

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

KLEMEN KORASA

**DIPLOMSKA NALOGA**  
UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2013

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

KLEMEN KORASA

**ŠTUDIJA UPORABNOSTI MERITEV "V NAPRAVI" ZA  
SPREMLJANJE PROCESA OBLAGANJA PELET**

**THE STUDY OF IN-LINE MEASUREMENT APPLICABILITY IN  
MONITORING OF PELLET COATING PROCESS**

DIPLOMSKA NALOGA  
UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2013

Diplomsko nalogo sem opravljal v laboratorijih Farmacevtskega razvoja, Razvoj in raziskave, Krka, d. d., pod mentorstvom prof. dr. Franca Vrečerja, mag. farm.

## **Zahvala**

*Za pomoč pri eksperimentalnem delu in pisanju naloge se zahvaljujem mentorju prof. dr. Francu Vrečerju in delovnemu mentorju Gregi Hudovorniku. Zahvaljujem se tudi vsem ostalim, ki ste mi pri nastanku naloge kakorkoli pomagali.*

*Hvala.*

## **Izjava**

Izjavljam, da sem diplomsko delo samostojno izdelal pod vodstvom mentorja prof. dr. Franca Vrečerja, mag. farm. in delovnega mentorja Grege Hudovornika, mag. farm.

Klemen Korasa

Ljubljana, marec 2013

## Vsebina

POVZETEK .....	4
ABSTRACT .....	5
SEZNAM OKRAJŠAV .....	6
1. UVOD.....	7
1.1 PELETE .....	7
1.1.1 Izdelava pelet.....	7
1.2 OBLAGANJE .....	9
1.2.1 Filmsko oblaganje .....	10
1.2.2 Oblaganje s tehnologijo zvrtničenih plasti .....	12
1.3 VELIKOST DELCEV .....	14
1.3.1 Vrednotenje velikosti delcev .....	14
1.3.2 Oblika delca.....	15
1.3.3 Opredelitev velikosti in distribucije velikosti delcev .....	16
1.3.4 Pomen velikostnih lastnosti in oblike pelet.....	17
1.4 VLAGA .....	18
1.4.1 Mehanizmi vezave vlage .....	18
1.4.2 Pomen vlage v peletah.....	19
1.4.3 Določevanje vlage .....	19
1.5 PROCESNA ANALIZNA TEHNOLOGIJA (PAT) .....	21
1.5.1 Multivariantna analiza (MVA) .....	22
1.5.2 Metoda glavnih komponent (PCA).....	23
1.5.3 Metoda delnih najmanjših kvadratov (PLS).....	23
1.6 SPREMLJANJE TEHNOLOŠKEGA PROCESA Z "IN-LINE" MERITVAMI .	24
1.6.1 "In-line" vrednotenje z bližnjo infrardečo (NIR) spektroskopijo .....	24
1.6.2 Teoretično ozadje NIR.....	25
1.6.3 Določanje vode z NIR-om.....	25
1.6.4 "In-line" vrednotenje velikosti delcev s SFT sondo .....	26
2. NAMEN DELA .....	28
3. MATERIALI IN OPREMA .....	30
4. METODE .....	31
4.1 PRIPRAVA DISPERZIJ ZA OBLAGANJE IN PROCESNI PARAMETRI OBLAGANJA .....	31

4.1.1	Oblaganje v vrtninoslojnjem oblagalniku.....	32
4.2	"IN-LINE" SPREMLJANJE PROCESA .....	33
4.2.1	NIR sonda.....	33
4.2.2	Obdelava spektralnih podatkov in postavljanje modela .....	34
4.2.3	SFT sonda.....	35
4.3	"OFF-LINE" DOLOČANJE VLAGE V PELETAH .....	35
4.3.1	Izguba pri sušenju.....	35
4.3.2	Določanje vsebnosti vode po Karl Fischerju.....	35
4.3.3	Merjenje aktivnosti vode .....	36
4.3.4	Termogravimetrična analiza (TGA) .....	36
4.4	"OFF-LINE" DOLOČANJE VELIKOSTI DELCEV.....	37
4.4.1	Sejalna analiza .....	37
4.4.2	Statično slikanje delcev s svetlobnim mikroskopom (Morphologi G3) .....	38
4.4.3	Merjenje velikosti pelet s SFT sondo v "at-line" nastavku.....	38
4.4.4	Določevanje aglomeratov .....	38
4.4.5	Analiza pelet z vrstičnim elektronskim mikroskopom – SEM.....	39
5.	REZULTATI IN DISKUSIJA.....	40
5.1	VREDNOTENJE VLAGE V PELETAH.....	40
5.1.1	Postavitev modela za "in-line" vrednotenje vlage .....	42
5.1.2	Ekstrapolacija meritev izgube pri sušenju pri 85 °C .....	43
5.1.3	Uporabnost modela za določanje vlage pri spremenjeni formulaciji .....	45
5.1.4	Vrednotenje kompleksnih sistemov z NIR sondo .....	50
5.1.5	Primerjava vrednosti LOD in KF s TGA.....	54
5.2	DOLOČEVANJE VELIKOSTNIH LASTNOSTI PELET .....	56
5.2.1	Spremljanje oblaganja s SFT "in-line" sondo .....	56
5.2.2	Preverjanje ustreznosti sonde za vrednotenje aglomeracije .....	62
5.2.3	Primerjava rezultatov SFT sonde z rezultati sejalne analize .....	63
5.2.4	Primerjava rezultatov SFT-ja z rezultati statičnega slikanja s svetlobnim mikroskopom (Morphologi G3) .....	68
5.2.5	Primerjava "in-line" in "at-line" rezultatov SFT sonde.....	69
6.	SKLEP.....	71
7.	LITERATURA .....	73

## POVZETEK

Uporaba merilnih sond za merjenje v napravi postaja pomemben del načrtovanja, spremljanja, analize in optimizacije procesov v farmacevtski industriji. Takšen pristop merjenja je sestavni del vse bolj uveljavljene filozofije v proizvodnji zdravil, ki pravi, da mora biti zdravilo zasnovano in izdelano tako, da je kakovost vgrajena v izdelek.

V diplomski nalogi smo preizkušali uporabnost dveh sond za merjenje v napravi, in sicer sondo za vrednotenje velikosti delcev s tehniko prostorskega filtriranja (SFT) ter sondo za določanje vlage s snemanjem spektrov v bližnjem infrardečem območju (NIR). Za čim boljše uporabnost meritev smo izmerjene vrednosti poskusili narediti karseda aplikativne s pomočjo programskega paketa za multivariantno analizo podatkov. Uporabnost teh modernih pristopov za analizo procesov smo vrednotili na postopku oblaganja pelet v vrtinčnoslojnim oblagalniku.

NIR meritve so se izkazale za uporaben pristop določevanja vlage v peletah. Izmerjeni spektri so dobro korelirali z že uveljavljenimi metodami določevanja vlažnosti izven naprave, še posebej s postopkoma izgube pri sušenju pri 85 °C/20 min ter določanjem po Karl Fischerju. Ugotovili smo, da lahko z modelom delnih najmanjših kvadratov (PLS), ki je umerjen na eni formulaciji, dobro napovemo količino vlage v peletah z nekoliko spremenjeno formulacijo. Moramo pa pri tem paziti, da je model umerjen na ustreznem območju in da sprememba formulacije ni prevelika. S poskusom, kjer je prišlo do izrazitega krušenja pelet, smo pokazali, da sonda v takšnih (nepredvidljivih) okoliščinah ni primerna za rutinsko določanje vlage.

Med vrednotenjem SFT sonde smo ugotovili, da ta dobro izmeri velikostne lastnosti pelet in se hitro odzove tudi na manjše spremembe velikosti. Ko smo meritve SFT-ja primerjali z rezultati sejalne analize, smo videli, da se velikostni distribuciji pri obeh metodah sicer močno razlikujeta, a smo kljub temu s pomočjo regresije delnih najmanjših kvadratov postavili model z zadovoljivo korelacijo. Visoko korelacijo z drugo metodo vrednotenja velikosti pelet, statičnega slikanja delcev s svetlobnim mikroskopom, pa smo dobili že z uporabo linearne regresije. Za največjo pomanjkljivost se je izkazala nezmožnost sonde za zaznavanje aglomeratov, kar je posledica rahlih agregatov, ki se tvorijo v komori med razprševanjem disperzije za oblaganje in zakrijejo nastanek aglomeratov.

## ABSTRACT

The use of the measuring probes for in-line measurement is becoming an important part of planning, monitoring, analysing and optimization of processes in the pharmaceutical industry. Such an approach of measurement is an integral part of increasingly established philosophy in the production of medicines, which says that the medicinal product must be designed and made in such a way that the quality is built into the product.

In this diploma thesis we tested the applicability of two probes for in-line measurement, namely, a probe for the evaluation of particle size with spatial filtering technique (SFT) and probe for the determination of moisture with recording spectra in the near infrared range (NIR). To optimize the usability of measurements we tried to make the measured values as applicative as possible using software package for the multivariate data analysis. The applicability of these modern approaches for the analysis of processes was evaluated on the process of pellet coating in the fluid-bed coater.

NIR measurements have proved to be a useful approach for determination of moisture in the pellets. The measured spectra correlated well with the already established methods for off-line moisture determination, especially with the procedures of loss on drying at 85 °C/20 min and determination of moisture by Karl Fischer. We found that the model of partial least squares (PLS), which is calibrated with one formulation can make a good prediction of moisture in the pellets with the slightly different formulation. We must, however, ensure that the model is calibrated in the appropriate range and that the formulation change is not excessive. In the experiment, where there has been a distinct attrition of pellets, we have shown that the probe in such (unpredictable) circumstances is not suitable for routine determinations.

During the evaluation of the SFT probe we have shown that it measures the properties of pellet size well and that it responds even to small changes in size quickly. When we compared the SFT measurements with the results of sieve analysis we saw that the size distribution for both methods strongly differed, nevertheless we placed a model with satisfactory correlation with the help of partial least squares regression. We have also obtained a high correlation with another method for evaluation of particle size, static image analysis, with the use of linear regression. The inability of the probe to determine agglomerates due to slight aggregates, which are formed in the chamber during the spraying of coating dispersion, is its biggest disadvantage.

## SEZNAM OKRAJŠAV

$a_w$	aktivnost vode
$D_{v10}$	deseti percentil po volumski distribuciji
$D_{v50}$	mediana (petdeseti percentil) po volumski distribuciji
$D_{v90}$	devetdeseti percentil po volumski distribuciji
EC	etilceluloza
EMV	elektromagnetno valovanje
G3	statično slikanje s svetlobnim mikroskopom (naprava Morphologi G3)
HPMC	hidroksipropilmetilceluloza
IR	infrardeč
KF	Karl Fischer
LOD	izguba pri sušenju
LOD-105	izguba pri sušenju pri 105 °C in času 5 minut
LOD-85	izguba pri sušenju pri 85 °C in času 20 minut
MC	metilceluloza
MVA	multivariantna analiza
NIR	bližnji infrardeč
PAT	procesna analizna tehnologija
PC	glavna komponenta
PCA	analiza glavnih komponent
PLS	delni najmanjši kvadrati
Px	x-ti poskus
Px-Vy	y-ti vzorec x-tega poskusa
RMSEC	koren srednje kvadratne napake pri kalibraciji (Root Mean Square Error of Calibration)
SEM	vrstična elektronska mikroskopija
SFT	tehnika prostorskega filtriranja
SNV	standardna normalna spremenljivka (Standard Normal Variate)
TGA	termogravimetrična analiza
UV	ultravijoličen
VIS	viden



## 1. UVOD

### 1.1 PELETE

V farmaciji so pelete definirane kot majhni, pretočni, okrogli delci z ozko porazdelitvijo velikosti, pridobljeni s postopkom aglomeracije finih prašnih delcev ali kristalov zdravilne učinkovine in pomožnih snovi. Za njih so značilne še gladka površina, majhna poroznost, zadovoljiva trdnost in velikost od 0,1 do 1,5 mm. Pridobivamo jih iz različnih materialov z uporabo ustrezne proizvodne opreme. Kot samostojna farmacevtska oblika se pelete le redko uporabljajo – na tržišču sicer poznamo izdelke, kjer so zapakirane v enodmernih vrečkah (sašaji) –, pogosteje jih stiskamo v tablete ali polnimo v trde kapsule. Prednosti pelet kot večodmernih farmacevtskih oblik so se v največji meri pokazale v drugi polovici sedemdesetih let, ko so svoj vzpon doživele tehnologije kontroliranega sproščanja [1–4].

Pelete prinašajo tako terapevtske kot tehnološke prednosti. Med drugim nam omogočajo veliko prilagodljivost med načrtovanjem in razvojem farmacevtskih oblik. Z njimi lahko v istem zdravilu združujemo nekompatibilne zdravilne učinkovine ali zagotovimo različen profil sproščanja na enem ali več mestih gastrointestinalnega trakta. "Per os" aplicirane pelete omogočajo hitro raztapljanje, maksimalno absorpcijo in minimalno draženje sluznice prebavil. Omenjene lastnosti pa vodijo do manjše biološke spremenljivosti pri pacientu in med pacienti. Njihova glavna slabost je tehnično zahtevna, dolgotrajna, večstopenjska izdelava, ki zahteva drago in specifično opremo [1, 5].

#### 1.1.1 Izdelava pelet

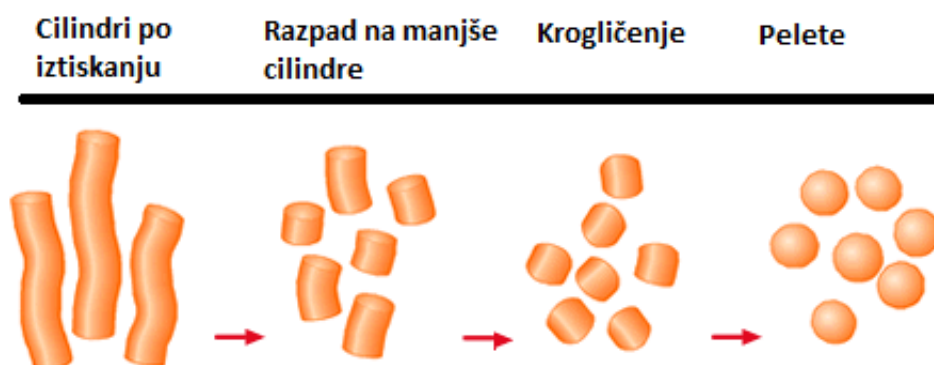
Številne prednosti večodmernih pred enodmernimi farmacevtskimi oblikami so povod za množične raziskave o izboljševanju obstoječih in razvoju novih procesnih tehnik peletiranja. To nam omogoča odkrivanje vse inovativnejših formulacij in uporabo moderne proizvodne opreme. Najbolj pogosti pristopi izdelave so oblaganje z disperzijo (raztopino, suspenzijo ali emulzijo), oblaganje s praškastimi delci ter postopek iztiskanja in krogliččenja [1].

Pri oblaganju z disperzijo nanašamo disperzijo zdravilne učinkovine z izbranimi pomožnimi snovmi na jedro iz inertnega materiala, pomožnih snovi ali zdravilne

učinkovine same. Najpogostejše sestavine jedra so pomožne snovi kot laktoza, škrob, mikrokristalna celuloza (MCC), saharoza, manitol ipd. Pri tem postopku so vse komponente obloge raztopljene, suspendirane ali emulgirane v tekočini, katero razpršujemo na površino jedra, kjer se kapljice razprostrejo in združijo v sloj tekočine. Sledi faza sušenja, med katero pride do obarjanja raztopljenih komponent in tvorbe trdnih mostičkov z jedrom in posameznimi sloji obloge [1, 6].

Pri oblaganju s praškastimi delci na jedro najprej razpršimo vezivno tekočino, čemur sledi nanos suhega praška zdravilne tekočine ali pomožne snovi. Med procesom se jedra gibljejo po proizvodni komori in nase prevzemajo praškaste delce, ki se med seboj in z jedrom povežejo preko kapilarnih sil. Med sušenjem se vezivo in ostale raztopljene substance oborijo in tvorijo trdne mostičke [6].

Pri tehnologiji iztiskanja in krogličenja najprej zmešamo delce zdravilne učinkovine in pomožnih snovi, čemur sledi faza mokrega granuliranja, s katero prašek pretvorimo v plastično maso. Sledi iztiskanje mase skozi luknjičaste odprtine z ustreznim premerom. Dobljene cilindrične aglomerate prenesemo na posebno vrtečo ploščo (sferonizator), kjer najprej razpadejo na manjše cilindre, nato pa se preoblikujejo v kroglice. Postopek se zaključi s sušenjem. Shema izdelave s tem pristopom je prikazana na spodnji sliki (slika 1). Obstajajo še številni alternativni pristopi izdelave pelet, ki so manj poznani zaradi omejene uporabnosti ali pa so še v fazi razvoja. Med temi bi omenil postopke kriopeletiziranja (kapljice tekočine spremenimo v trdne kroglice s pomočjo tekočega dušika), krogličenja (sferični delci nastanejo zaradi kontinuiranega vrtnčenja mase) in v zadnjem času vse pogosteje uporabljan postopek taljenja (talina veziva povzroči aglomeracijo) [1, 3].



Slika 1: Shema izdelave pelet s postopkom iztiskanja in krogličenja [7]

## 1.2 OBLAGANJE

Oblaganje je tehnološki proces nanašanja obloge na nevtralno jedro ali na že izdelano farmacevtsko obliko. V farmaciji poznamo številne pristope oblaganja, ki so se razvili kot posledica izboljševanja lastnosti farmacevtskih oblik. Naštejemo lahko mnoge razloge za uporabo tega procesa [4, 8, 9]:

- zaščita zdravilne učinkovine pred razgradnjo v kisli želodčni tekočini,
- preprečevanje draženja sluznice gastrointestinalnega trakta z zdravilno učinkovino,
- kontrolirano sproščanje zdravilne učinkovine vzdolž gastrointestinalnega trakta,
- doseganje sproščanja na specifičnem mestu prebavnega trakta,
- prekrivanje neprijetnega vonja in okusa,
- lažje požiranje zdravila,
- izboljševanje videza farmacevtske oblike,
- povečana mehanska odpornost jeder,
- zaščita zdravilne učinkovine pred vplivi zunanjega okolja.

Številne vloge oblog omogočajo različni načini njihove izdelave. Med temi so najbolj pomembni oblaganje s sladkorjem (klasično oblaganje), filmsko oblaganje ("film coating") in oblaganje s stiskanjem ("press coating").

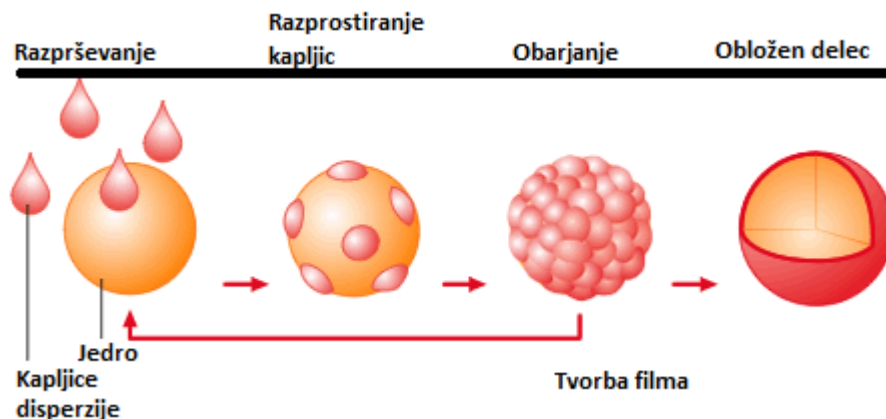
Pri oblaganju s stiskanjem v prvem koraku oblikujemo jedro. To v naslednji stopnji obdamo s stisljivim materialom, katerega stisnemo v oblogo. Na ta način lahko proces nadaljujemo in oblikujemo farmacevtsko obliko z večjim številom slojev. Princip je uporaben pri združevanju nekompatibilnih komponent, pri jedrih, občutljivih na vodo, ter nam omogoča doseganje pulzirajočega ali kombiniranega profila sproščanja (npr. takojšnje in počasno sproščanje). Proces zahteva kompleksno opremo in material, ki omogoča direktno stiskanje v oblogo [9, 10].

Pri oblaganju s sladkorjem najprej zatesnimo jedra s tanko plastjo zaščitnega sredstva (šlak, celulozni acetat ftalat). Sledi nanos adhezivne obloge iz gumijev (akacija, želatina) in saharoze (zaobljimo robove), na katero razpršimo praškasto substanco, kot je smukec ali kalcijev karbonat (utrdimo oblogo). Ta plast je najobsežnejša. V naslednjem koraku nanesimo plast saharoznega sirupa, s čimer zgladimo grobo površino. Proces se zaključi z nanosom barvila ( $\text{TiO}_2$ ,  $\text{CaCO}_3$ ) in loščenjem. Takšen način oblaganja ima številne slabosti, kot so povečanje mase (tudi do več kot 50 %), velik delež sladkorja, težko

kontroliranje večstopenjskega procesa in slaba funkcionalnost obloge, zato je v moderni proizvodnji zdravil favorizirano filmsko oblaganje [9, 10].

### 1.2.1 Filmsko oblaganje

V farmacevtski industriji se za filmsko oblaganje trdnih farmacevtskih oblik najpogosteje uporablja tehnika razprševanja disperzije za oblaganje. Ključna sestavina disperzije je polimer, ki je raztopljen ali dispergirani v vodi, organskem topilu ali njuni zmesi. Takšen princip oblaganja lahko razdelimo na tri faze: začetna faza segrevanja jedra, faza razprševanja in tretja faza sušenja (glej sliko 2). Trem fazam lahko sledi še dodaten korak temperiranja. V prvi fazi jedra segrejemo zato, da ob začetku oblaganja preprečimo preveliko vlaženje in zlepljanje. Sledi razprševanje tekočine za oblaganje v majhnih kapljicah (10 do 30  $\mu\text{m}$ ) s pomočjo zraka pod tlakom (atomizacija). Velikost kapljic uravnavamo glede na velikost delcev, katere oblagamo, in velikost dispergiranih delcev, ki ne smejo preseči velikosti kapljice. Kapljice ne smejo biti premajhne tudi zato, ker so v takšni obliki izpostavljene pospešenemu odparevanju topila in se lahko posušijo še pred dosegom jedra ("spray drying" efekt). Pri razprševanju pa moramo poleg velikosti kapljic paziti tudi na njihovo hitrost, saj se prehitra kapljica ob stiku z delcem razleti in odbije, kar nam onemogoči dobro prijemanje obloge. Ob ustreznem kontaktu s površino substrata se kapljice razprostrejo in zlijejo v film. Nekaj topila pri tem prodre v vrhno plast jedra, jo raztopi in povzroči fizično mešanje na meji, kar omogoči ustrezno adhezijo obloge. Na tem mestu moramo biti previdni, da topilo ne izhlapeva prehitro, kar bi onemogočilo tako adhezijo polimera na jedro kot kohezijo nadaljnjih plasti polimera. Po drugi strani pa izhlapevanje ne sme biti prepočasno, ker bi prevelika vlažnost lahko povzročila aglomeracijo. Ob ustrezno nadzorovanem procesu se torej spodnje plasti polimera strnejo med seboj in s površino jedra, medtem ko so vrhne plasti ob stiku z razpršenimi kapljicami delno raztopljene. V zadnji tretji fazi prenehamo z razprševanjem, kar povzroči dvig temperature jedra, pospešeno izhlapevanje topila in tvorbo koherentnega filma. Kot smo omenili, lahko po koncu procesa oblaganja sledi še dodatna obdelava farmacevtske oblike s temperiranjem. V tem primeru obložene delce izpostavimo temperaturi višji od temperature steklastega prehoda polimera, s čimer omogočimo dodatno koalescenco in homogeno razporeditev molekul polimera v filmu [11–13].



Slika 2: Shematski prikaz poteka filmskega oblaganja [14]

Za optimalno oblaganje pa je poleg učinkovitega vodenja procesa potrebna tudi ustrezna sestava disperzije. Ključne sestavine so polimer, mehčalo (plastifikator) in topilo, katerim lahko dodamo ostale komponente za izboljšanje lastnosti obloge ter optimizacijo procesa. Posamezne sestavine, njihovi primeri ter vloge so opisani v spodnji tabeli (tabela 1).

Tabela 1: Komponente disperzije za filmsko oblaganje in njihove vloge [5, 13, 15, 16, 17]

Komponenta	Primer komponente	Vloga
<b>Polimer</b>	Celulozni etri (HPMC, MC, EC), akrilatni polimeri (Eudragit®), naravne smole (šelak).	Glavni nosilec funkcije obloge (organoleptične lastnosti, stabilnost zdravilne učinkovine, kinetika sproščanja).
<b>Topilo</b>	Predvsem voda, uporaba organskih topil je redka (hlapnost, toksičnost, onesnaževanje, eksplozivnost).	Odgovorno za topnost komponent, omogoča razprševanje in predstavlja medij za tvorbo adhezije in koalescence.
<b>Mehčalo</b>	Polietilen glikol, glicerol in njegovi estri, ftalni estri, citratni estri (trietilcitrat, tributilcitrat).	Zniža temperaturo steklastega prehoda, poveča gibljivost polimera, omogoči nastanek koherentnega filma.
<b>Drсило</b>	Smukec, gliceril monostearat, koloidni silicijev dioksid.	Prepreči zlepljanje filmsko obloženih farmacevtskih oblik med oblaganjem, temperiranjem in shranjevanjem.
<b>Barvilo</b>	Titanov dioksid, železov oksid, aluminijeva barvila, kalcijev karbonat.	Videz in prepoznavnost farmacevtske oblike, ščiti zdravilno učinkovino pred škodljivimi učinki svetlobe.
<b>Površinsko aktivna snov</b>	Polisorbati, maščobni alkoholi (cetilni, stearilni alkohol), natrijev lavrilsulfat.	Izboljša močljivost substrata, razprostiranje kapljic po njegovi površini in stabilnost disperzije za oblaganje.

Ustrezen nabor posameznih sestavin disperzije je ključen za doseganje zelenih funkcionalnih (podaljšano, pulzirajoče ali zakasnjeno sproščanje, zaščita zdravilne učinkovine pred želodčnim sokom ...) ter nefunkcionalnih (prekrivanje vonja in okusa, lažje požiranje, prepoznavnost ...) karakteristik obloge [13].

### 1.2.2 Oblaganje s tehnologijo zvrtničenih plasti

Glede na zelene lastnosti obloge ter lastnosti farmacevtske oblike, katero oblagamo, se odločamo med različnimi tehnologijami oblaganja. Med njimi se zelo pogosto pojavlja tudi tehnologija zvrtničenih plasti.

Začetki tehnologije zvrtničenih plasti segajo v prvo polovico 20. stoletja, ko je nemški kemik Fritz Winkler izdelal prvi vrtničnoslojni reaktor za namene premogovne industrije. V farmaciji se pojavi v 50. letih prejšnjega stoletja, ko je D.E. Wurster vložil patentno prijavo za uporabo tehnologije zvrtničenih plasti za oblaganje tablet. Ta nam v sodobni farmaciji omogoča širok nabor procesov od sušenja, granuliranja, oblaganja do direktne izdelave pelet [18–20].

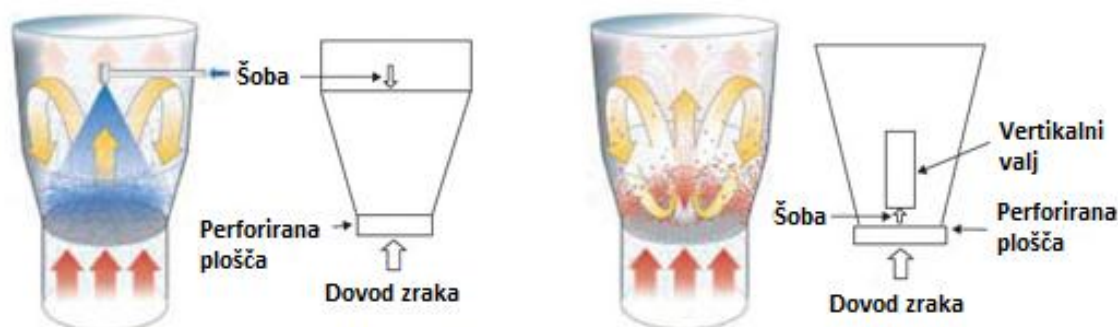
Sistem sestavljajo tri osnovne enote: vstopna enota za zrak, enota za izvedbo tehnološkega procesa v zvrtničenih plasteh in izstopna enota za zrak. Takšen sistem omogoča nastanek pogojev, pri katerih se delci obnašajo kot tekočina (od tu tudi izraz zvrtničene plasti oz. "fluidized bed"); in sicer tok zraka usmerjen navzgor delce dvigne, jih suspendira in povzroči njihovo gibanje. Med hitrim kroženjem so delci večinoma ločeni drug od drugega. Osrednji del naprave je posoda za izdelek, ki se nadaljuje v ekspanzijski prostor. Ključni elementi posode so sistem za razprševanje, plošča za porazdelitev zraka, sonda za vzorčenje in okno za opazovanje procesa. Glede na konstrukcijo komore in plošče, vzorec gibanja in način razprševanja ločimo tri komore [18, 21, 22]:

1. komora, kjer razpršujemo od zgoraj ("top spray"),
2. komora, kjer razpršujemo od spodaj ("bottom spray"),
3. rotorska komora ("tangential spray").

V prvem primeru ("top spray") je komora oblikovana v stožec, v katerem širši del predstavlja ekspanzijski prostor. Delci začnejo svojo pot na dnu komore, od koder jih tok zraka, ki prihaja skozi perforirano ploščo, dviguje proti šobi, s katero razpršujemo tekočino za oblaganje ali aglomeriranje (glej sliko 3). V ekspanzijskem prostoru se hitrost delcev

zmanjša in začnejo se vračati proti dnu komore. Tak princip tehnologije zvrtničenih plasti je uporaben za sušenje, granuliranje in filmsko oblaganje [23].

Tudi komora, kjer razpršujemo od spodaj ("bottom spray"), je stožčaste oblike. Njeno dno tvori plošča z značilno razporeditvijo odprtin. V središčnem pasu okrog šobe so te večje in številčnejše, okoli njih pa so v tako imenovanem sekundarnem pasu odprtine manjše in redkejšje. Nad šobo je vertikalno postavljen valj (glej sliko 3). Takšna zasnova komore omogoča tok delcev v valj, kjer se na njihovo površino razpršuje tekočina za oblaganje. Pot delci nadaljujejo skozi valj v ekspanzijski prostor, od koder se proti dnu vračajo ob stenah komore. Komoro lahko uporabljamo za oblaganje delcev z različnimi disperzijami tako polimerov kot zdravilnih učinkovin [23, 24].



Slika 3: Komora, kjer razpršujemo od zgoraj (levo), ter komora, kjer razpršujemo od spodaj (desno) [25]

Rotorsko komoro sestavljata dva funkcionalna dela: spodnji del komore z rotirajočo ploščo in zgornja ekspanzijska komora. Na dnu spodnje komore leži rotirajoča plošča, ki je med procesom rahlo dvignjena, kar omogoča pretok zraka skozi odprtino med ploščo in steno posode v komoro. Tok zraka, vrtenje plošče in gravitacija povzročijo gibanje delcev v spirali. Šoba je v tem primeru nameščena ob strani in razpršuje disperzijo tangencialno na smer gibanja delcev ("tangential spray"). S pomočjo te tehnologije lahko izvajamo granuliranje, direktno peletiranje, oblaganje z raztopinami, suspenzijami in praški ter filmsko oblaganje [18].



## 1.3 VELIKOST DELCEV

Oblika in velikost delcev igrata pomembno vlogo pri opredelitvi, obdelavi in izdelavi trdnih farmacevtskih oblik. Porazdelitev velikosti delcev zdravilne učinkovine in pomožnih snovi lahko močno vpliva tako na končne lastnosti zdravila (sproščanje, biološka uporabnost, stabilnost, enakomernost vsebnosti) kot na različne aspekte izdelave farmacevtskega izdelka (pretočnost, stisljivost, segregacija, nasipna gostota). Gre torej za lastnost, ki ima zelo velik vpliv na praktično vsak korak proizvodnje trdnih farmacevtskih oblik. Pomembna je pri mešanju, granuliranju, sušenju, mletju, oblaganju, peletiranju in različnih kompresijskih postopkih. Vpliv velikosti delcev farmacevtskih substanc na izdelavo in učinkovitost zdravila moramo zato ovrednotiti tekom razvoja in v kasnejših fazah zagotoviti ustrezno kontrolo. Velikost je namreč pomembna karakteristika substance, katere ustrezen nadzor in vrednotenje je potrebno za izdelavo učinkovitega, varnega in kakovostnega zdravila [26, 27].

### 1.3.1 Vrednotenje velikosti delcev

Vrednotenje velikostnih lastnosti delcev predstavlja pomembno vejo analitike trdnih farmacevtskih oblik, pri kateri bi bilo potrebno omeniti nekaj splošnih smernic. Pri določevanju velikosti se je potrebno zavedati, da vedno govorimo o lastnosti skupine in ne o posameznem objektu. Vsi delci praškaste substance namreč ne bodo nikoli identični, zato je potrebno zagotoviti podatke, ki nam bodo podali informacijo tako o povprečni velikosti kot o distribuciji delcev okoli te vrednosti. Velikost (premer) delca je določena glede na njegovo dejansko ali predpostavljeno obliko, kar nam daje vedeti, da je v nekaterih primerih skoraj tako kot premer pomemben tudi podatek o obliki in morfologiji delca. Pri določevanju velikosti delcev je potrebno omeniti, da sta za doseganje dobrih rezultatov zelo pomembni fazi vzorčenja in rokovanja z vzorcem. Če želimo uporabne podatke, mora biti vzorec reprezentativen, rokovanje ne sme povzročiti sprememb velikosti delcev in na vsakem koraku moramo pretehtati morebitni vpliv segregacije (ločevanje delcev po plasteh glede na gostoto oz. velikost). Različne metode vrednotenja velikosti delcev nam neredko dajejo rezultate, ki so na prvi pogled precej različni in težko primerljivi, zato se pogosto sprašujemo o ustreznosti posameznih analiznih metod. Odgovora na vprašanje, katera metoda je najboljša, praktično ni. Vsak analizni pristop nam namreč v različnih okoliščinah



posreduje uporabne informacije. Lahko bi zaključili, da je vsaka metoda po svoje najboljša, če njena izbira temelji na razumni in strokovni presoji [28–30].

### 1.3.2 Oblika delca

Brez predhodne določitve oblikovnih karakteristik preučevanih delcev je praktično nemogoče racionalno določiti njihovo velikost. Ta se namreč vrednoti kot dolžina linearne dimenzije, ki izhaja iz oblike delca. Sploh pri nepravilnih delcih je za določitev velikosti nujno opredeliti njihovo obliko. Pri tem nam pomagajo številni izrazi za opis oblike. Slednje podaja ameriška farmakopeja (USP):

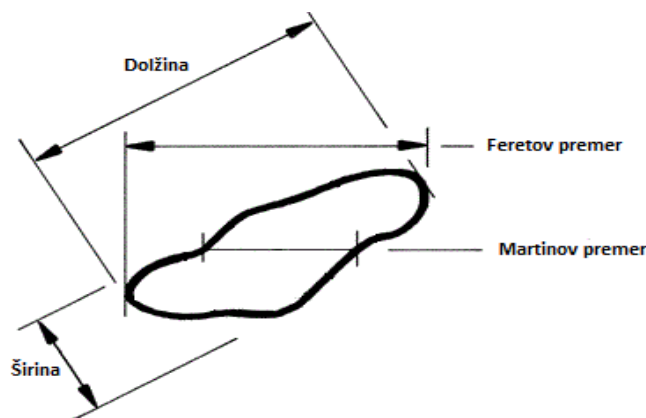
- igličast ("acicular") – tanek, podoben iglici, podobne širine in višine,
- stebričast ("columnar") – dolg, tanek, s širino in višino večjo od igličastega,
- listast ("flake") – tanek, ploščat, podobne širine in dolžine,
- ploščat ("plate") – tanek, ploščat, podobne širine in dolžine, višji od listastega,
- letven ("lath") – dolg, tanek, pravokotnega prereza,
- enakosmeren ("equant") – delec enake dolžine, širine in višine; uporablja se tako za kotne kot sferične oblike [28].

Pri opisu trdnih substanc so zelo uporabni tudi izrazi za opisovanje asociacije med delci (agregati, konglomerati, aglomerati, sferuliti, laminati, druze) in izrazi za druge morfološke značilnosti delcev (robotost, barva, defekti, poroznost, gladkost ipd.). Seveda kvalitativna opredelitev oblike ni vedno zadostna, zato poznamo tudi kvantitativne deskriptorje [28, 31]:

- Krožnost ("circularity") je merilo podobnosti s popolnim krogom in je definirana s formulo  $4\pi A/P^2$ , kjer je A ploščina projekcije delca in P njen obseg. Vrednost se giblje v območju 0–1, kjer 1 predstavlja popolni krog.
- Konveksnost ("convexity") predstavlja merilo hrapavosti delca. Izračunamo jo tako, da delimo z obsegom projekcije delca obseg "izbočene projekcije delca", kar si najlažje predstavljamo tako, da projekcijo navidezno obkrožimo z elastiko. Vrednost se giblje v območju od 0–1, kjer ima popolnoma gladek delec vrednost 1.
- Podolgovatost ("elongation") je definirana kot  $1-W/L$ , kjer je W širina in L dolžina projekcije delca. Vrednost deskriptorja se ponovno nahaja v območju od 0–1, bolj podolgovat je delec, bližje 1 je vrednost.

### 1.3.3 Opredelitev velikosti in distribucije velikosti delcev

Prva stvar, ki jo je potrebno opredeliti pri določevanju velikosti, je premer delca. V primeru, da gre za idealno krogelno strukturo, je to dokaj enostavno, medtem ko je pri nepravilnih delcih koncept kompleksnejši. Najosnovnejša parametra sta v tem primeru dolžina (najdaljša dimenzija, določena od enega do drugega roba delca) in širina (najdaljša dimenzija, določena pravokotno na dolžino). Na tem mestu je potrebno omeniti še Feretov in Martinov premer. Prvi je definiran kot povprečje razdalj med vzporednima tangentama na rob delca. Drugi pa kot povprečna dolžina tetive, ki razpolovi projicirano ploščino delca. Zgornje definicije deskriptorjev so lepo ponazorjene na sliki 4 [28, 30].



Slika 4: Grafični prikaz dolžine, širine, Feretovega in Martinovega premera [32]

Vsi štiri zgoraj omenjeni deskriptorji so uporabni za vrednotenje mirujočega delca in niso primerni za določevanje v dinamičnem okolju. Za vrednotenje v takšnih okoliščinah poznamo številne parametre, ki predpostavijo sferično strukturo (površinski premer, volumnski premer, premer projicirane ploščine) ali pa so enostavno definirani s samim analitskim pristopom (sejalni premer, premer padanja, Stokesov premer). Definicije omenjenih parametrov so podane v tabeli 2 [28, 30].

Delce vedno opazujemo v skupini, zato je za dobro vrednotenje velikosti materiala potrebna tudi ustrezna opredelitev velikostne porazdelitve. Glede na namen analize in značilnosti preučevanega materiala se lahko odločimo za različne načine opisa distribucije. Najbolj enostaven pristop je uvrstitev delcev v posamezne velikostne frakcije, katere zatem kvantificiramo. Način določitve obsega frakcije mora biti jasno definiran, saj se različno podajanje (na volumen, število, maso, površino) odraža v različni vrednosti obsega

razreda. Poznamo dva glavna tipa porazdelitve delcev: normalno ali Gaussovo in pri velikosti delcev bolj pogosto log-normalno porazdelitev [28, 30].

**Tabela 2: Parametri za vrednotenje velikosti delcev [28, 33]**

Parameter	Definicija
Površinski premer ( $d_s$ )	Premer krogle s površino ekvivalentno površini delca.
Volumski premer ( $d_v$ )	Premer krogle z volumnom ekvivalentnim volumnu delca.
Premer projicirane ploščine ( $d_a$ )	Premer kroga s ploščino ekvivalentno ploščini projicirane površine delca.
Sejalni premer ( $d_A$ )	Širina najmanjše kvadratne odprtine, skozi katero preide delec.
Premer padanja ( $d_f$ )	Premer krogle, ki ima enako gostoto in hitrost padanja v tekočini kot delec. Pri pogoju, da ima tekočina enako gostoto in viskoznost.
Stokesov premer ( $d_{St}$ )	Premer padanja v območju laminarnega toka.

### 1.3.4 Pomen velikostnih lastnosti in oblike pelet

Zaželeno je, da imajo pelete ustrezno velikost, ozko porazdelitev velikosti, okroglo obliko, nizko poroznost in gladko površino. Te lastnosti so pomembne za ustrezen potek proizvodnje in kakovost končnega farmacevtskega izdelka. Ozek velikostni profil je na primer potreben za preprečevanje segregacije in zagotavljanje enakomernosti vsebnosti pri polnjenju v kapsule ali stiskanju v tablete. Na to fazo preko pretočnih lastnosti in nasipnega volumna vpliva tudi oblika pelet. Pred filmskim oblaganjem je zaželena ozka porazdelitev velikosti skupaj z gladko površino in okroglo obliko. To nam omogoča enakomerno suspendiranje v procesni komori, optimalen nanos in minimalno spremenljivost debeline obloge znotraj in med serijami. Ustrezna distribucija je pomembna tudi za dobro mešanje različnih tipov ali serij pelet. Vsaj tako kot omenjene karakteristike je v različnih fazah proizvodnje pomembno tudi njihovo vrednotenje. Tako lahko preverjamo ustreznost izdelka med fazami večslojnega oblaganja, primerjamo konsistenco med posameznimi serijami ali potrdimo ustreznost končnega produkta. Različna debelina obloge se namreč odraža tudi v različni funkcionalnosti le-te in je ključna pri doseganju želenega profila sproščanja. Skratka, gre za nabor karakteristik, katerim se v proizvodnji pelet ni mogoče ogniti [26, 34–37].

## 1.4 VLAGA

Vlaga ima bistven vpliv na fizikalne, kemijske in mehanske lastnosti farmacevtskih substanc in oblik. Vpliva na kemijsko in fizikalno stabilnost, kristalno strukturo, pretočne lastnosti, stisljivost, hitrost raztapljanja, kompaktnost, trdnost, permeabilnost polimernih filmov in ostale pomembne karakteristike. Ravno tako pa je zelo pomembna pri številnih tehnoloških procesih, kot so granulacija, iztiskanje, krogličenje, liofilizacija, sušenje, tabletiranje in oblaganje. Ali bo njen vpliv želen ali ne, je v veliki meri odvisno od njene količine, zato je v vseh fazah proizvodnje potrebno redno preverjanje in vzdrževanje ustreznih nivojev vlažnosti [39].

### 1.4.1 Mehanizmi vezave vlage

Poznamo različne mehanizme vezave vode na oziroma v trdne snovi, ki so odvisni tako od pogojev, v katerih se snov nahaja, kot od njenih lastnosti [39–43]:

- *Adsorpcija* je vezava vode na površino trdne snovi, do katere pride zaradi večje površinske energije molekul na površini trdnine in sposobnosti molekule vode, da tvori vodikove in van der Waalove vezi, ki so pri tem mehanizmu vezave ključne.
- *Kapilarna kondenzacija* je pojav v kapilarah, ki nastane kot posledica povečanega delovanja sil (van der Waalove, vodikove vezi) v tesnem prostoru kapilare, kar vodi do kondenzacije in nastanka meniskusa. Nad meniskusom je parni tlak nasičenja nižji kot nad ravno površino (Laplacova enačba), kar omogoča nadaljnjo kondenzacijo.
- *Hidratacijska voda* je voda, ki hidratira polimerne molekule in povzroča njihovo nabrekanje, zato jo lahko imenujemo tudi voda za nabrekanje ali koloidno vezana voda (npr. hidrogeli).
- *Hidratna ali kristalna voda* je vgrajena v kristalno strukturo v določenem razmerju in predstavlja njen integralni del (npr.  $\text{CaCO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ ). Do vezave lahko pride med samo kristalizacijo ali pa se voda veže iz okolja.
- *Konstitucijska voda* je kemijsko vezana v snov. Vode v takšni obliki ne moremo ločiti od snovi, ne da bi spremenili njihovo kemijsko strukturo, zato jo pogosto imenujemo tudi ireverzibilno vezana voda (npr.  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ).

- *Absorpcija* je proces vezave, pri katerem voda prodre v notranjost ("bulk fazo") snovi.

#### 1.4.2 Pomen vlage v peletah

Že v zgornjih poglavjih smo videli, da je ustrezna količina vlage potrebna pri procesih izdelave in oblaganja pelet. Zlasti filmsko oblaganje je občutljiv proces, kjer je potrebno doseči ozko območje vlažnosti. Če je prenizka, ne pride do adhezije polimera na jedro, pri previsokih vrednostih pa nam težave povzroča aglomeracija. Tudi po končanem oblaganju je to izredno pomemben parameter. Pri presuhih peletah se lahko na njihovi površini pojavi elektrostatični naboj, ki otežuje mešanje, pospešuje segregacijo in poslabša pretočne lastnosti izdelka. Takšne pelete nam lahko povzročajo težave pri polnjenju kapsul ali matric tabletirke in vodijo do neustreznega izdelka z vidika enakomernosti mase in vsebnosti. Seveda ni zaželena tudi previsoka vlažnost, saj se voda adsorbira na mejno površino in preko kapilarnih sil vodi do pojavov adhezije in kohezije. Pride lahko do neželenih agregatov ali do prijemanja delcev na procesne površine. Pri tem so moteni isti procesi kot pri presuhih peletah, le vzrok za težave je drugačen. Seveda ne smemo pozabiti na pomen vlage pri doseganju ustrezne fizikalno-kemijske in mikrobiološke stabilnosti. Vlaga namreč predstavlja medij ali reaktant pri številnih kemijskih reakcijah, kar lahko vodi do razpada zdravilne učinkovine. Vpliva lahko tudi na videz izdelka, ali preko delovanja na koherentnost polimernega filma spremeni profil sproščanja. V vlogi substrata za razrast bakterij in gliv pa lahko voda ogrozi tudi mikrobiološko ustreznost izdelka. Vidimo lahko, da gre za izredno pomemben parameter, katerega obvladovanje je potrebno za optimalen potek proizvodnje zdravila [39, 44].

#### 1.4.3 Določevanje vlage

Določevanje vlage z avtomatskimi titratorji, termično analizo in spektroskopskimi tehnikami so najpogostejši pristopi v moderni analitiki. Pri merjenju vlage, kjer pride do fizične ločitve vode od vzorca, se je potrebno zavedati, da je za ločitev potrebna izpostavljenost analita določenemu stresorju. Proces lahko zapišemo z enačbo:



kjer  $x$  predstavlja število molov vode v vzorcu pred analizo,  $y$  število molov vode, ki ostaja vezana na vzorec po izpostavitvi stresorju, in  $(x - y)$  količino sproščene vode. Različni analitski pristopi imajo različne vrste stresa (visoka temperatura, nizek tlak, brezvodni sistem topil itd.) in zato lahko z njimi dobimo precej različne rezultate. Nobena tehnika nam namreč ne zagotavlja, da je  $y = 0$  in ni razloga, da bi bil  $y$  enak za različne pristope. Izpostaviti je potrebno še dejstvo, da se ti stresorji razlikujejo tudi od tistih, ki so odgovorni za sproščanje vode tekom proizvodnje ali iz izdelka po končani izdelavi. Zato se moramo vsake določitve lotiti kritično in se zavedati, da vrednost, ki jo dobimo z določeno metodo, ni nujno relevantna za dani primer [45].

V praksi najpogostejši tehniki sta izguba pri sušenju (LOD) in titracija po Karl Fischerju (KF). Pri prvi določamo izgubo mase vzorca po izpostavitvi predpisanim pogojem (nizek tlak, visoka temperatura, sušilno sredstvo). Za določitev uporabimo pogoje, izbrane glede na fizikalno-kemijske lastnosti vzorca. Glavna slabost metode je neselektivnost, saj poleg vode izhlapevajo tudi druge hlapne snovi. Določanje vode po KF je uporabno, ker lahko določamo vodo v praktično vseh materialih. Temelj metode je reakcija med vodo, žveplovim dioksidom in jodom v nevodnem mediju ob prisotnosti baze z ustrezno pufersko kapaciteto. Končno točko določimo ob pojavu prebitnega joda v raztopini [46, 47]. Kot smo že omenili zgoraj, nam različni pristopi dajejo različne rezultate vlage v vzorcu, in tudi ti dve metodi nista izjemi. Delež, določen z LOD, je namreč zelo odvisen od uporabljenih pogojev in časa izpostavljenosti le-tem. Če je čas kratek in so pogoji mili, bomo najverjetneje dobili vrednosti nižje od rezultatov KF, saj bo del vlage ostal vezan v vzorcu. Po drugi strani pa bi dolgotrajna izpostavljenost ostrejšim pogojem lahko vodila do obratne situacije, ker bi lahko takšne okoliščine povzročile kemijsko razgradnjo vzorca in izhlapevanje razgradnih produktov. Vrednosti KF so bolj specifične, a tudi v tem primeru določena vrednost ne predstavlja vedno absolutne vsebnosti vode v vzorcu. Številne snovi, med katere lahko uvrstimo tudi obložene pelete, namreč sproščajo vodo v organsko topilo počasi in s težavo, kar lahko otežuje reakcijo vode s KF reagenti. Težavo bi lahko izključili s predhodnim drobljenjem pelet, a nam lahko tudi to vpliva na delež določene vode. Trenje namreč povzroči segrevanje vzorca, kar lahko vodi v pospešeno izhlapevanje vode in lažno negativne vrednosti. Po drugi strani pa lahko suh vzorec hitro veže vlago iz okolice in določene vrednosti so višje. Določevanja se moramo torej lotiti po vnaprej postavljenem postopku, katerega značilnosti je potrebno imeti v mislih tudi med samo interpretacijo rezultatov [48].

## 1.5 PROCESNA ANALIZNA TEHNOLOGIJA (PAT)

PAT predstavlja inovativen koncept razmišljanja v razvoju in izdelavi zdravila. Definiran je kot sistem za oblikovanje, analizo in kontrolo proizvodnih procesov, ki ob pomoči kontinuiranih meritev kritičnih parametrov zagotavlja končno kakovost izdelka. Zanj so značilni visoka stopnja poznavanja sistema, uporaba sodobnih analiznih metod in modelov za vrednotenje podatkov, nadzorovanje in vodenje procesa, kontrola končnih točk ter stalno izboljševanje. S PAT-om želimo doseči boljše razumevanje sistema in vgraditev kakovosti v proces. Vsi njegovi elementi se nenehno izboljšujejo, saj bodo v bližnji prihodnosti nujno potrebni za ohranjanje konkurenčnosti in dosego vse strožjih regulatornih zahtev [49–52].

Konvencionalna procesna validacija, kot jo poznamo danes, postaja zastarela in zahteva nov poglobljen pristop. Ta pravi, da se validacija lahko izvede s pomočjo stalnega zagotavljanja kakovosti, kar dosežemo s kontinuiranim uravnavanjem, vrednotenjem in prilagajanjem procesa glede na informacije, pridobljene z medprocesnimi meritvami. Kombinacija teh istih meritev in ostalih podatkov, ki jih zberemo tekom proizvodnje, nam služi kot podlaga za dokazovanje, da je serija skladna z regulatornimi zahtevami. Lahko bi rekli, da kakovost izdelka zagotovimo tako, da variabilnost vhodnih spremenljivk kompenziramo s fleksibilnostjo procesa [49, 52].

Farmacevtski industriji se ponuja priložnost za optimizacijo proizvodnih postopkov s pomočjo najsodobnejših in inovativnih ukrepov. Pri njihovi implementaciji je potrebno upoštevati ključne točke medprocesnega spremljanja tehnoloških operacij [53]:

- identifikacija kritičnih parametrov procesnega prostora,
- znanstveno utemeljena izbira pristopa merjenja in obvladovanja kritičnih parametrov,
- konsistentna kontrola kritičnih točk med procesom.

Naloga farmacevtske stroke je skrb za bolnika s pomočjo varnih, učinkovitih, kakovostnih in cenovno dostopnih zdravil in samo z dodatnim izboljševanjem vodenja in kontrole proizvodnje bo to mogoče tudi v prihodnosti. Kakovost zdravila je namreč bolj odvisna od strategij razvoja, proizvodnje, skladiščenja in distribucije kot pa od enolične kontrole končnega izdelka. Ta naj bi se z uvajanjem sistema PAT začela umikati iz vsakdanje prakse. Temeljni cilj procesne analizne tehnologije je razviti in oblikovati dobro razumljen proces, ki bo voden tako, da bo zagotavljal stalno kakovost končnega izdelka. Tak pristop

bi zvišal robustnost izdelave in zmanjšal verjetnost nepričakovane spremembe med procesom, ki bi lahko vodila do nastanka neustreznega zdravila. V praksi bi njegove rezultate opazili kot [49–53]:

- krajši čas proizvodnje,
- odpravo oz. manjši obseg končnih analiz,
- višjo stopnjo avtomatizacije,
- manjše število zavrnitev končnih izdelkov,
- racionalizacijo stroškov proizvodnje in analize,
- manj človeških napak in večjo varnost zaposlenih,
- hitrejšo sproščanje zdravila,
- uvedbo kontinuirane proizvodnje.

### 1.5.1 Multivariantna analiza (MVA)

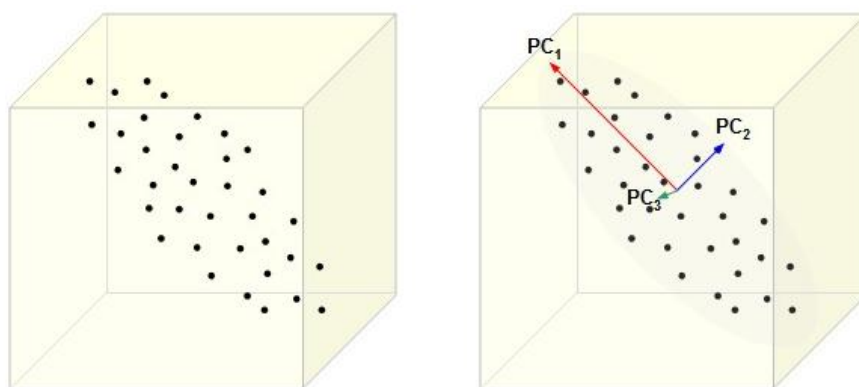
Proizvodni procesi so kompleksni sistemi mnogih spremenljivk, zato multivariantna analiza podatkov predstavlja pomemben element procesne analize tehnologije. MVA je ime za preučevanje dveh ali več spremenljivk z namenom razumevanja povezav, ki obstajajo med njimi. Pri tem uporablja različne pristope, s katerimi poskuša na slikovit način prikazati vzorce, ki so na prvi pogled zakriti. Poleg tega sta prednosti MVA-ja še, da identificira variable, ki največ prispevajo k skupni variabilnosti, ter pomaga pri določitvi povezanih spremenljivk (kovariantne variable). MVA delimo v širšem na tri glavna področja [54]:

- *Raziskovalna analiza podatkov* (EDA; "Exploratory Data Analysis") se uporablja za globlji uvid v velike, kompleksne sete podatkov. Z njo pogosto pridemo do ugotovitev, ki z drugimi analiznimi pristopi niso vidni. Najbolj znan predstavnik tega področja je metoda glavnih komponent (PCA; "Principal Component Analysis").
- *Regresijska analiza* razvija modele za napovedovanje novih ali prihodnjih dogodkov. Sem spadajo multipla linearna regresija (MLR), regresija glavnih komponent (PCR; "Principal Component Regression") in regresija delnih najmanjših kvadratov (PLS; "Partial Least Square").
- *Klasifikacijska analiza* razvršča predmete v razrede glede na njihove lastnosti.



### 1.5.2 Metoda glavnih komponent (PCA)

Metoda glavnih komponent nam omogoča zmanjševanje razsežnosti podatkov. V primeru seta podatkov z velikim številom spremenljivk nam PCA to število zmanjša tako, da izračuna nove spremenljivke, ki so linearna kombinacija prejšnjih. To stori tako, da je izguba informacij čim manjša. Po takšnem principu nam prva nova spremenljivka, imenovana glavna (prva) komponenta (PC1), pojasni največji delež razpršenosti (variiranja) podatkov, druga (PC2), ki ne korelira s prvo, pojasni največji delež preostale razpršenosti. Izračun se po istem vzorcu nadaljuje do poljubnega števila komponent [55, 56]. Lažjo predstavo analize omogoča slika 5, ki prikazuje potek glavnih komponent na setu vzorcev, opisanih s tremi spremenljivkami. Vidimo lahko, da nam večji del variabilnosti po analizi pojasnita že prvi dve komponenti. V praksi je seveda število spremenljivk, katere nadomestimo z glavnimi komponentami, pogosto precej višje, a nam tak set podatkov slikovito ponazori, kako analiza poteka.



Slika 5: Potek glavnih komponent na setu podatkov v tridimenzionalnem prostoru [57]

### 1.5.3 Metoda delnih najmanjših kvadratov (PLS)

Gre za analizo podatkov, ki je precej podobna zgoraj omenjeni PCA. Tudi s PLS dobimo nove spremenljivke, ki so linearna kombinacija prejšnjih, a so te izračunane tako, da hkrati kar najbolj kovariirajo z napovedovano spremenljivko. Dobljene spremenljivke, ki jih dobimo s tem pristopom, ne imenujemo več komponente, temveč faktorji. Če bi na primer določali količino vode v vzorcu s pomočjo NIR spektra, bi bili faktorji postavljeni tako, da bi čim bolj korelirali z vsebnostjo vode [55, 56].

## 1.6 SPREMLJANJE TEHNOLOŠKEGA PROCESA Z "IN-LINE" MERITVAMI

Lastnosti vzorca med potekom tehnološkega procesa ("in-process") lahko spremljamo na različne načine [49, 58]:

- Vzorec odstranimo iz sistema in opravimo analizo v ločenem prostoru – "*off-line*" meritev.
- Vzorec odstranimo iz sistema in ga analiziramo v neposredni bližini vzorčenja – "*at-line*" meritev.
- Vzorec ločimo od sistema in ga vanj vrnemo po končani analizi – "*on-line*" meritev.
- Vzorca ne odstranimo iz sistema, temveč ga analiziramo v napravi med samim procesom – "*in-line*" meritev.

Trenutno sta še vedno najpogostejša pristopa "off-line" in "at-line", katerih slabi lastnosti sta potreba po vzorčenju in daljši čas do pridobitve rezultatov ter posledično manjše število meritev med procesom. V PAT okolju tehnološke procese spremljamo z "on-line" in "in-line" meritvami. Prednosti slednjih sta hitra analiza ter odsotnost vzorčenja in obdelave vzorca, kar nam omogoča spremljanje procesa v realnem času [59].

### 1.6.1 "In-line" vrednotenje z bližnjo infrardečo (NIR) spektroskopijo

NIR spektroskopija obsega območje valovnih dolžin od 770 nm do 2500 nm, kar ustreza valovnim številom od  $13000\text{ cm}^{-1}$  do  $4000\text{ cm}^{-1}$ . Pristop je uporaben predvsem za analizo organskih substanc brez predhodne priprave vzorca. Številne substance za farmacevtsko uporabo imajo v tem območju nizko absorbanco in NIR sevanje prodre v globlje plasti kot UV in IR. Lastnosti NIR valovanja nam omogočajo pridobivanje informacij o tako kemijskih kot tudi fizikalnih lastnostih vzorca. Določamo lahko na primer vsebnost različnih farmacevtskih substanc, vsebnost vode, prisotnost nečistot, stopnjo hidroksilacije, kristalno obliko, polimorfizem, hitrost raztapljanja ter lastnosti filma [52, 60].

### 1.6.2 Teoretično ozadje NIR

Elektromagnetno valovanje (EMV) je valovanje električnega in magnetnega polja, ki potekata pravokotno eno na drugo. Opišemo ga z valovno dolžino ( $\lambda$ ) in frekvenco ( $\nu$ ), medtem ko je njegova hitrost konstantna ( $c=2,998 \cdot 10^8$  m/s v vakuumu) [61]:

$$c = \lambda \cdot \nu.$$

Energija (**E**) EMV je definirana s pomočjo Planckove zveze, pri čemer je vrednost Planckove konstante (**h**)  $6,626 \cdot 10^{-34}$  Js [61]:

$$E = h \cdot \nu = h \cdot c \cdot 1/\lambda.$$

V odvisnosti od  $\lambda$  in **E** povzroči absorpcija valovanja različne učinke na molekuli (npr.  $\gamma$ -žarki in x-žarki ionizacijo, UV-VIS vzbujanje elektronov). Pri IR pride z absorpcijo EMV do nihanj vezi, ki so posledica sprememb dipolnega momenta molekule. Valovanje NIR območja povzroči kombinacijo osciliranj C-H, N-H, S-H in O-H skupin. Razlikujemo dve osnovni vrsti nihanj [60]:

1. *vzdolžno (valenčno) nihanje*, kjer prihaja do konstantnega spreminjanja razdalj vzdolž vezi med dvema atomoma,
2. *prečno (deformacijsko) nihanje*, pri katerem se spreminja kot med dvema vezema.

V praksi poznamo različne načine aplikacij NIR spektroskopije, pri "in-line" meritvah po navadi merimo difuzni odboj (reflektanco; **R**). V tem primeru svetloba, ki prihaja iz vira, prodre nekaj  $\mu\text{m}$  v vzorec in se vrne nazaj na detektor, kjer izmerimo **R**. Ta je definiran kot količina svetlobe, ki se pri določeni valovni dolžini odbije od vzorca [62]:

$$R = I/I_0,$$

kjer **I** predstavlja intenziteto odbite svetlobe vzorca in **I<sub>0</sub>** intenziteto odbite svetlobe od neabsorbirajočega standarda. Iz vrednosti difuznega odboja lahko nato določimo vrednost navidezne absorbance (**A<sub>n</sub>**) [62]:

$$A_n = \log(1/R) = \log(I_0/I).$$

### 1.6.3 Določanje vode z NIR-om

Določanje vode temelji na njeni lastnosti, da v območju NIR absorbira svetlobo pri znanih valovnih dolžinah. Senzor zazna količino odbite svetlobe pri teh valovnih dolžinah in iz dobljenih podatkov izračuna absorbance, ki je sorazmerna količini vlage v vzorcu. Odzivi, ki jih pri tem dobimo, so običajno različni od ostalih spojin, kar nam omogoča določanje

vlažnosti širokega nabora vzorcev. Karakteristične valovne dolžine vode so pri 760, 970, 1200, 1450 in 1940 nm in velja, da so v višjem valovnem območju vrhovi vode izrazitejši. Najintenzivnejše vrhove tako povečini najdemo pri približno 1450 nm (O-H valenčna nihanja) in 1940 nm (kombinacija O-H valenčnih in deformacijskih nihanj). Na položaj absorpcijskih vrhov vplivajo tudi H-vezi, ki jih pomaknejo proti višjim valovnim dolžinam [52, 63].

#### 1.6.4 "In-line" vrednotenje velikosti delcev s SFT sondo

Obstajajo številne metode za določevanje velikosti delcev, a le redke so primerne za izvajanje "in-line" meritev. Med te spadajo NIR spektroskopija ter "in-line" sonde, ki temeljijo na laserski tehnologiji. Velika slabost NIR metod je pomanjkanje prilagodljivosti zaradi kompleksnosti kemometričnih modelov, ki so potrebni za vrednotenje te lastnosti. Zato je pri določevanju velikosti bolj zaželen uporaba laserskih sond, med katere uvrščamo tudi SFT sondo [64].

Sonda deluje po principu "prostorskega filtriranja" (SFT; "Spatial Filtering Tehnique"), kjer merilna celica s fotodetektorji (optičnimi vlakni) zazna senčenje, ki ga povzroči delec med preletom snopa laserske svetlobe (slika 6). V celici je prisotna množica optičnih vlaken, zato je vsak delec odgovoren za nastanek številnih časovno odvisnih impulzov. Detektorje lahko razdelimo v dve skupini glede na njihovo zaporedje (sodi in lihi) in iz impulzov določimo frekvenco preleta delca od enega do drugega vlakna iste skupine ( $f$ ). S pomočjo te vrednosti in konstante  $g$ , ki opisuje razdaljo med dvema detektorjema iste skupine, lahko določimo hitrost delca ( $v$ ) [64, 65]:

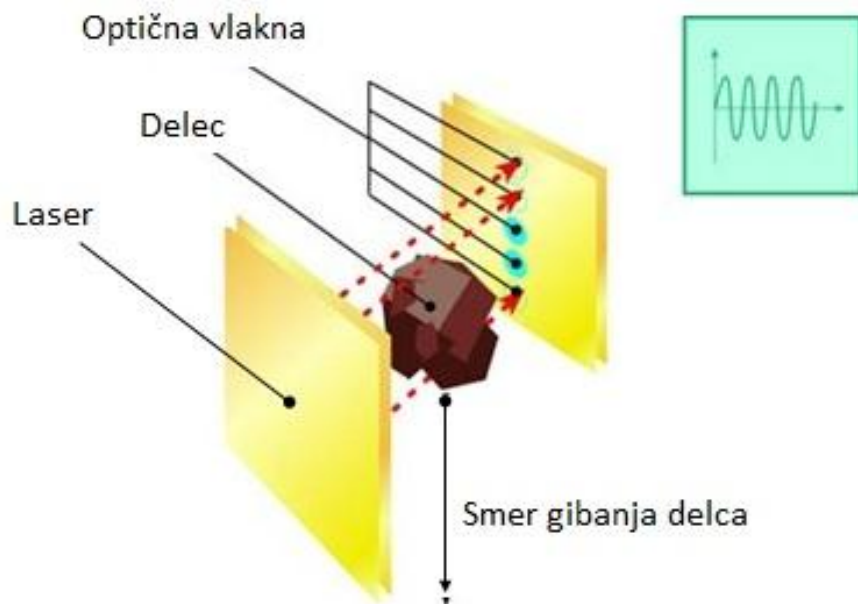
$$v = g \cdot f.$$

Ko imamo podatek o hitrosti, lahko z analizo enega optičnega vlakna določimo velikost delca v obliki dolžine njegove tetive ( $x$ ). Potrebujemo le podatek o trajanju impulza ( $t$ ) in premeru vlakna ( $d$ ) [64, 65]:

$$x = v \cdot t - d.$$

Zaradi neznanega položaja delca pri preletu lahko dolžina tetive predstavlja katerokoli črto, ki poteka skozi 2-D projekcijo površine delca. Iz tega razloga tudi statistična predstavitev rezultatov temelji na dolžini tetive. Metoda je primerna za določevanja velikost delcev od 50 do 6000  $\mu\text{m}$  in jih lahko izmeri tudi do več tisoč na sekundo. Merilna celica je

izpostavljena stalnemu podtlaku, ki preprečuje zadrževanje prahu ali lepljivih delcev na merilnem oknu. Na sondu lahko namestimo disperzno enoto, ki ustvarja kontinuiran pretok zraka skozi merilno celico (10–20 l/min). Enota nam omogoča opravljanje meritev v sistemih z veliko koncentracijo delcev, poleg tega pa optimizira njihovo pot preleta skozi merilno območje. To nam dovoljuje opravljanje meritev v sistemih z nepravilnim gibanjem, med katere uvrščamo tudi tehnologijo zvrtničenih plasti [64].



Slika 6: Vrednotenje velikosti delca s SFT sondo [67]

## 2. NAMEN DELA

PAT predstavlja nov pristop v proizvodnji zdravil, ki podpira inovativen in učinkovit farmacevtski razvoj, s katerim želimo kakovost vgraditi v izdelek. Pri tem se PAT poslužuje najnovejših procesno-analiznih orodij, med katere uvrščamo tudi multivariantno analizo podatkov (MVA) ter visoko tehnološke procesne analizatorje. V diplomski nalogi bomo preverjali uporabnost teh orodij pri spremljanju procesa oblaganja pelet in vrednotili njihovo ustreznost za uporabo v industriji, katere temeljni cilj je izdelava učinkovitega, kakovostnega in varnega zdravila.

V okviru eksperimentalnega dela bomo spremljali proces oblaganja pelet z "in-line" sondama NIR in SFT. Ovrednotili bomo meritve, ki nam jih sondi posredujeta, in poskusili ugotoviti, kako bi nam lahko te pripomogle pri optimizaciji procesa. Osredotočili se bomo na dve karakteristiki pelet: vlažnost in velikost. Vrednosti "in-line" meritev bomo primerjali z rezultati klasičnih metod ("off-line"), določevali korelacijo ter v primerih, kjer bo to mogoče, postavili modele za napoved "off-line" vrednosti iz "in-line" meritev.

Proces bomo vodili tako, da bo začetna hitrost razprševanja disperzije za oblaganje nizka, a jo bomo tekom poskusa postopoma zviševali do visokih vrednosti. Medtem bomo kontinuirano vzorčili pelete za izvedbo "off-line" meritev. Takšen potek poskusov nam bo omogočil vrednotenje obnašanja sond pri različnih pogojih oblaganja. Na osnovi "in-line" in "off-line" meritev bomo lahko določili korelacijo med obema pristopoma pri širokem območju meritev.

Rezultate vrednotenja vsebnosti vlage z NIR sondo bomo primerjali z rezultati metod izgube pri sušenju pri 105 °C/5 min in 85 °C/20 min, aktivnosti vode ter titracije po Karl Fischerju. Določili bomo korelacijo med izbranimi metodami in NIR sondo ter metode, kjer bo korelacija najvišja, uporabili za postavljanje modelov za napovedovanje vsebnosti vlage. Poskusili bomo postaviti čim boljše modele za "in-line"–"off-line" napovedovanje vlažnosti pelet in preverili, kako se spreminja njihova napovedna moč glede na število ter območje "off-line" meritev. Zanimala nas bo tudi robustnost postavljenih modelov, zato bomo preizkusili njihovo ustreznost v primeru spremenjene sestave obloge.

Podatke porazdelitve velikosti delcev, določene s sondo SFT bomo sprva vrednotili glede na potek procesa in določili, kako se glavni velikostni deskriptorji odzivajo na spremembe procesnih parametrov. Pri tem bomo med drugim poskusili ugotoviti, ali sonda zazna nastanek aglomeratov in kakšna je čvrstost le-teh. "In-line" vrednosti bomo primerjali z

"off-line" rezultati sejalne analize, statičnega slikanja delcev s svetlobnim mikroskopom in sonde SFT z "at-line" nastavkom. Preučili bomo podobnosti in razlike med izmerjenimi velikostmi delcev in velikostnimi distribucijami ter določili občutljivost posameznih metod na spremembe velikosti med procesom.

### 3. MATERIALI IN OPREMA

#### Materiali:

- Eudragit<sup>®</sup> RS 30 D, Evonik Industries, Nemčija,
- Eudragit<sup>®</sup> RL 30 D, Evonik Industries, Nemčija,
- Eudragit<sup>®</sup> L 30 D, Evonik Industries, Nemčija,
- smukec, Imerys Talc, Italija,
- trietilcitrat, Vertellus Performance Materials, ZDA,
- pelete, obložene s slojem zdravilne učinkovine, Krka, d. d., Slovenija,
- metanol za izvedbo KF titracije, Fluka, Nemčija,
- reagent za izvedbo KF titracije, Fluka, Nemčija.

#### Oprema:

- tehtnica, Mettler Toledo, PB3002,
- homogenizator, Ultra Turrax T 45, IKA,
- mobilni mešalnik 25 L, SMP25 PN3/4,
- naprava za oblaganje, GEA Pharma Systems, Aeromatic-Fielder MP3/2/4,
- NIR sonda, Gea Pharma Systems, LHP,
- SFT sonda za "in-line" vrednotenje velikosti, Parsum, IPP70,
- naprava za ugotavljanje izgube pri sušenju, Mettler Toledo, HR73 Halogen Moisture Analyzer,
- volumetrični Karl Fischer titrator, Mettler Toledo, V30,
- merilec aktivnosti vode, Rotronic, PA-20,
- termogravimetrični analizator, TGA/DSC1, Mettler Toledo,
- svetlobni mikroskop za statično slikanje delcev, Malvern Instruments, Morphologi G3,
- analizator za izvajanje sejalne analize, Hosokawa Alpine, Air Jet Sieve 200LS-N,
- vrstični elektronski mikroskop ULTRA plus, Carl Zeiss,
- programska oprema za MVA, CAMO Software, Unscrambler X 10.2,
- programska oprema za upravljanje NIR sonde, synTQ Lite, Optimal Industrial Automation.



## 4. METODE

### 4.1 PRIPRAVA DISPERZIJ ZA OBLAGANJE IN PROCESNI PARAMETRI OBLAGANJA

Tekom izvedbe eksperimentalnega dela naloge smo izvedli 5 serij oblaganja pelet. Pri prvih treh poskusih je bila sestava obloge enaka (tabela 3), medtem ko sta bili sestavi pri zadnjih dveh poskusih nekoliko spremenjeni (tabeli 4 in 5). Oblogi pri četrti seriji smo povečali delež smukca ter spremenili delež in razmerje polimerov, medtem ko smo pri peti seriji spremenili le vrsto polimera. Vse disperzije so vsebovale kombinacijo polimerov, smukec, trietilcitrata in prečiščeno vodo. Vloge posameznih komponent smo omenili že v uvodu naloge (tabela 1). Disperzije smo pripravili tako, da smo v delu vode dispergirali trietilcitrata in smukec ter suspenzijo homogenizirali. Preostanku vode smo dodali predpisano kombinacijo polimerov ter obe disperziji med mešanjem združili. Z mešanjem smo nadaljevali še vsaj 10 min pred začetkom oblaganja in med njim, saj smo tako preprečili sedimentacijo smukca na dno posode.

**Tabela 3: Receptura pri prvih treh serijah oblaganja**

Komponenta	Masa (kg)	Delež v disperziji (%)
Pelete s slojem 1. obloge	5,0	
Eudragit® RS 30 D	1,0	6,34
Eudragit® RL 30 D	1,0	6,34
Smukec	0,3	1,90
Trietilcitrata	0,078	0,49
Prečiščena voda	13,39	84,9

**Tabela 4: Receptura pri 4. seriji oblaganja**

Komponenta	Masa (kg)	Delež v disperziji (%)
Pelete s slojem 1. obloge	4,0	
Eudragit® RS 30 D	2,37	22,5
Eudragit® RL 30 D	0,59	5,60
Smukec	1,15	10,9
Trietilcitrata	0,17	1,61
Prečiščena voda	6,26	59,4

**Tabela 5: Receptura pri 5. seriji oblaganja**

Komponenta	Masa (kg)	Delež v disperziji (%)
Pelete s slojem 1. obloge	5,0	
Eudragit® L 30 D	2,0	12,7
Smukec	0,3	1,90
Trietilcitrat	0,078	0,49
Prečiščena voda	13,39	84,9

#### 4.1.1 Oblaganje v vrtninoslojnim oblagalniku

Za oblaganje v zvrtničenih plasteh smo uporabili komoro, kjer disperzijo za oblaganje razpršujemo od spodaj ("bottom spray"). Vanjo smo prenesli natehtano količino pelet, obloženih s prvo oblogo, in jo priklopili v napravo za oblaganje (Aeromatic-Fielder MP3/2/4). Vzpostavili smo pretok zraka skozi komoro, pelete segreli na 30 °C in vključili peristaltično črpalko, ki dovaja disperzijo za oblaganje. Proces smo vodili tako, da smo dobili čim širši spekter podatkov o obnašanju pelet pri različnih pogojih. Hitrost razprševanja disperzije za oblaganje smo kontinuirano povečevali, zato smo temperaturo vhodnega zraka prilagajali, da je bila izmerjena temperatura izdelka v intervalu 25–30 °C. Ustrezno kroženje pelet v komori smo dosegli z reguliranjem pretoka zraka. Tlak na šobi smo nastavili na 2 bara, njegova vrednost pa je z višanjem hitrosti razprševanja naraščala. Vrednosti parametrov med fazo razprševanja disperzije so prikazane v tabeli 6.

**Tabela 6: Vrednosti procesnih parametrov med procesom oblaganja pelet**

Poskus	Hitrost razprševanja (g/min)	Temperatura izdelka (°C)	Temperatura vhodnega zraka (°C)	Pretok zraka (m <sup>3</sup> /h)	Tlak na šobi (bar)
P1	50–125	24,8–30,6	71,1–85,1	171–270	2,1–2,6
P2	30–100	27,5–30,3	49,1–92,0	179–252	2,3–2,7
P3	30–85	27,2–30,2	48,1–73,6	301–309	2,4–2,9
P4	40–80	26,8–29,6	59,8–82,2	239–241	2,5–2,9
P5	50–100	25,5–29,8	55,1–79,0	298–323	2,6–2,9

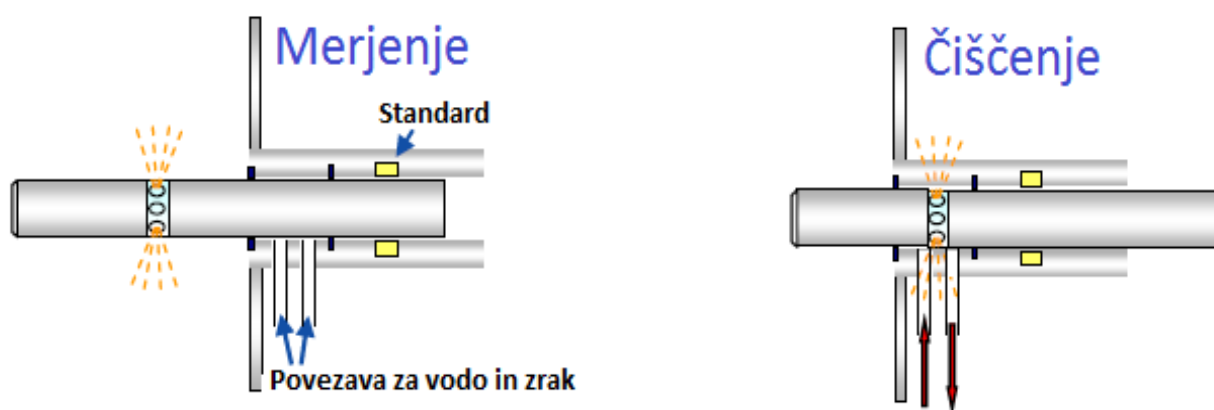
Najbolj smo hitrost oblaganja povečevali pri prvem poskusu (P1), kjer je najvišja hitrost znašala približno 125 g/min. Pri tako visokem nivoju razprševanja je prišlo do močnega

sprejemanja pelet, kar je onemogočilo kroženje in proces smo zaključili predčasno. Pri drugem poskusu (P2) smo hitrost razprševanja povečevali le do 100 g/min, a je bilo kroženje tudi pri tej vrednosti oteženo. V nadaljevanju (P3–P5) smo tako hitrost razprševanja povečevali le do približno 90 g/min, ali pa smo jo le v zadnjih nekaj minutah povišali do 100 g/min. Po koncu oblaganja – če nismo bili prisiljeni procesa zaključiti predčasno – smo pelete sušili do temperature 40 °C.

## 4.2 "IN-LINE" SPREMLJANJE PROCESA

### 4.2.1 NIR sonda

Za izvajanje NIR meritev smo uporabili sondo, ki deluje po principu difuznega odboja (LHP, Gea Pharma Systems). Pred začetkom vsakega poskusa smo jo namestili na spodnji del procesne komore, kjer je gostota delcev večja in nam sonda omogoča boljše vrednotenje sistema. Po namestitvi smo poskrbeli za ustrezno povezavo sonde s stalnim dotokom vode in stisnjene zraka, ki sta potrebna za normalno delovanje (periodično čiščenje merilnih okenc). Nadzorovanje "in-line" merilnega sistema in shranjevanje spektrov poteka s pomočjo ustrezne programske opreme (synTQ Lite). Spektri se merijo na območju valovnih dolžin 1093,8–2105,57 nm v natanko 256 točkah. Med procesom prihaja v nastavljenih časovnih intervalih do samodejnega čiščenja in kalibriranja sonde (slika 7).



Slika 7: Sonda v legi med merjenjem in čiščenjem (med kalibracijo se v primerjavi z lego pri čiščenju pomakne še za eno stopnjo v desno, tako da je merilno okno vzporedno s položajem standarda) [70]

#### 4.2.2 Obdelava spektralnih podatkov in postavljanje modela

Po končanem procesu smo spektralne podatke obdelali in postavili modele s pomočjo programske opreme The Unscrambler<sup>®</sup> X. Obdelava je zajemala odstranitev spektrov, pri katerih je potekala kalibracija, SNV ("Standard Normal Variate") transformacijo in povprečenje meritev ("reduce with averaging"). SNV transformacija je obdelava, ki se uporablja na spektralnih podatkih z namenom zmanjšanja vpliva velikosti delcev, sipanja svetlobe in ostalih fizikalnih dejavnikov. Pri tem se vsaka vrednost  $x$  znotraj vrste podatkov  $\mathbf{X}$  preslika z enačbo [68]:

$$x_{\text{snv}} = \frac{x - \text{Povprečje}(X)}{\text{Standardna deviacija}(X)}$$

Sledilo je povprečenje, ki skrči količino podatkov tako, da izračuna povprečje nastavljenega števila meritev, s čimer zmanjšamo njihovo negotovost ter vpliv šuma [68, 69]. Kot zadnji korak pred modeliranjem smo izvedli analizo glavnih komponent (PCA), ki nam je omogočila globlji uvid v dobljene podatke in pokazala, kako se vrednosti posameznih komponent ujemajo s potekom poskusa. PCA nam je pomagala tudi pri odkrivanju potencialnih slabih meritev – "outlierjev", ki bi lahko povzročali težave pri postavljanju modela.

Prvi korak modeliranja je bil vnos vrednosti "off-line" v matriko z "in-line" meritvami. Vnašali smo jih tako, da so se časovne točke vzorčenja ujemale s časom snemanja spektra. Sledila je izvedba regresije delnih najmanjših kvadratov (PLS). Za boljše vrednotenje postavljenih modelov smo hkrati s PLS izvedli tudi navzkrižno validacijo ("cross-validation"). Slednja se izračuna tako, da program postavi model na izbranem številu (setu) vseh vzorcev. S tem modelom nato napove vrednosti vzorcev, ki jih pri postavitvi ni uporabil, in beleži odstopanja med izračunano in dejansko vrednostjo. Znotraj posamezne validacije se izvede več krogov, tako da napovemo vrednosti vseh vzorcev, število krogov pa je odvisno od vrste validacije. V našem primeru smo uporabljali različico, ko začetni set vsebuje vse vzorce razen enega, tako program opravi število krogov, ki je identično številu vzorcev ("full cross validation") [68, 69]. Ujemanje modelov z dejanskimi meritvami smo vrednotili s koeficientom determinacije ( $R^2$ ) tako modeliranja kot validacije.

### 4.2.3 SFT sonda

Spreminjanje velikostnih parametrov med procesom smo spremljali s SFT sondo (Parsum, IPP70), ki deluje po principu "prostorskega filtriranja", katerega smo opisali v uvodu. Pred izvedbo poskusa smo sondo namestili ob notranjo steno komore tako, da je bil presek laserskega žarka vzporeden glede na smer padanja delcev. Na sondo smo nato namestili še nastavek za dispergiranje in jo povezali z vodom stisnjenega zraka. Naprava je povezana z lastnim računalnikom, katerega programska oprema nam služi za nastavljanje merilnih lastnosti ter spremljanje procesa z grafičnim prikazom. V sklopu nastavljanja programa je bilo potrebno spremeniti velikost sit za izvedbo simulacije sejalne analize, kar nam je omogočilo kasnejšo primerjavo z dejanskimi rezultati sejalne analize ("off-line"). Po poskusu je pregled rezultatov in izpis grafov mogoč s pomočjo posebnega makra (prednastavljena zbirka ukazov) v programu Excel<sup>®</sup>. Spremljamo lahko številne velikostne kot tudi ostale izmerjene parametre (hitrost preleta delca, obremenitev sonde, pretok ipd.).

## 4.3 "OFF-LINE" DOLOČANJE VLAGE V PELETAH

### 4.3.1 Izguba pri sušenju

Test izgube pri sušenju smo izvajali pri dveh različnih pogojih, in sicer pri temperaturi 85 °C in 105 °C. Čas sušenja smo pri nižji temperaturi nastavili na 20 min in na 5 min pri višji. Aparatura (HR73 Halogen Moisture Analyzer) zahteva še določitev programa sušenja, kjer smo izbrali opcijo s konstantno temperaturo skozi celoten interval. Za analizo smo na pladenj natehtali približno 10 g pelet, katere smo pred tem hranili v nepropustnem vsebniku, in jih s stresanjem enakomerno porazdelili po površini. Pladenj smo previdno vstavili v analizator ter začeli z meritvijo. Za vsak vzorec smo opravili dve paraleli.

### 4.3.2 Določanje vsebnosti vode po Karl Fischerju

Pred začetkom vsake serije analiz s Karl Fischerjem (KF) je bilo potrebno umeriti aparaturo (V30 Volumetric KF Titrator). Umerjanje smo izvedli tako, da smo v titrino celico vnesli predpisano količina standarda in ga titrirali s KF reagentom 5. Kot topilo smo

ves čas uporabljali metanol. Določevanje se zaključi samostojno, ko aparatura zazna prebitek joda v titrini celici. Postopek smo ponovili vsaj trikrat, pri čemer relativna standardna deviacija (RSD) ni smela preseči meje 1,00 %. V kolikor smo temu pogoju zadostili, smo potrdili umeritveni faktor in lahko smo začeli z določevanjem vzorcev. Maso pelet smo prilagajali vsebnosti vode v vzorcu, tako smo na začetku (bolj suhi vzorci) natehtali približno 300 mg ter natehto pri bolj vlažnih vzorcih postopoma zmanjševali. Po tehtanju smo pelete vnesli v merilno celico, jih mešali 1 min ter titracijo izvedli pri istih pogojih kot umerjanje. Za vsak vzorec smo opravili 2 meritvi.

#### 4.3.3 Merjenje aktivnosti vode

Aktivnost vode ( $a_w$ ) je merilo razpoložljive vode v snovi. Definiramo jo kot razmerje med parcialnim tlakom vodne pare nad opazovano snovjo ter parcialnim tlakom vodne pare čiste vode pri isti temperaturi [71]. Meritev smo opravili tako, da smo v posodico natehtali približno 5 g vzorca, jo vstavili pod merilec aktivnosti (PA-20, Rotronic) ter pritisnili gumb za začetek analize. Z merjenjem smo zaključili, ko je vrednost  $a_w$  dosegla ravnotežje (približno 10 min). Pri celotnem postopku določevanja smo poskusili biti karseda hitri in previdni, saj je narava metode takšna, da se kontakt z zunanjim okoljem hitro projicira na vrednosti meritev. Tudi tokrat smo – tako kot pri zgornjih določevanjih vlažnosti – naredili dve paraleli meritev za posamezni vzorec.

#### 4.3.4 Termogravimetrična analiza (TGA)

Pri petem poskusu smo preverili, kako se pri določanju vlage obnese metoda TGA. V tem primeru smo z majhnimi količinami vzorca napolnili posebne aluminijaste lončke, ki smo jih vstavili v enoto za samodejno opravljanje meritev. Zatem smo v napravo (TGA/DSC1) vnesli pogoje analize. Hitrost segrevanja smo nastavili na 10 °C/min ter končno točko analize pri 165 °C. Meritve smo opravljali v inertni dušikovi atmosferi.

## 4.4 "OFF-LINE" DOLOČANJE VELIKOSTI DELCEV

### 4.4.1 Sejalna analiza

Tako pri izvedbi sejalne analize kot pri ostalih "off-line" določanjih velikosti delcev nam je težave povzročala agregacija, do katere je prišlo po vzorčenju zaradi velike vlažnosti pelet. V vsebnikih se je pogosto večja količina pelet združila v velike skupke, katere smo morali pred izvedbo analize z rahlim stresanjem razdružiti. Pojav lepo ponazarja slika 8.



Slika 8: Skupek pelet pred stresanjem (levo) in po njem (desno)

Po stresanju smo na sito najmanjše velikosti natehtali 20 g vzorca in ga postavili na sesalni nastavek naprave (Air Jet Sieve 200LS-N). Pelete smo za 180 sekund izpostavili podtlaku 1800–2000 Pa. Po izpostavitvi stresorju smo ponovno stehtali sito in računalnik si je zabeležil spremembo mase. Programska oprema je zasnovana tako, da se analiza nadaljuje šele, ko tehnica zazna za 0,1 g nižjo maso glede na predhodno tehtanje (0,5 % od začetnih 20 gramov). V primeru, da ni prišlo do takšne spremembe, smo nekaj vzorca s spatulo prenesli na naslednje sito do upada mase za 0,1 g. Analizo smo po istih zaporednih korakih nadaljevali z ostalimi siti v zaporedju od manjše proti večji velikosti. Uporabljali smo naslednje velikosti sit: 250, 500, 710, 1000 in 1250  $\mu\text{m}$ .

#### 4.4.2 Statično slikanje delcev s svetlobnim mikroskopom (Morphologi G3)

Pred analizo delcev s statičnim slikanjem s svetlobnim mikroskopom (G3) smo vsebnike z vzorcem rahlo pretresli ter pelete s spatulo prenesli v nastavek za dispergiranje. Nastavek smo nato pritrdili na dispergirno enoto ter to priključili na aparaturo. Dispergiranje poteka tako, da v nastavek udari pulz zraka pod tlakom, ki povzroči razpršitev pelet po merilni površini aparature. V naslednjem koraku smo ročno izostrili sliko ter zagnali analizo. Po njej smo pregledali delce, katere je naprava poslikala. Z namenom pridobitve boljših rezultatov smo uporabili filtre, s katerimi smo odstranili slike, ki so kvarile reprezentativnost delcev (prašni delci, okruški, dve peleti, ki jih naprava prepozna kot eno ipd.). Pri določevanju "motečih delcev" smo si pomagali s številnimi parametri, ki nam jih G3 izmeri (krožnost, konveksnost, velikost itd.). Končne vrednosti smo določili na 200–500 izmerjenih peletah.

#### 4.4.3 Merjenje velikosti pelet s SFT sondo v "at-line" nastavku

"At-line" nastavek nam je omogočil uporabo sonde za izvedbo meritev izven procesne komore. Sondo smo v tem primeru najprej s primeži pričvrstili v nastavek ter jo povezali z računalnikom, stisnjenim zrakom in sesalnikom. Natehtali smo približno 20 g vzorca in ga raztresli po površini posebne vibrirajoče mizice. Najprej smo zagnali snemanje meritev ter nato aktivirali še nastavek. S tem smo sprožili vibriranje, ki je povzročilo pomik delcev skozi lij do cevke in nato po njej do merilnega območja. Tako kot pri "in-line" analizi so bili tudi tu delci izpostavljeni podtlaku. Po prečkanju merilne celice je sesalnik delce kontinuirano odstranjeval. Ko se je z mizice odstranil ves vzorec, smo izklopili vibriranje, ustavili snemanje meritev ter shranili rezultate.

#### 4.4.4 Določevanje aglomeratov

Aglomerate smo določali tako, da smo vsebnike z vzorcem rahlo pretresli (10 zamahov), natehtali 50 g pelet ter jih posuli po površini sita velikosti 1250  $\mu\text{m}$ . Sito smo nato stresali (po robu smo približno 15-krat udarili z dlanjo) ter stehali pelete, ki so ostale na njem. Za



dodatne informacije smo aglomerate še ročno prešteli in jih uvrstili v tri skupine: dvojčki, trojčki ter četverčki in večji.

#### **4.4.5 Analiza pelet z vrstičnim elektronskim mikroskopom – SEM**

Pri tretjem poskusu smo površino pelet analizirali z vrstičnim elektronskim mikroskopom (ULTRA plus). Vzorec smo na komori namestili na nosilec, ki omogoča nagib in vrtenje osi ter posledično opazovanje vzorca iz različnih strani. Po pripravi aparature smo pelete opazovali pri različnih povečavah (od 100x do 10.000x). SEM deluje tako, da na površino vzorca usmeri curek elektronov, ki nato iz vzorca izbijejo tam že prej prisotne sekundarne elektrone. Ti nato potujejo v katodno cev in izzovejo signal, katerega elektronska vezja pretvorijo v sliko na zaslonu. Površinske lastnosti vzorca vplivajo na smer in intenziteto potovanja sekundarnih elektronov, kar nam omogoča prikaz realne površine pelet [72].

## 5. REZULTATI IN DISKUSIJA

### 5.1 VREDNOTENJE VLAGE V PELETAH

Prvi korak pri vrednotenju vlage v peletah je bil izbira "off-line" metod, ki so najprimernejše za postavitev modelov za napoved vlažnosti pelet iz spektralnih podatkov. NIR spektre prvega poskusa smo obdelali in izvedli PLS regresijo za vse uporabljene "off-line" metode merjenja vlažnosti (Karl Fischer, izguba pri sušenju (85 °C/20 min in 105 °C/5 min) ter aktivnost vode). Pri modeliranju smo maksimalno število faktorjev omejili na 4, da bi preprečili preveliko prileganje modela posamičnim meritvam. Vzporedno s PLS-om smo izvedli navzkrižno validacijo (tabela 7).

Tabela 7: Rezultati modeliranja za prvi poskus (n=13)

Metoda	R <sup>2</sup> modeliranja	R <sup>2</sup> validacije
Izguba pri sušenju 105 °C	0,8607	0,8130
Izguba pri sušenju 85 °C	0,9778	0,9230
Aktivnost vode	0,9061	0,8912
Karl Fischer	0,9879	0,9736

Pri vseh metodah lahko vidimo dobro korelacijo z NIR spektri, še posebej dobro se obneseta titracija po Karl Fischerju (KF) in izguba pri sušenju pri 85 °C (LOD-85). Tudi korelaciji za aktivnost vode ( $a_w$ ) in izgubo pri sušenju pri 105 °C (LOD-105) sta dobri, a že na prvi pogled slabši v primerjavi z zgoraj omenjenima metodama.

Da bi bila izbira metode za nadaljnje modeliranje čim boljša, smo preizkusili še, kako se izkažejo posamezni analizni pristopi v območju nekoliko nižje vlažnosti. Vrednosti zadnjih nekaj vzorcev so bile namreč precej višje od tistih, katere običajno dosegamo v praksi. Postavili smo modele za meritve brez zadnjih treh vzorcev in preverili korelacije (tabela 8).

Tabela 8: Korelacija v območju prvih desetih vzorčenj (n=10)

Metoda	R <sup>2</sup> modeliranja	R <sup>2</sup> validacije
Izguba pri sušenju 105 °C	0,7871	0,6749
Izguba pri sušenju 85 °C	0,9977	0,9765
Aktivnost vode	0,7220	0,6495
Karl Fischer	0,9874	0,8986

Opazimo lahko izrazit padec korelacije pri  $a_w$  in LOD-105, medtem ko ostali dve metodi (KF, LOD-85) še zmeraj ohranita visok koeficient determinacije ( $R^2$ ). Korelacija pri LOD-85 se celo zviša, pri KF pa opazimo zmeren padec  $R^2$  pri navzkrižni validaciji. Porast korelacije pri LOD-85 lahko povežemo z opazovanji med opravljanjem meritev. Ugotovili smo namreč, da pri zelo vlažnih peletah (vrednosti meritev KF približno 8 % in več) med potekom analize LOD-85 pride do zmeščanja obloge in znižanj vrednosti meritev, čeprav bi glede na potek poskusa pričakovali nadaljnjo rast deleža vode v vzorcu. Mehčanje obloge smo določili vizualno – pelete so se med seboj sprijele ter dobile rumenkast in svetlikajoč videz. Do pojava pride zato, ker voda deluje kot plastifikator, zniža temperaturo steklastega prehoda polimera in na površini pelet se med segrevanjem tvori kompakten in slabo prepusten film. Vlaga iz notranjosti pelet zato težje prehaja skozi oblogo in vrednosti LOD-85 so nižje kljub dejanski višji vsebnosti vode. Lažje razumevanje pojava omogoča diagram 1, ki prikazuje časovno odvisnost rezultatov vsebnosti vode LOD-85 in KF pri prvem poskusu. Vidimo lahko, da so si rezultati obeh metod večji del poskusa zelo podobni. V zadnjem delu eksperimenta, ko je bila vlažnost pelet izredno visoka, pa pride do odstopanj. Meritve KF se na visoko vlažnost odzovejo z višjimi vrednostmi, medtem ko daje LOD-85 nižje oz. nerealne rezultate.

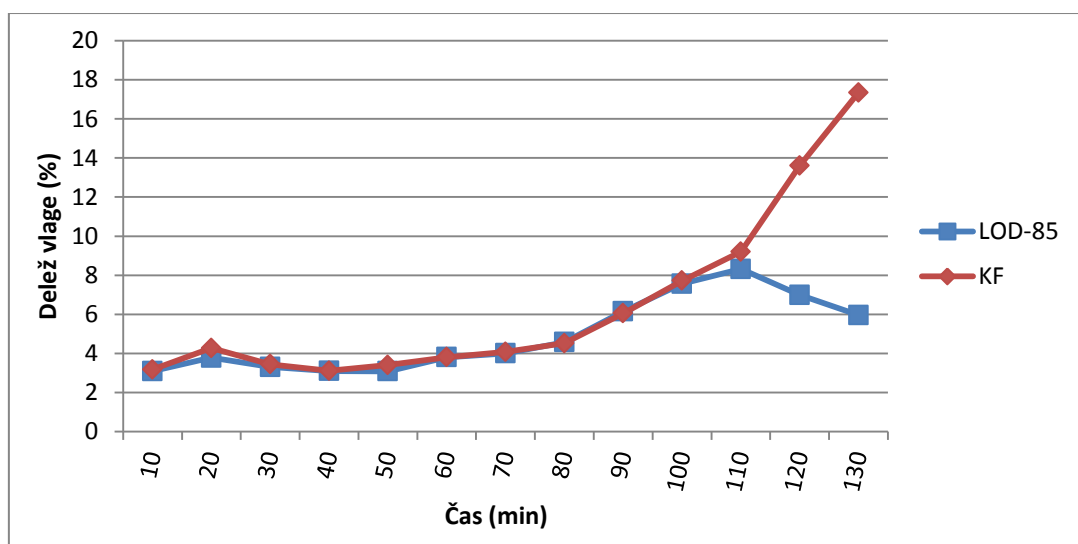


Diagram 1: Vrednosti LOD-85 in KF med prvim poskusom.

Glede na ugotovitve prvega poskusa smo se odločili, da bomo za nadaljnje modeliranje izbrali metodi LOD-85 in KF, saj sta omenjena pristopa izkazovala najvišjo korelacijo z "in-line" rezultati znotraj obeh območij določevanja.

### 5.1.1 Postavitev modela za "in-line" vrednotenje vlage

Za modeliranje z izbranimi metodama vrednotenja vlage v peletah smo izvedli dodaten poskus, da bi postavili model z boljšo korelacijo in višjo napovedno močjo. Zaradi zgoraj omenjenega pojava mehčanja filma med analizami LOD-85 smo za postavljanje modela za to metodo v nadaljevanju uporabljali meritve vzorcev, kjer je bila vlažnost še dovolj nizka, da do mehčanja obloge ni prišlo (19 vzorcev). Rezultati KF so bili ustrezni tako pri nizkih kot pri visokih vlažnostih pelet, zato smo lahko v tem primeru model postavili z meritvami vseh vzorcev (23 vzorcev). Da pa bi omogočili primerljivost z LOD-85, smo s KF postavili še dodaten model z istimi meritvami, kot so bile uporabljene pri umerjanju modela LOD-85 (19 vzorcev). Število meritev je bilo zadostno in njihove vrednosti takšne, da so nam dovoljevale postavitve enostavnega modela, zato smo pri izračunu PLS regresije število faktorjev omejili na 2 (tabela 9).

**Tabela 9: Rezultati modeliranja z uporabo največ dveh faktorjev**

Metoda	R <sup>2</sup> modeliranja	R <sup>2</sup> validacije
Izguba pri sušenju 85 °C (n=19)	0,9530	0,9218
Karl Fischer (n=19)	0,9475	0,8990
Karl Fischer (n=23)	0,9148	0,8867

Vidimo lahko, da nam LOD-85 daje v primerjavi s KF nekoliko boljšo korelacijo. Opazen je tudi nižji R<sup>2</sup> pri drugem modelu za KF (23 vzorcev), kar je razumljivo, saj je določen na širšem območju in vsebuje tudi vzorce z zelo visokimi vsebnostmi vlage.

Za obe metodi smo še preverili, kakšna je razlika v korelaciji, če pred izračunom regresije spekter še dodatno obdelamo z uporabo drugega odvoda (Savitzky-Golay), s čimer odstranimo vpliv naklona in odseka bazne linije. Drugi odvod nam lahko izboljša ločljivost sosednjih vrhov in poudari posamezne signale [68].

**Tabela 10: Korelacija modelov po obdelavi spektrov z drugim odvodom in uporabo največ dveh faktorjev**

Metoda	R <sup>2</sup> modeliranja	R <sup>2</sup> validacije
Izguba pri sušenju 85 °C (n=19)	0,9855	0,9756
Karl Fischer (n=19)	0,9812	0,9640
Karl Fischer (n=23)	0,9538	0,9250

Iz podatkov v tabeli 10 je razvidno, da dodatna obdelava spektra z drugim odvodom znatno poveča korelacijski koeficient vseh modelov tako pri modeliranju kot pri validaciji. Opazimo lahko tudi, da se je z obdelavo spektra zmanjšala razlika med  $R^2$  za modela, postavljena z LOD-85 in KF v istem območju.

Iz rezultatov prvih dveh poskusov sklepamo, da bi lahko za postavljanje modela uporabili obe analizni metodi. LOD-85 ima sicer nekoliko višjo vrednost  $R^2$ , medtem ko je vrednotenje s KF uporabno pri širšem območju vlažnosti pelet.

### 5.1.2 Ekstrapolacija meritev izgube pri sušenju pri 85 °C

Pri vzorcih v območju visoke vlažnosti, kjer je prišlo do zgoraj opisanega pojava mehčanja obloge in neustreznih vrednosti meritev LOD-85, smo se odločili preveriti, kakšne vrednosti LOD-85 bi dobili, če bi jih napovedali iz spektralnih podatkov ter meritev KF. Napoved s pomočjo spektralnih podatkov (NIR) nam je omogočil zgoraj postavljen model s PLS (podpoglavje 5.1.1), medtem ko smo vrednosti LOD-85 iz podatkov KF napovedali s pomočjo linearne regresije. Linearno regresijo smo izvedli tako, da smo za vrednosti  $x$  uporabili rezultate KF in za  $y$  rezultate LOD-85 (diagram 2). Pri tem smo seveda uporabili samo meritve tistih vzorcev, kjer do mehčanja obloge pri LOD-85 ni prišlo (19 vzorcev). Regresija (KF–LOD-85) je izkazovala visoko korelacijo ( $R^2=0,9810$ ). V tabeli 11 lahko primerjamo izmerjene vrednosti LOD-85 z napovedanimi iz podatkov NIR in KF. Podani so rezultati za 4 vzorce (dve seriji oblaganj), pri katerih smo opazili mehčanje obloge.

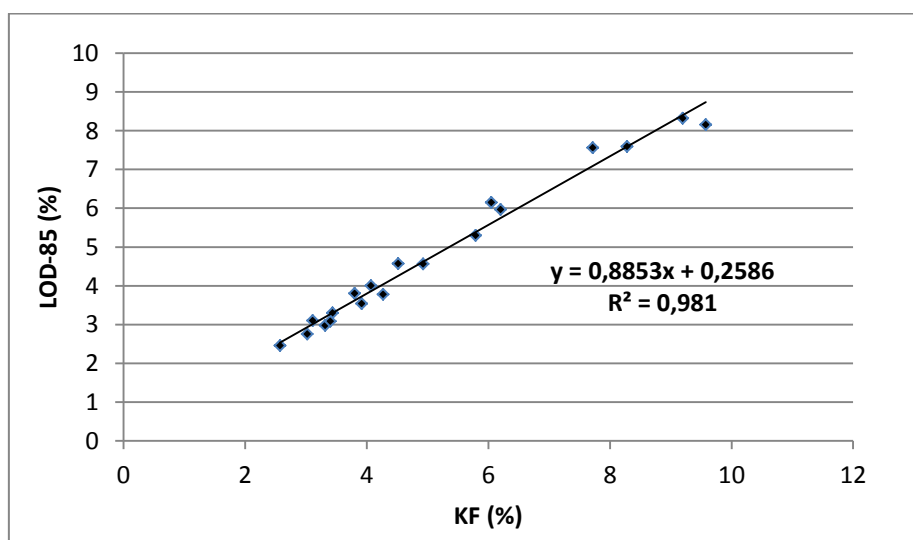


Diagram 2: Linearna regresija med KF in LOD-85

**Tabela 11: Primerjava izmerjenih vrednosti LOD-85 z napovedanimi**

Vzorec	Izmerjene vrednosti LOD-85 (v %)	Napovedane vrednosti LOD-85 s KF (v %)		Napovedane vrednosti LOD-85 z NIR (v %)	
		Vrednost	Razlika	Vrednost	Razlika
1.	8,06	9,45	1,39	8,37	0,31
2.	6,05	12,2	6,15	8,66	2,61
3.	6,99	12,3	5,31	9,25	2,26
4.	4,94	13,2	8,26	9,01	4,07

Kot lahko vidimo v tabeli 11, so vrednosti LOD-85 napovedane tako s KF kot NIR višje od izmerjenih, kar smo tudi pričakovali. Je pa zanimivo veliko odstopanje med vrednostmi, napovedanimi s KF in NIR. Vrednosti, napovedane s KF, so namreč vidno višje. Da bi ta fenomen razložili, smo primerjali še izmerjene vrednosti KF z iz spektralnih podatkov napovedanimi vrednostmi KF (tabela 12). Pri tem smo uporabili oba modela (postavljena v podpoglavju 5.1.1), tako prvega, ki je bil postavljen v območju istih meritev kot model za LOD-85 (KF1, n=19), kot drugega, ki je bil postavljen v območju vseh meritev KF (KF2, n=23).

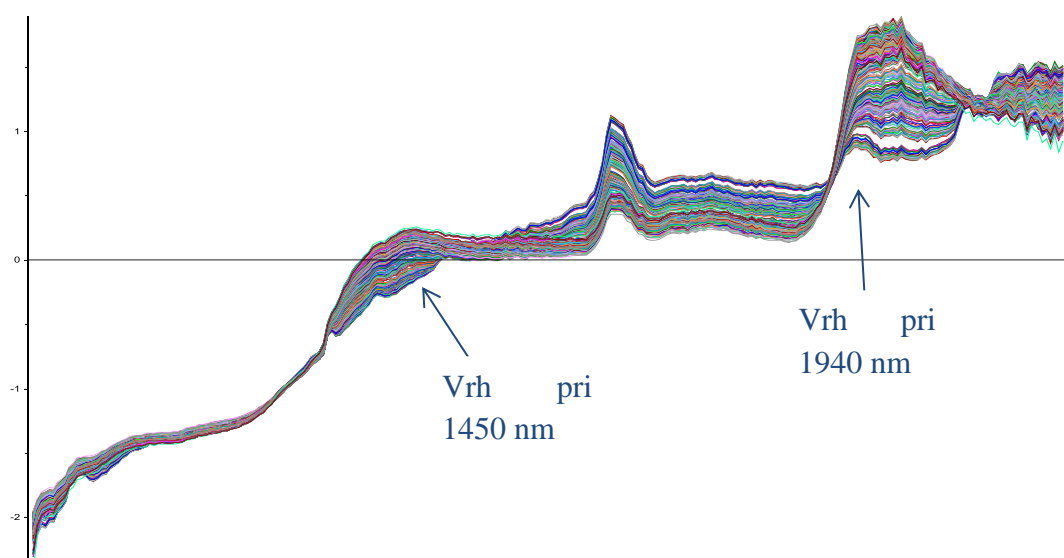
**Tabela 12: Primerjava dejanskih vrednosti KF z napovedanimi iz NIR podatkov**

Vzorec	Izmerjene vrednosti KF (v %)	Napovedane vrednosti (v %) KF z modelom KF1 (n=19)		Napovedane vrednosti (v %) KF z modelom KF2 (n=23)	
		Vrednost	Razlika	Vrednost	Razlika
1.	10,4	9,46	-0,94	10,1	-0,3
2.	13,4	9,61	-3,79	11,8	-1,6
3.	13,6	9,49	-4,11	14,7	1,1
4.	14,6	10,1	-4,50	13,0	-1,6

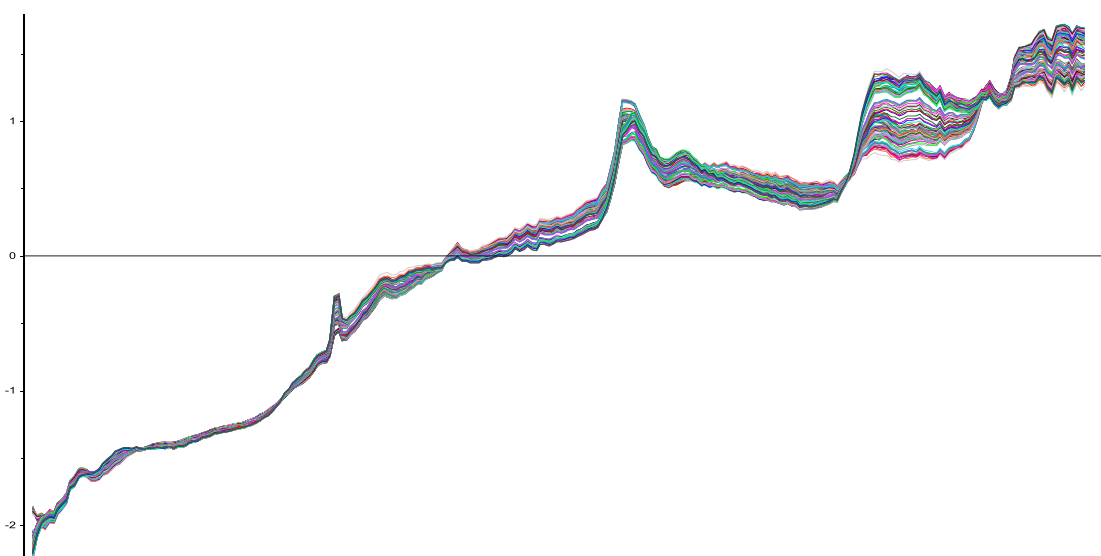
Očitno je, da so vrednosti, napovedane z modelom KF1, precej nižje od tistih, ki jih dobimo z modelom KF2 (drugi model ima boljšo napovedno moč). Sklepamo lahko, da je model, postavljen s PLS, ustrezen zgolj v območju, v katerem je bil umerjen, izven tega območja pa njegova napovedna moč pade. Te ugotovitve nam pomagajo priti do zaključka, da je za nizke napovedane vrednosti LOD-85 z modelom PLS iz podatkov NIR krivo to, da model ni kalibriran pri visokih vlažnostih sistema, in ne slaba občutljivost sonde v tem območju meritev.

### 5.1.3 Uporabnost modela za določanje vlage pri spremenjeni formulaciji

S četrtem poskusom smo preverili, kako se modeli, postavljeni s prvima dvema poskusoma, obnesejo v primeru spremenjene sestave obloge. Še pred izračunom napovedanih vrednosti smo med seboj vizualno primerjali oblike spektrov pri obeh formulacijah (sliki 9 in 10). Že na prvi pogled lahko opazimo, da se spektri pri različnih sestavah oblog razlikujejo. Če se osredotočimo samo na glavna vrhova za vodo (1450 in 1940 nm), je jasno, da so spektri zlasti pri 1450 nm med sabo različni. Ujemanje pri 1940 nm je sicer nekoliko boljše, a je odstopanje kljub temu opazno.



Slika 9: NIR spektri pelet obloženih v poskusu 2 (sestava obloge 1)



Slika 10: NIR spektri pelet obloženih v poskusu 4 (sestava obloge 2)

Z uporabo modelov, postavljenih v prvih dveh poskusih, smo iz spektrov četrtega poskusa napovedali vrednosti vlage v vzorcih in jih primerjali z dejanskimi meritvami (tabela 13). V tabeli 13 se stolpec KF1 nanaša na napovedi modela, ki je bil postavljen z istimi meritvami kot model za napoved LOD-85 (n=19), KF2 pa predstavlja model, ki je bil postavljen z vsemi meritvami (n=23). Vrstici  $\Delta x$  povprečna in  $\Delta x/x$  povprečna predstavljata vrednosti povprečne absolutne in relativne napake.

**Tabela 13: Primerjava izmerjenih vrednosti z napovedanimi za četrti poskus**

Meritev	LOD-85 (v %)		KF1 (v %)		KF2 (v %)	
	Izmerjena	Napovedana	Izmerjena	Napovedana	Izmerjena	Napovedana
1.	1,85	0,87	1,90	2,53	1,90	3,45
2.	1,62	1,08	1,78	1,76	1,76	2,81
3.	1,87	0,52	2,23	1,24	2,23	2,10
4.	2,09	1,48	2,24	1,70	2,24	2,08
5.	2,34	2,12	2,46	2,44	2,46	2,90
6.	2,48	2,94	2,60	2,75	2,60	3,02
7.	2,55	2,99	2,63	2,74	2,63	2,18
8.	2,53	2,13	2,84	1,45	2,84	0,29
9.	2,50	2,08	2,78	1,33	2,78	0,17
10.	2,48	1,80	2,76	0,84	2,76	-0,46
11.	2,91	2,66	3,22	1,13	3,22	1,93
$\Delta x$ povprečna	0,577		0,846		1,26	
$\Delta x/x$ povprečna	27,4 %		31,7 %		49,6 %	

Iz rezultatov je razvidno, da je napaka napovedanih vrednosti relativno velika. Pri posameznih meritvah namreč opazimo kar velika odstopanja. Povprečna relativna napaka je približno 30 % pri LOD-85 in KF1, medtem ko znaša pri KF2 kar 50 %.

Kot smo že omenili, sta si spektra pri drugem vrhu za vodo (1940 nm) bolj podobna kot na ostalih odsekih, zato smo se odločili, da poskusimo, kako bi se obnesli modeli, ki bi jih postavili na območju drugega vrha. Modele smo postavili po istem ključu kot prejšnje (SNV, drugi odvod, dva faktorja), le da smo tokrat za napoved izbrali območje valovnih dolžin 1880–2013 nm. Rezultati so predstavljeni v tabeli 14.

V tabeli lahko vidimo, da so vrednosti precej drugačne kot prej in da so odstopanja še večja. Zlasti začetne meritve so precej različne, medtem ko so vrednosti druge polovice poskusa nekoliko boljše. Vrednosti povprečne relativne napake so zelo visoke (56,2–75,9 %), kar kaže na to, da tudi skrčenje območja valovnih dolžin ni prineslo zelenih rezultatov.



**Tabela 14: Primerjava izmerjenih vrednosti z napovedanimi (poskus 4) pri uporabi modelov postavljenih okoli vrha pri 1940 nm**

Meritev	LOD-85 (v %)		KF1 (v %)		KF2 (v %)	
	Izmerjena	Napovedana	Izmerjena	Napovedana	Izmerjena	Napovedana
1.	1,85	-1,30	1,90	-1,67	1,90	-3,08
2.	1,62	-0,98	1,78	-0,77	1,76	-1,60
3.	1,87	-0,97	2,23	0,10	2,23	-0,44
4.	2,09	0,40	2,24	1,22	2,24	0,98
5.	2,34	0,60	2,46	2,98	2,46	3,34
6.	2,48	2,46	2,60	3,37	2,60	3,77
7.	2,55	3,56	2,63	3,16	2,63	3,34
8.	2,53	3,05	2,84	2,49	2,84	2,81
9.	2,50	2,94	2,78	2,45	2,78	2,89
10.	2,48	3,13	2,76	2,33	2,76	2,77
11.	2,91	2,38	3,22	4,34	3,22	6,20
$\Delta x$ povprečna	1,38		1,21		1,65	
$\Delta x/x$ povprečna	69,2 %		56,2 %		75,9 %	

K slabi napovedni moči modelov so lahko, poleg spremenjene formulacije, prispevali še drugi faktorji. Za veliko odstopanje napovedanih vrednosti od dejansko izmerjenih sta namreč lahko kriva vsaj še dva druga razloga:

- Pelete so se zaradi velike količine smukca in nekoliko milejših pogojev oblaganja izredno hitro sušile in vsebnost vlage ni bila tako visoka kot pri meritvah, s katerimi so bili postavljeni modeli. Že zgoraj (ekstrapolacija vrednosti LOD-85) pa smo dokazali, da je področje umeritve modela zelo pomembno za izračun pravih vrednosti.
- Med poskusom smo morali zaradi napake v komunikaciji med sondo in računalnikom zagnati čiščenje sonde ročno, pri ročnem čiščenju pa je interval sušenja sonde krajši kot pri avtomatskem. To je pomenilo, da se sonda ni dovolj posušila, sloj vlage, ki je ostal na njej, pa je povzročil napačne vrednosti. S PCA analizo smo sicer odstranili spektre, ki so najbolj odstopali, a obstaja verjetnost, da so tudi preostali spektri neustrezni.

Glede na rezultate in okoliščine četrtega poskusa smo se odločili, da bomo možnost napovedovanja vlage s spektralnimi podatki vrednotili z dodatnim, petim, poskusom. V petem poskusu smo glede na formulacije prvih treh poskusov uporabili isti delež smukca, a smo spremenili polimerno sestavo obloge. Vrednosti izmerjene z LOD-85 in KF ter napovedane vrednosti iz spektralnih podatkov za poskus 5 so podane v tabeli 15.

Tabela 15: Primerjava izmerjenih vrednosti z napovedanimi pri petem poskus

Meritev	LOD-85 (v %)		KF1 (v %)		KF2 (v %)	
	Izmerjena	Napovedana	Izmerjena	Napovedana	Izmerjena	Napovedana
1.	2,20	1,92	2,25	3,69	2,25	3,46
2.	2,50	2,36	2,59	4,41	2,59	4,41
3.	2,60	2,16	2,79	4,20	2,79	4,24
4.	2,91	2,46	3,00	3,96	3,00	3,71
5.	2,98	2,60	3,10	4,18	3,10	3,69
6.	2,99	2,54	3,29	4,14	3,29	3,82
7.	2,97	2,54	3,05	4,11	3,05	3,83
8.	2,94	2,56	3,14	4,13	3,14	3,73
9.	3,13	2,98	3,23	4,54	3,23	4,39
10.	3,13	2,94	3,18	4,49	3,18	4,22
11.	3,10	2,93	3,42	4,67	3,42	4,52
12.	3,10	3,03	3,06	4,89	3,06	4,66
13.	3,11	3,33	3,06	5,04	3,06	4,57
14.	3,35	3,59	3,40	5,42	3,40	5,28
15.	3,52	3,72	3,93	5,16	3,93	5,35
16.	3,64	3,83	3,69	5,26	3,69	5,78
17.	3,81	4,19	3,76	5,67	3,76	6,20
18.	3,90	4,51	3,90	6,18	3,90	6,78
19.	3,98	4,77	4,16	6,32	4,16	7,61
20.	4,25	4,91	4,49	5,93	4,49	7,40
$\Delta x$ povprečna	0,340		1,50		1,56	
$\Delta x/x$ povprečna	10,5 %		45,8 %		45,9 %	

V tabeli 15 lahko vidimo, da se tokrat napovedane vrednosti LOD-85 že dokaj dobro približajo izmerjenim, medtem ko je odstopanje pri KF (pri obeh modelih) še vedno visoko. Napovedane vrednosti KF so namreč ves čas višje od izmerjenih. Da bi razložili odstopanje pri KF, smo se vprašali, kakšna je razlika med modeli za napoved LOD-85 ter KF oz. med podatki, s katerimi so bili ti postavljeni. Vrednosti meritev KF pri bolj vlažnih vzorcih namreč narastejo bolj od LOD-85, zato smo sklepali, da so za odstopanje preko vpliva na umerjanje modela krive meritve KF pri visokih vlažnostih. Zaradi tega smo se odločili narediti dodatna modela, umerjena na območju izmerjenih vsebnosti vlage 2,0–5,5 %, in preveriti, kako bi se le-ta obnesla pri napovedi. Modela za napoved "off-line" vrednosti smo postavili s 13 (LOD-85) oz. 12 (KF) meritvami. Rezultati so predstavljeni v tabeli 16.

Tabela 16: Napoved vrednosti LOD-85 in KF z modeloma postavljenima na območju 2,0–5,5 %

Meritev	LOD-85 (v %)		KF (v %)	
	Izmerjena	Napovedana	Izmerjena	Napovedana
1.	2,20	1,96	2,25	2,27
2.	2,50	2,30	2,59	2,57
3.	2,60	2,22	2,79	2,49
4.	2,91	2,72	3,00	2,99
5.	2,98	2,80	3,10	3,07
6.	2,99	2,77	3,29	3,04
7.	2,97	2,79	3,05	3,06
8.	2,94	2,74	3,14	3,01
9.	3,13	3,17	3,23	3,41
10.	3,13	3,02	3,18	3,27
11.	3,10	3,05	3,42	3,29
12.	3,10	3,03	3,06	3,27
13.	3,11	3,15	3,06	3,38
14.	3,35	3,47	3,40	3,68
15.	3,52	3,72	3,93	3,91
16.	3,64	3,81	3,69	3,99
17.	3,81	4,15	3,76	4,30
18.	3,90	4,34	3,90	4,47
19.	3,98	4,62	4,16	4,73
20.	4,25	4,84	4,49	4,94
$\Delta x$ povprečna	0,229		0,221	
$\Delta x/x$ povprečna	6,99 %		6,24 %	

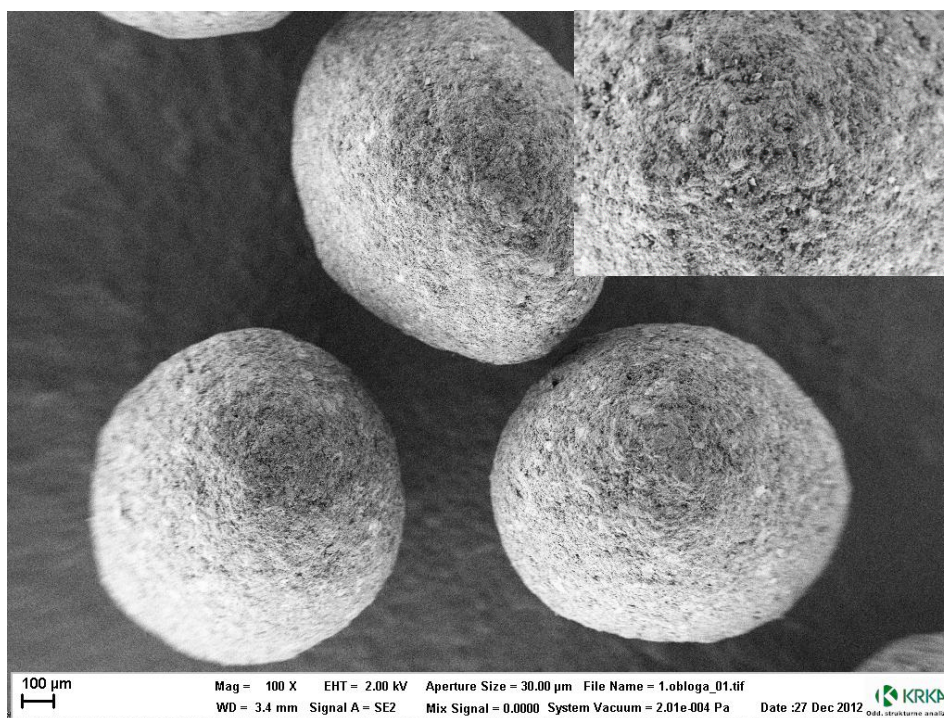
Vidimo lahko, da modela, postavljenega v tem območju (2,0–5,5 %), zelo dobro napovedujeta vrednosti meritev LOD-85 in KF. Še posebej močno je izraženo izboljšanje napovedne moči modela za KF, bolje pa se obnese tudi model za LOD-85. Absolutna napaka določanja vlage z obema modeloma se giblje med 0,2 % in 0,25 % ter le v posamičnih primerih znaša več kot 0,5 %. Povprečna relativna napaka je pri obeh analizah manjša od 7,00 %.

Zaključimo lahko, da je model, postavljen z eno formulacijo, možno uporabiti za "in-line" vrednotenje vlage v peletah s spremenjeno formulacijo, a moramo pred tem preveriti, v kakšnem območju vrednosti je model uporaben in ali ni sprememba formulacije prevelika. Kadar vrednotimo široko območje vlage v peletah, je potrebno pretehtati tudi smotrnost uporabe več modelov znotraj posamičnih območij namesto enega samega skozi celotno območje.

#### 5.1.4 Vrednotenje kompleksnih sistemov z NIR sondo

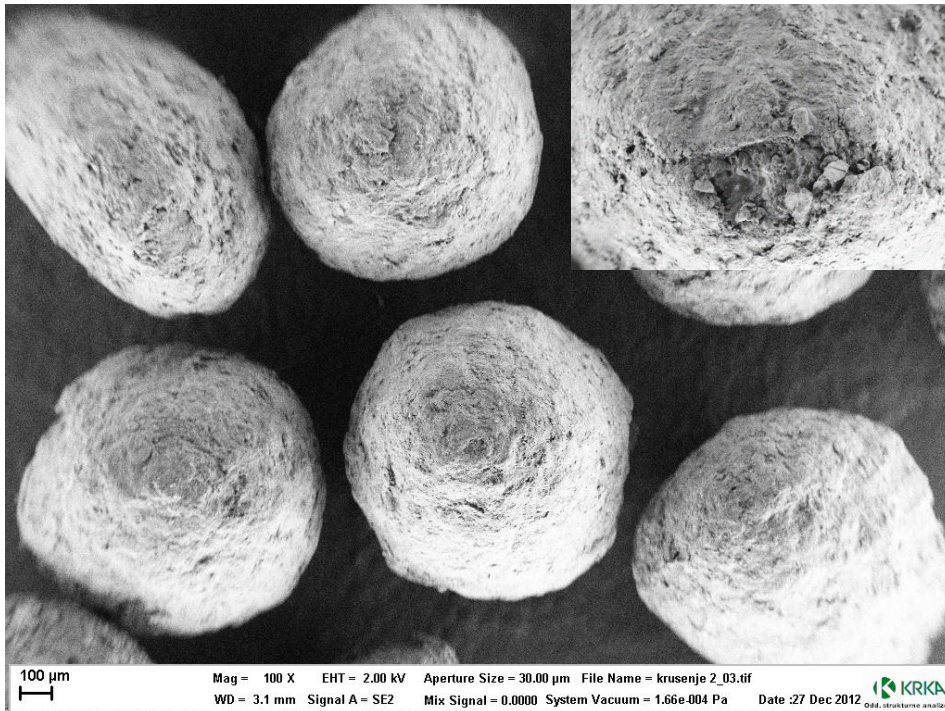
Pri tretji seriji meritev je prišlo do težav na začetku poskusa, a lahko rezultate poskusa še vedno uporabimo za vrednotenje ustreznosti "in-line" NIR sonde pri merjenju vlažnosti. Pri tej seriji je namreč prišlo do časovnega zamika pred začetkom oblaganja zaradi težav pri uravnavanju tlaka na šobi. Pelete s prvo oblogo so pred začetkom oblaganja približno 20 min krožile v komori pri visokem pretoku vhodnega zraka ( $300 \text{ m}^3/\text{h}$ ), kar je povzročilo krušenje obloge. To smo lahko opazili tako na okenčkih procesne komore (prašenje), kot na izpisu podatkov sonde za vrednotenje velikosti (diagram 3). Krušenje se je zaradi poškodbe prve obloge nadaljevalo tudi po začetku oblaganja, praktično vse do velikosti neobloženega jedra. V drugi polovici poskusa se je velikost rahlo povečala.

Z namenom pojasnitve dogajanja na površini pelet smo z vrstičnim elektronskim mikroskopom (SEM) naredili slike pelet pred (slika 11), med (slika 12) in po koncu zmanjševanja velikosti (slika 13). Na slikah vidimo, da je površina pelet na začetku procesa intaktna, nato pa pride do pokanja in luščenja obloge s površine jedra.

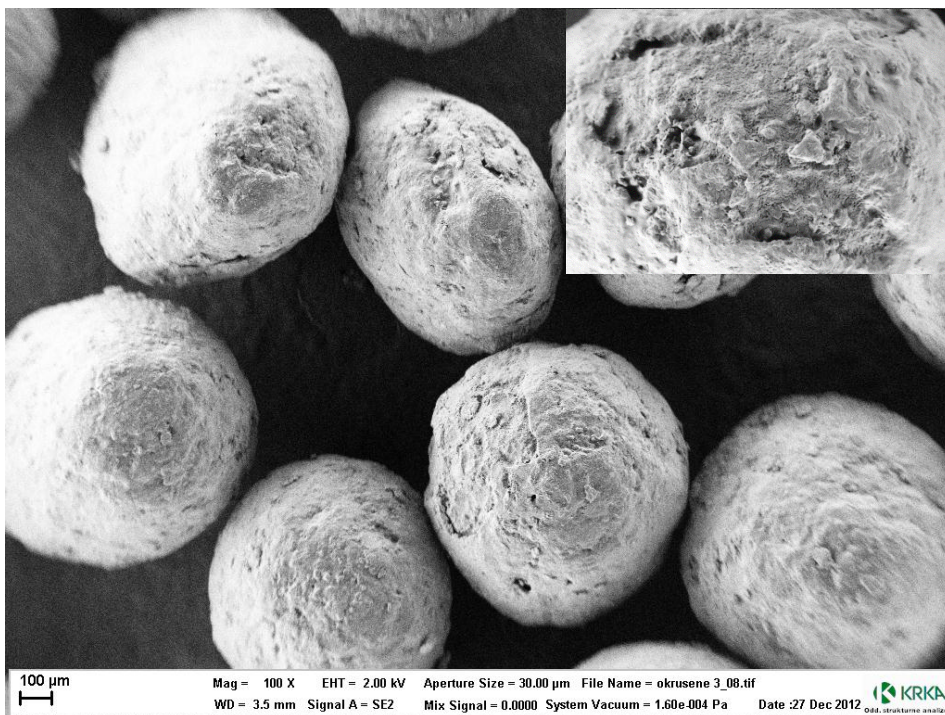


Slika 11: Pelete (100-kratna povečava) in njihova površina (500-kratna povečava) pred krušenjem





Slika 12: Pelete (100-kratna povečava) in njihova površina (500-kratna povečava) med krusenjem



Slika 13: Pelete (100-kratna povečava) in njihova površina (500-kratna povečava) po koncu zmanjševanja velikosti

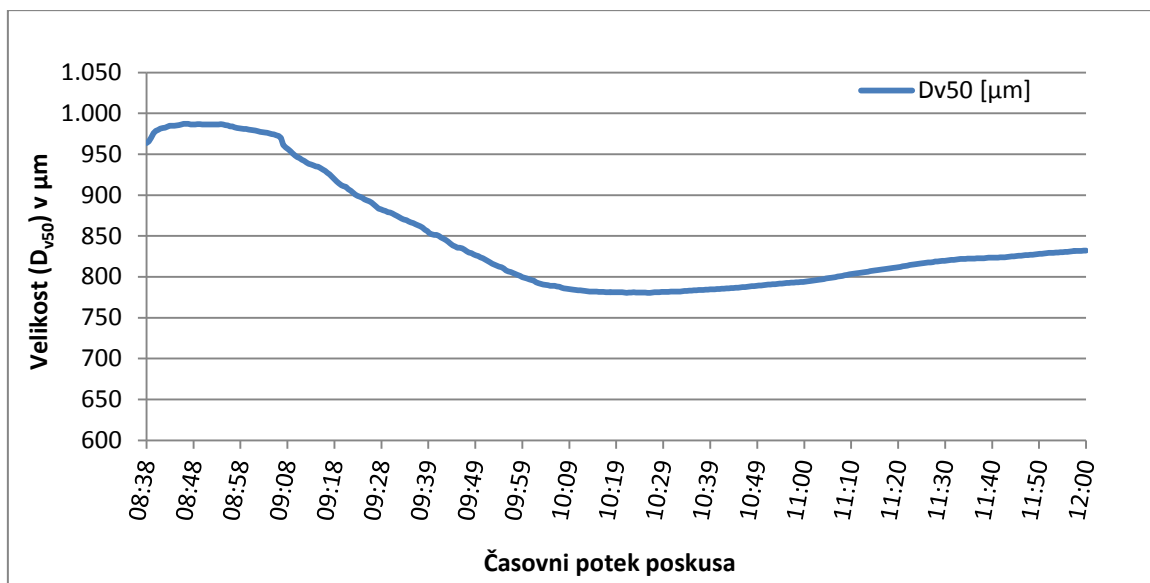


Diagram 3: Spreminjanje velikosti delcev (mediane po volumski distribuciji ( $D_{v50}$ )) med poskusom oblaganja

Po opravljenih meritvah LOD-85 in KF je bilo že na prvi pogled jasno, da rezultati poskusa ne bodo uporabni za postavitev enostavnega modela. Vrednosti za prvo komponento PCA (PC1), ki so se v predhodnih poskusih ujemale z gibanjem količine vlage v peletah, v tem primeru ne kažejo enakega trenda kot "off-line" merilni tehniki (diagrama 4 in 5).

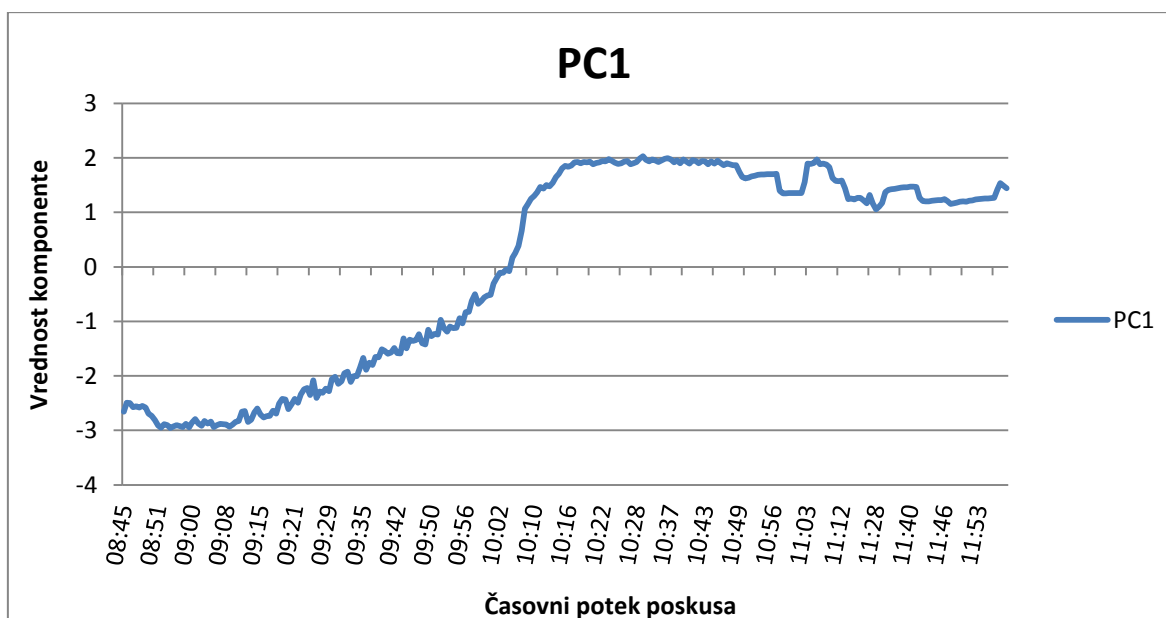


Diagram 4: Spreminjanje vrednosti PC1 med poskusom

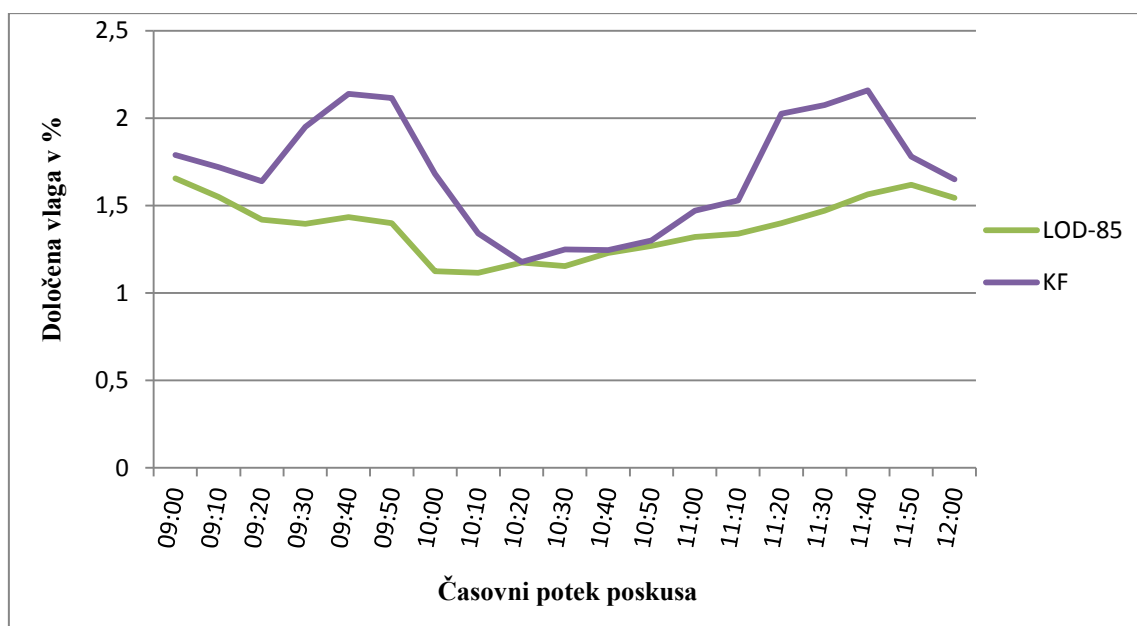


Diagram 5: Potek vrednosti LOD-85 in KF med poskusom

Naredili smo PLS regresijo (s spektri, obdelanimi s povprečenjem in SNV transformacijo), da bi dobili dodatne uporabne podatke (tabela 17). Največje število faktorjev smo omejili na 7, saj smo sklepali, da glede na kompleksnost sistema na model vpliva veliko število dejavnikov. V tabeli vidimo, da dobljena korelacija ni slaba, nizka je le  $R^2$  vrednost pri validaciji modela, postavljenega s KF. Upad korelacije pri validaciji je lahko posledica enega ali več "outlierjev" med "off-line" meritvami [68]. Pri interpretaciji postavljenih modelov se moramo zavedati, da za visokimi vrednostmi  $R^2$  stoji veliko število uporabljenih faktorjev pri izračunu regresije. Takšen model ima slabšo robustnost in stabilnost ter je manj primeren za rutinsko uporabo.

Tabela 17: Korelacija obeh modelov pri regresiji delnih najmanjših kvadratov z uporabo sedmih faktorjev (n=19)

Metoda	$R^2$ modeliranja	$R^2$ validacije
Izguba pri sušenju 85 °C	0,9680	0,8873
Karl Fischer	0,9824	0,5245

Med dobljenimi parametri PLS-ja so zanimivi podatki o pojasnjeni varianci napovedanih vrednosti s strani posameznega faktorja (diagram 6). Če vzamemo za primer zgornje modele (modeli za prvi dve seriji), je prvi faktor pojasnil več kot 90 % variance meritev LOD-85 in KF. V tej seriji pa 1. faktor pojasni zgolj 20 % njihove variance, kar kaže na to, da faktor, ki razloži večji del variiranja NIR spektralnih podatkov (95 %), slabo kovariira s

količino vlage v vzorcu. Ta komponenta je bolj povezana z nekim drugim ali kombinacijo drugih procesov, ki so potekali med procesom oblaganja in vplivali na obliko spektrov (npr. spreminjanje površinske sestave). Izmed ostalih faktorjev izstopa predvsem drugi, ki pojasni približno 50 % variance izmerjenih vrednosti LOD-85 in KF ter najbolj razloži vsebnost vlage v peletah. Preostala varianca se porazdeli med ostale faktorje. Iz zgornjih ugotovitev lahko zaključimo, da v primeru dinamičnih in kompleksnih sistemov, kjer prihaja do večjih sprememb več lastnosti sistema (sprememba velikosti, površinske sestave, vlažnosti, prašenja itd.), postavitve enostavnega modela za napovedovanje vlažnosti pelet ni mogoča.

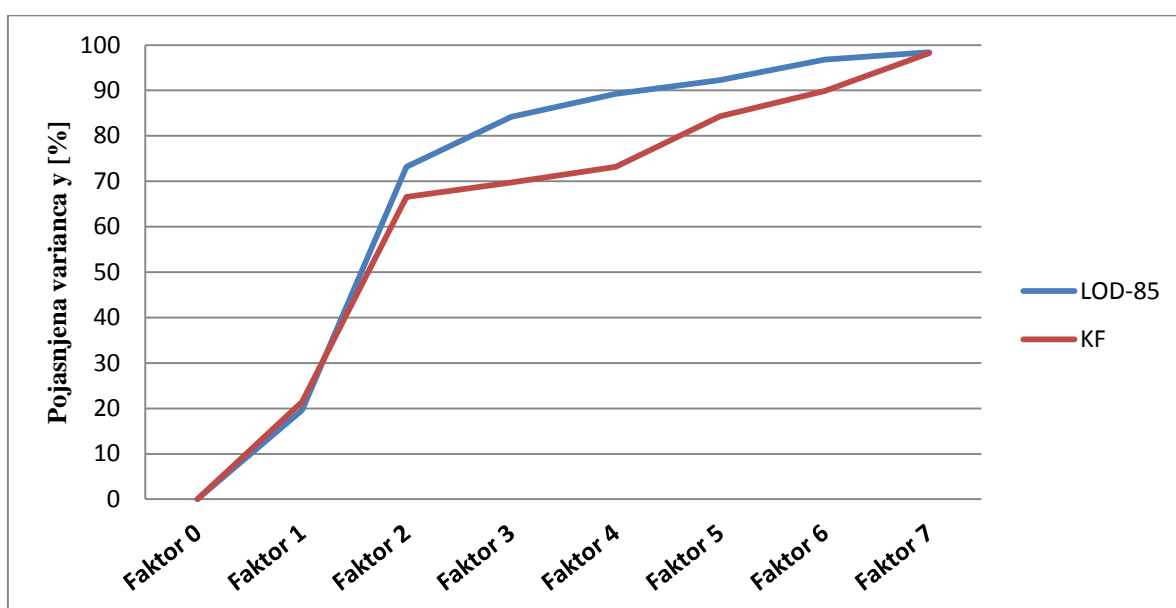


Diagram 6: Pojasnjena varianca meritev LOD-85 in KF s faktorji PLS-ja

### 5.1.5 Primerjava vrednosti LOD in KF s TGA

Pri peti seriji smo primerjali rezultate LOD-85 in KF še z meritvami TGA. Vrednosti vseh treh analiz in odstopanja meritev LOD-85 ter KF od TGA so podane v spodnji tabeli (tabela 18).



Tabela 18: Primerjava metod LOD-85 in KF z metodo TGA

Meritev	LOD-85 (v %)	KF (v %)	TGA (v %)	$\Delta$ (TGA-LOD)	$\Delta$ (TGA-KF)
1.	2,20	2,25	2,80	0,60	0,55
2.	2,50	2,59	3,10	0,61	0,52
3.	2,60	2,79	3,10	0,51	0,32
4.	2,91	3,00	3,30	0,39	0,30
5.	2,98	3,10	3,40	0,43	0,31
6.	2,99	3,29	3,40	0,42	0,12
7.	2,97	3,05	3,50	0,54	0,46
8.	2,94	3,14	3,50	0,56	0,37
9.	3,13	3,23	3,70	0,58	0,48
10.	3,13	3,18	3,80	0,68	0,63
11.	3,10	3,42	3,80	0,70	0,38
12.	3,10	3,06	3,80	0,71	0,74
13.	3,11	3,06	3,90	0,80	0,84
14.	3,35	3,40	3,90	0,56	0,50
15.	3,52	3,93	4,10	0,58	0,17
16.	3,64	3,69	4,00	0,36	0,32
17.	3,81	3,76	4,20	0,39	0,45
18.	3,90	3,90	4,40	0,50	0,50
19.	3,98	4,16	4,40	0,42	0,24
20.	4,25	4,49	4,80	0,55	0,31
	Povprečna velikost razlike (TGA – x)			0,54	0,42

Vidimo lahko, da TGA pri vseh meritvah daje višje vrednosti od drugih dveh metod. V povprečju so vrednosti višje za 0,54 % od rezultatov LOD-85 ter za 0,42 % od rezultatov KF. Pri tem ne opazimo trenda rasti ali padanja velikosti razlike. Izračun linearne regresije nam je pokazal, da obe metodi dobro korelirata s TGA.  $R^2$  pri LOD-85 znaša 0,9470 in 0,8887 pri KF. Iz rezultatov sklepamo, da je pri TGA-ju zaradi visokih temperatur (do 165 °C) prišlo do termičnega razpada na toploto občutljivih molekul in izhlapevanja razpadnih produktov. Sklepamo, da je šlo za delno odcepitev hidroksilnih skupin saharoze (dehidracija), ki med drugim predstavlja večino mase nevtralnega jedra pelet.

## 5.2 DOLOČEVANJE VELIKOSTNIH LASTNOSTI PELET

### 5.2.1 Spremljanje oblaganja s SFT "in-line" sondo

Pri vrednotenju "in-line" SFT sonde smo spremljali vrednosti desetega percentila ( $D_{v10}$ ), mediane ( $D_{v50}$ ) in devetdesetega percentila ( $D_{v90}$ ) pri volumski distribuciji velikosti delcev. Obnašanje prvih dveh parametrov ( $D_{v10}$ ,  $D_{v50}$ ) je bilo pri vseh poskusih pričakovano glede na potek eksperimenta, zato bomo ta dva parametra grafično prikazali z rezultati prvega poskusa, kjer smo najbolj povečali hitrost razprševanja (125 g/min), in tretjega, kjer je prišlo do krušenja pelet in je bil potek spreminjanja velikosti nekoliko drugačen. Variiranje parametra  $D_{v90}$  med poskusi je bilo spremenljivo, zato bomo ta parameter vrednotili s pomočjo rezultatov vseh poskusov.

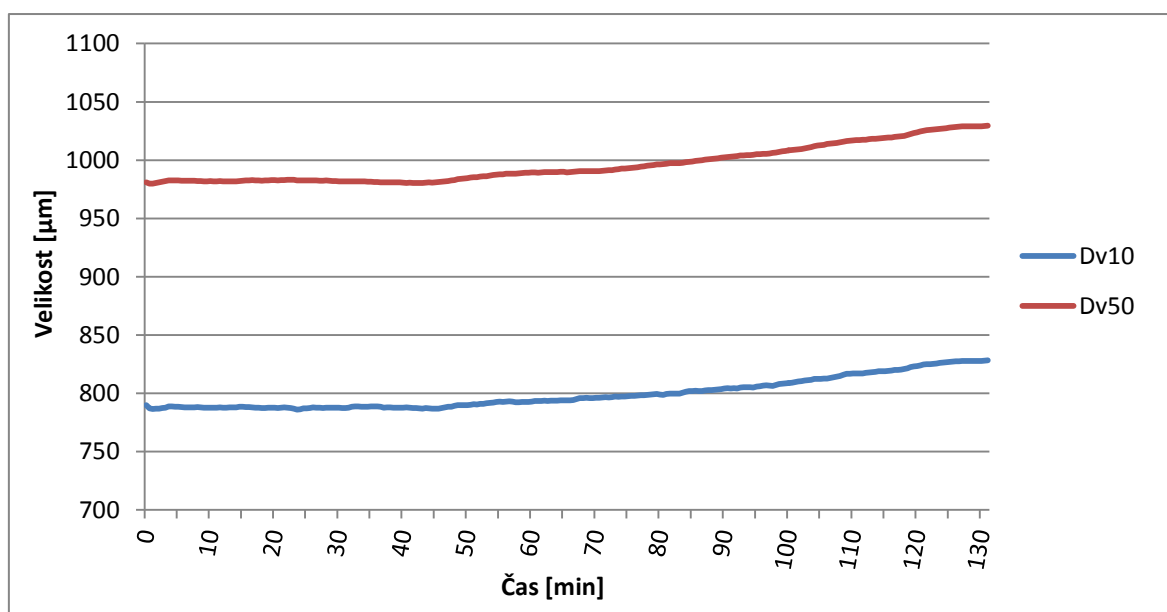


Diagram 7: Spreminjanje  $D_{v10}$  in  $D_{v50}$  med 1. poskusom

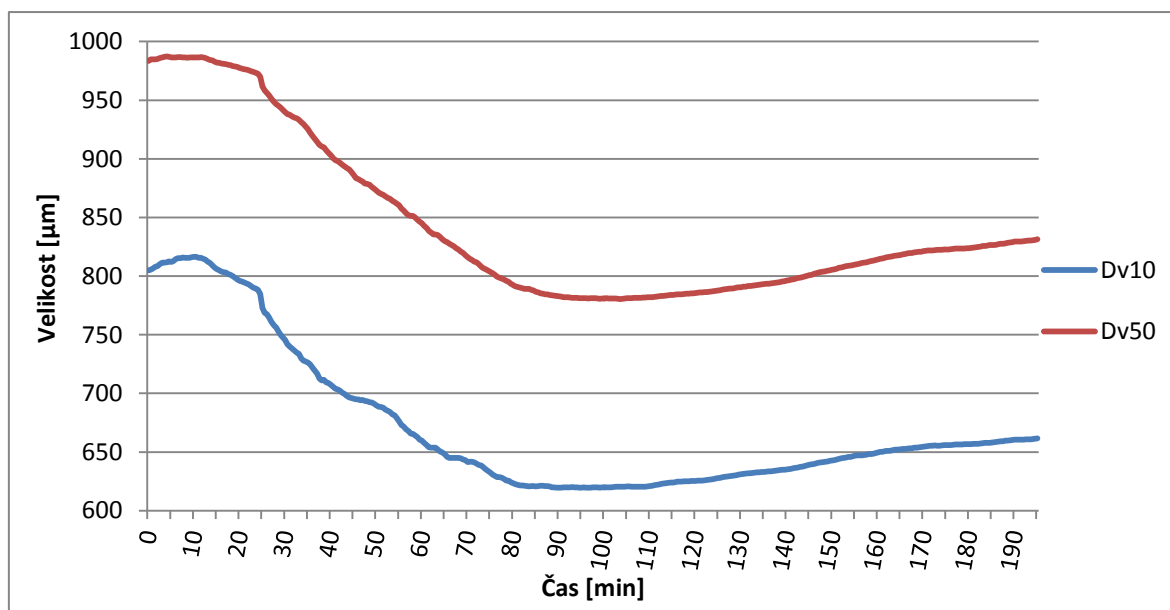
Na diagramu 7 lahko vidimo, da so vrednosti  $D_{v10}$  in  $D_{v50}$  pri prvem poskusu stabilne in dobro sovpadajo z dejanskim potekom procesa. V začetnem delu sta krivulji položni, ker je bilo tudi razprševanje počasno in do prijemanja obloge na delce ni prišlo. Pri nadaljnjem povečevanju hitrosti razprševanja pa se je rast pelet pospešila, kar lahko opazimo z višjim naklonom obeh krivulj. Za boljšo preglednost rezultatov smo izračunali povprečne hitrosti rasti pelet pri posameznih hitrostih razprševanja (tabela 19). Te smo izračunali tako, da

smo spremembo velikostnega parametra ( $\Delta D_{v10}$ ,  $\Delta D_{v50}$ ) delili s časom trajanja različnih stopenj razprševanja.

**Tabela 19: Hitrosti rasti pelet pri različnih hitrostih razprševanja disperzije med 1. poskusom**

Hitrost razprševanja (g/min)	Čas (min)	$\Delta D_{v10}$ ( $\mu\text{m}$ )	$\Delta D_{v50}$ ( $\mu\text{m}$ )	Hitrost rasti $D_{v10}$ ( $\mu\text{m}/\text{min}$ )	Hitrost rasti $D_{v50}$ ( $\mu\text{m}/\text{min}$ )
50	40	0,5	0,3	0,01	0,008
80	27	8,7	9,4	0,32	0,35
100	30	14,5	19,3	0,48	0,64
125	27	16,5	18,3	0,61	0,68

Iz rezultatov tabele je lepo razvidno, da se s povečevanjem hitrosti razprševanja poveča tudi hitrost rasti pelet. Hitrosti, izračunane iz obeh parametrov, namreč narastejo z vsakim dvigom stopnje razprševanja.



**Diagram 8: Spreminjanje  $D_{v10}$  in  $D_{v50}$  med tretjim poskusom**

Tudi pri tretjem poskusu (diagram 8) nam krivulji  $D_{v10}$  in  $D_{v50}$  lepo ponazorita dogajanje v komori. Pri tem poskusu smo nekaj deset sekund oblagali pri nizki hitrosti razprševanja (14–18 g/min), a smo nato razprševanje zaradi visokega tlaka na šobi prekinili. Čeprav je bil začetni interval nanosa obloge kratek in blag, lahko to na diagramu opazimo kot rahlo izboklino na krivulji  $D_{v10}$ . Po nekaj minutah poskusa pa je zaradi kroženja pelet brez

razprševanja pri visokem pretoku zraka prišlo do krušenja 1. obloge, kar se je kljub kasnejšemu začetku oblaganja nadaljevalo vse do velikosti nevtralnega jedra (približno 600  $\mu\text{m}$ ). Pri tej velikosti se je manjšanje pelet ustavilo in diagram nam kaže konstantno vrednost parametrov vse do trenutka, ko smo povečali hitrost razprševanja na 80 g/min (110. minuta) in zaznali rast pelet. Sonda v tretjem poskusu lepo prikaže spreminjanje velikosti delcev. Rezultati so stabilni, občutljivi in šum majhen.

Na diagramu devetdesetega percentila med posameznimi poskusi lahko takoj opazimo, da imajo krivulje močnejši šum in da gibanja ni tako enostavno povezati z dogajanjem v procesni komori (diagram 9).

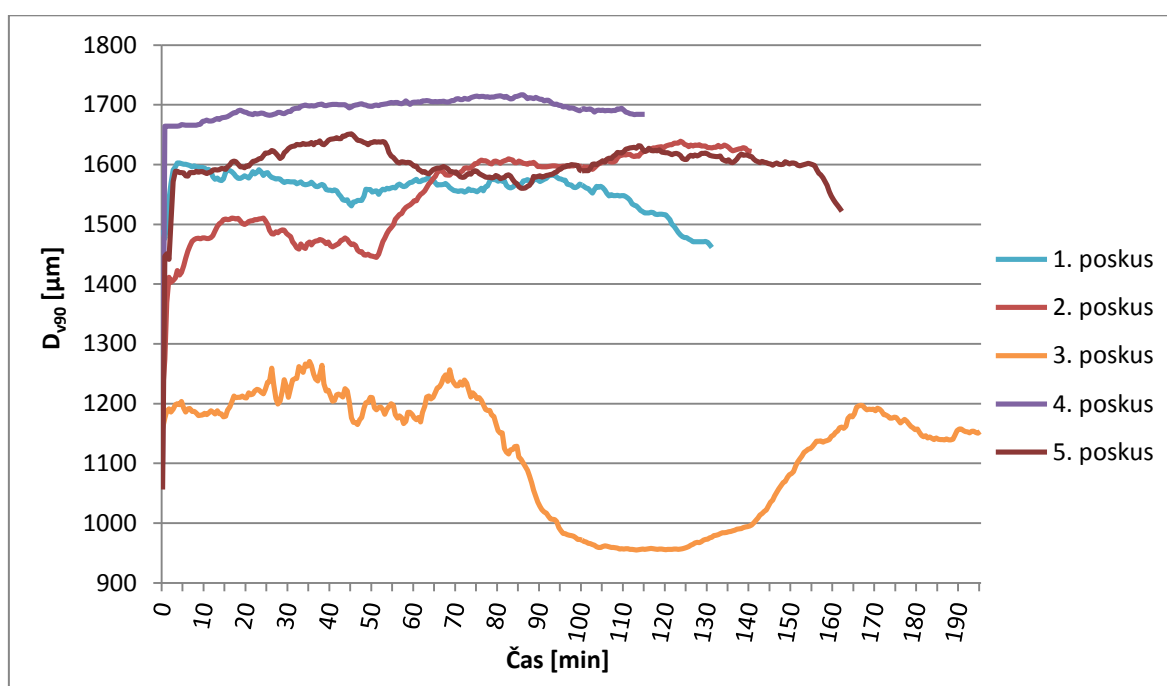


Diagram 9: Spreminjanje  $D_{v90}$  med vsemi poskusi

Na krivulji prvega poskusa je vidno, da kljub izpostavljenosti pelet naraščajoči hitrosti razprševanja sonda ne kaže zviševanja vrednostih  $D_{v90}$ , ki bi nakazovalo rast pelet ali morebitno višjo pojavnost agregatov. Ravno nasprotno, proti koncu poskusa, ko so bile pelete izpostavljene največji hitrosti oblaganja (125 g/min), lahko opazimo celo izrazito znižanje  $D_{v90}$ . Razlog za to verjetno leži v visoki vlažnosti pelet in oteženem vstopu agregatov skozi režo disperzne enote v merilno območje sonde zaradi močnih kohezivnih in adhezivnih sil. Omenjeno hipotezo potrjujejo tudi vrednosti obremenitve ("loading") –

parametra za vrednotenja obremenjenosti merilnega območja –, ki v zadnjih 30 minutah padejo iz približno 12 % na samo 2 %.

Pri drugem poskusu je slika nekoliko drugačna. Vidimo lahko dva dviga nivoja vrednosti med oblaganjem, ki bi lahko nakazovala dvig pojavnosti agregatov. Vzrok za omenjeno odstopanje glede na prvi poskus verjetno leži v drugačnem poteku oblaganja, saj so bile hitrosti razprševanja tokrat nižje (30–100 g/min glede na 50–125 g/min) in tudi vrednosti ostalih procesnih parametrov so bile nekoliko spremenjene. Najvišji skok  $D_{v90}$  iz vrednosti približno 1450 na 1600  $\mu\text{m}$  sovpada s povečanjem hitrosti oblaganja na 50 g/min. Ravno takšni pa sta bili vrednosti  $D_{v90}$  in hitrosti razprševanja na začetku prvega poskusa, kar nakazuje na to, da smo isto stopnjo agregacije dosegli že na začetku prejšnjega eksperimenta (diagram 10). V drugem poskusu pride do še enega, manj izrazitega, povišanja vrednosti  $D_{v90}$ , in sicer manjšega dviga na približno 1630  $\mu\text{m}$ , ki sovpada s povečanjem hitrosti razprševanja na 100 g/min, tega povečanja velikosti pri prvem poskusu ne opazimo. Razlog za to bi lahko bil nekoliko višji pretok zraka (270 m<sup>3</sup>/h) v primerjavi z drugim poskusom (250 m<sup>3</sup>/h), ki je pelete hitreje sušil, povzročal močnejše kroženje ter tako zmanjšal agregacijo. Še zadnjo razliko med obema diagramoma – padec vrednosti v zadnji fazi – razloži razlika v končni hitrosti oblaganja in pojav, katerega smo opisali v zgornjem odstavku.

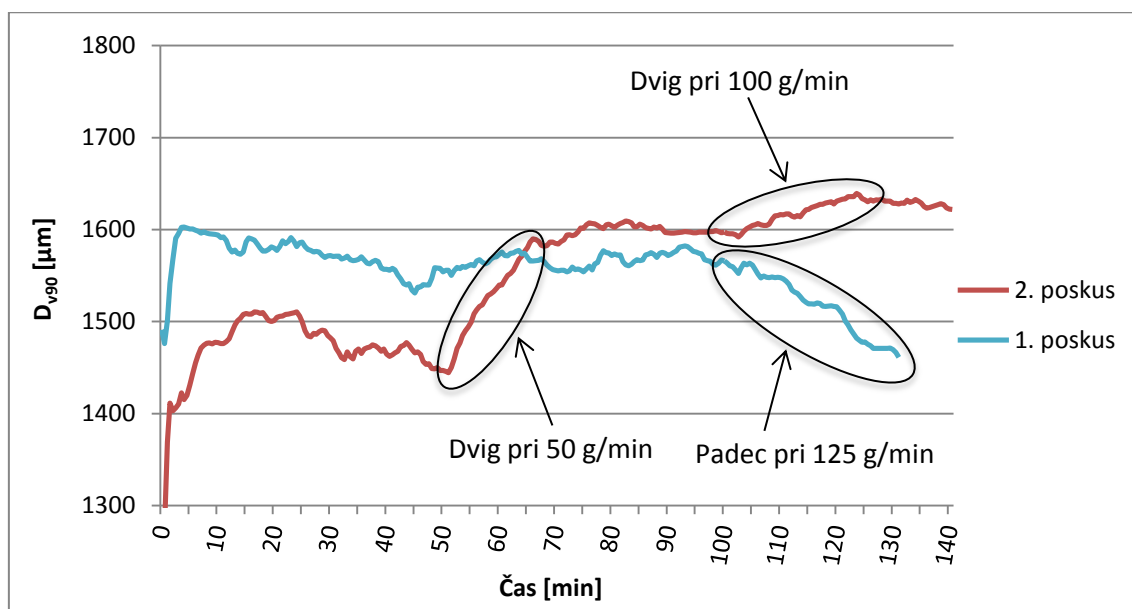


Diagram 10: Primerjava gibanja  $D_{v90}$  med 1. in 2. poskusom (navedene so hitrosti razprševanja disperzije)

$D_{v90}$  tretjega poskusa nam daje vrednosti, ki dokaj dobro sovpadajo z dogajanjem med procesom. Prvotni šum je posledica začetka krušenja in heterogenosti velikosti delcev v komori. Padanje  $D_{v90}$ , ki sledi, je odraz enakomernejšega manjšanja pelet. Nato se padanje ustavi in po približno 30 min se prične območje prijemanja obloge in rasti. Sklepamo, da je v tem območju prišlo tudi do nastajanja agregatov, kar nakazuje visok naklon krivulje  $D_{v90}$  v primerjavi z  $D_{v10}$  in  $D_{v50}$  (diagram 8). Vrh okoli 160. min pa je najverjetneje odraz pospešene agregacije (hitrost razprševanja 85 g/min), ki se je po znižanju hitrosti oblaganja (80 g/min) ponovno zmanjšala. Zelo pomembna razlika krivulje tretjega poskusa glede na prva dva je očitno odstopanje v velikosti  $D_{v90}$  na začetku poskusa (diagram 11). Pri prvih dveh je ta 1400–1600  $\mu\text{m}$ , medtem ko pri tretjem poskusu, kjer do oblaganja ni prišlo, znaša le približno 1200  $\mu\text{m}$ . Takšne vrednosti nakazujejo na to, da so za visoke vrednosti  $D_{v90}$  med nanašanjem obloge krivi agregati, ki se tvorijo v komori že v zgodnjih fazah pri nizkih hitrostih razprševanja.

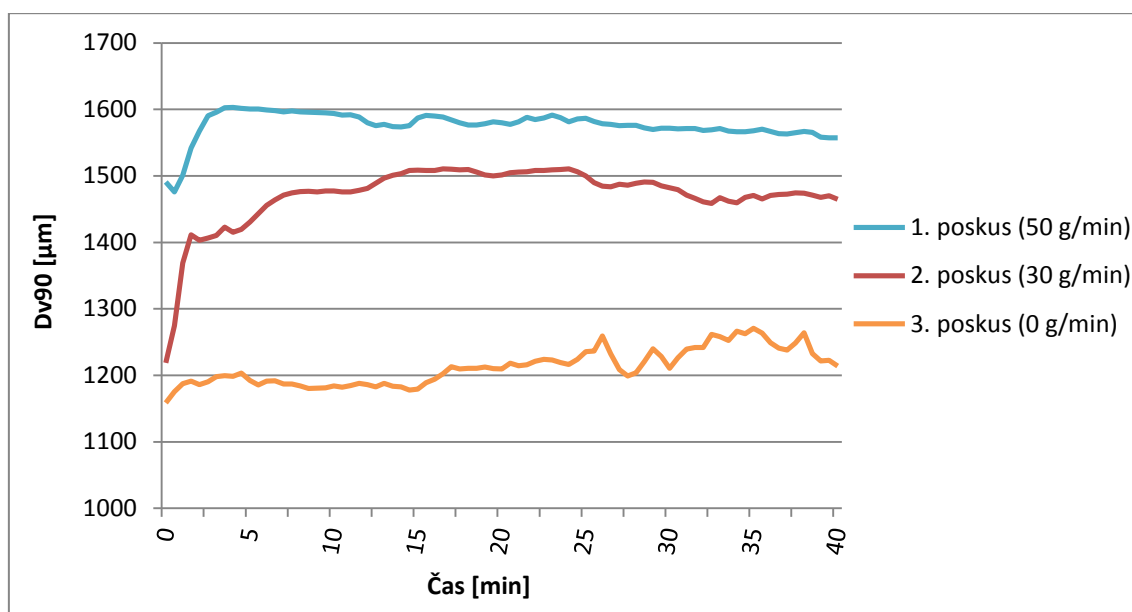


Diagram 11: Primerjava  $D_{v90}$  prvih treh poskusov na začetku oblaganja

Pri četrti krivulji  $D_{v90}$  lahko opazimo počasno rast, ki v zaključni fazi nekoliko pade (diagram 12). Rast bi lahko pripisali tako rahlemu povečevanju agregacije, ki sovpada z majhnim, a postopnim zviševanjem hitrosti razprševanja, kot tudi rasti pelet tekom oblaganja. Padeč na koncu je verjetno posledica rahlega znižanja hitrosti razprševanja v tem delu krivulje (iz 80 g/min na 75 g/min) ter upada stopnje agregacije. Opazimo lahko tudi, da je za razliko od prejšnjih poskusov tu nihanje krivulje manjše in vrednost  $D_{v90}$

višja. Do tega pride zaradi manj lepljive sestave obloge (višja vsebnost smukca), ki je omogočila boljši pretok agregatov skozi odprtino disperzne enote v merilno cono sonde. Za manjši šum pa je delno odgovorno tudi manj izrazito nihanje hitrosti oblaganja med poskusom (40–80 g/min).

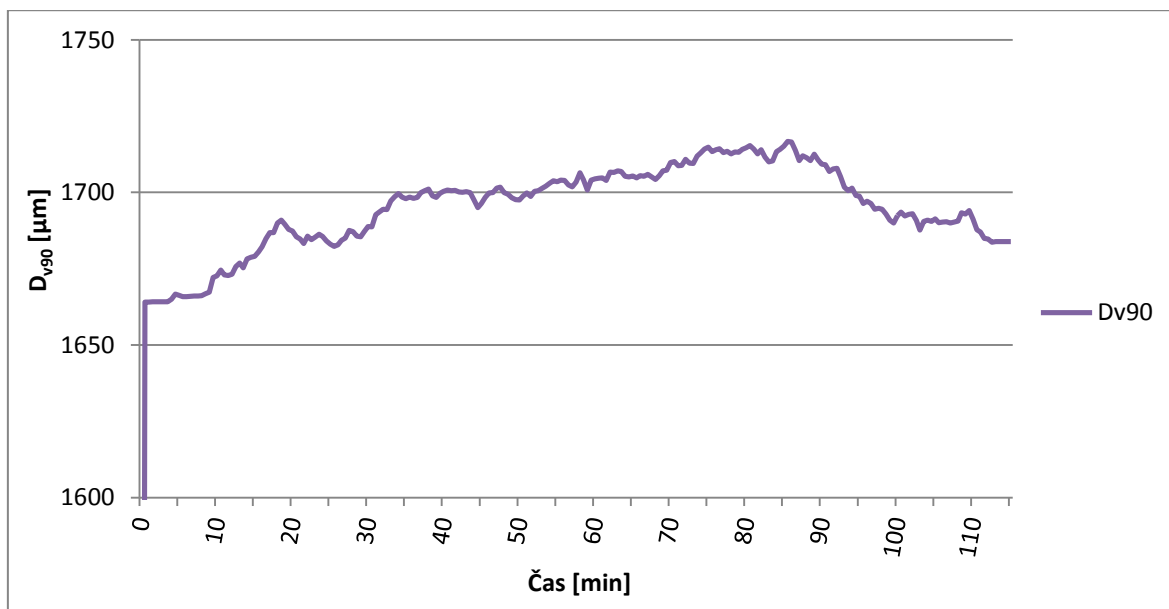


Diagram 12: Spreminjanje  $D_{v90}$  med 4. poskusom

Obloga pri peti seriji je vsebovala enako količino smukca kot obloge prvih treh serij, smo pa v tem poskusu namesto kombinacije polimerov Eudragit<sup>®</sup> RS 30 D in RL 30 D uporabili enako količino polimera Eudragit<sup>®</sup> L 30 D. Glede na sestavo obloge in potek poskusa smo pričakovali, da bodo vrednosti  $D_{v90}$  dokaj podobne kot tiste pri prvih dveh eksperimentih. Razprševanje disperzije smo začeli s hitrostjo 50 g/min in  $D_{v90}$  je hitro dosegla vrednost 1600 µm ter se skozi celoten poskus oblaganja gibala okoli te velikosti (diagram 9), kar se dobro ujema s potekom vrednosti  $D_{v90}$  med prvima dvema poskusoma. V zadnjih minutah, ko je bila hitrost razprševanja največja (100 g/min), krivulja  $D_{v90}$  hitro pade. Tu je prišlo do podobnega pojava kot pri hitrosti razprševanja 125 g/min pri prvem poskusu, kar nam potrjuje tudi vrednosti obremenitve ("loading") – padec iz 11 % na približno 3 %.

Zgornji rezultati torej kažejo, da sonda zazna agregate, a zgolj na osnovi "in-line" podatkov ne moremo oceniti, kakšna je njihova obstojnost, zato smo čvrstost izmerjenih skupkov pelet preverili še z "off-line" določanjem aglomeratov (podpoglavje 5.2.2).

## 5.2.2 Preverjanje ustreznosti sonde za vrednotenje aglomeracije

Ko smo govorili o rezultatih  $D_{v90}$ , smo za skupke delcev, zaznane s sondo, uporabljali izraz agregati, saj glede na informacije SFT-ja nismo mogli razločiti, ali so visoke vrednosti velikostnih parametrov odraz fizično zlitih pelet – aglomeratov – ali pa so za takšne rezultate krivi rahli reverzibilni agregati, ki se tvorijo v komori med oblaganjem. Kljub temu smo glede na nagel dvig  $D_{v90}$  v zgodnjih fazah razprševanja disperzije za oblaganje skleпали, da sonda zazna rahle agregate pelet, povezanih s kapilarnimi silami. Pri tako milih pogojih oblaganja in v tako kratkem časovnem intervalu bi namreč težko prišlo do pojava aglomeracije. Poleg tega so bile vrednosti  $D_{v90}$  dokaj konstantne pri zelo različnih hitrostih oblaganja, čeprav bi pričakovali dvig pri visokih hitrostih razprševanja. Da bi potrdili našo hipotezo, smo pri petem poskusu s sejanjem skozi sito velikosti 1250  $\mu\text{m}$  preverili dejansko prisotnost aglomeratov. V tabelo 20 smo vstavili "in-line" vrednosti  $D_{v90}$  in napovedani delež mase nad 1250  $\mu\text{m}$  ter dejanski delež mase nad 1250  $\mu\text{m}$  in število aglomeratov (dvojčki, trojčki, četverčki in večji ter skupno število aglomeratov) pri "off-line" določevanju s sitom.

**Tabela 20: Primerjava "in-line" vrednosti  $D_{v90}$  in napovedanega deleža mase nad 1250  $\mu\text{m}$  z vrednostmi "off-line" določanja aglomeratov**

Čas oblaganja	SFT "in-line" rezultati		Določevanje aglomeratov s sejanjem in štetjem (v 50 g vzorca)				
	$D_{v90}$ [ $\mu\text{m}$ ]	% mase > 1250 $\mu\text{m}$	% mase > 1250 $\mu\text{m}$	Dvojčki	Trojčki	Četverčki in večji	Skupaj aglomeratov
9 min	1593	17,4	0,0	0	1	0	1
23 min	1613	17,7	0,2	1	33	3	37
40 min	1649	19,0	1,4	45	96	23	164
60 min	1594	17,0	1,0	28	91	15	134
77 min	1583	16,8	0,6	15	59	9	83
94 min	1591	17,0	1,0	44	64	10	118
110 min	1623	17,8	1,4	44	141	44	229
126 min	1614	17,5	2,2	73	166	72	311
147 min	1599	16,8	2,6	69	208	85	362

Vidimo lahko, da se "in-line" vrednosti ne ujemajo dobro z "off-line" meritvami. Na začetku oblaganja, ko sonda nemudoma pokaže visoke vrednosti, s sejanjem zaznamo le 1 aglomerat v 50 gramih vzorca. V nadaljevanju s sejanjem določimo večje število aglomeratov, a sonda še naprej daje vrednosti, ki so zelo podobne začetnim. Vrednosti  $D_{v90}$



se bistveno ne spremenijo niti proti koncu poskusa, ko s sejanjem potrdimo še posebej visoko stopnjo aglomeracije. Vidimo lahko tudi, da je enak trend kot pri  $D_{v90}$  opazen tudi pri "in-line" vrednostih deleža pelet nad 1250  $\mu\text{m}$ . Takšni rezultati kažejo, da v procesni komori med razprševanjem nastanejo rahli agregati, ki potujejo skozi merilno sondo ter tako onemogočajo detekcijo aglomeracije. Pri podrobni analizi rezultatov SFT-ja sicer lahko opazimo majhno spreminjanje  $D_{v90}$  v odvisnosti od procesnih parametrov, vendar ta parameter nima napovedne vrednosti za detekcijo aglomeracije.

### 5.2.3 Primerjava rezultatov SFT sonde z rezultati sejalne analize

V tabeli 21 so predstavljeni rezultati analiz štirih vzorcev druge serije, ki omogočajo dobro primerjavo metod SFT "in-line", SFT "at-line" in klasične sejalne analize. Pri zadnji gre jasno za dejanske vrednosti, medtem ko oba pristopa s sondo s pomočjo programske opreme napovesta rezultate sejalne analize glede na v napravi izmerjene parametre. Vzorce smo poimenovali v obliki Px-Vy, kjer je x zaporedje poskusa in y vzorčenja (npr. P1-V1 pomeni prvo vzorčenje prvega poskusa).

**Tabela 21: Rezultati analiz (v %) dobljeni z različnimi analiznimi pristopi za vzorce druge serije meritev (1., 3., 5. in 7. vzorčenje)**

SFT "IN-LINE"	< 250 $\mu\text{m}$	250-500 $\mu\text{m}$	500-710 $\mu\text{m}$	710-1000 $\mu\text{m}$	1000-1250 $\mu\text{m}$	> 1250 $\mu\text{m}$
P2-V1	0	0,8	4,8	53,6	27,5	13,3
P2-V3	0	0,7	4,2	47,9	30,1	17,1
P2-V5	0	0,6	3,7	41,0	36,7	18,0
P2-V7	0	0,5	3,0	29,8	49,3	17,4
SFT "AT-LINE"	< 250 $\mu\text{m}$	250-500 $\mu\text{m}$	500-710 $\mu\text{m}$	710-1000 $\mu\text{m}$	1000-1250 $\mu\text{m}$	> 1250 $\mu\text{m}$
P2-V1	0	1,3	5,7	61,7	31,3	0
P2-V3	0	0,8	6,3	56,2	34,5	2,2
P2-V5	0	0,8	4,1	46,2	48,9	0
P2-V7	0	0,6	3,7	33,3	54,6	7,8
SEJALNA ANALIZA	< 250 $\mu\text{m}$	250-500 $\mu\text{m}$	500-710 $\mu\text{m}$	710-1000 $\mu\text{m}$	1000-1250 $\mu\text{m}$	> 1250 $\mu\text{m}$
P2-V1	0,5	0,5	0,5	14,5	84	0
P2-V3	0,5	0,5	0,5	10	88	0,5
P2-V5	0,5	0,5	0,5	4	94	0,5
P2-V7	0,5	0,5	0,5	0,5	97	1

Takoj lahko opazimo, da se rezultati sejalne analize močno razlikujejo od rezultatov, dobljenih s sondo. Sejalna analiza daje skozi celoten proces najvišje vrednosti v razredu nad 1000  $\mu\text{m}$  in ozko porazdelitev delcev, saj so praktično vsi delci združeni v velikostnem intervalu 710–1250  $\mu\text{m}$  na začetku in 1000–1250  $\mu\text{m}$  na koncu oblaganja. Po drugi strani kažeta obe merilni tehniki s sondo, še posebej "in-line", širšo distribucijo velikosti delcev, saj lahko med oblaganjem opazimo spreminjanje velikosti v razredih od 250  $\mu\text{m}$  do > 1250  $\mu\text{m}$ . Najbolj zastopani pa so delci velikosti 710–1000  $\mu\text{m}$  na začetku oblaganja in 1000–1250  $\mu\text{m}$  na koncu.

Za tako različne rezultate so najverjetneje krivi naslednji razlogi:

- Pri sejalni analizi je velikost delca definirana z velikostjo odprtine v situ, skozi katero preide, medtem ko sonda določi dolžino tetive delca pri preletu tega skozi laserski žarek. Opredelitev velikosti delca preko dolžine tetive povzroči zamik velikostne distribucije v smeri proti manjšim delcem [73].
- Vrednosti, dobljene s SFT sondo, so rezultat posebnega algoritma, ki glede na izmerjene parametre predpostavi porazdelitev delcev po vnaprej določenih velikostnih razredih. Zato je razumljivo, da rezultati s to tehniko kažejo neko mero odstopanja od dejanskih vrednosti sejalne analize.
- Seveda pa ne smemo pozabiti, da so za široko distribucijo "in-line" meritev odgovorni tudi agregati delcev, katere smo dokazali v podpoglavju 5.2.2.

Očitno je, da se rezultati sejalne analize na prvi pogled kar močno razlikujejo od rezultatov, pridobljenih s sondo, a to še ne pomeni, da je katera izmed omenjenih metod neustrezna. Ključna stvar, ki nas zanima, je predvsem, ali so metode medsebojno primerljive in ali lahko z uporabo "in-line" sonde nadomestimo klasične metode.

Diagram 13 prikazuje spreminjanje deleža pelet z velikostjo nad 1000  $\mu\text{m}$  pri treh serijah oblaganja (brez tretje serije, kjer je prišlo do krušenja, in pete serije, kjer smo vzorec porabili za vrednotenje aglomeracije). Vidimo lahko dobro ujemanje gibanja krivulj sejalne analize ter "in-line" meritev. "At-line" meritve nekoliko močneje nihajo, a se kljub temu podobno odzivajo na spreminjanje velikosti pelet tekom procesa oblaganja. Iz slednjega lahko sklepamo, da obstaja korelacija med posameznimi metodami.

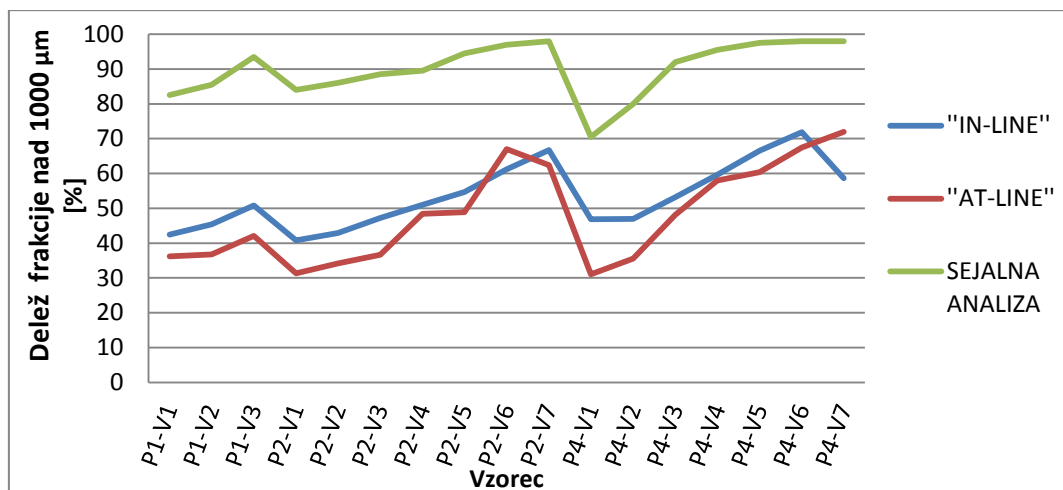


Diagram 13: Spreminjanje velikosti frakcije nad 1000 µm med vzorčenjem 1., 2. in 4. serije (n=17)

Odločili smo se, da preverimo, kako bi se z razpoložljivimi podatki obnesel model, ki bi z "in-line" meritvami napovedal vrednosti sejalne analize. Pri tem nam je delo olajšalo dejstvo, da so pri sejalni analizi praktično vse pelete ostale na sitih velikosti 710 in 1000 µm, tako da smo lahko postavili model za napoved zgolj dveh spremenljivk. Za kalibracijo modela smo uporabili "in-line" vrednosti sejalne analize vzorcev 2. in 4. serije oblaganja (14 vzorcev) in izvedli PLS regresijo z vzporedno navzkrižno validacijo. Regresijo smo določili z uporabo enega faktorja (tabela 22). V tabelo smo za boljše vrednotenje poleg koeficientov determinacije vstavili še parameter RMSEC ("Root Mean Square Error of Calibration") – merilo razpršenosti kalibracijskih vrednosti okoli regresijske premice, katerega izračunamo kot kvadratni koren variance [69].

Tabela 22: Koeficienti determinacije in vrednosti RMSEC pri določanju modela za napoved sejalne analize (n=14)

	R <sup>2</sup> modeliranja	R <sup>2</sup> validacije	RMSEC
710–1000 µm	0,8582	0,8121	1,850
1000–1250 µm	0,8666	0,8324	1,723

Z rezultati regresije smo bili zadovoljni, zato smo model uporabili za napoved vrednosti sejalne analize prvega poskusa (3 vzorci) in dobili vrednosti, primerljive z izmerjenimi (tabela 23).

Tabela 23: Primerjava napovedanih in izmerjenih vrednosti sejalne analize

Vzorec	NAPOVEDANE VREDNOSTI [%]		IZMERJENE VREDNOSTI [%]	
	710–1000 $\mu\text{m}$	1000–1250 $\mu\text{m}$	710–1000 $\mu\text{m}$	1000–1250 $\mu\text{m}$
1.	12	86,2	16	82,5
2.	10,5	87,8	13	85,5
3.	7,6	90,5	5	93,5

Vidimo lahko, da smo kljub na prvi pogled zelo različnim podatkom dobili dobro korelacijo med "in-line" podatki in sejalno analizo ter model, ki je solidno napovedal dejanske vrednosti.

Tabela 24: Rezultati analiz (v %) za tretjo serijo oblaganja pelet (1., 3., 5., 7. in 9. vzorčenje)

SFT "IN-LINE"	< 250 $\mu\text{m}$	250-500 $\mu\text{m}$	500-710 $\mu\text{m}$	710-1000 $\mu\text{m}$	1000-1250 $\mu\text{m}$	> 1250 $\mu\text{m}$
P3-V1	2,0	1,0	5,3	61,7	19,8	10,2
P3-V3	1,5	1,9	16,3	64,7	6,2	9,4
P3-V5	0,6	2,5	21,1	67,7	3,8	4,3
P3-V7	0,3	2,0	17,5	66,9	5,7	7,6
P3-V9	0,2	1,8	14,6	68,1	7,4	8,0
SFT "AT-LINE"	< 250 $\mu\text{m}$	250-500 $\mu\text{m}$	500-710 $\mu\text{m}$	710-1000 $\mu\text{m}$	1000-1250 $\mu\text{m}$	> 1250 $\mu\text{m}$
P3-V1	0,1	1,6	10,1	78,5	8,2	1,4
P3-V3	0,9	4,1	22,4	70,4	1,1	1,2
P3-V5	0,3	3,6	24,7	69,9	1,5	0
P3-V7	0,2	2,7	20,8	76,2	0	0
P3-V9	0,2	3,0	19,8	73,5	1,0	2,5
SEJALNA ANALIZA	< 250 $\mu\text{m}$	250-500 $\mu\text{m}$	500-710 $\mu\text{m}$	710-1000 $\mu\text{m}$	1000-1250 $\mu\text{m}$	> 1250 $\mu\text{m}$
P3-V1	0,5	1,5	1,0	85,5	11,0	0,5
P3-V3	0,5	0,5	0,5	98,0	0,5	0
P3-V5	0,5	1,0	1,0	97,5	0	0
P3-V7	0,5	0,5	0,5	98,5	0	0
P3-V9	0,5	1,0	0,5	97,5	0,5	0

Tabela 24 prikazuje rezultate analiz petih vzorcev tretje serije oblaganja, ki se je, kot že omenjeno, zaradi močnega krušenja pelet bistveno razlikovala od ostalih treh, zato jo bomo obravnavali ločeno in poskusili dobiti še dodatne informacije. Ponovno lahko opazimo ožjo porazdelitev velikosti pelet pri sejalni analizi, ki se praktično ves čas, z izjemo prvega vzorčenja, nahajajo v eni frakciji (710–1000  $\mu\text{m}$ ). Tokrat tudi rezultati SFT-ja večino pelet uvrščajo v isti razred kot sejalna analiza, a so za razliko od slednje delci bolj prisotni tudi v ostalih velikostnih razredih. Širša porazdelitev delcev in boljša resolucija pri SFT-ju nam v

tem primeru omogočata bistveno boljši pregled nad spreminjanjem velikosti delcev tekom procesa in določanje tudi manjših velikostnih sprememb. Še posebej je to lepo vidno pri "in-line" rezultatih. A takšni rezultati ne prinašajo le prednosti. Pelete so namreč delci z relativno ozko porazdelitvijo velikosti, rezultati sejalne analize SFT-ja pa nam kažejo zelo široko porazdelitev velikosti delcev. To nam lepo prikazujeta spodnja histograma, ki zajemata podatke analiz "in-line" in "off-line" četrte serije oblaganja (diagrama 14 in 15), kjer je oblaganje potekalo brez posebnosti.

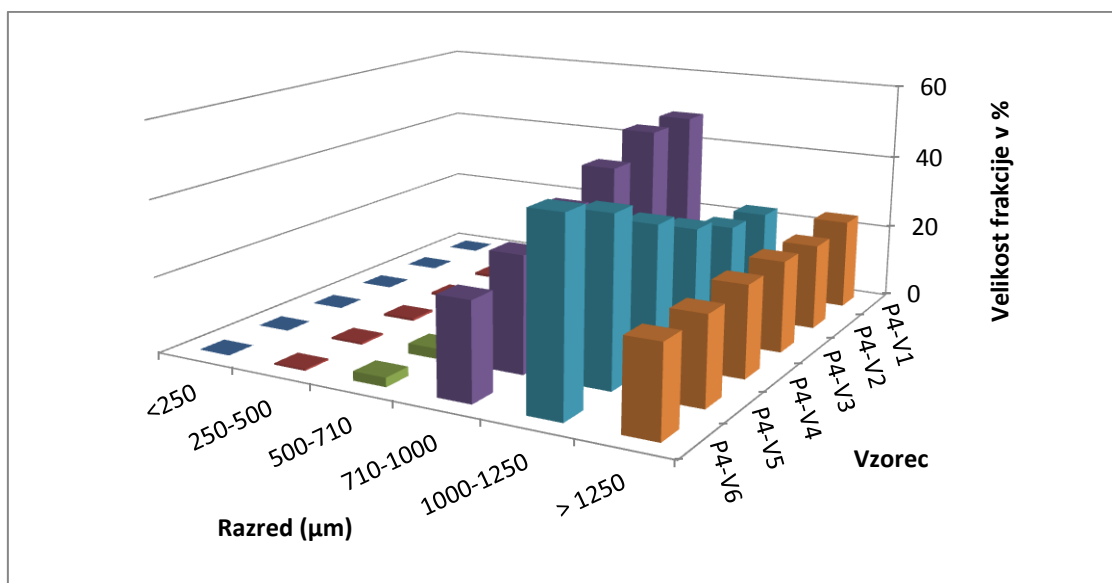


Diagram 14: "In-line" rezultati porazdelitve velikosti pelet za četrto serijo oblaganja

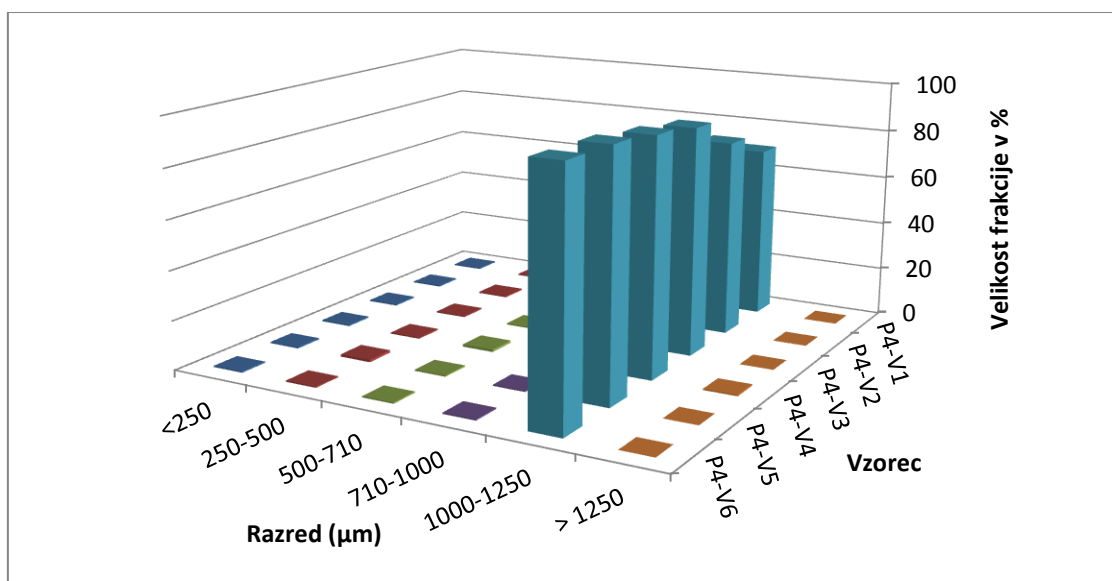


Diagram 15: Rezultati sejalne analize za četrto serijo oblaganja

### 5.2.4 Primerjava rezultatov SFT-ja z rezultati statičnega slikanja s svetlobnim mikroskopom (Morphologi G3)

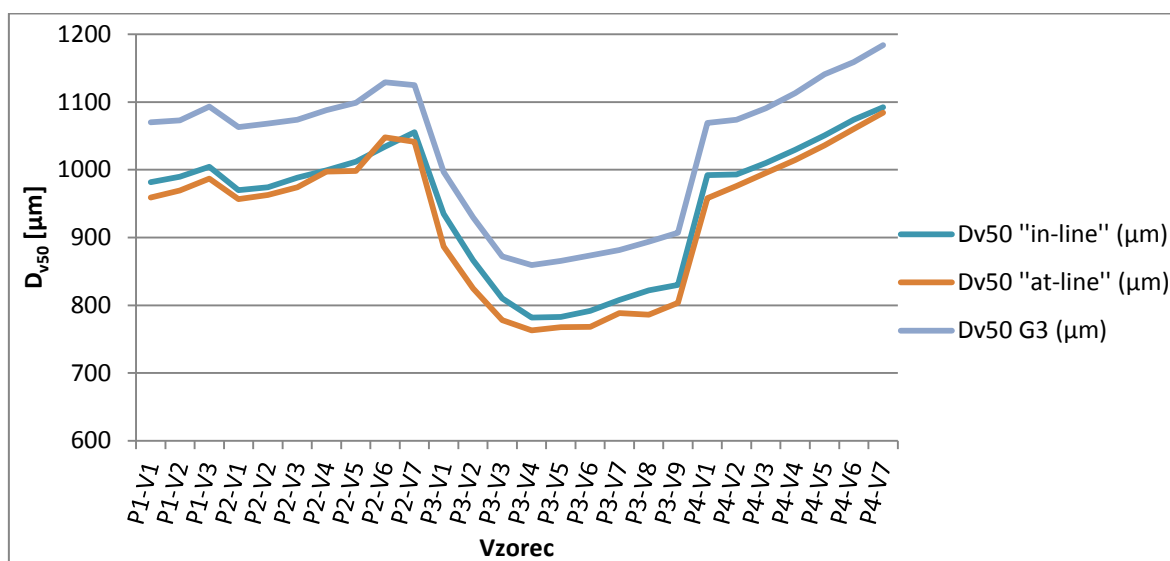


Diagram 16: Spreminjanje mediane pri volumski distribuciji tekom oblaganja pelet serij 1–4 (n=26)

Diagram 16 prikazuje spreminjanje mediane pri volumski distribuciji ( $D_{v50}$ ) pri štirih serijah oblaganja (26 vzorcev) za meritve statičnega slikanja delcev s svetlobnim mikroskopom (v nadaljevanju G3), SFT-ja "in-line" in SFT-ja "at-line". Iz diagrama je razvidno, da so vrednosti G3 nekoliko višje od vrednosti SFT-ja. Vzrok za to leži v različnem pristopu določanja velikosti delcev. G3 namreč določi velikost tako, da iz plosčine 2-D projekcije delca določi premer kroga z enako ploščino ("circle equivalent"). A za nas je bolj pomembno to, da so posamezne krivulje zelo podobne oblike in se podobno odzovejo celo na majhne spremembe velikosti. To je vidno tako pri serijah, kjer je oblaganje pelet potekalo brez težav, kot pri tretji seriji meritev, kjer je prišlo do krušenja pelet in spremenjenih velikostnih lastnosti. Iz povedanega sledi, da lahko pričakujemo dobro korelacijo metod tekom celotnega območja naših meritev, kar smo potrdili tudi z metodo linearne regresije (diagram 17). Regresijo smo izvedli tako, da smo za absciso vzeli vrednosti  $D_{v50}$  SFT-ja "in-line" in za ordinato vrednosti dobljene z G3, pri tem smo uporabili rezultate vseh 26 vzorcev. Tako iz naklona umeritvene krivulje (1,04) kot visokega koeficienta determinacije ( $R^2=0,9933$ ) je razvidno, da metodi dobro korelirata. SFT torej omogoča dobro medprocesno kontrolo omenjenega parametra in dobljeni rezultati so primerljivi z vrednostmi statičnega slikanja delcev s svetlobnim mikroskopom.

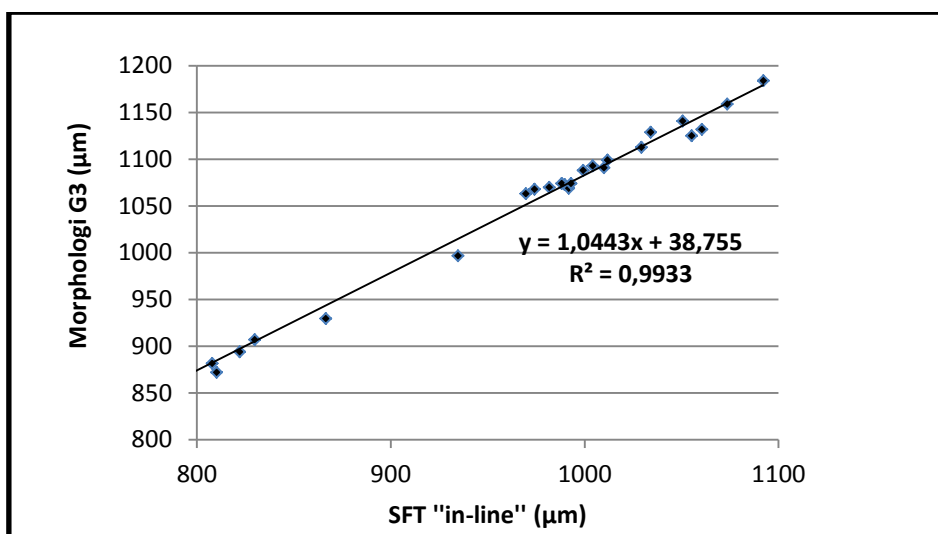


Diagram 17: Korelacija meritev G3 s SFT "in-line" meritvami (n=26)

### 5.2.5 Primerjava "in-line" in "at-line" rezultatov SFT sonde

Kot je razvidno iz zgoraj predstavljenih podatkov, so si meritve, pridobljene s SFT-jem med procesom in po njem, podobne, a še zmeraj lahko opazimo določene razlike med obema pristopoma. Pri sejalni analizi (tabela 21) je vidno, da se pri "at-line" meritvah bistveno zmanjša obseg razreda  $> 1250 \mu\text{m}$  in tudi nihanje vrednosti tega razreda je pri "at-line" določevanju večje. Do podobnih odstopanj pride tudi pri rezultatih tretje serije, le da se tukaj odstopanje razširi še na območje velikosti  $1000\text{--}1250 \mu\text{m}$  (tabela 24). Primerjajmo še vrednosti mediane pri volumski distribuciji (diagram 16). Rezultati so si v tem primeru zelo podobni in odstopanja so majhna. Opazimo le za odtenek višje vrednosti in večjo stabilnost "in-line" meritev. Iz zgoraj povedanega lahko zaključimo, da so "in-line" meritve natančnejše, stabilnejše ter nam prikažejo nekoliko večje delce in širšo porazdelitev velikosti. Samo odzivanje na spremembe velikosti delcev je pri obeh pristopih zelo podobno.

Za omenjene razlike med obema analiznima pristopoma obstaja več razlogov. Prvi je lahko različna obremenitev sonde z delci ("loading"). Vrednost obremenitve pri "in-line" merjenju se je namreč ves čas gibala med 5 in 15 %, medtem ko je pri "at-line" nastavku le redko presegla mejo 1 %. Omenjena razlika lahko povzroča višje vrednosti "in-line" meritev, saj lahko sonda pri večji obremenitvi dva ali več delcev izmeri kot enega in nam poda lažno višje velikosti delcev (pelet). Naslednja razlika, ki lahko spremeni rezultate, je

vpliv rokovanja s peletami pred izvedbo "at-line" meritev (vzorčenje, prenos pelet v analizni laboratorij, tehtanje vzorca, prenos na mizico). Tu je zelo pomembno izpostaviti dejstvo, da smo morali pred izvedbo "at-line" meritev posodice z vzorcem pretresti, da bi preprečili vpliv segregacije ter razbili morebitne agregate, ki so nastali pri bolj vlažnih peletah. Takšen pristop nam praktično onemogoča enakovrednost med "in-line" ter "at-line" določevanjem agregatov in ima velik vpliv na obseg večjih velikostnih razredov. Spomnimo se, da sonda z "in-line" meritvami hitro zazna nastanek rahlih agregatov. Naslednji pomemben dejavnik je drugačno vrednotenje rezultatov. "At-line" meritve so povprečje lastnosti nekaj sto pelet (toliko jih sonda uspe izmeriti v 20 g vzorca), "in-line" vrednosti pa se med procesom spreminjajo glede na lastnosti predhodno nastavljenega velikega števila (v našem primeru 100.000) pelet.



## 6. SKLEP

V diplomski nalogi smo preučevali uporabnost orodij za multivariantno analizo podatkov ter "in-line" procesnih analizatorjev za vrednotenje vlažnosti (NIR) in velikosti (SFT) pelet pri spremljanju procesa oblaganja v vrtinčnoslojnjem oblagalniku. Izvedli smo pet serij oblaganja pelet, med katerimi smo naredili 83 vzorčenj za "off-line" merjenje vlažnosti in 37 vzorčenj za vrednotenje velikosti pelet.

Pri vrednotenju vlažnosti smo prišli do številnih uporabnih spoznanj. Ugotovili smo, da NIR spektralni podatki z uporabo PLS regresije dobro korelirajo z "off-line" analiznimi pristopi določevanja vlage v peletah. Še posebej visoko korelacijo je "in-line" sonda izkazovala z metodama LOD-85 in KF. Korelacija pri LOD-85 je bila sicer za malenkost višja kot pri KF, a je bilo območje uporabnosti LOD-85 zaradi pojava mehčanja obloge pri bolj vlažnih peletah nekoliko ožje. Z uporabo drugega odvoda pri obdelavi NIR spektrov smo pokazali, da je takšna obdelava zaželeno, saj je po odvajanju prišlo do izboljšanja korelacije tako z LOD-85 kot KF meritvami. Izvedli smo tudi ekstrapolacijo meritev LOD-85 in KF z uporabo PLS modelov, umerjenih znotraj različnih območij, in ugotovili, da model lepo napove vrednosti vlage v peletah samo v območju, znotraj katerega se nahajajo umeritvene vrednosti.

Pri poskusu, kjer je prišlo do krušenja pelet, smo z analizo rezultatov dokazali, da sicer obstaja korelacija med "in-line" in "off-line" meritvami, a postavitve enostavnega PLS modela za vrednotenje vlažnosti tako kompleksnega sistema ni mogoča.

Modele, ki smo jih postavili na eni formulaciji, smo preizkusili še na peletah s spremenjeno sestavo obloge. Ugotovili smo, da je takšna napoved vlage v peletah možna, a je potrebno pred tem opredeliti, ali je uporabljen model ustrezno umerjen znotraj območja, v katerem bomo vlažnost napovedovali. Obsega sprememb med sestavami oblog, ki še omogočajo uporabo istega modela, nismo uspeli dobro razjasniti. Za takšne zaključke bi bila potrebna izvedba dodatnih poskusov.

Med preučevanjem vlažnosti smo preverili še, kako se rezultati LOD-85 in KF ujema z vrednostmi TGA. Dobili smo vrednosti, ki so med seboj dobro korelirale, so pa bili rezultati pri TGA nekoliko višji. Sklepamo, da je do tega prišlo zaradi termičnega razpada saharoze v jedru pelet.

Parametri SFT sonde so lepo ponazorili spreminjanje velikost pelet med procesom oblaganja. Predvsem parametra  $D_{v10}$  in  $D_{v50}$  sta se hitro in občutljivo odzvala na spremembe v procesni komori. S spreminjanjem  $D_{v90}$  smo dokazali, da se v napravi že pri nizkih hitrostih razprševanja tvorijo skupki (agregati) pelet. Z "off-line" določanjem pa smo ugotovili, da so to rahli agregati pelet in ne aglomerati, kar nam govori, da parameter  $D_{v90}$  (oz. "in-line" okolje) ni primeren za detekcijo aglomeracije.

Rezultate sonde smo primerjali z "off-line" metodama sejalne analize in statičnega slikanja s svetlobnim mikroskopom (G3) ter z rezultati iste sonde ob uporabi "at-line" nastavka. Porazdelitev velikosti delcev, kot jo je napovedal SFT, se je razlikovala od rezultatov sejalne analize. "In-line" meritve so kazale širšo porazdelitev velikosti in različno razporeditev delcev po sitih. Takšni rezultati sonde nam omogočajo boljšo detekcijo majhnih velikostnih sprememb, a jih ne moremo neposredno primerjati z rezultati sejalne analize. Kljub vsem razlikam med obema analiznima pristopoma smo z uporabo PLS regresije uspeli postaviti dober model za napoved rezultatov sejalne analize iz "in-line" meritev.

Statično slikanje s svetlobnim mikroskopom je preko parametra  $D_{v50}$  določilo nekoliko večje delce od SFT-ja, a je bilo samo odzivanje na velikostne spremembe pri obeh pristopih zelo podobno, kar smo potrdili tudi z metodo linearne regresije ( $R^2=0,9933$ ). Takšni rezultati nam potrjujejo, da sonda, kljub temu da opravlja meritve v dinamičnem okolju, zelo dobro ovrednoti premer delca.

Meritve SFT sonde z "at-line" nastavkom so podobne meritvam "in-line", a so nekoliko manj stabilne ter nam izmerijo manjši delež velikih pelet ( $> 1250 \mu\text{m}$ ) in posledično podajo ožjo distribucijo velikosti. Glavna razloga za širšo velikostno distribucijo meritev v napravi sta višja obremenitev ("loading") in rahli agregati, ki se v komori tvorijo med razprševanjem disperzije za oblaganje. Primerjava teh dveh pristopov nam pokaže tudi, kakšen je vpliv okolja na obnašanje delcev in posledično na meritve, saj je bila pri obeh pristopih uporabljena ista sonda, rezultati pa so bili kljub temu drugačni.

Vsa preizkušena PAT orodja – tako obe "in-line" sondi kot programska oprema – so tekom eksperimentalnega dela pokazala velik potencial znotraj analize in optimizacije procesov, vključenih v proizvodnjo zdravil. Pri prevzemanju teh novih tehnologij pa moramo biti previdni, da se ne prenačimo, ampak jih na temeljih stroke in razuma ustrezno ovrednotimo ter postopoma vključujemo v proces izdelave zdravil.

## 7. LITERATURA

1. Swarbrick, J. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 3rd edition. New York: Informa Healthcare USA, Inc. 2007, str. 2651–2663.
2. Aiache, J. M., Gauthier, P. Rotary fluidized bed process and its possibilities. Glatt symposium. Marseille, oktober 1997.
3. Smarbrick, J., Boylan, J. C. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. New York: Macrel Dekker, 1995, str. 151–157.
4. Smarbrick, J., Boylan, J. C. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. New York: Macrel Dekker, 1995, str. 337–394.
5. Pelete. Izročki iz predavanj pri predmetu Farmaceutvska tehnologija I. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2007/08.
6. Gandhi, B. R. Formulation development and evaluation of modified release multiparticulate drug delivery system for Zolpidem Tartarate. Tibrewala University, Faculty of Pharmacy. 2011. Dostopno na (11. 8. 2012): <http://shodh.inflibnet.ac.in/handle/123456789/159>.
7. Prirejeno po Extrusion / Spheronization, Glatt GmbH. Dostopno na (8. 12. 2012): <http://www.glatt.com/cm/en/process-technologies/pelletizing/extrusion-spheronization.html>.
8. Jones, D. FASTtrack: Pharmaceuticals – Dosage Form and Design. London: Pharmaceutical Press, 2008, str. 244–251.
9. Oblaganje. Izročki iz predavanj pri predmetu Farmaceutvska tehnologija I. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2007/08.
10. Cox, S. Pharmaceutical Manufacturing Handbook. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2008, str. 244–245.
11. Qiu, Y. et al. Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice, 1<sup>st</sup> Ed. Elsevier Inc., 2009, str. 61–68, 807–816, 829–830.
12. Norring, C. F., Bertelsen, P. Qualitative description of the Wurster-based fluid-bed coating process. Drug development and Industrial Pharmacy, 1997, št. 5, str. 451–463.
13. Swarbrick, J. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 3rd edition. New York: Informa Healthcare USA, Inc., 2007, str. 1729–1747.

14. Prirejeno po Fluid Bed Coating, Glatt GmbH. Dostopno na (8 . 12. 2012): <http://www.glatt.com/cm/en/process-technologies/coating/fluid-bed-coating.html>.
15. Aulton, E. M. Aulton's Pharmaceutics: The design and manufacture of medicines. Elsevier, 2007, str. 501–502.
16. Bley, O. et al. Protection of moisture-sensitive drugs with aqueous polymer coatings: Importance of coating and curing conditions. International Journal of Pharmaceutics, 2009, str. 59–65.
17. Wesseling, M. Tackiness of acrylic and cellulosic polymer films used in the coating of solid dosage forms. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, št. 1, 1999, str. 73–78.
18. Srčič, S. et al. Vaje iz industrijske farmacije. Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2003, str. 59–62.
19. Wurster, D. E. Method of applying coatings to edible tablets or the like, US Patent No. 2,648,609. 1953.
20. Crowe, C. T. Multiphase Flow Handbook. CRC Press, Taylor & Francis Group, 2006.
21. Zrnca in granuliranje. Izročki iz predavanj pri predmetu Farmaceutvska tehnologija I. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2007/08.
22. Glatt GmbH., Fluid Bed Coating. Dostopno na (21. 10. 2012): <http://www.glatt.com/cm/en/process-technologies/coating/fluid-bed-coating.html>.
23. Hudovornik, G. Študij gastrozistentnih lastnosti oblog s hidroksipropil metilcelulozo acetat sukcinatom, diplomska naloga. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2007.
24. Bender et al. Wurster fluid bed coater with agglomeration enhancement screen. US Patent No. 7,147,717. Dostopno na (21. 10. 2012): <http://www.freepatentsonline.com/7147717.pdf>.
25. Prirejeno po Aldashidi, A., Chan, E. L. Fluidised bed granule coating: Case studies of top and bottom spray coating. Dostopno na (8. 12. 2012): [http://www.glatt.com/times/times30site/tms30\\_fluidised.htm](http://www.glatt.com/times/times30site/tms30_fluidised.htm).
26. Sun, Z. et al. Particle Size Specifications for Solid Oral Dosage Forms: A Regulatory Perspective. American Pharmaceutical Review, št. 4, 2010. Dostopno na (25. 10. 2012): <http://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured->

- Articles/36779-Particle-Size-Specifications-for-Solid-Oral-Dosage-Forms-A-Regulatory-Perspective/.
27. Soppela, I. et al. Rapid Particle Size Measurement Using 3D Surface Imaging, *AAPS PharmSciTech*, št. 2, 2011.
  28. Brittain, H. G. Evaluation of the Particle Size Distribution of Pharmaceutical Solids. Elsevier: Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology, 2004, št. 31, str. 379–419.
  29. Morphologi G3, Particle characterization Image Analyzer, Training Course: Method Development and Sample Preparation. Malvern Instruments Ltd., 2009.
  30. Snowsill, W. L. Particle Sizing. Elsevier: Instrumentation Reference Book (4th edition), 2010, str. 175–189.
  31. Image Analysis Application Note: Particle size and shape measurement using image analysis. Malvern Instruments Ltd. Dostopno na (27. 10. 2012): <http://www.malvern.com/common/downloads/campaign/mrk664-01.pdf>.
  32. Prirejeno po Particle Size Measurement, Optical Microscopy. Ameriška farmakopeja – USP29, 2006.
  33. Buschow, K. H. J. et al. Encyclopedia of Materials, Science and Technology. Elsevier, 2001, str. 7781–7788.
  34. Mehta, A. M. Evaluation and Characterization of Pellets. New York: Marcel Dekker, Pharmaceutical pelletization technology, 1989, str. 241–265.
  35. Wesdyk, R. The Effect of Size and Mass on the Film Thickness of Beads Coated in Fluidized Bed Equipment. *International Journal of Pharmaceutics*, 1990, 65, str. 69–76.
  36. Iley, W. J. Effect of Particle Size and Porosity on Particle Film Coatings. *Powder Technology*, 1991, 65, str. 411–445.
  37. Ragnarsson, G., Johansson, M. O. Coated Drug Cores in Multiple Unit Preparations. Influence of Particle Size. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1988, št. 14-15, str. 2285–2297.
  38. Swarbrick, J. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 3rd edition. New York: Informa Healthcare USA, Inc., 2007, str. 4049–4056.
  39. Srčič, S. Izročki s predavanj pri predmetu Fizikalna farmacija. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2007.

40. Sinko, P. J., Singh, Y. *Martin's Physical Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*, 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2006, str. 355–386.
41. Hriberšek, M. *Procesna tehnika*, 1. del: osnove, mešanje, sušenje. Maribor: Fakulteta za strojništvo, 2005, str. 303–476.
42. Kristl, J. et al. *Farmacevtska tehnologija*. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo, 1992, str. 48–65, 131–133.
43. Kruk, M. et al. Application of Large Pore MCM-41 Molecular Sieves to Improve Pore Size Analysis Using Nitrogen Adsorption Measurements. *Langmuir*, 1997, 13, str. 6267–6273.
44. Rantanen, J. et al. On-line monitoring of moisture content in an instrumented fluidized bed granulator with a multi-channel NIR moisture sensor. *Powder Technology*, 1998, 99, str. 163–170.
45. Swarbrick, J. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 3rd edition. New York: Informa Healthcare USA, Inc., 2007, str. 2368–2383.
46. Cesar, J. Potenciometrične titracije. Izročki s predavanj pri predmetu Analiza in nadzor zdravil. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2011/12.
47. Stergar, M. Analiza vode v farmacevtskih sistemih. 19. simpozij Sekcije farmacevtskih tehnologov: Voda v farmacevtskih oblikah: nujna, zelena ali neželena sestavina, Ljubljana, 14. junij 2007, str. 24–34.
48. Tillmann, M. A. A., Cicero, S. M. Comparison Between The Oven And Karl Fischer Methods For The Determination of The Moisture Content Of Maize (*Zea mays* L.) And Soya (*Glycine max* (L) Merrill) Seeds. *Scientia Agricola*, št. 53, 1996. Dostopno na (9. 12. 2012): [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-90161996000100009&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-90161996000100009&script=sci_arttext).
49. Guidance for Industry: PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing and Quality Assurance. FDA, Pharmaceutical cGMPs, 2004. Dostopno na (29. 10. 2012): <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070305.pdf>.
50. Davies, B., Ellis, S. *The Route to Process Understanding and Control*. Pharmaceutical Technology Europe, 2005. Dostopno na (29. 10. 2012): <http://www.pharmtech.com/pharmtech/Analytical/The-Route-to-Process-Understanding->

- andControl/ArticleStandard/Article/detail/173523?contextCategoryId=39141&ref=25.
51. Process Analytical Technology. European Medicines Agency. Dostopno na (29. 10. 2012):  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/process\\_analytical\\_technology.jsp&mid=WC0b01ac058006e00e](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/process_analytical_technology.jsp&mid=WC0b01ac058006e00e).
  52. Bunjevac, M. Določevanje vlage granulata med procesom vrtničnoslojnega sušenja z NIR metodo kot delom PAT sistema kakovosti. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, seminar, 2008.
  53. Esber, E. C. Quality by Design for Biologics: An Industry Perspective. Merck & Co., 2007. Dostopno na (29. 10. 2012):  
[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/Training/GCG\\_-\\_Endorsed\\_Training\\_Events/APEC\\_LSIF\\_workshop\\_Seoul\\_\\_Korea\\_Sep\\_07/Day\\_2/Industry\\_perspective\\_-\\_Elaine\\_Esber.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/Training/GCG_-_Endorsed_Training_Events/APEC_LSIF_workshop_Seoul__Korea_Sep_07/Day_2/Industry_perspective_-_Elaine_Esber.pdf).
  54. Swarbrick, B. Multivariate Data Analysis, CAMO Software Special Edition. John Wiley & Sons, 2012.
  55. Massart, D. L. et al. Handbook of Chemometrics and Qualimetrics. Elsevier, 1997.
  56. Varmuza, K., Filzmoser, P. Introduction to Multivariate Statistical Analysis in Chemometrics. CRC Press, Taylor & Francis Group, 2009.
  57. Prirejeno po Kaviraki, L. E. Dimensionality Reduction Methods for Molecular Motion. Dostopno na (9. 12. 2012): <http://cnx.org/content/m11461/latest/>.
  58. Jorgensen, A. C. Increasing process understanding of wet granulation by spectroscopic methods and dimension reduction tools, Academic dissertation. Faculty of Pharmacy of the University of Helsinki, 2004.
  59. Zhou, X. et al. Moisture determination in hygroscopic drug substances by near infrared spectroscopy. Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis, 17, 1998, str. 219–225.
  60. Skoog, D. A. et al. Principles of Instrumental Analysis, 6th ed. Thomson Higher Education, 2007, str. 430–480.
  61. Cesar, J. Elektromagnetno valovanje. Izročki s predavanj pri predmetu Analiza in nadzor zdravil. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2011/2012.
  62. Rasanen E. Development of a Novel Multichamber Microscale Fluid Bed with In-line Near Infrared Spectroscopy and Non-invasive Electrostatic Measurement,

- Academic Dissertation. Faculty of Pharmacy of the University of Helsinki, Helsinki 2003.
63. Zhang, Q. et al. Rapid Determination of Leaf Water Content Using VIS/NIR Spectroscopy Analysis with Wavelength Selection. *Journal of Spectroscopy Hindawi*, 2012, št. 2, str. 93–105. Dostopno na (7. 11. 2012): <http://www.hindawi.com/journals/spectroscopy/2012/276795/>.
  64. Schmidt-Lehr, S. et al. Online Control of Particle Size during Fluidised Bed Granulation. *Pharm. Ind.*, 2007, št. 4, str. 478–484.
  65. Parsum IPP 70, In-Line Particle Probe. Malvern Instruments Ltd. Dostopno na (8. 11. 2012): <http://www.malvern.com/common/downloads/MRK1069-01.pdf>.
  66. Hiter, C. Optimizacija procesa sušenja z uvedbo procesne analitične tehnologije (PAT), diplomska naloga. Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Maribor, 2011.
  67. Prirejeno po Inline measurement of particle properties. Dostopno na (12. 11. 2012): <http://www.ovgu.de/ivt/tvt/index.php?idcatside=178&lang=2>.
  68. CAMO Software, 2012, The Unscrambler X, Version 10.2. Navodila znotraj programske opreme.
  69. Esbensen, K. H. *Multivariate Data Analysis – In Practice*, 5<sup>th</sup> edition. CAMO Software, 2009, str. 155–171.
  70. Prirejeno po GEA Pharma Systems, LHP, Technical description.
  71. Snider, B. et al. Implementation of Water Activity Testing to Replace Karl Fischer Water Testing. *Pharmaceutical Technology*, februar 2007, str. 56–71. Dostopno na (17. 11. 2012): <http://www.lutron.nl/pdf/water%20activity%20vs%20moisture%20content.pdf>.
  72. Goldstein, G. I., Newbury, D. E. et al. *Scanning electron microscopy and x-ray microanalysis*, Plenum Press, New York, 1981, str. 479–483.
  73. Petrak D. Simultaneous Measurements of Particle Size and Velocity with Spatial Filtering Technique in Comparison with Coulter Multisizer and Laser Doppler Velocimetry. 4th International Conference On Multiple Flow, New Orleans, Louisiana.