,68	9,85	9,77
C V4	35,1300	18,91	18,48	18,70
C V5	34,8617	19,67	18,65	19,16
C V6	34,9771	19,67	18,58	19,13
C V7	37,7025	12,31	12,58	12,45
C V8	37,6845	12,61	12,66	12,64
C V9	37,7748	13,03	12,92	12,98

Za izračun enačbe krivulje smo uporabili program, ki izvaja podatkovno rudarjenje s pomočjo genetskega programiranja (Eureqa formulize). Program preizkuša veliko število enačb in tako s postopnimi spremembami izboljšuje enačbo, da se le ta bolje prilega izbranim vrednostim. Program je v našem primeru preverjal preko 1 milijon različnih enačb v sekundi, celotno število preverjenih enačb tekom iskanja umeritvene krivulje pa je znašalo približno 10^{12} . Pridobljena enačba (enačba 31) umeritvene krivulje ima koeficient determinacije (R^2) 0,994, srednja kvadratna napaka znaša 0,182 in srednja absolutna napaka 0,321.



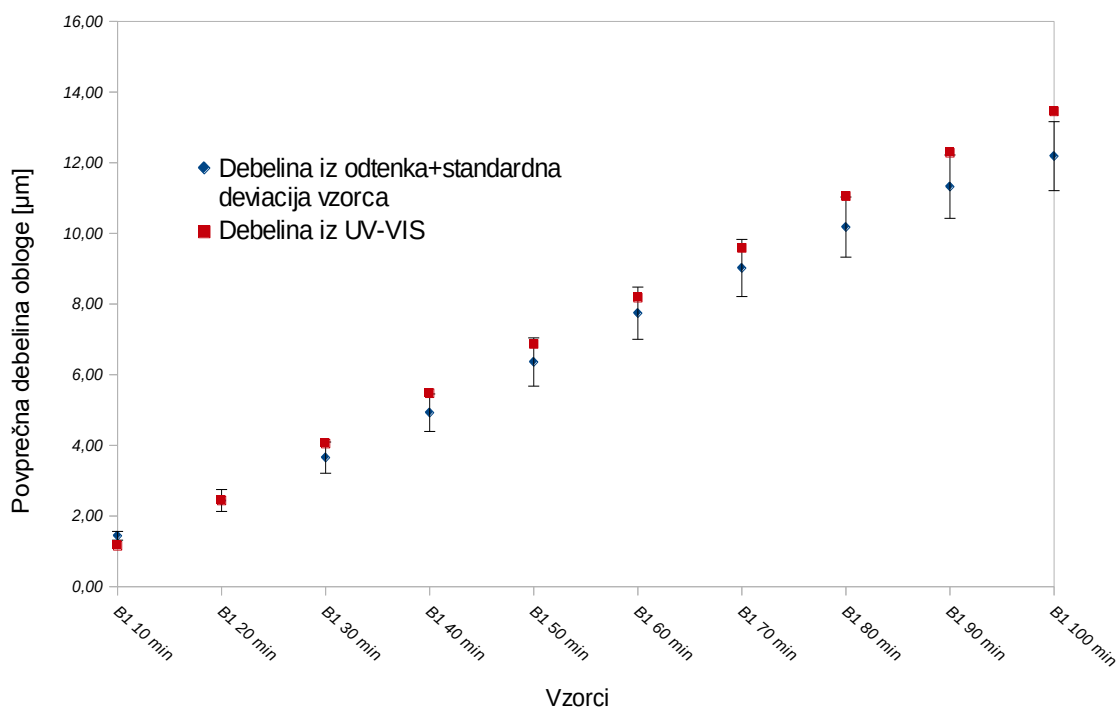
Slika 32: Graf odvisnosti debeline filmske obloge od barvnega odtenka vzorcev. Posamezne točke predstavljajo uporabljene vzorce, krivulja je določana na osnovi velikega števila preizkušenih enačb. Na abscisni osi je povprečje median barvnih odtenkov delcev za posamezen vzorec, na ordinatni osi pa povprečna debelina filmske obloge delcev posameznega vzorca.

$$y = 1,484x + \frac{4537}{x} - 162,9 \quad [31]$$

kjer je y debelina filmske obloge delca in x mediana barvnega odtenka delca.

Program izračuna večje število končnih enačb z različno točnostjo. Uporabljena enačba umeritvene krivulje (enačba 31) dejansko ni enačba z najvišjim faktorjem determinacije, vendar je zadosti natančna ob dani kompleksnosti. Izbira enačb z višjim R^2 ni smoterna zaradi realnega sipanja podatkov, poleg tega pa so te enačbe bolj kompleksne (imajo več členov). Praktičen pomen enačbe 31 je, da lahko za vsak delec s pomočjo slike sedaj določimo njegovo debelino filmske obloge.

Točnost umeritvene krivulje smo preverili na vzorčni skupini B1, katere vzorce smo analizirali v skladu s protokolom auto7 in med rezultate dodali tudi izračun debeline filmske obloge delcev na podlagi umeritvene krivulje oziroma enačbe 31. Izračunana povprečna vrednost debeline obloge je dejansko povprečje debeline obloge vseh delcev (10 000 na vzorec). Za vzorčno skupino B1 imamo tudi podatek o debelini obloge, izračunan s pomočjo spektrofotometrične meritve koncentracije barvila v raztopljeni oblogi. Dobljene rezultate smo primerjali v okviru diagrama na sliki 33. Iz diagrama je razvidno, da metoda za določanje debeline filmske obloge pelet na osnovi barvnega odtenka daje rezultate, ki so primerljivi z dejansko debelino filmske obloge. Na diagramu smo v primeru vrednotenja z optičnim čitalcem prikazali tudi standardno deviacijo debeline obloge za posamezne vzorce.



Slika 33: Diagram vsebuje primerjavo debeline filmske obloge, izračunane preko spektrofotometrične meritve koncentracije barvila v raztopljeni oblogi s pomočjo enačbe 22 ter zajema slik vseh vzorcev skupine B1.

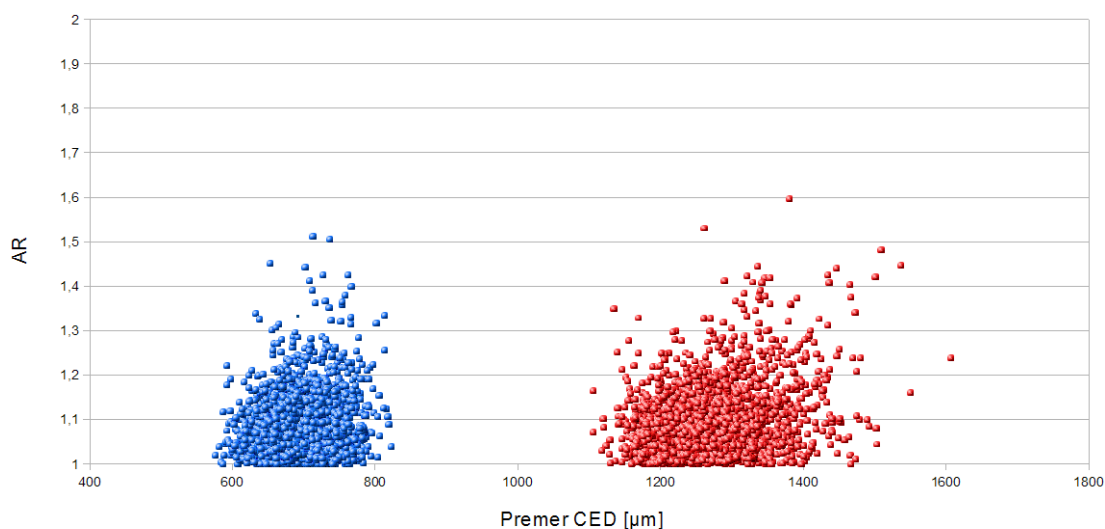
4.3 Velikost in oblika pelet

Neobložena peletna jedra

Analiza neobloženih peletnih jeder (celet) nam omogoča vpogled v stanje jeder pred začetkom procesa oblaganja. V ta namen smo analizirali dve frakciji celet (600 – 710 μm in 1120 – 1250 μm) – vzorca E1 in E2. Analizo smo izvedli s protokolom auto7, rezultate računalniške analize slik vzorcev predstavlja preglednica 14. Ugotovili smo, da je povprečni CED premer delcev posameznih frakcij nekoliko večji od meje, ki jo postavlja večje sito (zgornja meja frakcije). Če predpostavimo, da ima delec obliko elipsoida, lahko ta preide sito v orientaciji manjše polosi. Bližje nazivni vrednosti zgornjega sita bi torej morala biti vrednost Ferretovega premera, pravokotnega na maksimalni Ferretov premer, kar potrdijo rezultati meritev (preglednica 14). Glede na podatke o okroglosti in projecirani sferičnosti delcev smo ugotovili, da je večina delcev skoraj okrogla (vrednosti blizu 1), vendar so pri obeh vzorcih tudi delci, ki od okroglosti (minimalne vrednosti okroglosti, projecirane sferičnosti) odstopajo precej. Parameter AR ("aspect ratio" – razmerje Ferretovih premerov) nam opiše še dodatno značilnost pelet, njihovo podolgovato obliko. Večja kot je vrednost AR, večja je razlika med maksimalnim Ferretovim premerom in Ferretovim premerom, pravokotnim na maksimalni Ferretov premer, torej so delci bolj podolgovati, kar ima za posledico večje odstopanje CED premera delca ("circle equivalent diameter" – premer kroga z enako površino kot slika delca) od nazivne velikosti zgornjega sita. To lahko vidimo tudi na sliki 34.

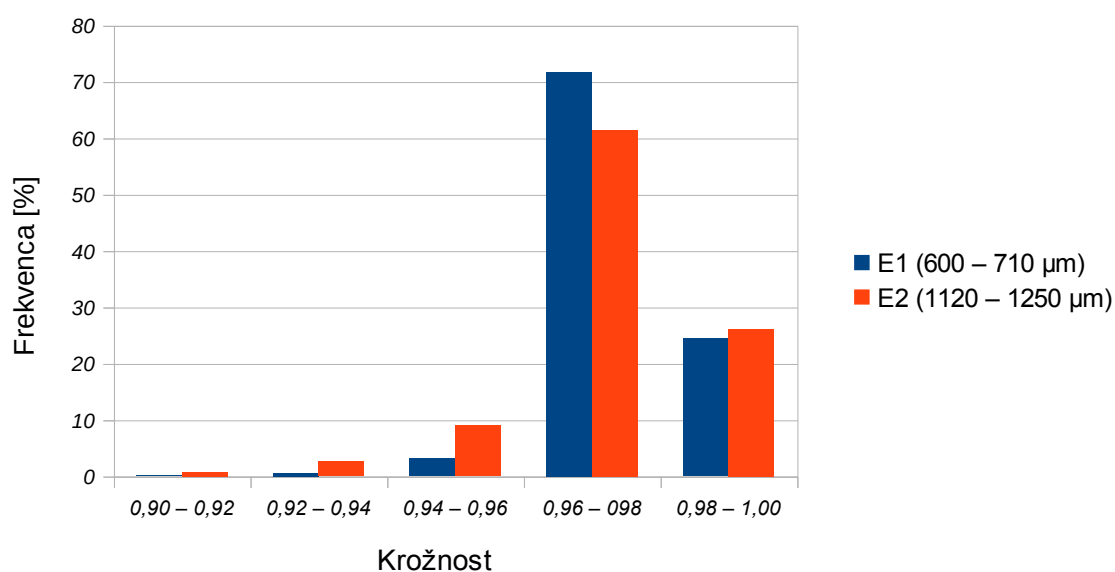
Preglednica 14: Velikost in oblika neobloženih pelet. AR: razmerje maksimalnega Ferretovega premera in Ferretovega premera, ki je pravokoten na maksimalnega.

Parameter	Vzorec E1 (600 – 710 μm)				Vzorec E2 (1120 – 1250 μm)			
	$\bar{x}$	Min	Max	RSD [%]	$\bar{x}$	Min	Max	RSD [%]
Premier ^{CED} [μm]	696,07	576,32	822,96	5,57	1267,91	1106,04	1607,03	4,90
Krožnost	0,98	0,91	0,99	0,78	0,97	0,90	0,99	1,29
Projecirana sferičnost	0,95	0,66	1,07	5,48	0,94	0,65	1,07	6,43
Ferretov premer _{Max} [μm]	714,65	571,5	923,7	6,62	1308,07	1112,04	1852,08	6,82
Ferretov premer ₉₀ [μm]	667,19	529,17	804,97	5,92	1209,09	992,59	1460,50	5,09
AR	1,07	1	1,51	5,64	1,08	1,00	1,60	6,64



Slika 34: Prikaz AR v odvisnosti od CED premera za uporabljeni frakciji celet.

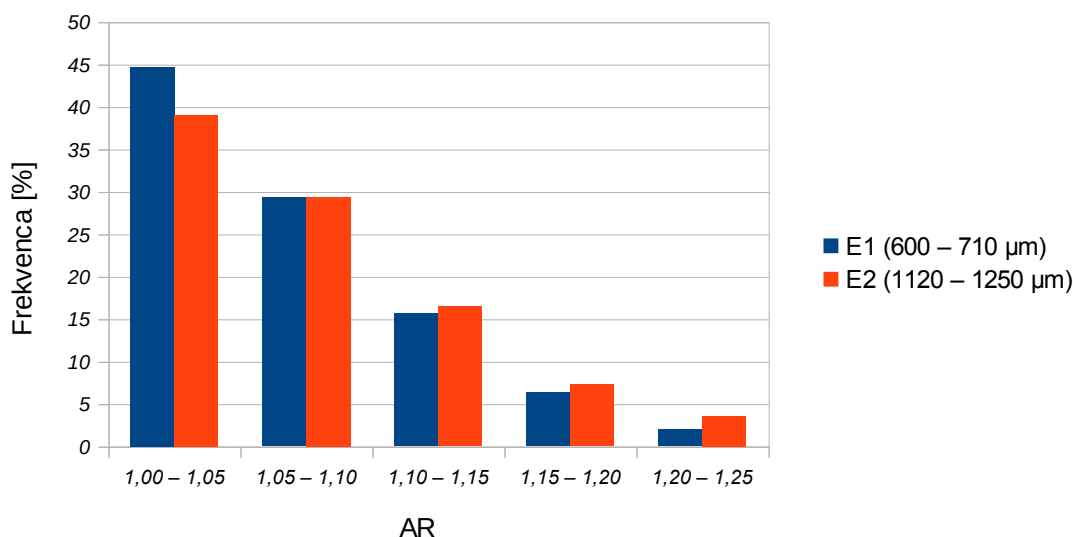
Podrobnejši vpogled v krožnost analiziranih vzorcev pokaže, da imata oba vzorca pelet največ delcev s krožnostjo v rangi 0,96 – 0,98, sledijo pa delci v rangi krožnosti 0,98 – 1,00. Vzorca imata podobni povprečni vrednosti krožnosti, kar je razvidno iz preglednice 14. Primerjavo vzorcev E1 in E2 glede na razrede krožnosti prikazuje slika 35.



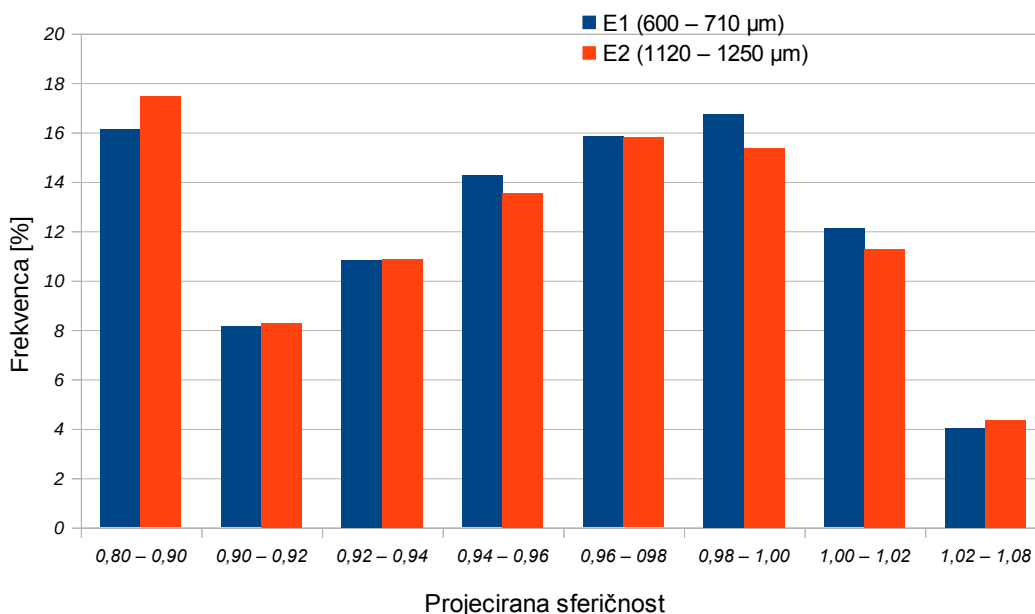
Slika 35: Porazdelitev krožnosti delcev vzorcev celet E1 in E2.

Iz diagrama na sliki 35 je razvidno, da imata oba vzorca podobno distribucijo krožnosti. Razlika je le v tem, da imajo manjše celete malenkost večjo frekvenco v rangi 0,96 – 0,98 krožnosti na račun ostalih razredov v primerjavi z večjimi celetami. Podobna analiza vzorcev s stališča projicirane sferičnosti in AR pokaže, da sta si vzorca podobna ne le s stališča

povprečja, ampak tudi v okviru ožjih zastavljenih mej, kar je razvidno iz frekvenčnih diagramov na slikah 36 in 37. Glede na dejstvo, da smo vzorca E1 in E2 pripravili s sejanjem celet in glede na rezultate, razvidne iz slik 35, 36 ter 37, lahko trdimo, da velikost frakcije celet praktično ni vplivala na okroglost in razmerje Ferretovih premerov.



Slika 36: Porazdelitev razmerij Ferretovih premerov (AR) za delce analiziranih vzorcev E1 in E2.



Slika 37: Porazdelitev projecirane sferičnosti za delce analiziranih vzorcev E1 in E2.

Pelete, enakovredne vzorcu E1, so bile uporabljene za pripravo vzorcev obloženih pelet C M4 in C M5, pelete, enakovredne vzorcu E2, pa za pripravo vzorcev C V6 in C V5, ki smo jih analizirali s pomočjo računalniške analize slik pelet v skladu s protokolom auto7.

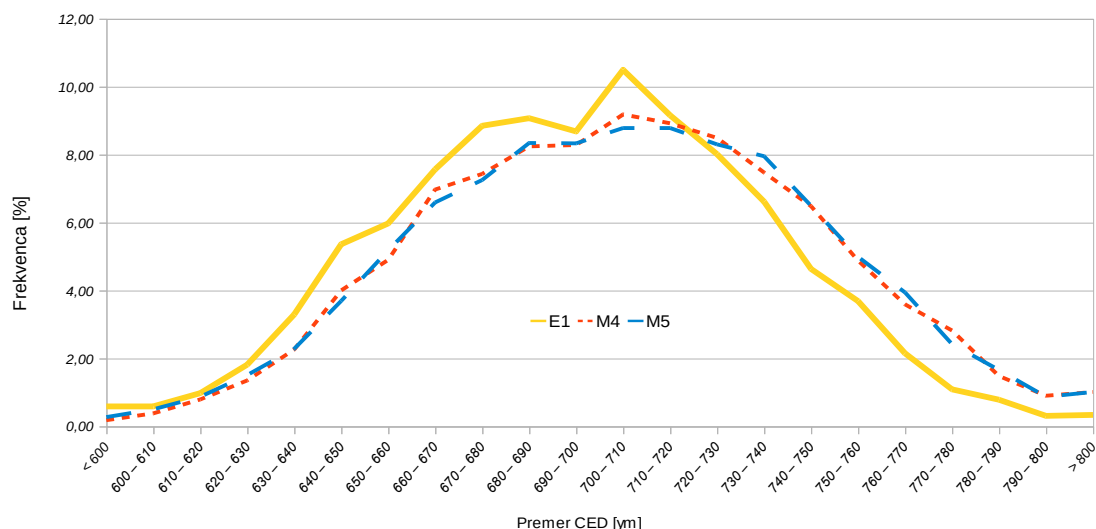
Filmsko obložene pelete

Preglednica 15: Velikost in oblika pelet iz velikostnih frakcij 600 – 710 μm in 1120 – 1250 μm pred oblaganjem in po njem.

Parameter		Vzorci 600 – 710 μm			Vzorci 1120 – 1250 μm		
		E1	C M4	C M5	E2	C V6	C V5
<i>Premier_{CED}</i>	$\bar{x}$ [μm]	696,07	705,78	705,69	1267,91	1299,12	1299,09
	RSD [%]	5,57	5,83	5,89	4,90	4,68	4,96
<i>Krožnost</i>	$\bar{x}$	0,98	0,98	0,97	0,97	0,97	0,97
	RSD [%]	0,78	0,72	0,84	1,29	1,15	1,16
<i>Projecirana sferičnost</i>	$\bar{x}$	0,95	0,95	0,95	0,94	0,95	0,94
	RSD [%]	5,48	5,32	5,28	6,43	5,89	6,09
<i>Ferretov premer_{MAX}</i>	$\bar{x}$ [μm]	714,65	724,78	724,67	1308,07	1337,05	1338,91
	RSD [%]	6,62	6,77	6,82	6,82	6,31	6,65
<i>AR</i>	$\bar{x}$	1,07	1,07	1,07	1,08	1,08	1,08
	RSD [%]	5,64	5,32	5,32	6,64	5,95	6,13
<i>Debelina obloge</i>	$\bar{x}$ [μm]	0,00	10,12	9,47	0,00	18,77	19,02
	RSD [%]	0,00	11,27	9,53	0,00	8,06	7,48

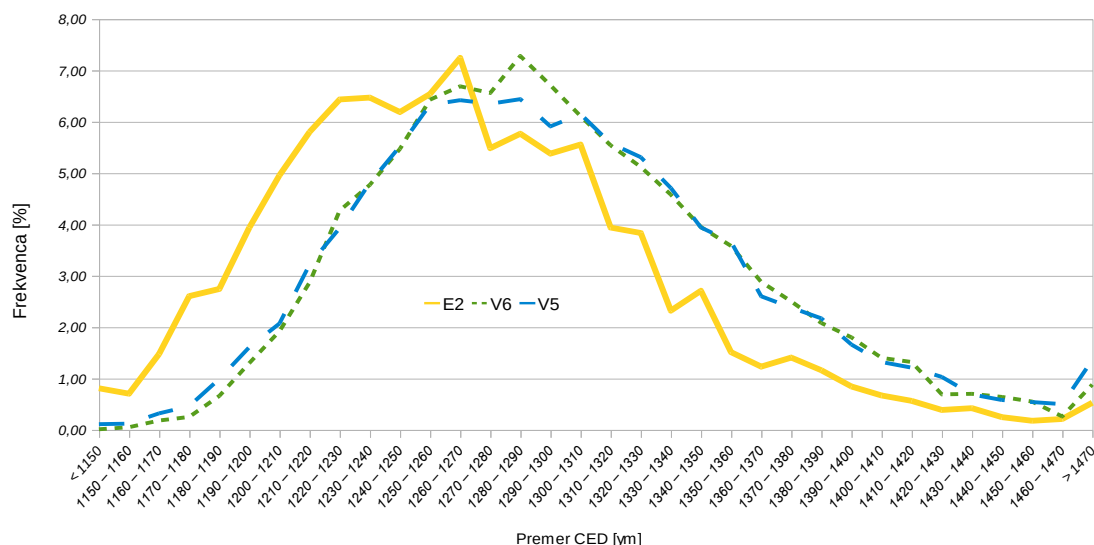
Iz rezultatov smo opazili, da se krožnost, projecirana sferičnost in AR z oblaganjem praktično ne spremenijo. Pri vseh oblaganjih se pojavi prirastek CED premera v primerjavi z neobloženimi peletami. Prav tako je razviden tudi prirastek maksimalnega Ferretovega premera. Prirastka CED premera in maksimalnega Ferretovega premera znotraj posameznega vzorca sta med seboj primerljiva. Za analizo obloženih pelet smo izbrali po dva vzorca znotraj opazovane velikostne frakcije, ki sta se v pripravi razlikovala le v velikosti reže med razmejivnim valjem (RV) in porazdelitveno ploščo (PP). Glede na določeno debelino obloge delcev opazimo, da razmik med RV in PP praktično ne vpliva na debelino nastale obloge delcev.

Če primerjamo porazdelitev velikosti vzorcev E1, M4 in M5, ki spadajo v skupno velikostno frakcijo 600 – 710 μm , lahko ugotovimo, da filmsko oblaganje bistveno ne spremeni distribucije velikosti delcev (slika 38). Porazdelitveni krivulji obloženih vzorcev (M4 in M5) se praktično prekrivata in sta v primerjavi s porazdelitvijo neobloženih pelet premaknjeni nekoliko v desno. Premik v desno je odraz porasti velikosti delcev zaradi oblaganja. Za pripravo vzorcev M4 in M5 so bile porabljene enake količine disperzije za oblaganje in začetne količine celet, procesne spremenljivke so bile enake, razlika je bila le v razmiku med RV in PP, ki je za vzorec M4 znašal 10 mm, za vzorec M5 pa 15 mm.



Slika 38: Porazdelitev velikosti obloženih (vzorca M4 in M5) ter neobloženih (vzorec E1) pelet frakcije 600 – 710 μm.

Če primerjamo porazdelitev velikosti vzorcev E2, V5 in V6, ki spadajo v skupno velikostno frakcijo 1120 – 1250 μm, lahko ugotovimo, da oblaganje bistveno ne spremeni distribucije delcev. Porazdelitveni krivulji obloženih delcev (V5 in V6) se praktično prekrivata in sta v primerjavi s frekvenčno distribucijo neobloženih pelet (E2) premaknjeni v desno. Premik je bolj izrazit kot pri frakciji 600 – 710 μm, kar je posledica dejstva, da je pri večjih delcih manjša specifična površina za oblaganje in posledično večja debelina nastale obloge (količina nanese distribucije za oblaganje je pri obeh velikostnih frakcijah enaka). Omenjene značilnosti opisuje diagram na sliki 39. Za pripravo vzorcev V5 in V6 so bile porabljene enake količine disperzije za oblaganje in začetne količine celet, procesne spremenljivke so bile enake, razlika je bila le v razmiku med RV in PP, ki je za vzorec V5 znašal 15 mm, za vzorec V6 pa 20 mm.



Slika 39: Porazdelitev velikosti obloženih (vzorca V6 in V5) ter neobloženih (vzorec E2) pelet frakcije 1120 – 1250 μm.

4.4 Primerjava vzorcev glede na uporabljeno komoro za oblaganje – ozke frakcije pelet

Za naslednji poskus smo izbrali 3 vzorce, obložene s klasično Wursterjevo komoro, 3 vzorce, obložene z Wursterjevo komoro, opremljeno z generatorjem vrtinčenja (Swirl Wurster), in 3 vzorce, oblagane s Tornado komoro za oblaganje. Za vse uporabljene vzorce je značilno, da je bila obložena ozka frakcija celet (širina distribucije cca 100 μm). Vzorci, pripravljeni s klasično Wursterjevo komoro za oblaganje, so del vzorčne skupine C in imajo vsi enake parametre oblaganja (polnitev 1000g, dimenzija odprtine med RV in PP 10 mm, enaka količina disperzije za oblaganje, ostali parametri v skladu s podatki v preglednici 4), razlika je bila le v velikosti pelet (preglednica 17). Vzorci, obloženi s Swirl Wurster komoro, so del vzorčne skupine B1, ki je sestavljena iz vzorcev enega oblaganja, odvzetih tekom oblaganja v 10 min intervalih. Uporabili smo po en vzorec z začetka, s sredine in s konca oblaganja. Vzorci, oblagani s Tornado komoro, so del vzorčne skupine F. Priprava izbranih vzorcev se je razlikovala le v izbiri pogonskega tlaka in ravni odprtosti zaslonke (tip uporabljene šobe je enak). Vse izbrane vzorce smo analizirali v skladu s protokolom auto7 in dobljene rezultate predstavili v okviru preglednice 17. Parameter Naklon je prirejena vrednost naklona premice pridobljene z linearno regresijo podatkov znotraj diagrama odvisnosti mediane barvnega odtenka posamezne pelete od premera pelete. Vrednost dejanskega naklona je pomnožena s faktorjem (- 10000), kar nam poda vrednosti za Naklon v preglednici.

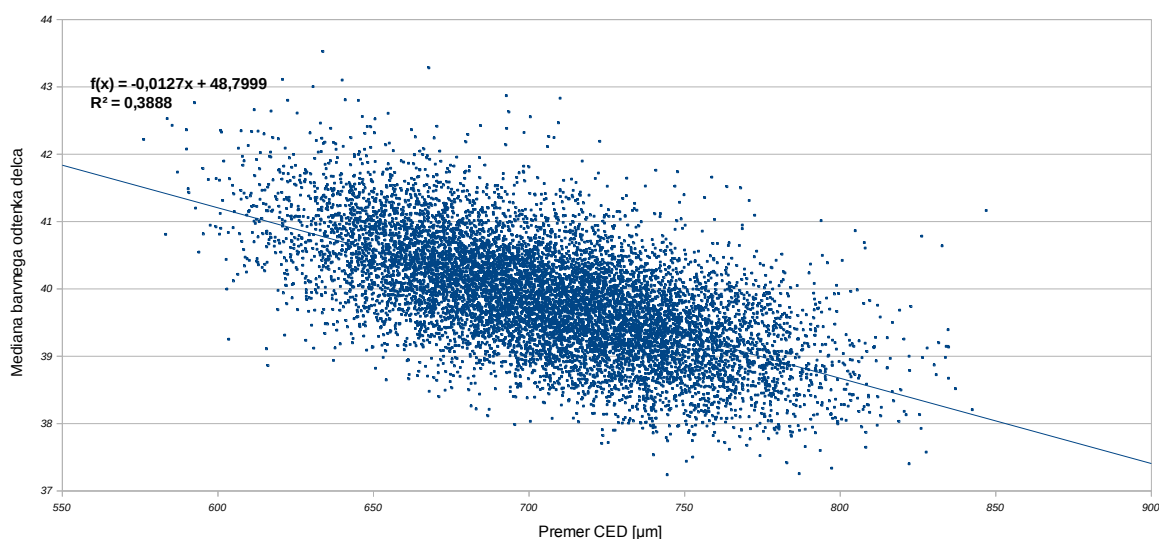
Preglednica 16: Rezultati meritev vzorcev glede na uporabljeno komoro za oblaganje. RSD debeline: relativna standardna deviacija debeline obloge pelet posameznega vzorca.

<i>Vzorec</i>	<i>Komora</i>	<i>Frakcija</i>	<i>Premier pelet [ġm]</i>	<i>Debelina obloge [ġm]</i>	<i>RSD debeline</i>	<i>Naklon</i>
<i>C M4</i>	Wurster	600-710 μm	705,78	10,12	11,27	127
<i>C S4</i>	Wurster	900-1000 μm	1012,41	14,65	8,92	61
<i>C V4</i>	Wurster	1120-1250 μm	1309,22	18,44	8,59	46
<i>B1 20 min</i>	Swirl Wurster	800-910 μm	847,19	2,44	12,70	12
<i>B1 50 min</i>	Swirl Wurster	800-910 μm	856,31	6,36	10,75	19
<i>B1 100 min</i>	Swirl Wurster	800-910 μm	869,45	12,19	8,01	13
<i>F 5</i>	Tornado	900-1000 μm	939,76	14,32	7,85	24
<i>F 6</i>	Tornado	900-1000 μm	936,74	13,66	7,34	23
<i>F 7</i>	Tornado	900-1000 μm	939,81	13,97	8,12	30

Glede na pridobljene rezultate tekom študije bi lahko trdili, da imajo določeni vzorci, pripravljeni z različnimi komorami, primerljive distribucije debeline filmske obloge pelet (na primer F 5, F 6, F 7, B1 100 min, C V4). Dejansko je rezultate RSD debeline obloge pelet potrebno postaviti v pravilen kontekst, kajti znano je, da je RSD debeline obloge pelet odvisen

od premera oblaganih pelet. Glavni razlog je v tem, da je pri večjih delcih številčna gostota delcev v okolici šobe manjša in posledično se zmanjša efekt medsebojnega senčenja delcev. Drugače povedano, če imamo frakciji velikih in malih pelet z enakim skupnim volumnom je skupna površina frakcije velikih pelet signifikantno manjša, kakor skupna površina frakcije majhnih pelet. Posledično je možnost medsebojnega senčenja nižja pri frakciji z manjšo skupno površino, torej frakciji velikih pelet. Rezultati naše študije omenjena dejstva potrjujejo, primerjava RSD debeline obloge za vzorce C M4, C S4 in C V4 pokaže, da RSD debeline obloge pada z naraščajočim povprečnim premerom delcev vzorca. Pri vzorcih F, ki imajo podobne povprečne premere delcev, so tudi RSD-ji debeline obloge podobni. Vzorci B1 so sicer pripravljeni iz enake velikostne frakcije pelet, vendar se debelina obloge zelo spreminja. Tudi pri vzorcih B1 smo opazili, da RSD debeline obloge pada z večanjem premera delcev, kar pa je posledica večjega števila prehodov delca mimo šobe, oziroma daljšega časa oblaganja.

Eden glavnih ciljev za razvoj novih procesnih komor za oblaganje je doseganje bolj enakomernega oblaganja glede na velikost delca (želimo si torej, da imajo vsi delci, ne glede na velikost, enako debelino obloge). S tega stališča smo uvedli parameter, ki je odraz delovanja procesne komore. Za vsak analiziran vzorec smo narisali diagram odvisnosti mediane barvnega odtenka delcev (glavni parameter pri izračunu debeline filmske obloge delcev) od CED premera delcev. Sledil je izračun trendne premice na osnovi linearne regresije podatkov v diagramu. Tako smo določili enačbo premice, ki kaže odvisnost mediane barvnega odtenka od CED premera delcev. Bližje, kot je naklon omenjene premice vrednosti 0, bolj se delci enakomerno (neodvisno od velikosti delca) oblagajo. Za lažjo predstavljivost smo vrednost naklona pomnožili s faktorjem - 10000. Primer omenjenega diagrama prikazuje slika 40.

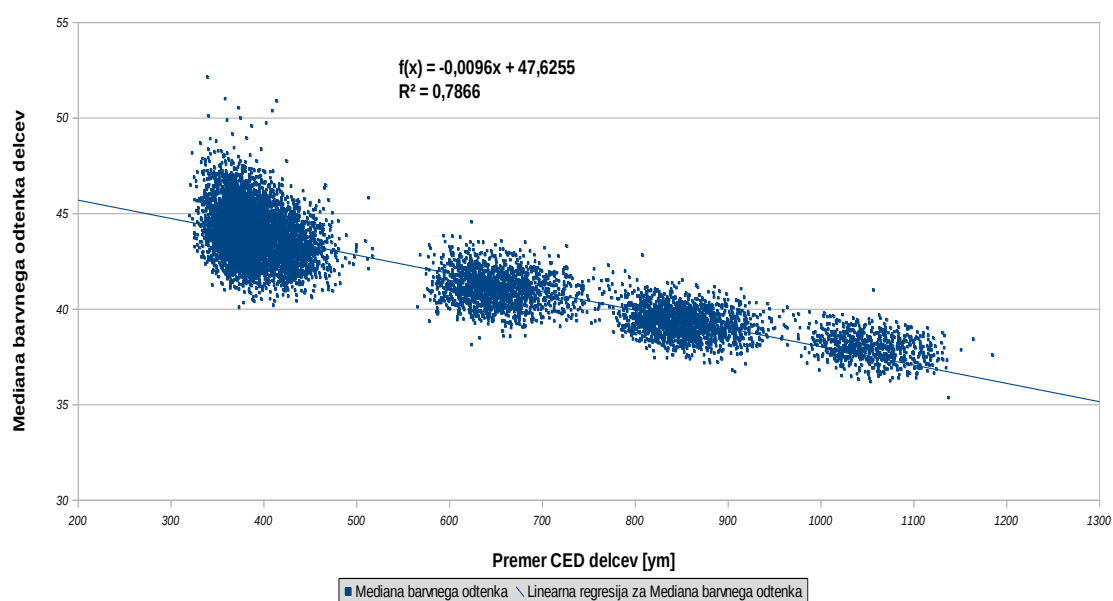


Slika 40: Diagram odvisnosti mediane barvnega odtenka delca v odvisnosti od CED premera delca za 10000 delcev vzorca C M4. V okviru diagrama vidimo tudi enačbo premice, pridobljeno z linearno regresijo in njen naklon – 0,0127.

Če pogledamo rezultate za Naklon pri vzorcih pripravljenih z različnimi komorami, vidimo, da je razlika med komorami očitna, vzorci skupine C so oblagani s klasično Wursterjevo komoro za oblaganje, njihov Naklon je v rangi od 46 do 127. Velik Naklon pomeni, da je debelina filmske obloge delcev obloženih s to komoro močno odvisna od velikosti delcev. Opazimo lahko, da tudi Naklon pada z naraščanjem velikosti uporabljenih frakcij celet, vendar se vrednost Naklona Wursterjeve komore ne spusti pod vrednosti Naklonov za Tornado ali Swirl komori za oblaganje delcev. Najnižje vrednosti Naklona imajo vzorci pripravljeni z Swirl komoro za oblaganje, sledijo vrednosti Tornado komore. Za obe komori lahko torej trdimo, da oblagata delce bolj enakomerno kot klasična Wurster komora.

4.5 Primerjava vzorcev glede na uporabljeno komoro za oblaganje – široke frakcije pelet

Testirali smo tudi uporabnost metode pri analizi vzorcev pelet s široko distribucijo velikosti. Uporabljeni vzorci so bili sestavljeni bodisi iz dveh frakcij ali iz štirih frakcij pelet. Vzorci so bili obloženi s klasično Wursterjevo komoro in Wursterjevo komoro opremljeno z generatorjem vrtnčenja. Vse vzorce smo analizirali s protokolom auto7 (preglednica 18). Na podlagi diagramov odvisnosti mediane barvnega odtenka delcev od CED premera delcev smo razbrali število prisotnih frakcij znotraj vzorca in postavili meje za izračune rezultatov prisotnih frakcij.



Slika 41: Diagram odvisnosti mediane barvnega odtenka delca v odvisnosti od CED premera delca za 10000 delcev vzorca D1. V okviru diagrama vidimo tudi enačbo premice pridobljeno z linearno regresijo in njen naklon.

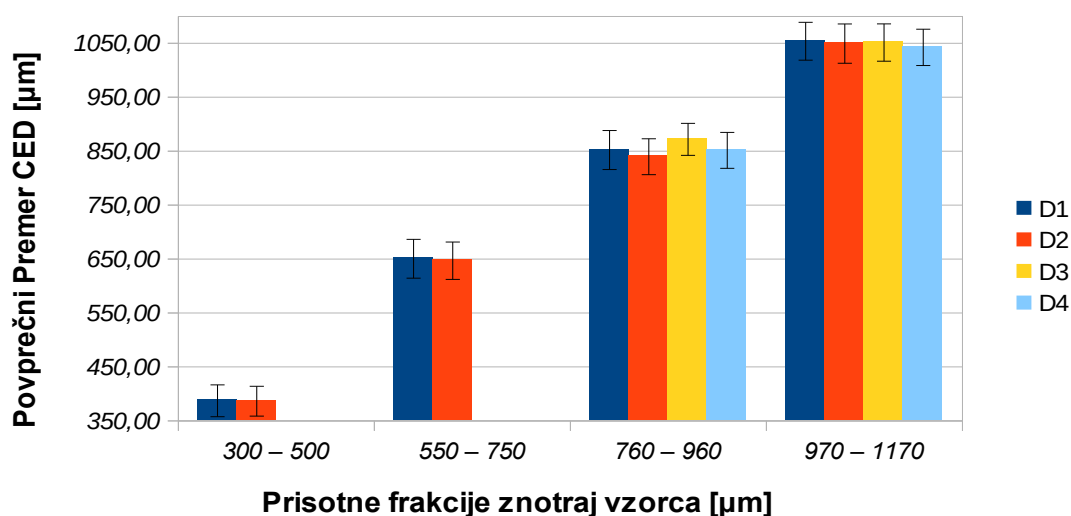
Iz diagrama na sliki 41 smo ugotovili, da je vzorec D1 sestavljen iz štirih frakcij pelet, nato smo za omenjene frakcije postavili meje premera delcev (300 – 500 μm , 550 – 750 μm , 860 – 960 μm , 970 – 1170 μm) in vsako frakcijo analizirali posebej. Iz diagrama smo razbrali tudi globalno vrednost Naklona za vzorec D1, ki znaša 96 in kaže na to, da je bil vzorec oblagan z klasično Wursterjevo komoro. Na podoben način smo obravnavali tudi vzorce D2, D3 in D4, rezultati meritev so v preglednici 18. Parameter Naklon je prirejena vrednost naklona premice pridobljene z linearno regresijo podatkov znotraj diagrama odvisnosti mediane barvnega odtenka posamezne pelete od premera pelete. Vrednost dejanskega naklona je pomnožena s faktorjem (- 10000), kar nam poda vrednosti za Naklon v preglednici.

Preglednica 17: Rezultati meritev vzorcev z široko distribucijo velikosti delcev in pripravo z različnimi komorami za oblaganje delcev.

Vzorec			Število pelet	Komora	Premer [čm]	Barvni odtenek	Debelina obloge[čm]	Naklon
Ime	Frakcija							
D1	Vse	$\bar{x}$	10000	Wurster	551,40	42,34	7,46	96
		RSD [%]			41,15	5,79	36,66	
	300 – 500 čm	$\bar{x}$	6085	Wurster	387,24	43,97	5,63	144
		RSD [%]			7,60	3,05	20,07	
	550 – 750 čm	$\bar{x}$	1582	Wurster	650,61	41,09	8,55	42
		RSD [%]			5,53	2,14	12,34	
	760 – 960 čm	$\bar{x}$	1611	Wurster	852,16	39,32	11,85	62
		RSD [%]			4,24	1,97	11,81	
	970 – 1170 čm	$\bar{x}$	704	Wurster	1053,87	38,00	12,93	54
		RSD [%]			3,33	1,85	9,00	
D2	Vse	$\bar{x}$	10000	Swirl Wurster	501,12	41,02	8,69	48
		RSD [%]			39,30	3,10	17,86	
	300 – 500 čm	$\bar{x}$	7119	Swirl Wurster	386,55	41,60	7,96	83
		RSD [%]			7,14	2,25	12,95	
	550 – 750 čm	$\bar{x}$	1219	Swirl Wurster	646,93	40,08	9,81	17
		RSD [%]			5,35	1,55	8,47	
	760 – 960 čm	$\bar{x}$	1257	Swirl Wurster	839,71	39,34	10,83	38
		RSD [%]			3,97	1,45	7,62	
	970 – 1170 čm	$\bar{x}$	380	Swirl Wurster	1049,46	38,78	11,66	33
		RSD [%]			3,47	1,41	7,15	
D3	Vse	$\bar{x}$	10000	Wurster	933,61	38,19	12,63	69
		RSD [%]			9,74	2,29	11,40	
	760 – 960 čm	$\bar{x}$	6527	Wurster	871,87	38,65	11,88	41
		RSD [%]			3,41	1,63	8,26	
	970 – 1170 čm	$\bar{x}$	3393	Wurster	1051,42	37,32	14,08	26
		RSD [%]			3,29	1,54	7,24	
D4	Vse	$\bar{x}$	10000	Swirl Wurster	925,15	37,95	13,00	9
		RSD [%]			10,68	1,73	8,36	
	760 – 960 čm	$\bar{x}$	6135	Swirl Wurster	851,54	38,02	12,90	7
		RSD [%]			3,92	1,80	8,80	
	970 – 1170 čm	$\bar{x}$	3832	Swirl Wurster	1042,49	37,85	13,16	25
		RSD [%]			3,23	1,57	7,46	

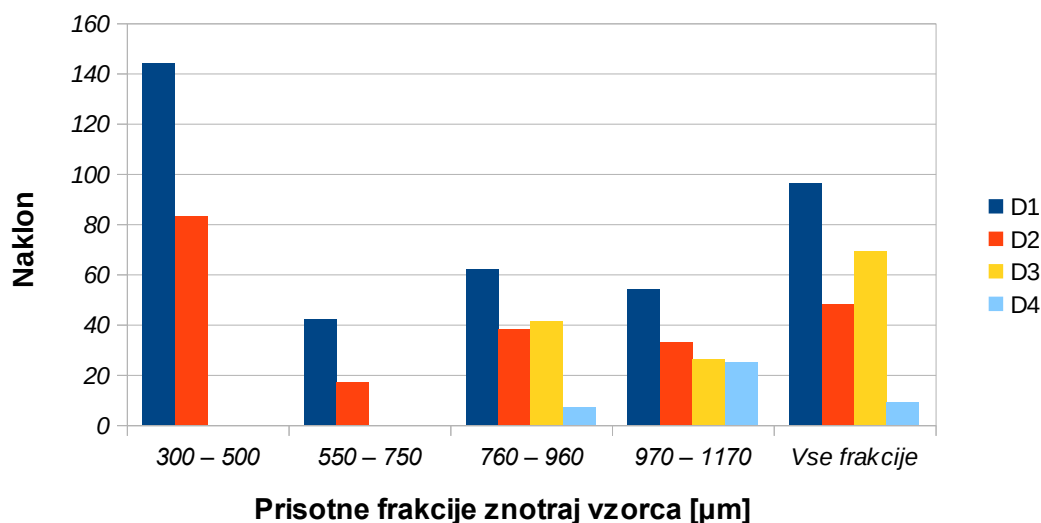
Frekvenčna analiza vzorcev D1 in D2 pokaže, da se večina delcev (6085 za D1 in 7119 za D2)

nahaja znotraj frakcije 300 – 500 μm , sledita frakciji 760 – 960 μm (1611 za D1 in 1257 za D2) in 550 – 750 μm (1582 za D1 in 1219 za D2), najmanj pelet pa je znotraj frakcije 970 – 1170 μm (704 za D1 in 380 za D2). Frekvenčna analiza vzorcev D3 in D4 pokaže, da imata vzorca po dve velikostni frakciji, večji delež pelet se nahaja znotraj manjše frakcije (760 – 960 μm), in sicer 6527 pri vzorcu D3 in 6135 pri vzorcu D4. Iz primerjave podatkov o povprečnih CED premerih frakcij prisotnih v različnih vzorcih lahko opazimo, da so povprečja frakcij medsebojno primerljiva, enako velja za standardne deviacije, kar nam dobro ponazori slika 42.



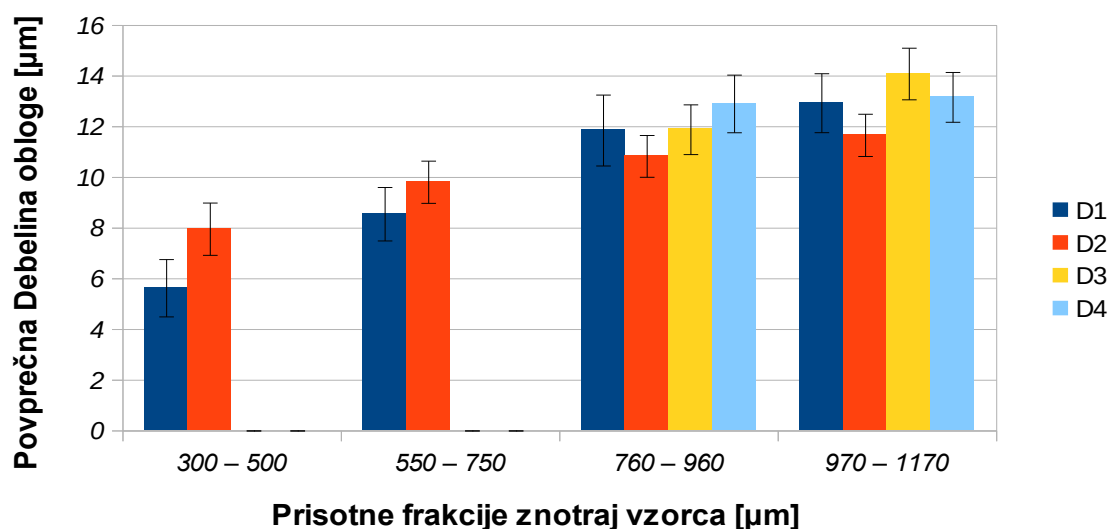
Slika 42: Prikaz odvisnosti povprečnega CED premera znotraj posameznih frakcij za vzorce D1, D2, D3, D4. Diagram vsebuje tudi prikaz standardnega odklona posamezne frakcije določenega vzorca.

Praktično enaka povprečja CED premerov za posamezne frakcije so posledica dejstva, da so za pripravo vzorcev D1, D2, D3 in D4 bile uporabljene celete iste serije, ki so bile pred začetkom oblaganja presejane z ustreznimi siti, pogoji oblaganja pa so bili primerljivi. Parameter, ki nam dobro poda oceno uporabljene komore za oblaganje je Naklon.



Slika 43: Prikaz odvisnosti Naklona za posamezne frakcije pri vzorcih D1, D2, D3, D4 in odvisnost globalnega Naklona za vzorce D1, D2, D3 in D4.

Iz diagrama na sliki 43 je razvidno, da je za pripravo vzorca D1 bila uporabljena klasična Wursterjeva komora za oblaganje, za pripravo vzorca D2 pa Wursterjeva komora opremljena z generatorjem vrtnčenja (Swirl Wurster). Vrednosti Naklonov za posamezne frakcije vzorca D1 so občutno večji od vrednosti naklonov pri vzorcu D2. Tudi vrednosti globalnih Naklonov (celoten velikostni razpon oblagane populacije delcev) za vzorca D1 in D2 potrjujeta izsledke Luštrika et al. (30), da oblaganje s Swirl Wurster komoro zagotovi enakomernjšo debelino filmske obloge pri oblaganju pelet s široko velikostno porazdelitvijo kot klasična Wursterjeva komora. Višja kot je vrednost Naklona bolj neenakomerno so delci obloženi. Največji vrednosti Naklona ima frakcija 300 – 500 μm , torej frakcija najmanjših delcev. Če primerjamo ostale frakcije znotraj posameznega vzorca ugotovimo, da vrednost Naklona z velikostjo frakcije pada, vendar so absolutne razlike manjše. Izjema je druga najmanjša frakcija (550 – 750 μm), ki ima vrednosti Naklona malce nižje od pričakovanih. Tu se moramo zavedati, da je število pelet znotraj te frakcije relativno nizko (cca 1200), kar pomeni manjšo zanesljivost dobljenega rezultata. Razlika med globalnima Naklonoma in Nakloni posameznih frakcij vzorcev D3 in D4 se sklada z vrsto procesne komore s katero so bile pelete obložene, t.j. s klasično Wursterjevo komoro v primeru D3 in s Swirl Wursterjevo komoro v primeru D4. Globalne vrednosti Naklonov D3 [69] in D4 [9] so nižje v primerjavi z globalnimi Nakloni vzorcev D1 [96] in D2 [43], kar nakazuje velik vpliv frakcije manjših pelet (300 – 500 μm na enakomernost oblaganja. To lahko razložimo z dejstvom, da je teh številčno največ (mase posameznih frakcij so enake). Primerjave debelin obloge glede na prisotne frakcije prikazuje slika 44.

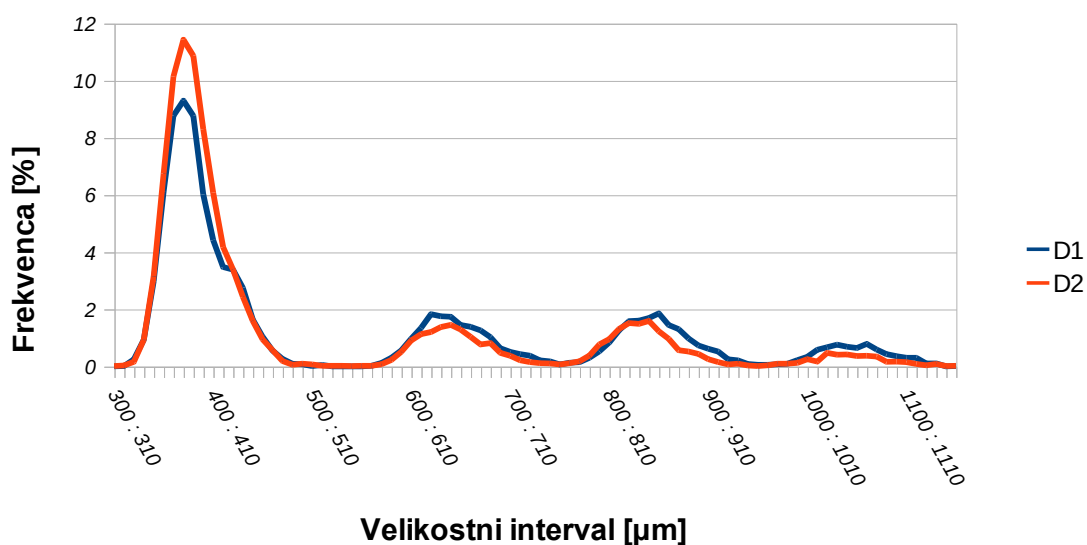


Slika 44: Prikaz odvisnosti povprečne debeline obloge delcev znotraj posameznih frakcij za vzorce D1, D2, D3, D4. Diagram vsebuje tudi prikaz standardnega odklona posamezne frakcije določenega vzorca.

Primerjava povprečnih debelin obloge delcev znotraj posameznih frakcij na sliki 44 potrjuje, da imata vzorca obložena s Swirl Wurster komoro za oblaganje bolj enakomerno debelino obloge delcev skozi celoten velikostni spekter delcev, vendar je predvsem pri vzorcu D2 razvidno, da debelina obloge z naraščujočo velikostjo delcev še vedno narašča (pri Swirl Wurster komori opazimo izboljšanje enakomernosti oblaganja v primerjavi z klasično Wurster komoro, obstaja pa še vedno možnost za izboljšave). Iz diagrama je razvidno, da je nihanje debeline obloge vzorcev obloženih s Swirl Wurster komoro znotraj posamezne velikostne frakcije delcev manjše od nihanja debeline obloge delcev obloženih s klasično Wurster komoro.

Konstrukcija histogramov s pomočjo slikovne analize pelet

S podatki, ki jih pridobimo s pomočjo slikovne analize pelet določenega vzorca, je relativno enostavno ustvariti histograme za velikost delcev (premer CED) in debelino filmske obloge pelet. Za vzorec s slikovno analizo (zajem slik s pomočjo avtomatskega protokola auto7 in merjenje s programom FT G7) pridobimo podatke o velikosti in debelini obloge (ter ostalih parametroh) za cca 10000 pelet. Omenjene podatke prenesemo v program za statistično obdelavo podatkov in ustvarimo željeni histogram glede na število ali frekvenco delcev znotraj posameznega intervala. Omenjeni postopek za parameter CED premera delcev smo izvedli na vzorcu D1, izbrali smo interval 10 μm , minimalno vrednost CED premera 300 μm , maksimalna vrednost 1190 μm in število intervalov 89. Histogram CED premera delcev vzorca D1 predstavlja slika 45 – modra skupina rezultatov.

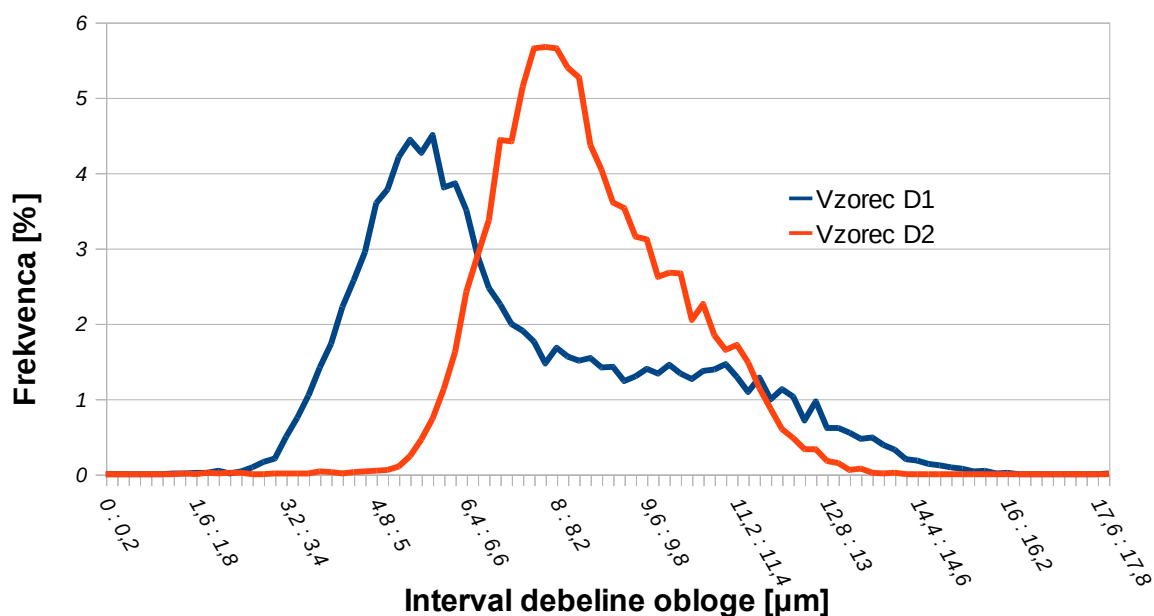


Slika 45: Histogram vzorca D1 in D2 glede na velikostne razrede 10 μm . Frekvenca znotraj posameznega intervala je izračunana na osnovi dejanskega števila delcev znotraj intervala (celotno število delcev 10000).

Iz histograma so razvidne vse štiri frakcije znotraj vzorca D1. Opazimo tudi, da imajo posamezne frakcije distribucijo, ki je podobna normalni distribuciji, in da je v frakciji 300 – 500 μm največje število delcev. Primerjava histograma velikosti delcev (CED premer) vzorcev D1 in D2 pokaže, da sta histograma praktično enaka.

Podobno analizo smo naredili tudi za debelino filmske obloge delcev (slika 46). Iz histograma lahko zaključimo, da je večji delež delcev v vzorcu D1 obložen s tanjšo filmsko oblogo. Vzorec D1 je bil pripravljen z oblaganjem MCC pelet v klasični Wusterjevi komori za oblaganje. Za primerjavo lahko vzamemo rezultate vzorca D2, katerega sestava prisotnih frakcij je primerljiva.

Primerjava histogramov debeline filmske obloge za vzorca D1 in D2 (slika 46) pokaže, da je distribucija vzorca D2 veliko bližje normalni distribuciji, torej lahko sklepamo, da je uporabljena komora za oblaganje vzorca D2 bolj enakomerno obložila vzorec, kakor je to storila komora pri vzorcu D1. Opazimo lahko tudi, da je sama distribucija debeline obloge pri vzorcu D2 ožja in premaknjena v desno (v smeri večje debeline obloge) v primerjavi z distribucijo vzorca D1.



Slika 46: Histograma vzorcev D1 in D2 glede na razrede debeline obloge 0,2 μm . Frekvenca znotraj posameznega intervala je izračunana na osnovi dejanskega števila delcev znotraj intervala debeline (celotno število delcev 10000).

Slika 46 je dober odraz razlike v enakomernosti oblaganja, dosežene s klasično Wursterjevo

komoro za oblaganje (vzorec D1) in komoro za oblaganje, opremljeno z generatorjem vrtnčenja (Swirl Wurster), uporabljeno za pripravo vzorca D2. Swirl Wurster komora je dosegla dobro enakomernost debeline obloge glede na velikost oblaganih delcev, kljub temu da je bilo približno 2/3 delcev v frakciji 300 – 500 μm . Za funkcionalnost komore je pomembna tudi razlika v minimalni filmski oblogi delcev, ki za klasično Wursterjevo komoro znaša približno 2,5 μm , za Swirl Wurster komoro pa približno 5 μm .

Konstrukcija opisanih histogramov je dober odraz prednosti metode za slikovno analizo delcev, ki smo jo razvili v okviru tega diplomskega dela, saj nam veliko število podatkov za vsak slikan (zazan) delec ob upoštevanju velikega števila delcev omogoča enostavno statistično analizo in primerjavo velikega števila vzorcev. Za konstrukcijo histogramov velikosti delcev in debeline obloge delcev za vzorce D1, D2, D3, D4 smo potrebovali približno 45 min, zajem slik vzorcev je sicer trajal približno 5h, vendar se je tu potrebno zavedati, da je proces avtomatiziran in prisotnost operaterja ni potrebna (z izjemo začetne razporeditve pelet po površini skenerja in zagon protokola auto7 – približno 5 min).

4.6 Časovni potek oblaganja – primerjava različnih komor za oblaganje

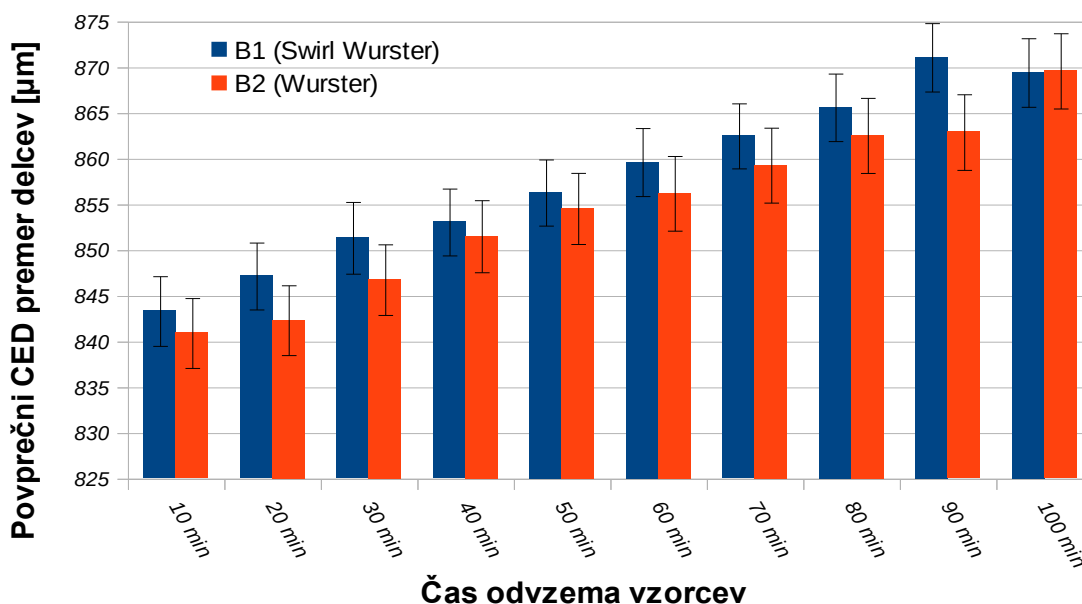
Vzorčni skupini B1 in B2 sta bili zasnovani z namenom primerjave oblaganja klasične Wurster komore in Swirl Wurster komore v okviru enkratnega oblaganja, vzorci so bili odvzeti v časovnih intervalih 10 min. Procesne spremenljivke in količine substanc so bile enake pri obeh oblaganjih. Rezultate meritev omenjenih vzorcev predstavlja preglednica 19. Primerjava povprečnih CED premerov pelet, pripravljenih z dvema različnima komorama, v odvisnosti od časa odvzema vzorcev pokaže trend naraščanja premerov delcev s časom (slika 47), kar je posledica naraščanja filmske obloge. Edina meritev, ki ne ustreza trendu, je CED premer vzorca B1 90 min, ki je večji kot CED premer vzorca B1 100 min. Možen razlog je v tem, da je bil vzorčen del celotnih pelet v komori, ki ima povprečno vrednost CED premera nad povprečjem populacije. To potrjuje tudi diagram odvisnosti povprečne debeline obloge pelet od časa odvzema (slika 48), kjer podobne anomalije ne opazimo.

Preglednica 18: Rezultati slikovne analize vzorcev iz vzorčnih skupin B1 in B2 s protokolom auto7. Prirejena vrednost naklona premice, pridobljena z linearno regresijo odvisnosti barvnega odtenka delca od CED premera delca za 10000 delcev.

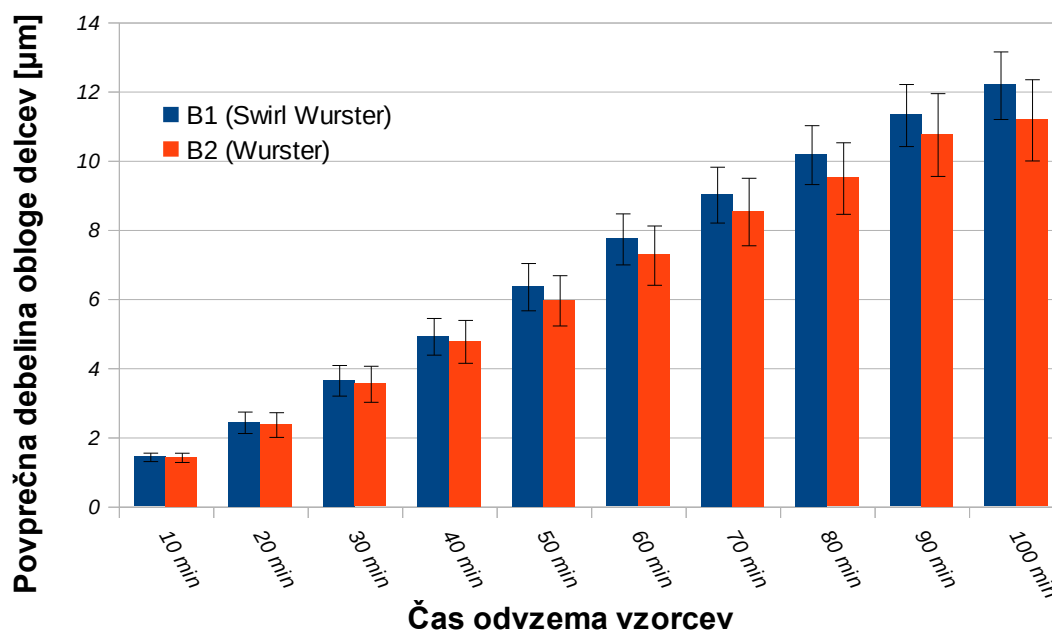
Vzorčna skupina B1							
Vzorec		Premier CED [čm]	Barvni odtenek	Debelina obloge[čm]	Naklon	Čas odvzema	Komora
B1 10 min	$\bar{x}$	843,36	52,56	1,44	16	10 min	Swirl Wurster
	RSD [%]	3,81	1,48	8,55			
B1 20 min	$\bar{x}$	847,19	48,98	2,44	12	20 min	Swirl Wurster
	RSD [%]	3,66	1,56	12,70			
B1 30 min	$\bar{x}$	851,37	46,58	3,65	17	30 min	Swirl Wurster
	RSD [%]	3,93	1,56	12,1			
B1 40 min	$\bar{x}$	853,09	44,74	4,92	23	40 min	Swirl Wurster
	RSD [%]	3,65	1,51	10,76			
B1 50 min	$\bar{x}$	856,31	43,10	6,36	19	50 min	Swirl Wurster
	RSD [%]	3,62	1,65	10,75			
B1 60 min	$\bar{x}$	859,64	41,76	7,74	4	60 min	Swirl Wurster
	RSD [%]	3,72	1,58	9,54			
B1 70 min	$\bar{x}$	862,51	40,68	9,02	21	70 min	Swirl Wurster
	RSD [%]	3,56	1,58	8,96			
B1 80 min	$\bar{x}$	865,63	39,81	10,18	16	80 min	Swirl Wurster
	RSD [%]	3,69	1,55	8,36			
B1 90 min	$\bar{x}$	871,1	39,01	11,32	25	90 min	Swirl Wurster
	RSD [%]	3,74	1,54	7,92			
B1 100 min	$\bar{x}$	869,45	38,45	12,19	13	100 min	Swirl Wurster
	RSD [%]	3,75	1,61	8,01			
Vzorčna skupina B2							
Vzorec		Premier CED [čm]	Barvni odtenek	Debelina obloge[čm]	Naklon	Čas odvzema	Komora
B2 10 min	$\bar{x}$	840,95	52,69	1,42	60	10 min	Wurster
	RSD [%]	3,83	1,71	9,50			
B2 20 min	$\bar{x}$	842,36	49,17	2,37	62	20 min	Wurster
	RSD [%]	3,82	1,91	15,02			
B2 30 min	$\bar{x}$	846,78	46,76	3,55	77	30 min	Wurster
	RSD [%]	3,86	1,93	14,65			
B2 40 min	$\bar{x}$	851,53	44,94	4,78	83	40 min	Wurster
	RSD [%]	3,94	1,82	12,99			
B2 50 min	$\bar{x}$	854,57	43,52	5,97	90	50 min	Wurster
	RSD [%]	3,89	1,84	12,19			
B2 60 min	$\bar{x}$	856,23	42,20	7,27	82	60 min	Wurster
	RSD [%]	4,08	1,92	11,78			
B2 70 min	$\bar{x}$	859,31	41,09	8,53	93	70 min	Wurster
	RSD [%]	4,10	1,99	11,46			
B2 80 min	$\bar{x}$	862,57	40,32	9,50	94	80 min	Wurster
	RSD [%]	4,10	1,98	10,89			
B2 90 min	$\bar{x}$	862,93	39,41	10,76	91	90 min	Wurster
	RSD [%]	4,13	2,12	11,12			
B2 100 min	$\bar{x}$	869,63	39,12	11,18	101	100 min	Wurster
	RSD [%]	4,11	2,03	10,5			

Iz diagrama na sliki 48 opazimo trend naraščanja debeline obloge pri obema serijama vzorcev, razlika je v izkoristku oblaganja komor (30), kar ima za posledico večanje razlike med

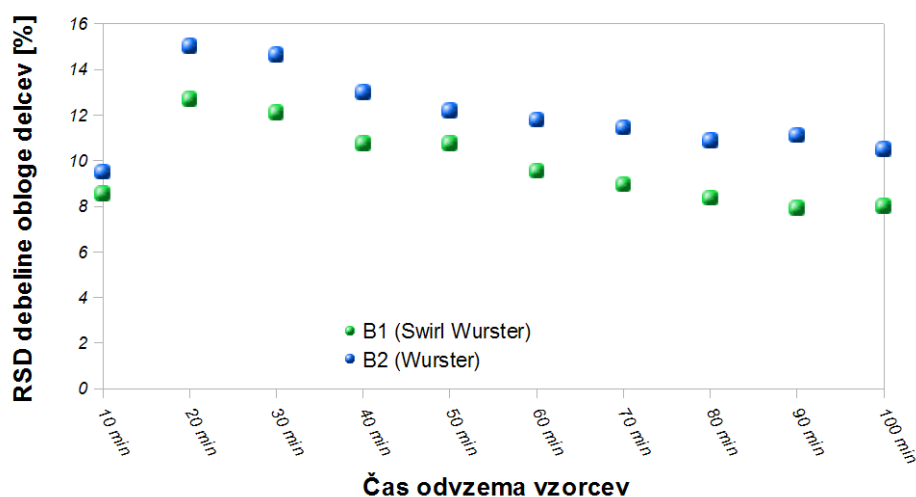
izmerjenima debelinama oblog z naraščujočim časom oblaganja. Opazimo tudi razliko v ravni standardnega odklona vzorcev. Le – ta hitreje narašča pri vzorcih skupine B2, ki so bili pripravljene s klasično Wursterjevo komoro za oblaganje. Glede na diagram 48 in podatke o RSD debeline obloge delcev v posameznem vzorcu lahko torej sklepamo, da ima Swirl Wurster komora višji izkoristek procesa oblaganja in tvori oblogo z manjšim nihanjem debeline (globalno nižje RSD debeline obloge B1 vzorcev – preglednica 19 in slika 49).



Slika 47: Primerjava vzorcev, pripravljenih z dvema različnima komorama (B1 in B2 skupini vzorcev), ob enakih časih odvzema vzorcev iz procesnih komor enkratnega oblaganja pelet s stališča povprečnega CED premera. Črna črta prikazuje vrednost standardnega odklona CED premera za posamezen vzorec.

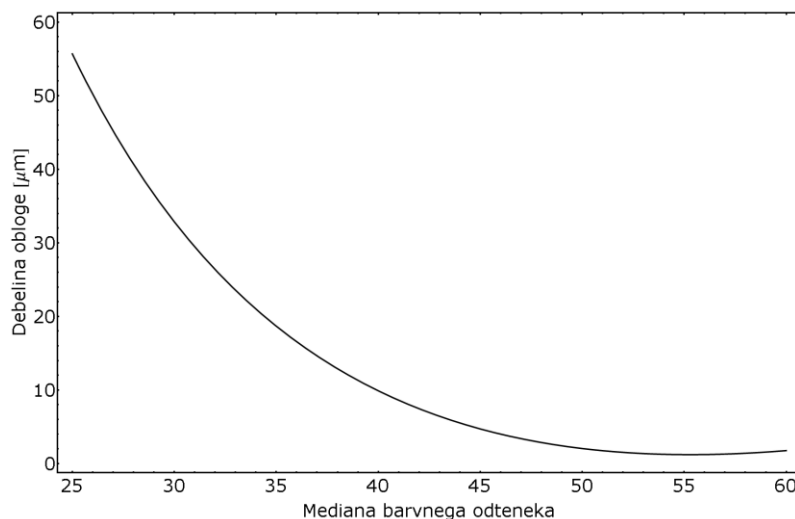


Slika 48: Primerjava vzorcev, pripravljenih z dvema različnima komorama (B1 in B2 skupini vzorcev), ob enakih časih odvzema vzorcev iz procesnih komor enkratnega oblaganja pelet s stališča povprečne debeline obloge. Črna črta prikazuje vrednost standardnega odklona debeline obloge za posamezen vzorec.



Slika 49: Odvisnost RSD debeline obloge delcev od časa odvzema vzorcev.

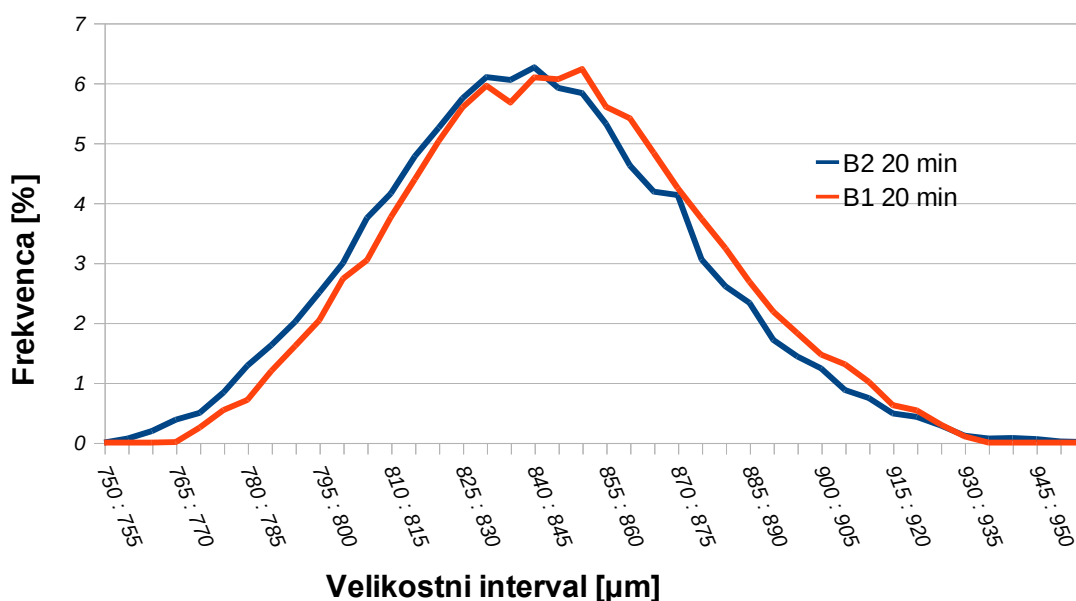
Iz preglednice 19 lahko na podlagi naklonov sklepamo, da so vzorci B1 oblagani s Swirl Wurster komoro, vzorci B2 pa s klasično Wurster komoro za oblaganje (vsi nakloni vzorcev B2 so znatno večji od naklonov vzorcev B1). Iz slike 49 je razvidno, da sta izračunani RSD vrednosti debeline filmske obloge vzorcev B1 10 min in B2 10 min presenetljivo nizki. Dejansko vrednostim mediane barvnega odtenka posameznega delca znotraj omenjenih vzorcev ne smemo zaupati, saj so izračunane vrednosti izven razpona umeritvene enačbe 31. Enačba ne velja nad vrednostmi barvnega odtenka 49,81 (barvni odtenek vzorca z najmanjšo debelino filmske obloge v umeritveni krivulji).



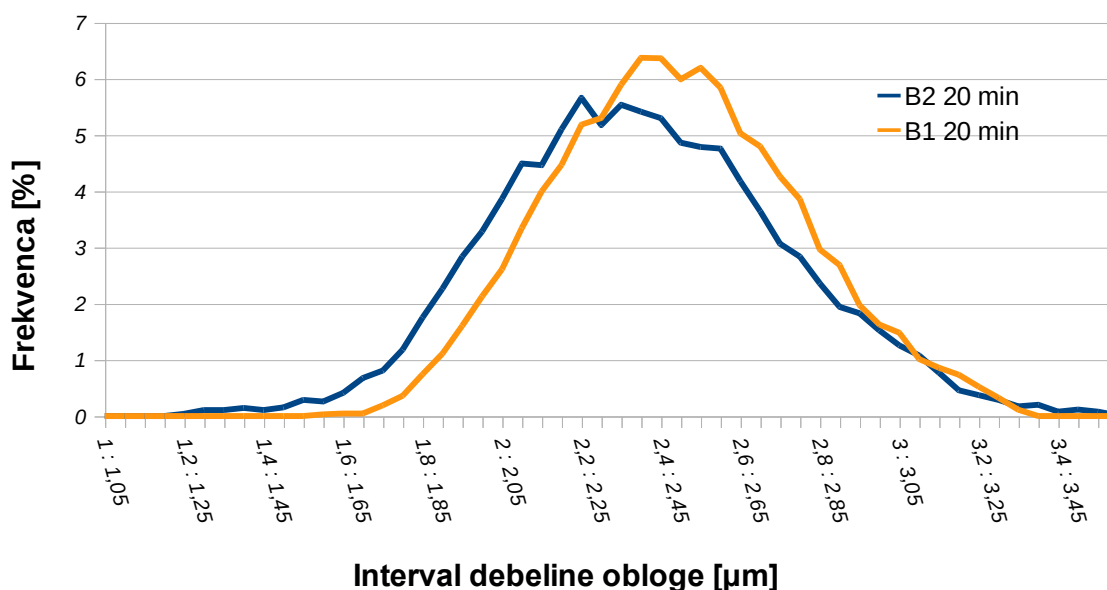
Slika 50: Diagram odvisnosti debeline filmske obloge od mediane barvnega odtenka. Krivulja izdelana na osnovi enačbe 22.

Iz slike 50, na kateri je umeritvena krivulja podaljšana (ekstrapolacija) v smeri višjih vrednosti barvnega odtenka, je razvidno, da pri teh vrednostih enačba 31 ne more podajati pravih rezultatov, saj se krivulja obrne navzgor, kar v praksi pomeni, da je ta umeritvena krivulja uporabna za določanje debelin oblog nad 2 μm.

Za vse vzorce skupin B1 in B2 smo naredili frekvenčne histograme CED premera pelet in debelino filmske obloge pelet. Primer stanja vzorcev v začetnih intervalih oblaganja prikazujejo histogrami vzorcev B1 20 min in B2 20 min. Iz histograma CED premera delcev na sliki 51 je razvidno, da imata oba vzorca podobno normalno distribucijo velikosti delcev. Opazimo tudi, da je histogram velikosti vzorca B1 20 min nekoliko zamaknjen v smeri večjih vrednosti CED premera, kar je glede na večjo povprečno debelino obloge razumljivo. Tudi glede na debelino obloge imata oba vzorca normalno distribucijo, histograma imata praktično enako obliko, delci vzorca B1 20 min imajo debelejšo filmsko oblogo (slika 52).

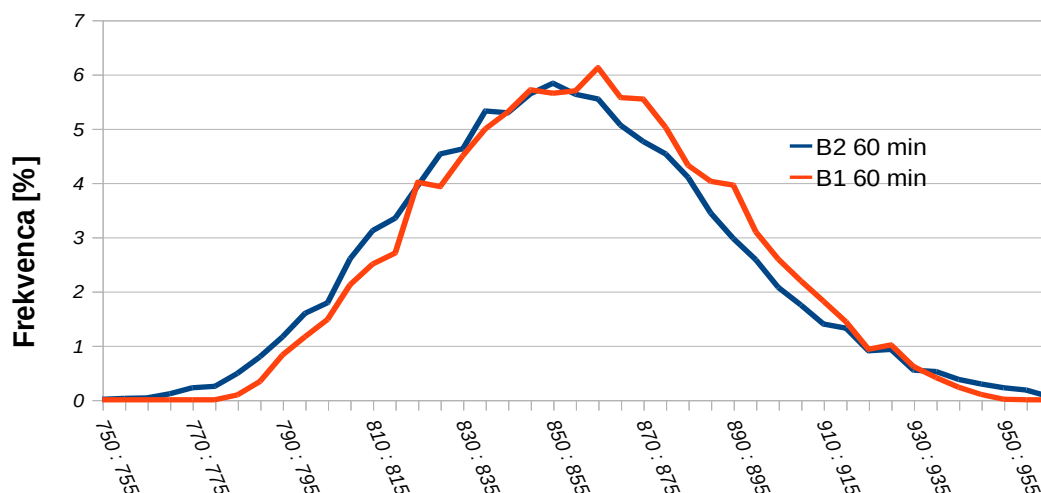


Slika 51: Histograma vzorcev B1 20 min in B2 20 min glede na razrede CED premera 5 μm . Frekvenca znotraj posameznega intervala je izračunana na osnovi dejanskega števila delcev znotraj intervala (celotno število delcev 10000).



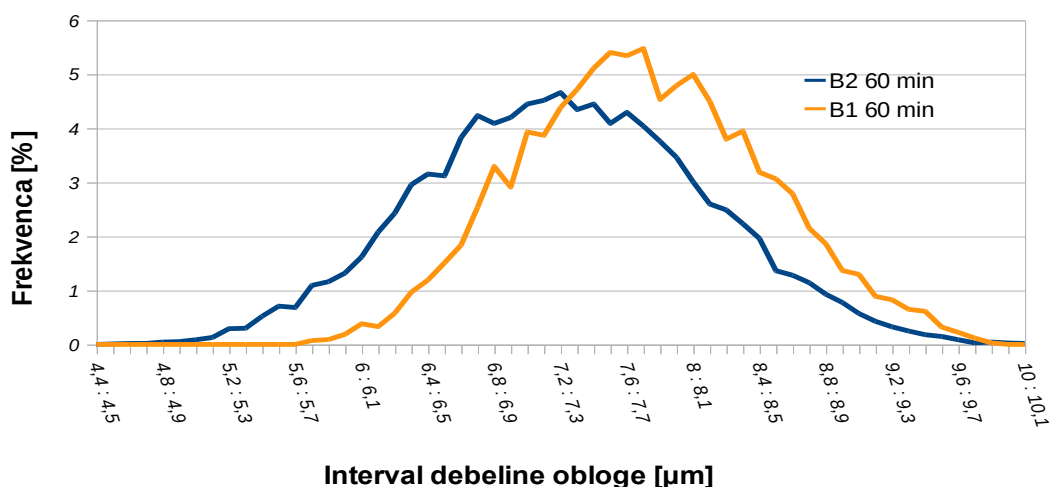
Slika 52: Histograma vzorcev B1 20 min in B2 20 min glede na razrede debeline obloge 0,05 μm . Frekvenca znotraj posameznega intervala je izračunana na osnovi dejanskega števila delcev znotraj intervala (celotno število delcev 10000).

Primer stanja vzorcev na polovici oblaganja predstavljajo histogrami vzorcev B1 60 min in B2 60 min. Histograma CED premera pelet na sliki 53 pokažeta normalno distribucijo velikosti delcev obeh vzorcev, distribucija vzorca B1 60 min je premaknjena v desno. Premik v desno je v primerjavi z vzorci 20 min tu bolj izrazit.



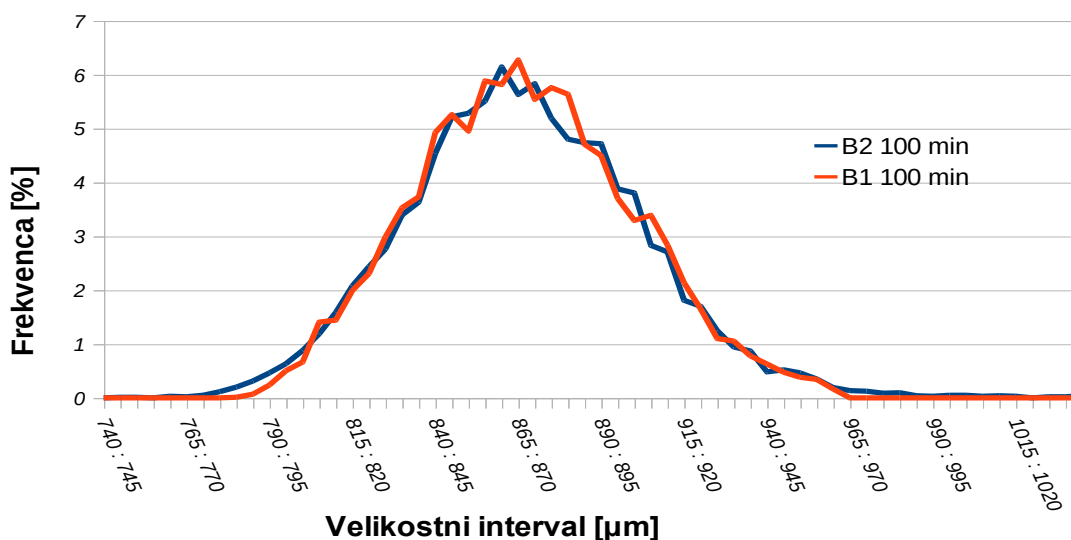
Slika 53: Histograma vzorcev B1 60 min in B2 60 min glede na razrede CED premera 5 µm. Frekvenca znotraj posameznega intervala je izračunana na osnovi dejanskega števila delcev znotraj intervala (celotno število delcev 10000).

Histograma debeline obloge pelet na sliki 54 pokažeta normalno distribucijo debeline obloge obeh vzorcev. Premik histograma vzorca B1 60 min v desno je tu bolj izrazit kot pri vzorcih iz začetnih faz oblaganja, to je posledica večje razlike v debelini obloge med vzorcema B2 60 min in B1 60 min zaradi višjega izkoristka oblaganja Swirl Wurster komore za oblaganje. Histogram vzorca B1 60 min na sliki 60 je tudi nekoliko ožji v primerjavi z vzorcem B2 60 min, kar je posledica bolj enakomernega oblaganja delcev v Swirl Wurster komori.



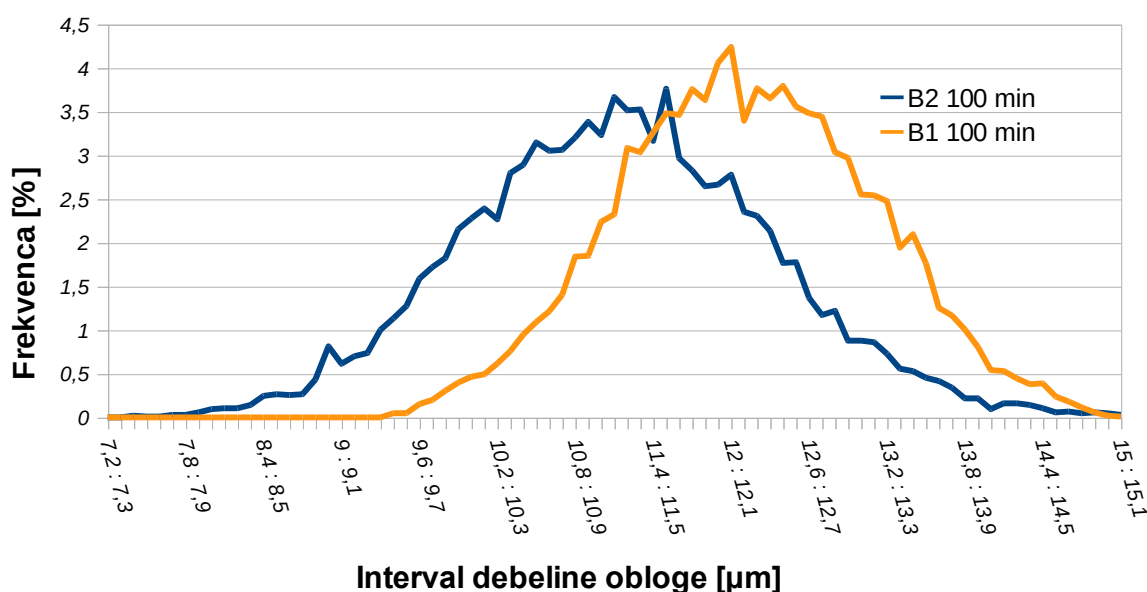
Slika 54: Histograma vzorcev B1 60 min in B60 min glede na razrede debeline obloge 0,1 µm. Frekvenca znotraj posameznega intervala je izračunana na osnovi dejanskega števila delcev znotraj intervala (celotno število delcev 10000).

Primer stanja vzorcev v končnih fazah oblaganja predstavljajo histogrami vzorcev B1 100 min in B2 100 min. Histograma CED premera pelet na sliki 55 pokažeta normalno distribucijo delcev obeh vzorcev. Histograma se praktično prekrivata (povprečni CED premer vzorcev je zelo podoben).



Slika 55: Histograma vzorcev B1 100 min in B2 100 min glede na razrede CED premera 5 μm . Frekvenca znotraj posameznega intervala je izračunana na osnovi dejanskega števila delcev znotraj intervala (celotno število delcev 10000).

Histograma debeline obloge na sliki 56 pokažeta normalno distribucijo debeline obloge obeh vzorcev. Premik histograma vzorca B1 100 min v desno je tu najbolj izrazit, kar potrjuje teorijo o večjem izkoristku oblaganja Swirl Wurster komore. Histogram vzorca B1 100 min je ožji od histograma vzorca B1 100, kar potrjuje teorijo o bolj enakomernem oblaganju delcev v



Slika 56: Histograma vzorcev B1 100 min in B2 100 min glede na razrede debeline obloge 0,1 μm . Frekvenca znotraj posameznega intervala je izračunana na osnovi dejanskega števila delcev znotraj intervala (celotno število delcev 10000)

4.7 Ocena standardne napake in intervala zaupanja metode

Mejo do katere je smiselno večati število analiziranih pelet na vzorec določa napaka meritve (naključna napaka, ki jo povzroči šum opreme). Standardno napako in interval zaupanja razvite metode za parametre CED premera, mediane barvnega odtenka, RSD CED premera in RSD mediane barvnega odtenka smo izračunali na osnovi poskusa izvedenega v okviru testov ponovljivosti, in sicer treh meritev *vzorčenja 3* vzorca F3 (3 ponovitve zajemanja celotne površine optičnega čitalnika brez premika pelet, analiza zajema 10 000 pelet na površino optičnega čitalnika). Rezultate omenjenega poskusa prikazuje preglednica 19.

Preglednica 19: Rezultati meritev napak metode. SE – standardna napaka, RSE – relativna standardna napaka, RIZ – relativni interval zaupanja, df – število prostostnih stopenj, t – kritična t vrednost (normalna distribucija). Analizirali smo 10 000 pelet na posamezno ponovitev, uporabljena protokola sta burn2 in auto7. $t(\alpha=0,05; df=2)=4,30265$.

Vzorčenje 3 (uporabljen vzorec pelet F 3)				
<i>Ponovitev</i>	<i>CED premer [μm]</i>	<i>Barvni odtenek</i>	<i>RSD CED premer[%]</i>	<i>RSD barvni odtenek [%]</i>
1	928,037	37,665	5,584	1,728
2	928,130	37,681	5,561	1,723
3	928,229	37,680	5,578	1,733
<i>Povprečje</i>	928,137	37,675	5,574	1,728
<i>SE</i>	0,055	0,005	0,007	0,003
<i>RSE [%]</i>	0,006	0,014	0,127	0,179
<i>RIZ [%]</i>	99,974 - 100,026	99,941 - 100,059	99,454 - 100,546	99,229 - 100,771

RSE premera je manjša od RSE barvnega odtenka in tudi RSE za RSD premera je manjša od RSE za RSD barvnega odtenka, kar pomeni, da imamo večjo napako pri določitvi barvnega odtenka. To potrjuje tudi težavnost pri določitvi enakosti barvnega odtenka treh vzorcev pri vzorčenju 1 in 2 (poglavje 4.1.2).

Napako ocene povprečja in RSD populacije pelet po oblaganju, v odvisnosti od velikosti analiziranega vzorca te populacije, prikazuje preglednica 20. Osnovo za izračun vrednosti intervalov zaupanja v preglednici predstavlja 10 000 pelet *vzorčenja 3* vzorca F 3. V okviru poskusa smo zajemali sliko vzorca trikrat in uporabili meritev z najmanjšo SD premera in barvnega odtenka (ponovitev 2). Za izračun relativnih intervalov zaupanja povprečne vrednosti CED premera in barvnega odtenka smo uporabili t distribucijo s stopnjo tveganja $\alpha=0,05$, za relativni interval zaupanja RSD vrednosti pa χ^2 distribucijo. Relativni interval zaupanja povprečnih vrednosti populacije (μ) je odvisen od povprečja vzorca ($\bar{x}$) in standardne deviacije (SD) vzorca:

$$\mu = \left[100 - \frac{t_{n-1,\alpha} \cdot SD}{\sqrt{n} \cdot \bar{x}}, 100 + \frac{t_{n-1,\alpha} \cdot SD}{\sqrt{n} \cdot \bar{x}} \right] \quad [32]$$

n=število pelet, t=kritična vrednost t parametra

Relativni interval zaupanja standardne deviacije populacije (σ) pa lahko podamo glede na standardno deviacijo vzorca (s) s χ^2 distribucijo:

$$\frac{\sigma}{s} = 100 \left[\sqrt{\chi_{n-1, \frac{\alpha}{2}}^2}, \sqrt{\chi_{n-1, 1-\frac{\alpha}{2}}^2} \right] \quad [33]$$

Preglednica 20: Simulirani (N=30, 100, 1000, 100 000, 1 000 000) in dejanski (N=10 000) intervali zaupanja za vzorec F 3 (ponovitev 2).

Vzorčenje 3 (uporabljen vzorec pelet F 3) – ponovitev 2			
<i>N=Število pelet</i>	<i>RIZ [%] – CED premer</i>	<i>RIZ [%] – barvni odtenek</i>	<i>RIZ [%] – RSD</i>
30	97,926-102,077	99,357-100,643	79,641-134,432
100	98,902-101,098	99,660-100,340	87,801-116,168
1000	99,655-100,345	99,893-100,107	95,801-104,587
10 000	99,891-100,109	99,966-100,034	98,633-101,406
100 000	99,966-100,034	99,989-100,011	99,564-100,440
1 000 000	99,989-100,011	99,997-100,003	99,862-100,139

S pomočjo preglednice 20 vidimo, da je relativni interval zaupanja za RSD bistveno širši kot relativni interval zaupanja za povprečni CED premera in barvnega odtenka pri številu pelet manjšem od 10 000.

Primerjavo napake metode in napake zaradi vzorčenja smo podali kot razmerje med širinami intervalov zaupanja v preglednici 21. Razmerja smo izračunali s pomočjo preglednice 19 in preglednice 20 (za 10 000 pelet).

Preglednica 21: Primerjava širine relativnih intervalov zaupanja vzorčenja in metode.

	<i>CED premer</i>	<i>Barvni odtenek</i>	<i>RSD CED premer</i>	<i>RSD barvni odtenek</i>
<i>Vzorec/metoda</i>	4,20	0,58	2,54	1,80

Želena vrednost razmerja med napakama vzorčenja in metode bi morala biti višja od 1, kar pomeni, da je napaka metode manjša od napake vzorčenja. Vidimo, da je to razmerje višje od 1 v vseh primerih razen za povprečje barvnega odtenka. To pomeni, da je ocenjen interval zaupanja za barvni odtenek preskromen. Razmerja lahko izboljšamo z večkratnim merjenjem istega vzorčenja pelet, vendar to bistveno podaljša čas analize. V primeru kadar analiziramo

manjše število pelet (na primer 1000) so razmerja vzorec/metoda sicer višja, vendar na račun manjše natančnosti (širšega intervala zaupanja). Če želimo pelete bolj natančno ovrednotiti potrebujemo večje število analiziranih pelet, vendar bi za to potrebovali bolj natančno metodo (optični čitalnik z manj šuma).

Trenutno število pelet na analizirani vzorec (10 000) omogoča določitev povprečne vrednosti določenega parametra vzorca z standardno napako $0,52 \mu\text{m}$ oziroma 95% intervalom zaupanja $\bar{x} \pm 1,01 \mu\text{m}$. Takšna natančnost določanja velikosti nam omogoča določitev prirastka velikosti (debeline obloge) na približno $1,4 \mu\text{m}$. Natančnost določitve debeline obloge, ki jo izračunamo z pomočjo barvnega odtenka je omejena z natančnostjo metode in znaša $0,038 \mu\text{m}$. Vrednost je izračunana na podlagi umeritvene krivulje (enačba 31) za določanje debeline obloge pelet in intervala zaupanja za vzorec F 3 (vzorčenje 3, ponovitve 2) iz preglednice 19.

5 ZAKLJUČEK

Razvita metoda za slikovno analizo pelet je dobro orodje za natančno, nedestruktivno analizo velikega števila pelet. Predvsem pomembna je možnost določitve debeline obloge vsake pelete na podlagi njene barve in posledično direktna določitev RSD vrednosti debeline obloge pelet. Določanje debeline filmske obloge pelet na podlagi barvnega odtenka v okviru barvnega sistema HSV zmanjša vpliv osvetlitve na meritev, saj ima v sistem HSV svetilnost na ločenem kanalu. Za direktno merjenje debeline filmske obloge pelet morajo analizirane pelete imeti obarvano oblogo, za vse pelete (neodvisno od barve) pa lahko spremljamo spremembo velikosti pelet pred in po oblaganju. Pogoj za točno določitev debeline obloge pelete preko merjenja barvnega odtenka je sestava disperzije za oblaganje, ki mora biti enaka tisti, ki smo jo uporabili za konstrukcijo umeritvene krivulje za določitev debeline obloge pelet. Ta pogoj oziroma dejstvo, da mora biti peleta obarvana, pomeni, da je uporabnost metode v masovni proizvodnji (večina pelet ni obarvanih) omejena, je pa metoda idealna za uporabo v laboratoriju za analizo delovanja strojne opreme za oblaganje.

Potrebno se je zavedati, da smo za razvoj metode uporabili opremo, ki je enostavna in poceni (Epson Perfection[®] V30) in ima posledično določene omejitve. V okviru testiranja smo odkrili, da ima optični čitalnik zaznaven šum in lezenje signala. Časovno lezenje signala optičnega čitalnika smo zelo zmanjšali z razvojem protokola za zajem slik, ki z vmesnimi prekinitvami

med zajemi slik stabilizira temperaturo senzorja in izvora svetlobe. Šum optičnega čitalnika bi lahko na račun daljšega časa analize zmanjšali s povprečenjem večjega števila enakih slik. V okviru testov ponovljivosti metode znotraj vzorca smo ugotovili, da so slike vzorcev ponovljive kljub prisotnemu šumu, zato se za povprečenje slik pri testiranjih nismo odločili. Bolj smotrna bi bila zamenjava opreme za zajem slik, namesto optičnega čitalnika bi lahko uporabili ustrezno digitalno kamero oziroma fotoaparat, ki ima znatno manjši šum in hitrejši zajem slik. Smotrna bi bila tudi uporaba difuzne svetlobe.

Pri primerjavah različnih komor za oblaganje pelet smo ugotovili, da so vrednosti RSD debeline filmske obloge pelet obloženih z Swirl Wurster komoro nižje od vrednosti RSD debeline filmske obloge pelet obloženih s klasično Wurster komoro. Vrednosti Naklona, kot merila odvisnosti debeline obloge od velikosti delca, so najnižje pri Swirl Wurster komori, sledi Tornado komora, najvišji Naklon pa smo določili pri klasični Wurster komori. Iz omenjenih podatkov sledi, da je Swirl Wurster komora najbolj primerna za oblaganje pelet s široko distribucijo velikosti.

Na podlagi izmerjenih vrednosti različnih parametrov velikega števila delcev razvita metoda omogoča enostavno konstrukcijo frekvenčnih histogramov visoke resolucije za velikost pelet in debelino filmske obloge pelet. Konstrukcija histogramov vzorcev pred, med in po oblaganju omogoča natančen vpogled v sam proces 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. N. Politis S, M. Rekkas D: Pelletization Processes for Pharmaceutical Applications: A Patent Review. Recent Patents on Drug Delivery & Formulation 2011; 5: 61–8.
3. 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: 14–6, 31–2, 86, 102–3.
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. Knoch A, Ghebre-Selassie I: Pelletization Techniques. In: Swarbrick J. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Informa Healthcare, New York, 2006: 2651–63.
6. 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.
7. 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.
8. Pisek R, Srcic S: Uporaba rotor tehnologije pri direktni izdelavi pelet iz praškastih delcev. Farm. vestnik 1998; 49: 237–48.
9. Šurbek-Fošnaršič N: Evalvacija modificirane Wursterjeve komore za filmsko oblaganje pelet, Diplomska naloga. Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2005.
10. Luštrik M, Dreu R, Srčič S: Primerjava in razvoj naprav za oblaganje delcev. Farmaceutski vestnik 2010; 61: 155–61.
11. Porter SC: Coating of tablets and multiparticulates. In: Aulton ME. Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines. Churchill Livingstone, 2007: 500–14.
12. Kristl J, Šmid-Korbar J, Srčič S: Farmacevtska tehnologija. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za naravoslovje in tehnologijo - oddelek za farmacijo, Ljubljana, 1992: 104–8.
13. Turton R: Challenges in the modeling and prediction of coating of pharmaceutical dosage forms. Powder Technology 2008; 181(2): 186–94.

14. EUDRAGIT® Products. <http://eudragit.evonik.com/product/eudragit/en/products-services/eudragit-products/Pages/default.aspx>. Dostopano: december 2011.
15. 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.
16. Mathur L K: Fluid-Bed Dryers, Granulators and Coaters. In: Swarbrick J, Boylan JC Eds. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, vol 6. Marcel Dekker, New York, 1992: 171–95.
17. Teunou E, Poncelet D: Batch and continuous fluid bed coating, Review and state of the art. *J Food Eng*, 2002; 53 (4): 325–40.
18. Bi HT, Grace JR: Flow regime diagrams for gas-solid fluidization and upward transport. *Int J Multiphase Flow*, 1995; 21(6):1229–36.
19. Smolders K, Baeyens J: Gas fluidized beds operating at high velocities: a critical review of occurring regimes. *Pow Tech*, 2001; 119(2-3): 269–91
20. Yerushalmi J, Cankurt NT: Further studies of the regimes of fluidization. *Pow Tech*, 1979; 24(2):187–205.
21. Christensen FN, Bertelsen P: Qualitative Description of the Wurster-Based Fluid-Bed Coating Process. *Drug Dev Ind Pharm*, 1997; 23: 451–63.
22. Pisek R, Srcic S: Uporaba rotor tehnologije pri direktni izdelavi pelet iz praškastih delcev. *Farm. vestnik*. 1998, 49: 237–48.
23. 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.
24. Parikh D M: Batch Fluid Bed Granulation. In; Dilip M. Parikh, *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, 2nd Ed. Francis and Taylor, Boca Raton, 2005: 247–309.
25. Hede PD, Bach P, Jensen AD: Two-fluid spray atomisation and pneumatic nozzles for fluid bed coating/agglomeration purposes: A review. *Chem Eng Sci*, 2008; 63(14): 3821–42.
26. Jones D: Air Suspension Coating for Multiparticulates. *Drug Dev Ind Pharm*, 1994; 20: 3175–206.
27. Luštrik M: Razvoj metod in vrednotenje lokalnih karakteristik toka trdnih delcev v vrtnoslojnih napravah za oblaganje ter njihov vpliv na enakomernost obloge delcev, Doktorska disertacija. Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2011: 25
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Porter SC, Bruno CH: Coating of pharmaceutical dosage forms. In: Lieberman HA, Lachman L, Schwartz JB (Eds). *Pharmaceutical Dosage Forms, Tablets*. McGraw-Hill, New York, 1990: 77–159.
33. Chan L, Tang E, Heng P: Comparative study of the fluid dynamics of bottom spray fluid bed coaters. *AAPS PharmSciTech*, 2006; 7(2): E45–E53.
34. Özbey M, Söylemez MS: Effect of swirling flow on fluidized bed drying of wheat grains. *Energy Conversion and Management*, 2005; 46(9-10): 1495–512.
35. Tang ESK, Wang L, Liew CV, Chan LW, Heng PWS: Drying efficiency and particle movement in coating – Impact on particle agglomeration and yield. *Int J Pharm*, 2008; 350 (1–2):172–80.
36. Heng PWS, Chan LW, Tang ESK: Use of swirling airflow to enhance coating performance of bottom spray fluid bed coaters. *Int J Pharm*, 2006; 327 (1–2): 26–35.
37. Huttlin H: Fluidized Bed Apparatus for the Product and/or Further Treatment of Granulate Material. US patent 4970804 (1990).
38. Luštrik M: Razvoj in izdelava pelet s suhimi emulzijami z uporabo tehnologije z vrtinčenjem, *Diplomska naloga*. Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2007: 1–11.
39. 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.
40. Martin Andersson, Björn Holmquist, Jörgen Lindquist, Olle Nilsson, Karl-Gustav Wahlund: Analysis of film coating thickness and surface area of pharmaceutical pellets using fluorescence

- microscopy and image analysis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2000; 22(2): 325–39
41. Mozina M, Tomazevic D, Leben S, Pernus F, Likar B: Digital imaging as a process analytical technology tool for fluid-bed pellet coating process. *Eur J Pharm Sci*, 2010; 11;41(1):156–62.
 42. Fraser B, Murphy C, Bunting F: *Real world color management: industrial-strength production techniques*, 2nd edition. Berkeley, Peachpit press, 2005: 582
 43. Sergey Kucheryavski, Kim H. Esbensen, Andrey Bogomolov: Monitoring of pellet coating process with image analysis – a feasibility study. *Journal of Chemometrics*, 2010; 24(7–8): 472–80.
 44. Rafael C. Gonzalez, Richard Eugene Woods (2008): *Digital Image Processing*, 3rd ed. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall, 2008: 407–13
 45. James D. Foley, Andries van Dam, Steven K. Feiner, John F. Hughes: *Computer Graphics: Principles and Practice in C (2nd Edition)*. Redwood City, CA: Addison-Wesley, 1995: 584–603.
 46. Cheng HD, Jiang X H, Sun Y and Wang J: Color image segmentation: advances and prospects. *Pattern Recognition*, 2001; 34(12): 2259–81.
 47. George H. Joblove, Donald Greenberg: Color spaces for computer graphics. *Computer Graphics (SIGGRAPH '78 Proceedings)*, 1978; 12(3): 20–5.
 48. Chan LW, Chan WY, Heng PW: An improved method for the measurement of colour uniformity in pellet coating. *Int. J. Pharm.*, 2001; 213: 63–74
 49. Rowe RC, Shesky PJ, Owen SC: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th ed. Pharmaceutical Press, London and Chicago, 2009: 346–9.
 50. 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.
 51. Bevc B: Slovenska farmacevtska terminologija na področju pomožnih snovi, *Diplomska naloga*. Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2010: 101, 35, 225.
 52. European Food Safety Authority: Scientific Opinion on the re-evaluation of Tartrazine (E102) - Summary. *EFSA Journal* 2009; 7(11): 1331.