

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

DOMEN KITAK

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2016

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

DOMEN KITAK

**VREDNOTENJE OBHODNIH ČASOV PELET V WURSTERJEVI KOMORI Z
METODO FOTOLUMINISCENCE**

**EVALUATION OF PELLET CYCLE TIMES IN A WURSTER CHAMBER USING
A PHOTOLUMINESCENCE METHOD**

UNIFORM MASTER'S STUDY PROGRAMME PHARMACY

Ljubljana, 2016

Magistrsko nalogo sem opravljal na Katedri za farmacevtsko tehnologijo na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom doc. dr. Roka Dreua, mag. farm. in somentorstvom asist. dr. Roka Šibanca, mag. farm.

Zahvala

Zahvaljujem se mentorju doc. dr. Roku Dreuu ter somentorju asist. dr. Roku Šibancu za strokovno pomoč in koristne nasvete pri izdelavi magistrske naloge. Zahvaljujem se tudi ostalim zaposlenim na katedri za farmacevtsko tehnologijo, še posebej asist. dr. Matevžu Luštriku za pomoč pri izvedbi eksperimentalnega dela. Zahvala gre tudi Heather Eves (Lee filters) za optične filtre, Davidu Pendrillu (Phosphor Technology Ltd) ter C. Wen Fanu (Global Tungsten and Powders Corp.) za fotoluminiscenčno barvilo, Franku Powerju (Simmal Ltd) za ekstrudiran aluminijast valj ter Michaelu Bergerju (Carclo Optics) za sekundarne optike. Posebna zahvala gre Roku Bizjaku (Rotobox) za pomoč pri izdelavi sestavnih delov in očetu Rafaelu Kitaku za pomoč pri izdelavi elektronskega vezja. Zahvaljujem se tudi Mateji Ravnikar ter mami Poloni Kitak za pomoč pri urejanju besedila.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo izdelal samostojno pod mentorstvom doc. dr. Roka Dreua, mag. farm. in somentorstvom asist. dr. Roka Šibanca, mag. farm..

Domen Kitak

VSEBINA

VSEBINA.....	i
POVZETEK	iii
ABSTRACT	iv
SEZNAM OKRAJŠAV	v
1 UVOD.....	1
1.1 PELETE.....	1
1.2 FLUIDIZACIJA	2
1.2.1 RAZVRSTITEV DELCEV GLEDE NA ZMOŽNOST FLUIDIZACIJE	4
1.3 VRTINČNOSLOJNA TEHNOLOGIJA	4
1.3.1 WURSTERJEVA KOMORA	5
1.3.2 PROCESNI PARAMETRI.....	7
1.4 VARIABILNOST DEBELINE OBLOGE.....	7
1.5 MERITVE V VRTINČNOSLOJNIH SISTEMIH	10
1.5.1 METODE SLEDENJA DELCEM	11
1.5.1.1 Metode z radioaktivno označenim delcem	11
1.5.1.2 Metode z magnetno označenim delcem.....	12
1.5.1.3 Optične metode.....	12
2 NAMEN DELA	15
3 EKSPERIMENTALNO DELO	17
3.1 METODE	17
3.1.1 RAZVOJ METODE ZA DETEKCIJO OBHODNIH ČASOV PELET	17
3.1.1.1 Prva različica	17
3.1.1.2 Druga različica.....	18
3.1.1.3 Tretja različica	19
3.1.1.4 Funkcijski opis detekcijskega sistema.....	20
3.1.1.5 Zajem in obdelava podatkov	24
3.1.2 PRIPRAVA FILMSKO OBLOŽENIH PELET	26
3.1.2.1 Sejanje pelet.....	26
3.1.2.2. Priprava suspenzije za oblaganje	26
3.1.2.3 Oblaganje pelet.....	27
3.1.2.4 Vrednotenje obloženih pelet.....	28
3.1.3 PRIPRAVA IN VREDNOTENJE FOTOLUMINISCENČNO OZNAČENE PELETE.....	30
3.2 MATERIALI	32
3.2.1 CELLETS®	32

3.2.2 PHARMACOAT® 606	32
3.2.3 POVIDON K25	33
3.2.4 MAKROGOL 6000	33
3.2.5 FOTOLUMINISCENČNO BARVILO	34
3.2.6 VIR VZBUJEVALNE SVETLOBE	34
3.2.7 FOTODIODE	36
3.2.8 OPTIČNI FILTRI	36
4 REZULTATI IN RAZPRAVA	38
4.1 OBČUTLJIVOST	38
4.2 PONOVLJIVOST	41
4.3 ROBUSTNOST	42
4.3.1 VPLIV IZBIRE OZNAČENE PELETE	42
4.3.2 VPLIV RELATIVNE VLAGE IZHODNEGA ZRAKA	43
4.3.3 VPLIV IZBIRE VREČASTIH FILTROV	44
4.4 VPLIV PROCESNIH SPREMENLJIVK NA OBHODNE ČASE	46
4.4.1 VELIKOSTNA FRAKCIJA 1250-1400 μm	47
4.4.2 VELIKOSTNA FRAKCIJA 1000-1120 μm	48
4.4.3 VELIKOSTNA FRAKCIJA 800-900 μm	50
4.5 TRANSFORMACIJA PODATKOV	52
4.5.1 VELIKOSTNA FRAKCIJA 800-900 μm	56
4.6 VPLIV MASE SERIJE NA OBHODNE ČASE PELET	57
4.7 PRISPEVEK VARIABILNOSTI OBHODNIH ČASOV NA VARIABILNOST DEBELINE OBLOGE PELET	59
5 ZAKLJUČEK	60
6 LITERATURA	61
7 PRILOGE	64

POVZETEK

V proizvodnji trdnih farmacevtskih oblik je oblaganje eden izmed najpogosteje uporabljenih procesov. Procesna oprema izbora za serijsko oblaganje pelet je Wursterjeva komora, ki temelji na vrtninoslojni tehnologiji. Končna debelina obloge je kritičen atribut kakovosti pelet, ki je pomemben za doseg zastavljene funkcionalnosti. V vzorcu pelet imamo zaradi velikostne porazdelitve vedno hkrati prisotne večje in manjše pelete, ki se lahko v različnih procesih različno prednostno obložijo, lahko pa tudi pride do variabilnosti debeline obloge znotraj skupine pelet enake velikosti. Neenakomerno kroženje in senčenje pelet v področju oblaganja sta temeljna procesa, ki vodita v variabilnost debeline obloge pelet in ju lahko obravnavamo ločeno.

Z namenom razlage izvora variabilnosti debeline obloge pelet med procesom oblaganja v Wursterjevi komori, smo v okviru magistrske naloge razvili sistem za zaznavo obhodnih časov fotoluminiscenčno označene pelete. Preučevali smo vpliv velikosti pelet, pretoka zraka za fluidizacijo in razmika med razmejitvenim valjem in distribucijsko ploščo na porazdelitev obhodnih časov pelet. 3^3 eksperimentalni načrt je na treh nivojih zajel kombinacije vseh treh predhodno naštetih spremenljivk.

Ovrednotili smo ponovljivost in robustnost razvite metode ob uporabi različnih označenih pelet s podobnimi lastnostmi ter s tem potrdili ustrezno reprezentativnost označene pelete. Ugotovili smo, da zastavljena metoda ne omogoča povsem zanesljive detekcije zaporednih prehodov najmanjših vrednotenih pelet (800-900 μm) zaradi efekta medsebojnega senčenja pelet.

Rezultati so pokazali, da vse tri procesne spremenljivke signifikantno vplivajo na porazdelitev obhodnih časov pelet. Najmanjše vrednotene pelete krožijo najhitreje, raztros porazdelitve obhodnih časov najmanjših pelet je največji. Za večje vrednotene pelete velja obratno. Povečevanje razmika med razmejitvenim valjem in distribucijsko ploščo ter povečevanje pretoka zraka za fluidizacijo zmanjšuje mediano porazdelitev obhodnih časov. Povprečni deleži prispevka variabilnosti obhodnih časov na celokupno variabilnost debeline obloge znašajo med 3 in 25 %, zato smo naše delo zaključili z ugotovitvijo, da je glavni vzrok za variabilnost debeline obloge med procesom oblaganja pelet variabilnost v nanoseni količini obloge med posameznim preходом delca skozi območje oblaganja.

ABSTRACT

Coating is one of the most commonly employed processes within manufacturing of solid oral dosage forms. Fluid-bed coating using a Wurster chamber is the preferred method for coating pellets. The final coating thickness of pellets is an important critical quality attribute that influences desired coating functionality. Due to the size distribution of pellets, a difference among coating processes can be observed for the coating thickness of smaller versus larger pellets. In addition, variability in the coating thickness can also be observed within the same pellet size. Variability in cycle time and the shading effect of pellets in the coating zone are two fundamental processes that lead to the overall variability of the coating thickness of pellets and can be addressed separately.

The aim of this study was to evaluate the influence of pellet size, fluidization air flow rate and partition gap on the cycle time distributions of pellets and to understand the origin of the variability of the coating thickness of pellets that arises during a Wurster coating process. For this purpose, a dedicated photoluminescence detection system for tracing pellet cycle times was developed. A 3^3 full factorial design covered combinations of all three aforementioned variables on three levels.

The repeatability and robustness of the method to the usage of different tracer particles with similar properties were evaluated and good representability of the tracer particles was confirmed. It was found that due to the shading effect of pellets, the design of the method does not allow to reliably detect cycle times for the smallest evaluated pellets (800-900 μm). Results showed a significant impact of all three process variables on the cycle time distributions. The smallest evaluated pellets showed the shortest cycle times and the largest relative spread of the cycle time distribution. An opposite effect was observed for larger pellets. It was found that increasing both the partition gap and fluidizing air flow rate decreased the median of the cycle time distributions of pellets.

The contribution of the variability of the cycle times of pellets to the variability of the coating thickness was determined to be between 3 and 25 %. This finding confirms that the major cause for the variability of the coating thickness is the variability in the amount of deposited coating material during each pass of the pellets through the coating zone.

SEZNAM OKRAJŠAV

CED	<i>Circular equivalent diameter</i> ; Ekvivalentni izračunani premer kroga
CV	<i>Coefficient of variation</i> ; Koeficient variacije
DP	Distribucijska plošča Wursterjeve komore
EON	<i>Electro-optical numerator</i> ; Elektro-optični števec
FO	Farmaceutvska oblika
FWHM	<i>Full width at half maximum</i> ; Širina kota pri polovični intenziteti svetlobe
GIT	Gastrointestinalni trakt
LED	<i>Light-emitting diode</i> ; Svetleča dioda
PEPT	<i>Pozitron emission particle tracking</i> ; Pozitronsko emisijsko sledenje delcem
PTV	<i>Particle tracking velocimetry</i> ; Sledenje in merjenje hitrosti delcev
RV	Razmejitveni valj Wursterjeve komore
VDO	Variabilnost debeline obloge
ZU	Zdravilna učinkovina

1 UVOD

1.1 PELETE

Večina farmacevtskih izdelkov na trgu in formulacij trenutno v razvoju, je v trdni farmacevtski obliki. Trdne farmacevtske oblike izkazujejo dobro stabilnost, procesibilnost in enostavno rokovanje. (1,2)

V skupino trdnih farmacevtskih oblik uvrščamo pelete. Beseda peleta ima pomen v številnih industrijskih panogah in zajema širok nabor aglomeratov, izdelanih iz različnih surovin. V farmacevtski industriji pelete definiramo kot sferične aglomerate prahov oziroma granule z dobrimi pretočnimi lastnostmi in ozko porazdelitvijo velikosti, običajno med 500 in 1500 μm . (3)

Povečano zanimanje za pelete, kot farmacevtsko obliko (polnjene v trde želatinaste kapsule ali stisnjene v tablete), se je pojavilo v zgodnjih petdesetih letih 19. stoletja kot posledica predstavitve ideje večenotnih trdnih farmacevtskih oblik. Te imajo pomembne tehnološke kot tudi biofarmacevtske prednosti pred konvencionalnimi enoenotnimi trdnimi farmacevtskimi oblikami (Preglednica I). (4,5)

Preglednica I: Tehnološke in farmakološke prednosti pelet

Tehnološke prednosti	Biofarmacevtske prednosti
Možnost priprave kombinacij aktivnih komponent: nekompatibilnih zdravilnih učinkovin (ZU) in ZU z različnimi profili sproščanja, v eno samo farmacevtsko obliko (FO). (6)	Delci manjši od 3 mm se hitro in neodvisno od stanja hranjenja bolnika praznijo iz želodca, s čimer je zmanjšan vpliv hitrosti praznjenja želodca na zadrževalni čas delcev v zgornjem delu gastrointestinalnega trakta (GIT). (7)
Enostavno oblaganje zaradi kroglaste oblike, gladke površine, ozke porazdelitve velikosti in nizke stopnje krušljivosti. (8)	Manjša intra- in inter-variabilnost plazemskih profilov ZU v primerjavi z enoenotnimi trdnimi farmacevtskimi oblikami. (9)
Ponovljivo polnjenje kapsul ali matrične vdolbine zaradi dobrih pretočnih lastnosti pelet vodi v dobro enakomernost vsebnosti. (8)	Manjše tveganje za poškodbe želodčne sluznice kot posledica lokalno visokih koncentracij ZU zaradi enakomerne porazdelitve ZU vzdolž GIT. (3)
Izdelati je mogoče FO z različnimi odmerki ZU znotraj iste serije pelet, zgolj s prilagajanjem polnitve v kapsule. (6)	Vsaka peleta predstavlja samostojen vsebnik ZU z lastnim mehanizmom sproščanja, kar vodi v nizko tveganje nenačrtovane sprostitve celotne količine ZU naenkrat. (4)

Med najpogostejše metode izdelave pelet vključujemo direktno izdelavo s tehnologijo z vrtinčenjem, izdelavo v hitrovrtečem mešalniku ter iztiskanje in krogličenje. Pelete izdelujemo tudi z oblaganjem nevtralnih jeder z ZU v obliki praška, suspenzije ali raztopine. (6)

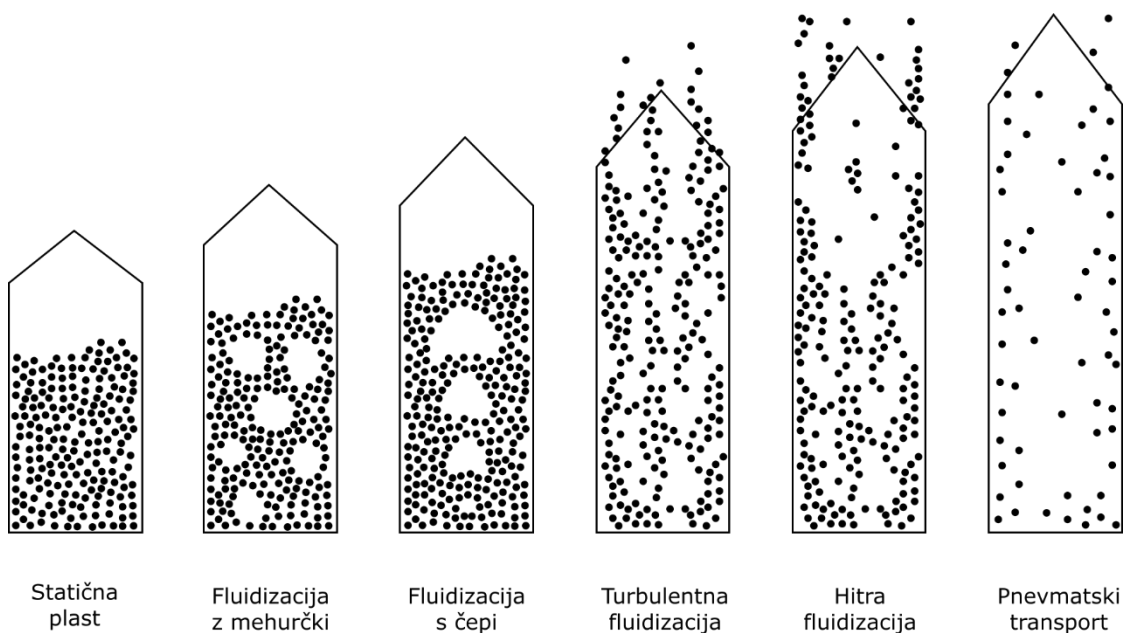
Na trdne farmacevtske oblike pogosto nanašamo filmske obloge. V ta namen uporabljamo vodne ali organske polimerne disperzije. Z oblogo lahko izboljšamo estetski videz, maskiramo vonj in okus, izboljšamo morfološke lastnosti, kemično stabilnost ZU (10) in fizikalno stabilnost FO (11), v primeru večnotnega sistema kombiniramo nekompatibilne komponente v eni sami farmacevtski obliki. (12) Pogost razlog za filmsko oblaganje trdnih farmacevtskih oblik pa je tudi doseganje prirejenega sproščanja ZU. (13)

Procesno opremo s pomočjo katere oblagamo trdne farmacevtske oblike, lahko v grobem razdelimo na oblagalne bobne in sisteme vrtinčnoslojne tehnologije. Oblagalni bobni se uporabljajo za oblaganje tablet, s pomočjo vrtinčnoslojne tehnologije pa oblagamo pelete, granule in mini tablete. (6)

1.2 FLUIDIZACIJA

Vrtinčnoslojna tehnologija temelji na pojavu fluidizacije oziroma potekočinjenja. Fluidizacija omogoča pretvorbo statičnega stanja nasutja v dinamično stanje, ki spominja na gibanje tekočin. (14)

Z dovajanjem zraka od spodaj navzgor skozi nasutje delcev ustvarimo zračni upor. Zračni upor na delcih predstavlja silo, ki nasprotuje sili gravitacije. Velikost sile zračnega upora je odvisna od pretoka zraka skozi nasutje ter od velikosti in oblike delcev. S povečevanjem pretoka zraka v neki kritični točki dosežemo ravnotežno stanje sil, ko se sila upora izenači s silo gravitacije. Posledično se zaradi padca tlaka nasutje razširi in delci se suspendirajo v plinski fazi. Njihovo gibanje postane hitro in kaotično, zato so tudi razdalje med delci glede na začetno stanje večje. S postopnim povečevanjem pretoka zraka skozi nasutje delcev lahko ustvarimo številne tokovne ureditve (Slika 1, Preglednica II). (15)



Slika 1: Tokovne ureditve v plinsko-trdnem dvofaznem toku

Preglednica II: Lastnosti tokovnih ureditev; (16) U_{mf} – minimalna fluidizacijska hitrost zraka; U_{mb} – minimalna hitrost zraka za fluidizacijo z mehurčki; U_{ms} – minimalna hitrost zraka za fluidizacijo s čepi; U_k – hitrost zraka turbulentne fluidizacije; U_{tr} – hitrost zraka pri pnevmatskem transportu

Območje hitrosti	Fluidizacijska ureditev	Lastnosti
$0 \leq U < U_{mf}$	Statična plast	Delci v nasutju mirujejo; plin se giblje skozi intersticij delcev
$U_{mf} \leq U < U_{mb}$	Partikularna fluidizacija	Homogeno razširjenje nasutja; dobro definirana površina nasutja
$U_{mb} \leq U < U_{ms}$	Fluidizacija z mehurčki	Tvorba in rast mehurčkov; dviganje mehurčkov skozi nasutje spodbuja mešanje
$U_{ms} \leq U < U_k$	Fluidizacija s čepi	Velikost mehurčkov doseže širino nasutja; nihanje površine nasutja je v korelaciji s tlačnim nihanjem
$U_k \leq U < U_{tr}$	Turbulentna fluidizacija	Trdna faza popolnoma suspendirana v toku plina; veliko naključnih sprememb hitrosti in smeri gibanja delcev, pogojenih z medsebojnimi trki
$U > U_{tr}$	Hitra fluidizacija	Podobno obnašanje delcev kot pri turbulentni fluidizaciji; v spodnjem delu nasutja večja, v zgornjem delu pa manjša številčna gostota delcev; površina fluidizirane plasti ni definirana
$U \gg U_{tr}$	Pnevmatski transport	Transport delcev pod vplivom sile upora; na nivoju skupine delcev

1.2.1 RAZVRSTITEV DELCEV GLEDE NA ZMOŽNOST FLUIDIZACIJE

Po Geldartu lahko delce razvrstimo v štiri dobro ločene skupine glede na njihovo zmožnost fluidizacije (Preglednica III). Ta je odvisna predvsem od granularne gostote in premera delcev:

Preglednica III: Razvrstitev delcev glede na zmožnost fluidizacije (17–21)

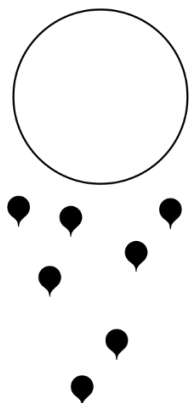
Skupina	A	B	C	D
Glavna značilnost	Možnost fluidizacije brez mehurčkov	Pojav mehurčkov pri U_{mf}	Kohezivni prahovi, težavni za fluidizacijo	Tokovna ureditev izmetavanja
Premer / gostota	20-100 μm / $\leq 1,4 \text{ g/cm}^3$	40-500 μm / $1,4-4 \text{ g/cm}^3$	20-30 μm	> 600 μm / velika gostota
Mešanje delcev	Zelo dobro	Dobro	Zelo slabo	Slabo
Razširitev nasutja	Velika	Srednja	Majhna	Majhna
Kolaps nasutja	Počasen, linearen	Hiter	Hiter	Hiter
Lastnosti mehurčkov	Koalescenca, lahko dosežejo maksimalno velikost	Pojav pri ali rahlo nad U_{mf} , velikost omejena s širino nasutja	Ni mehurčkov, tvorba kanalov (možno razbitje z dodatkom drsil)	Velikost mehurčkov omejena s širino nasutja
Izmetavanje	Ni mogoče	Samo v nizkem nasutju	Ni mogoče	Mogoče, tudi v visokem nasutju
Razločitev med skupinama A in B		$(\rho_s - \rho_f)d_p < 255$ (Velja za skupino A) $(\rho_s - \rho_f)d_p > 255$ (Velja za skupino B)		(1)
		Enačba 1: ρ_f - gostota fluida; ρ_s - gostota trdne snovi; d_p - premer delcev		
Razločitev med skupinama B in D		$(\rho_s - \rho_f)d_p^2 < 10^6$ (Velja za skupino B) $(\rho_s - \rho_f)d_p^2 > 10^6$ (Velja za skupino D)		(2)
		Enačba 2: ρ_f - gostota fluida; ρ_s - gostota trdne snovi; d_p - premer delcev		

1.3 VRTINČNOSLOJNA TEHNOLOGIJA

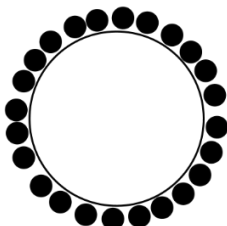
V farmaciji uporabljamo vrtinčnoslojno tehnologijo za procese filmskega oblaganja, oblaganja z ZU v obliki raztopin, suspenzij ali praškastih delcev, direktne izdelave pelet, granuliranja, mešanja in sušenja. (22)

Pri procesu oblaganja z vrtinčnoslojno tehnologijo plinska faza deluje kot gonilna sila za prenos mase, gibalne količine in toplote, kapljevinska faza pa se nanaša na površino delcev. Med oblaganjem se v vrtinčnoslojni komori odvija več procesov hkrati (Slika 2). (23)

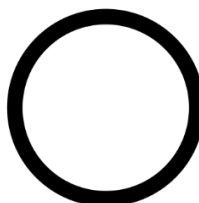
Atomizacija in
prenos kapljic
do delcev



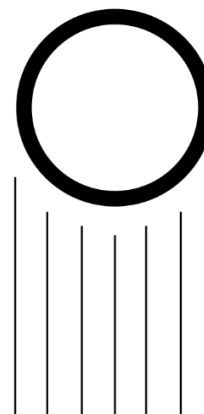
Adhezija kapljic
na površino
delcev



Izoblikovanje
filmske obloge



Sušenje



Slika 2: Shematski prikaz procesov značilnih za oblaganje v vrtninoslojni komori

Vrtinčnoslojna tehnologija nudi številne prednosti v procesih oblaganja v primerjavi z običajnimi tehnologijami oblaganja z uporabo bobnov za oblaganje. Vrtinčne plasti zagotavljajo učinkovit prenos mase, gibalne količine in toplote. S tem omogočajo enakomerno kroženje delcev (odločilnega pomena za doseganje enakomernosti debeline obloge), homogeno temperaturno porazdelitev v nasutju delcev in relativno kratke procesne čase. (24)

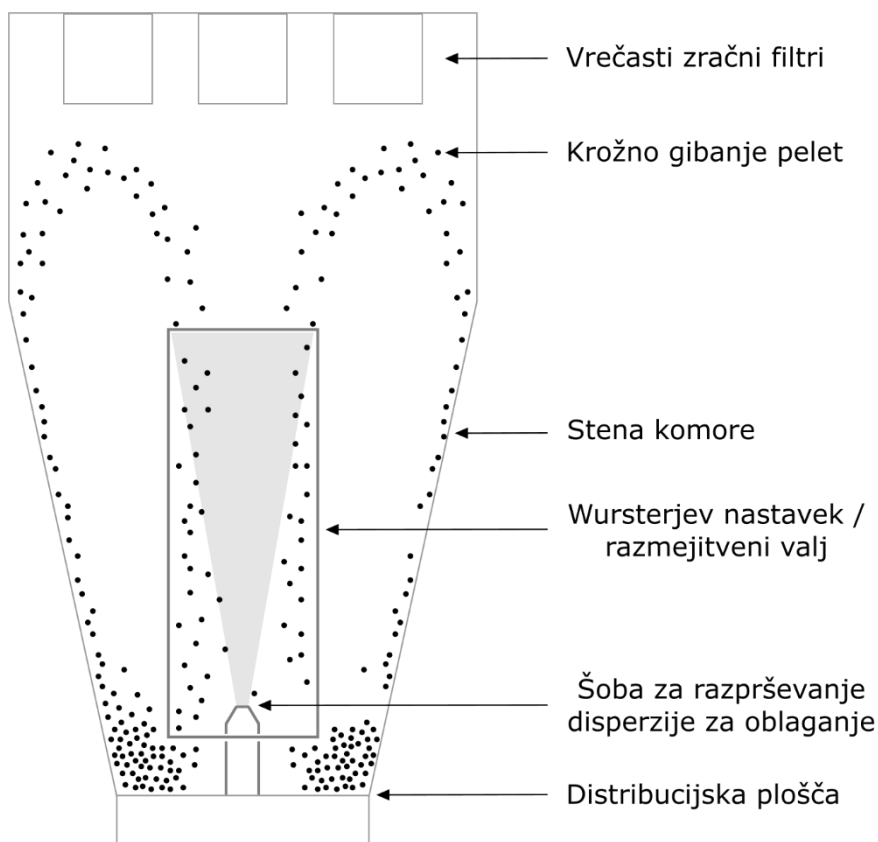
Navadno za namene oblaganja pelet uporabljamo tri različne tehnike, ki temeljijo na tehnologiji z vrtinčenjem: tangencialno razprševanje, razprševanje od zgoraj in razprševanje od spodaj. (25)

Najpogosteje uporabljena procesna oprema za serijsko oblaganje pelet je komora z razprševanjem od spodaj z vstavljenim razmejivnim valjem (RV). Njena izumiteljica sta Dale E. Wurster in James A. Lindlof, razvita pa je bila posebej za namene oblaganja. (26)

1.3.1 WURSTERJEVA KOMORA

Wursterjeva komora je komora z razprševanjem od spodaj z vstavljenim Wursterjevim nastavkom oziroma RV. Ta je postavljen koncentrično nad distribucijsko ploščo (DP). Razmik med RV in DP je pomembna procesna spremenljivka in je zato nastavljen. Wursterjev nastavek fizično loči območje pnevmatskega vertikalnega transporta pelet in območje vračanja delcev v nasutje. S tem omogoča urejeno kroženje in stabilizacijo izmeta delcev. (27) Wursterjeva komora zato ni običajna vrtninoslojna naprava, saj je gibanje

delcev kombinacija fluidizacije in pnevmatskega transporta. Zaradi krožnega gibanja pa jo uvrščamo tudi med krožne vrtinčnoslojne naprave (Slika 3). (28)



Slika 3: Shematski prikaz Wursterjeve komore

Krožno gibanje delcev v Wursterjevi komori je sestavljeno iz štirih, med seboj dobro ločenih območij: območje vertikalnega pnevmatskega transporta delcev, območje upočasnjevanja in sušenja delcev (ekspanzijsko območje), območje vračanja delcev v nasutje in območje horizontalnega transporta delcev. (29)

Fluidizirano nasutje delcev se zaradi zasnove DP pomika pod RV. Gonilno silo horizontalnega transporta predstavlja tlačna razlika med okolico valja in območjem pod valjem. Ko delci vstopijo v območje pod valjem, se začnejo pospešeno gibati navzgor. Pretok zraka v notranjosti valja mora biti dovolj velik, da zagotavlja pnevmatski transport delcev. V notranjosti valja se nahaja šoba za razprševanje disperzije za oblaganje. Med vertikalnim transportom se delci zato v območju razprševanja obložijo. Ob prehodu iz RV v ekspanzijsko območje začnejo delci zaradi padca hitrosti zraka za fluidizacijo upočasnjevati. V času upočasnjevanja in prostega padanja skozi območje vračanja delcev v nasutje, poteka

sušenje obloge. V nasutje se delci vračajo med valjem in steno komore, nato ponovno vstopijo v območje horizontalnega transporta in cikel se ponovi. (30)

1.3.2 PROCESNI PARAMETRI

Temeljni cilji vsakega procesa oblaganja so: doseganje zahtevanih standardov kakovosti obloge in s tem kakovosti končnega produkta, čim večji izkoristek nanosa obloge in celokupni izkoristek procesa ter čim krajši časi oblaganja. (30)

Kakovost obloge je na mikroskopskem nivoju popisana z enakomernostjo debeline obloge med delci in morfologijo obloge na posameznem delcu. (24)

Odvisna je od geometrijskih, procesnih in formulacijskih spremenljivk oblagalne procesne opreme (Preglednica IV). (31)

Zaradi medsebojnih vplivov predhodno opisanih ciljev oblaganja je praktično nemogoče doseči optimalen rezultat z ozirom na vsak posamezen cilj, zato je pomembno, da znamo najti kompromisne rešitve. (30)

Preglednica IV: Geometrijske, procesne in formulacijske spremenljivke vrtničnoslojne oblagalne procesne opreme (27)

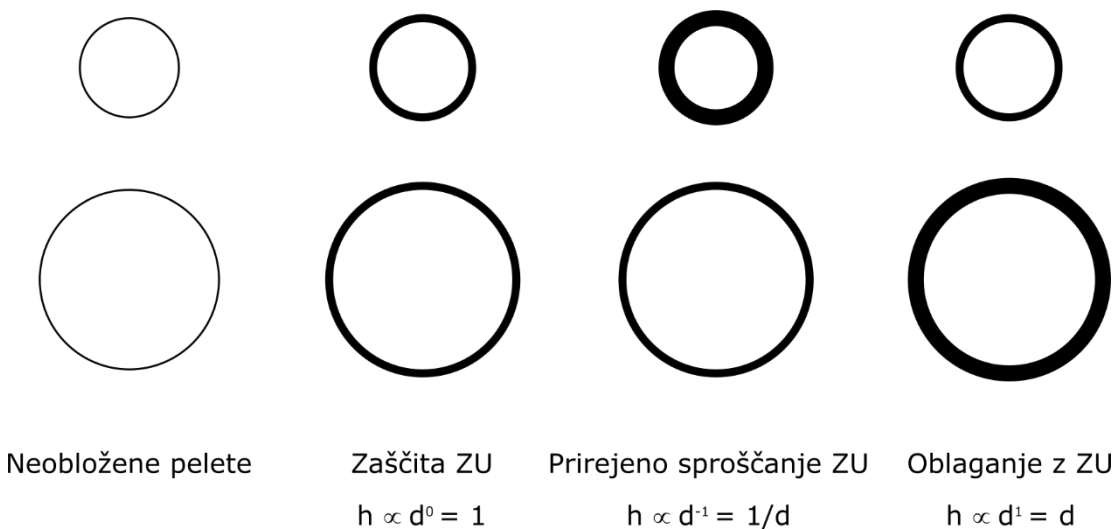
Geometrijske spremenljivke	Procesne spremenljivke	Formulacijske spremenljivke
Tip oblagalnika	Velikost (masa) serije	Vrsta topila (voda ali organsko topilo)
Tip šobe	Hitrost razprševanja	
Položaj šobe	Tlak razprševanja	Vrsta dispergirane faze za oblaganje
Tip DP	Hitrost zraka za fluidizacijo	
Razmik med RV in DP	Temperatura zraka za fluidizacijo	Sestava disperzije za oblaganje
Dimenzije RV	Vlažnost zraka za fluidizacijo	Lastnosti oblaganih delcev
Tip filtrirnega materiala		

1.4 VARIABILNOST DEBELINE OBLOGE

Debelina obloge pelet je pomemben parameter za doseg zastavljene funkcionalnosti. V vzorcu pelet imamo zaradi velikostne porazdelitve vedno hkrati prisotne večje in manjše

pelete, ki se lahko v različnih procesih različno prednostno obložijo; lahko pa tudi pride do neenakomernosti debeline obloge znotraj skupine pelet enake velikosti. (32)

Glede na tip obloge želimo različno odvisnost debeline obloge (h) od velikosti pelet (d) (Slika 4). (33)



Slika 4: Odvisnost debeline obloge pelet od velikosti pelet za doseganje ustrezne funkcionalnosti

V primeru filmskega oblaganja z namenom zaščite ZU ali doseganja zakasnjene sproščanja je pomembno, da je končna debelina obloge večja od minimalne funkcionalne debeline obloge, predpisane s strani proizvajalca obloge. (34)

Pri doseganju podaljšanega sproščanja poleg debeline obloge na hitrost sproščanja ZU pomembno vpliva še specifična površina pelet. Manjše pelete morajo zato prejeti večjo debelino obloge v primerjavi z večjimi peletami. (35)

Pri oblaganju pelet z ZU je pomembna vsebnost ZU, ki mora biti neodvisna od velikosti, t.j. celokupne mase pelet v kapsuli ali tableti. Zato morajo večje pelete prejeti večjo debelino obloge. (33)

Količino obloge, ki jo delec prejme med procesom oblaganja, lahko zapišemo v obliki (Enačba 3):

$$M_{total} = \sum_{i=1}^N x_i \quad (3)$$

Enačba 3: M_{total} - skupna količina obloge, ki jo prejme delec med oblaganjem; x_i - količina obloge, ki jo prejme delec ob i -tem prehodu skozi območje oblaganja; N - število prehodov skozi območje oblaganja

Iz enačbe 3 lahko razberemo, da sta osnovni spremenljivki x_i in N . Vsako izmed spremenljivk lahko obravnavamo ločeno. Količina prejete obloge ob prehodu je odvisna od poti in hitrosti delca ter geometrije in koncentracije delcev v območju oblaganja, število prehodov pa od lastnosti delca in procesnih parametrov. (27)

Variabilnost debeline obloge (VDO) med delci v okviru procesa oblaganja je zato rezultat variance vsakega izmed predhodno opisanih procesov in koeficient variacije (CV) je enak (Enačba 4): (36)

$$\begin{aligned} CV &= \sqrt{\frac{\text{Var}\{\sum_{i=1}^N x_i\}}{[E\{\sum_{i=1}^N x_i\}]^2}} & (4) \\ &= \frac{\text{STD}\{\sum_{i=1}^N x_i\}}{E\{\sum_{i=1}^N x_i\}} \\ &= \sqrt{\frac{\text{Var}(x)}{E(N)[E(x)]^2} + \frac{\text{Var}(N)}{[E(N)]^2}} \end{aligned}$$

Enačba 4: CV – Koeficient variacije; x_i – količina obloge, ki jo prejme delec ob i -tem prehodu; $\text{Var}\{\sum x_i\}$, $E\{\sum x_i\}$, $\text{STD}\{\sum x_i\}$ – varianca, povprečje in standardna deviacija celokupne količine obloge, nanesene na delce tekom procesa; $\text{Var}(x)$, $E(x)$ – varianca in povprečje nanesene količine obloge na delec ob prehodu; $\text{Var}(N)$, $E(N)$ – varianca in povprečje števila prehodov delca tekom procesa

Turton in sodelavci so ugotovili, da povečanje pretoka zraka za fluidizacijo, razmika med RV in DP ter premera valja, bistveno zmanjšajo obhodne čase, medtem ko zmanjšanje višine RV obhodne čase poveča. (27)

Liang Li in sodelavci so prišli do podobnega zaključka, da povečevanje razmika med RV in DP zmanjšuje obhodne čase delcev, dokler je razmik dovolj majhen. Pri večjih razmikih se obhodni časi zato celo povečujejo. Proučevali so tudi vpliv velikosti serije in velikosti delcev na obhodne čase ter ugotovili, da večja masa nasutja delcev obhodne čase zmanjša, medtem ko večji delci krožijo počasneje, t.j. z manjšo povprečno frekvenco. (37)

Fitzpatrick in sodelavci so med drugim ugotovili, da manjša masa serije in/ali manjši pretok zraka za fluidizacijo poveča relativno standardno deviacijo obhodnih časov zaradi pojava "mrtvih con" v procesni opremi. (38)

María J. San José in sodelavci so proučevali razlike v obhodnih časih med komoro z razprševanjem od spodaj brez in z vstavljenim RV. Ugotovili so, da uporaba RV porazdelitev

obhodnih časov pomakne k višjim vrednostim in jo hkrati zoža. Z večanjem razmika med RV in DP ter odprtine zraka za fluidizacijo so obhodne čase skrajšali. (39)

1.5 MERITVE V VRTINČNOSLOJNIH SISTEMIH

Rutinske meritve na industrijski vrtinčnoslojni procesni opremi trenutno zajemajo le merjenje tlaka in temperature. (40)

S pomočjo večtočkovnega merjenja tlakov vertikalno v procesni komori lahko z ekstrapoliranjem odčitkov tlaka določimo višino nasutja delcev med delovanjem. Padci tlaka čez filter pa nam dajo podatek o zamašenosti filtrov. Visoke diferencialne vrednosti tlakov na izhodnem filtru znotraj istega procesa lahko kažejo na efekt sušenja z razprševanjem. (40)

S pomočjo večtočkovnega prostorskega merjenja temperature v procesni komori lahko na podlagi večjih razlik med lokalnimi meritvami sklepamo na problem v fluidizaciji (možna aglomeracija delcev). Značilna lastnost vrtinčnoslojne tehnologije je hiter prenos toplote in posledično izotermalni pogoji znotraj procesne opreme. (40)

Z namenom poglobljenega razumevanja osnovnega fenomena potekočinjenja trdne faze in nadaljnje procesne optimizacije v industriji in v raziskavah, pa so bile v zadnjih letih izvedene številne študije v smeri razvoja dodatnih merilnih tehnik. (40)

Količine, ki jih navadno želimo meriti, so: volumski delež trdne faze, hitrost gibanja delcev in masni pretok delcev. (40)

Med metode za neinvazivno merjenje volumskega deleža delcev uvrščamo metode, ki določajo volumski delež s pomočjo meritev tlaka, metode slabljenja signala ter električne (kapacitančne) in akustične metode. Nekatero izmed naštetih metod lahko uporabimo v sistemu niza večjega števila senzorjev postavljenih tako, da dobimo prostorsko razporeditev volumskega deleža (tomografija). (41)

Hitrost delcev lahko merimo s pomočjo laserske doplerske anemometrije. Ta metoda izkorišča Dopplerjev efekt. Hitrost delca izračunamo na podlagi razlike v valovni dolžini oddane in odbite laserske svetlobe, ki se pojavi zaradi gibanja delca relativno na izvor svetlobe. Druga metoda je metoda navzkrižne korelacije, kjer merimo časovno razliko med signaloma dveh senzorjev, ki sta postavljena vzdolž toka delcev. (41)

Direktni metodi za določanje masnega pretoka sta metoda z elektrostatičnim nabojem in termalna metoda. Indirektno pa lahko masni tok določimo s pomočjo meritev volumskega deleža in hitrosti trdne faze, pod pogojem, da poznamo gostoto materiala. (41)

1.5.1 METODE SLEDENJA DELCEM

Metode sledenja delcem lahko razdelimo v več skupin glede na naravo delca, ki mu sledimo. Tako ločimo sledenje radioaktivno, magnetno in fotoluminiscenčno označenih delcev. Metode z magnetno in fotoluminiscenčno označenimi delci v glavnem zaznavajo prehode delca skozi detekcijsko območje, medtem ko radioaktivne in nekatere magnetne metode omogočajo kontinuirano sledenje delcem. (27)

Predhodno našteje metode sledenja delcem so invazivne ali neinvazivne. Pri invazivnih metodah je detektor sledenja delcem nameščen znotraj procesne opreme. Invazivna metoda lahko v določenih primerih predstavlja motnjo v toku gibanja delcev, kar lahko ima bistven vpliv na meritve. Prednost neinvazivnih metod je v tem, da je celoten sistem nameščen zunaj procesne opreme in tako ne predstavlja nobene fizične ovire toku gibanja delcev. (42)

1.5.1.1 Metode z radioaktivno označenim delcem

Metode sledenja radioaktivno označenim delcem so neinvazivne. Najpogosteje uporabljena radioaktivna metoda je pozitronsko emisijsko sledenje delcem (PEPT – *Pozitron emission particle tracking*). Gre za eno izmed najboljših sodobnih sledilnih tehnik, ki omogoča prostorsko določevanje položaja delca. (43) Delec označimo z radioaktivnim izotopom ustreznega razpolovnega časa in njegovo trajektorijo spremljamo s pomočjo detektorjev sevanja radioaktivnega razpada. Označen delec oddaja pozitrone, saj gre za β^+ radioaktiven razpad. Oddan pozitron v svoji okolici naleti na elektron in se v paru z njim izniči. Prebitek energije se sprosti v obliki dveh γ -žarkov, ki zapustita točko anihilacije v nasprotnih smereh. Zaznane pare γ -žarkov je nato mogoče računsko s pomočjo triangulacije pretvoriti v prostorske koordinate označenega delca. Na takšen način lahko spremljamo trajektorijo, vzorec toka trdne snovi, hitrost trdne snovi in obhodne čase. Prednost PEPT metode pred ostalimi metodami je zmožnost natančnega prostorskega določevanja položaja delca v vsaki časovni točki. Glavne omejitve metode so visoka cena, potreba po radioaktivni zaščitni opremi, potreba po radioaktivni aktivaciji delca, razpolovni čas in velikost procesne opreme, v kateri lahko preučujemo proces. (37,38,43–46)

1.5.1.2 Metode z magnetno označenim delcem

Metode sledenja magnetno označenim delcem so lahko invazivne ali neinvazivne. Obe različici metode za sledenje uporabljata permanentni magnetni delec.

Pri invazivni metodi temelji zaznava magnetnega delca na indukciji, ko ta preide skozi tuljavo. Tuljava je navadno ovita okoli RV, zato je obhodni čas definiran ob prehodu skozi valj. Gibanje magnetnega delca skozi tuljavo povzroči spremembo magnetnega polja, kar vodi v indukcijo. Posledica indukcije je električni tok. Velikost inducirane napetosti je odvisna od hitrosti magnetnega delca pri prehodu skozi tuljavo in njegove magnetne jakosti, premera tuljave ter števila zavojev tuljave okoli RV. Glavna slabost te metode je potreba po relativno velikem magnetnem delcu, saj je v nasprotnem primeru inducirani potencial ob prehodu delca premajhen za razločitev signala od šuma bazne linije. (27,47–49)

Neinvazivna magnetna metoda sledenja delcem je bila objavljena šele pred kratkim. Avtorji navajajo uporabo najmočnejšega trajnega magnetnega materiala, tj. neodim magnet, ki ga vgradijo v plastično ogrodje. Za detekcijo uporabljajo Hall senzorje, ki spreminjajo izhodno napetost v odvisnosti od velikosti magnetnega polja v bližini. Štirje Hall senzorji so postavljeni krožno ob steno procesne komore. Iz hkratnih meritev napetosti na vseh štirih senzorjih je mogoče s pomočjo algoritma določiti položaj delca. Glavna prednost te metode je bistveno cenejše prostorsko določevanje položaja delca v vsakem trenutku (v primerjavi s PEPT). Glavna omejitev te metode je velikost procesne opreme, saj jakost magnetnega polja delca pada s tretjo potenco razdalje. Do neke mere je možno padec magnetnega polja kompenzirati s povečevanjem občutljivosti senzorjev, povečevanjem magneta ali povečevanjem jakosti magneta. (42)

1.5.1.3 Optične metode

Glavna prednost optičnih metod pred ostalimi metodami je nizka cena, slabost pa nezanesljiva detekcija v optično gostih sistemih. (40,50) Navadno se za namene optičnega sledenja uporablja fluorescenčno ali fosforescenčno označen delec. Optične metode temeljijo na pojavu fotoluminiscence.

Fotoluminiscenca je oddajanje elektromagnetnega valovanja v obliki vidne svetlobe po absorpciji elektromagnetnega valovanja druge valovne dolžine. (51) V večini primerov je emitirano elektromagnetno valovanje višje valovne dolžine od absorbiranega in ima zato

nižjo energijo. (52) Pri absorpciji fotona preide elektron sistema v vzbujeno stanje. Vzbujen sistem lahko prebitek energije preko vibracijske relaksacije odda v obliki toplote ali v obliki elektromagnetnega valovanja. Ko gre za oddajanje fotonov in če ima oddan foton nižjo energijo od prejetega (in zato višjo valovno dolžino), se razlika v energiji prejetega in oddanega fotona imenuje Stokesov premik. (53)

Fotoluminiscenco je mogoče detektirati s pomočjo foto-pomnoževalk. Brewster in Seader sta uporabila sistem dveh foto-pomnoževalk za detekcijo fosforescenčno označenega delca. Iz razdalje med foto-pomnoževalkama in časa detekcije sta lahko izračunala hitrost delcev. (54) Harris je s sodelavci razvil podobno metodo za namene merjenja porazdelitve časa zadrževanja delcev v večji krožni vrtninoslojni procesni opremi. Delce so neinvazivno osvetljevali pred vhomom, zaznali pa ob izhodu zanke. Komora je bila visoka 5,8 m, velikost serije 200 kg in velikost delcev 25 μm . (46)

Karlsson in sodelavci so s pomočjo hitre kamere zasledovali fluorescenčno označen delec. Izvor vzbujevalne svetlobe je bila UV žarnica. Sistem jim je omogočal zajetje 125 slik na sekundo. V odvisnosti od različnih pogojev so spremljali trajektorijo delca v ekspanzijskem območju manjše Wursterjeve komore, ki je bila izdelana iz prosojnega pleksi stekla. Premer ekspanzijskega dela komore je bil 94 mm, velikost serije 10-30 g in velikost delcev 530 μm . (48)

Dobro poznana neinvazivna optična metoda sledenja delcem je PTV - *Particle tracking velocimetry*. V principu kamera posname zaporedne slike vzbujenega delca na osvetljenem ozadju. Glede na razliko v časih in določitvijo odmika delca med posameznimi slikami je mogoče določiti vektor hitrosti delca. Metoda je dobra za širok razpon hitrosti, njena slabost pa je potreba po transparentni steni in zmožnost detekcije samo tistih delcev, ki se gibajo blizu stene. (55)

Ne glede na veliko število dostopnih publikacij na temo sledenja delcem v vrtninoslojnih napravah, je le malo število avtorjev preučevalo obhodne čase pelet v Wursterjevi komori. V preglednici (Preglednica V) so zbrane uporabljene metode, materiali, geometrijski parametri procesne opreme, variirani procesni parametri in povzetki rezultatov obhodnih časov delcev v Wursterjevih procesnih komorah.

Preglednica V: Zbrani eksperimentalni pogoji in rezultati obhodnih časov iz literature

Metoda	Materiali	Geometrijski parametri	Procesne spremenljivke	Obhodni časi
María J. San José et al. (39) Optično sledenje delcem	Pelete $d = 2,81 \text{ mm}$ $\rho = 1,123 \text{ g/cm}^3$	Konična komora $d = 15 \text{ cm}$ RV $d = 4 \text{ cm}, h = 9 \text{ cm}$	Pretok zraka, razmik med RV in DP, z in brez uporabe RV	Povprečni obhodni časi $t = 10 \text{ s}$ Razpon obhodnih časov $t = 3 - 20 \text{ s}$
Suhas Shelukar et al. (49) Magnetno sledenje delcem	Tablete $d = 7,9 \text{ mm}$ $\rho = 0,971 \text{ g/cm}^3$	Konična komora $d = 15,2 \text{ cm}$ RV $d = 7,6 \text{ cm}, h = 24,8 \text{ cm}$	Razmik med RV in DP, z in brez oblaganja	Povprečni obhodni časi $t = 6,2 - 9,6 \text{ s}$
X.X.Cheng, R. Turton (27) Magnetno sledenje delcem	Pelete $d = 0,92-1,09 \text{ mm}$ $\rho = 1,59 \text{ g/cm}^3$	Konična komora $d = 23 \text{ cm}$ RV $d = 7,37 \text{ cm}, h = 15,2 \text{ cm}$	Pretok zraka na notranji in zunanji strani RV, razmik med RV in DP, premer in dolžina RV	Povprečni obhodni časi $t = 2,2 - 10,4 \text{ s}$ Najdaljši obhodni časi $t = 8,7 - 51,4 \text{ s}$
Shaun Fitzpatrick et al. (38) Pozitronsko emisijsko sledenje delcem	Tablete $d = 6,5-10,5 \text{ mm}$ $m = 100-400 \text{ mg}$	Konična komora Aeromatic Strea-1 $d = 25 \text{ cm}$	Pretok zraka, razmik med RV in DP, velikost serije, velikost delcev	Povprečni obhodni časi $t = 7,1 - 9,6 \text{ s}$ Razpon obhodnih časov $t = 3 - 736 \text{ s}$
Liang Li et al. (37) Pozitronsko emisijsko sledenje delcem	Pelete $d = 1,749-2,665 \text{ mm}$ $\rho = 1,3 \text{ g/cm}^3$	Konična komora $d = 25 \text{ cm}$ RV $d = 5 \text{ cm}, h = 10-20 \text{ cm}$	Pretok zraka za fluidizacijo/atomizacijo, razmik med RV in DP, dolžina RV, velikost serije, velikost delcev	Povprečni obhodni časi $t = 4,9 - 13,6 \text{ s}$

2 NAMEN DELA

Proučevali bomo obhodne čase pelet v Wursterjevi komori z namenom razlage izvora neenakomernosti debeline obloge pelet. Neenakomernost debeline obloge je namreč posledica neenakomernega kroženja in senčenja delcev v področju oblaganja, ki ju lahko obravnavamo ločeno.

V ta namen bomo razvili sistem za zaznavo prehoda fotoluminiscenčno označene pelete in ga namestili na zunanjo stran RV.

Na podlagi dobljenih rezultatov bomo vrednotili vpliv velikosti pelet, razmika med RV in DP ter pretoka zraka za fluidizacijo na porazdelitev obhodnih časov pelet. Ovrednotili bomo tudi simetričnost dobljenih porazdelitev.

3^3 eksperimentalni načrt bo na treh nivojih zajel kombinacije vseh treh predhodno naštetih spremenljivk. Skupaj bomo torej v okviru 3^3 načrta izvedli 27 meritev (Preglednica VI).

Poleg 3^3 eksperimentalnega načrta bomo izvedli še dodatne meritve z namenom ugotavljanja občutljivosti, ponovljivosti in robustnosti metode, vpliva relativne vlage, materiala vrečastih filtrov ter vpliva velikosti serije na porazdelitev obhodnih časov pelet.

Preglednica VI: 3³ polni faktorski načrt meritev obhodnih časov pelet

Oznaka meritve	Velikost pelet [μm]	Pretok zraka za	
		fluidizacijo [$\frac{\text{m}^3}{\text{h}}$]	Razmik med RV in DP [mm]
S310	800-900	105	10
S320	800-900	105	20
S325	800-900	105	25
S410	800-900	130	10
S420	800-900	130	20
S425	800-900	130	25
S510	800-900	156	10
S520	800-900	156	20
S525	800-900	156	25
M310	1000-1120	105	10
M320	1000-1120	105	20
M325	1000-1120	105	25
M410	1000-1120	130	10
M420	1000-1120	130	20
M425	1000-1120	130	25
M510	1000-1120	156	10
M520	1000-1120	156	20
M525	1000-1120	156	25
L310	1250-1400	105	10
L320	1250-1400	105	20
L325	1250-1400	105	25
L410	1250-1400	130	10
L420	1250-1400	130	20
L425	1250-1400	130	25
L510	1250-1400	156	10
L520	1250-1400	156	20
L525	1250-1400	156	25

3 EKSPERIMENTALNO DELO

3.1 METODE

3.1.1 RAZVOJ METODE ZA DETEKCIJO OBHODNIH ČASOV PELET

Pri razvoju metode za detekcijo obhodnih časov pelet smo upoštevali naslednje smernice:

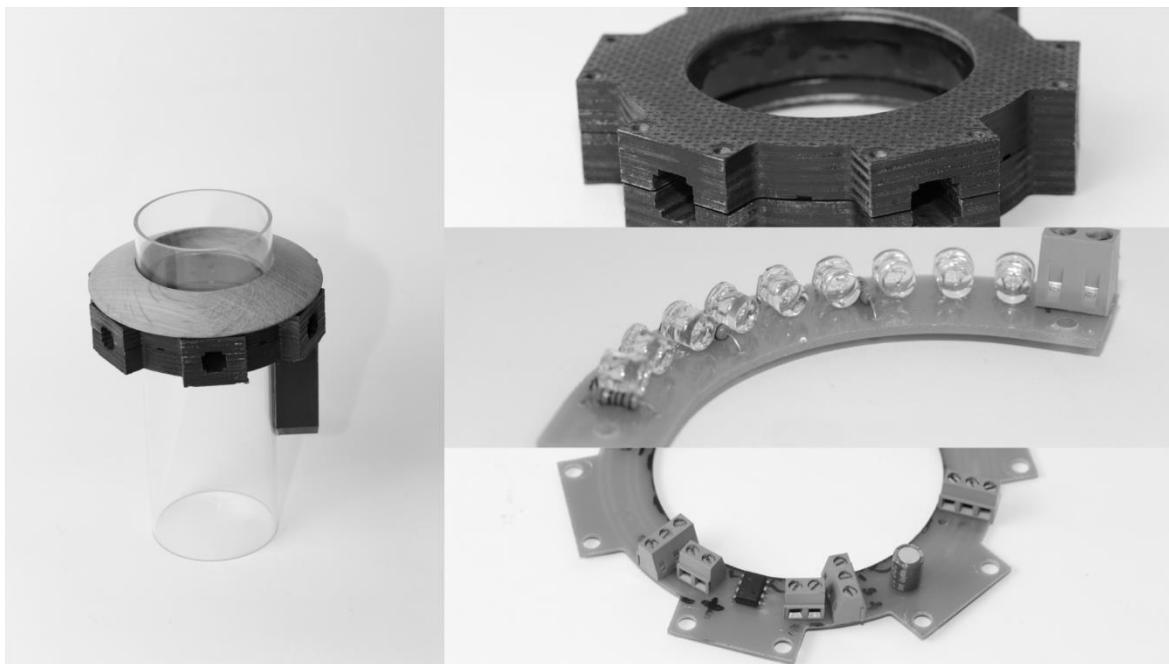
- specifičnost in občutljivost detekcije,
- točnost in ponovljivost meritev,
- kompaktnost detekcijskega sistema,
- toplotna in mehanska robustnost,
- robustnost glede na zunanje električne motnje,
- cenovna dostopnost komponent,
- izvedljivost razvoja in izdelave v omejenem časovnem obdobju.

Detektor obhodnih časov pelet smo poimenovali s kratico EON (*electro-optical numerator*). Vse meritve obhodnih časov pelet, predstavljene v magistrski nalogi so bile opravljene s pomočjo zadnje, tretje različice EON.

3.1.1.1 Prva različica

Prva različica EON (Slika 5) je bila zasnovana iz treh glavnih sestavnih delov (vzbujevalni, detekcijski del ter pokrov). Vir vzbujevalne svetlobe je predstavljalo šest komercialno dobavljivih laserskih diod. Te so imele že v osnovni konfiguraciji vgrajene sekundarne optike za oblikovanje ploskovnega snopa svetlobe. Za detekcijo označenih delcev smo uporabili neselektivne fotodiode. Vzbujevalno svetlobo smo dodatno filtrirali s pomočjo poliestrskih optičnih filtrov. Sestavni deli prve različice so bili izdelani iz lesa, s pomočjo računalniško krmiljenega rezkalnika. S prvo različico EON smo želeli spremljati obhodne čase pelet znotraj RV, zaradi česar je RV moral biti optično transparenten. Uporabili smo cev iz akrilnega stekla, ki je dimenzijsko in funkcionalno posnemala originalni kovinski RV. Največja konstrukcijska pomanjkljivost prve različice je bila neprimerno izvedena zaščita

občutljivega elektronskega vezja pred zunanji električnimi vplivi, zato smo drugo različico EON izdelali iz kovine (aluminij).

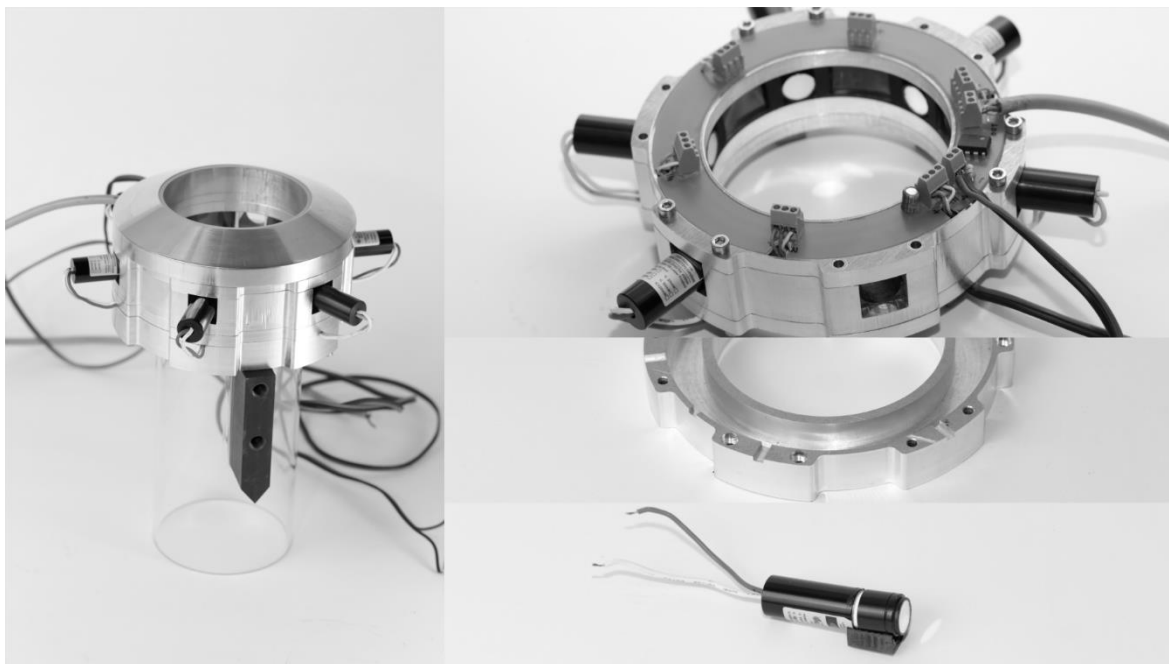


Slika 5: Prva različica EON

3.1.1.2 Druga različica

Druga različica EON (Slika 6) je bila izdelana iz petih sestavnih delov. Pomembna dodatna sestavna dela sta bila zgornji in spodnji pokrov za zaščito elektronskega vezja. Občutljiv ojačevalni del je bil tako električno bolj izoliran. Vsi sestavni deli druge različice so bili izdelani iz aluminija, s pomočjo računalniško krmiljenega rezkalnika in stružnice. Pomanjkljivosti druge različice so se pokazale šele med testiranjem v komori. Zaradi koncentrične ravninske razporeditve fotodiod med laserskimi diodami, je laserska emitirana svetloba diode na nasprotnem delu EON lahko v manjši meri transmitirala skozi poliestrske optične filtre fotodiod in posledično povzročala moteč premik bazne linije. Razločitev med signalom in šumom je bila težavna. Takšen koncept je zahteval uporabo učinkovitejših in dražjih interferenčnih filtrov. Druga pomanjkljivost je bila orientacija EON v notranjost RV. Tok pelet v notranjosti RV je na trenutke dosegel dovolj veliko optično gostoto, da je bila zanesljiva detekcija fotoluminiscenčno označene pelete otežena. Med procesom kroženja pelet v komori je RV iz optično transparentnega materiala (steklo) povzročal motnje v toku pelet zaradi zgoščevanja naboja na neprevodni površini. Kljub izvedeni modifikaciji sistema

z učinkovitejšimi interferenčnimi filtri, je bil odklon bazne linije na račun vzbujevalne svetlobe še vedno moteč.



Slika 6: Druga različica EON

3.1.1.3 Tretja različica

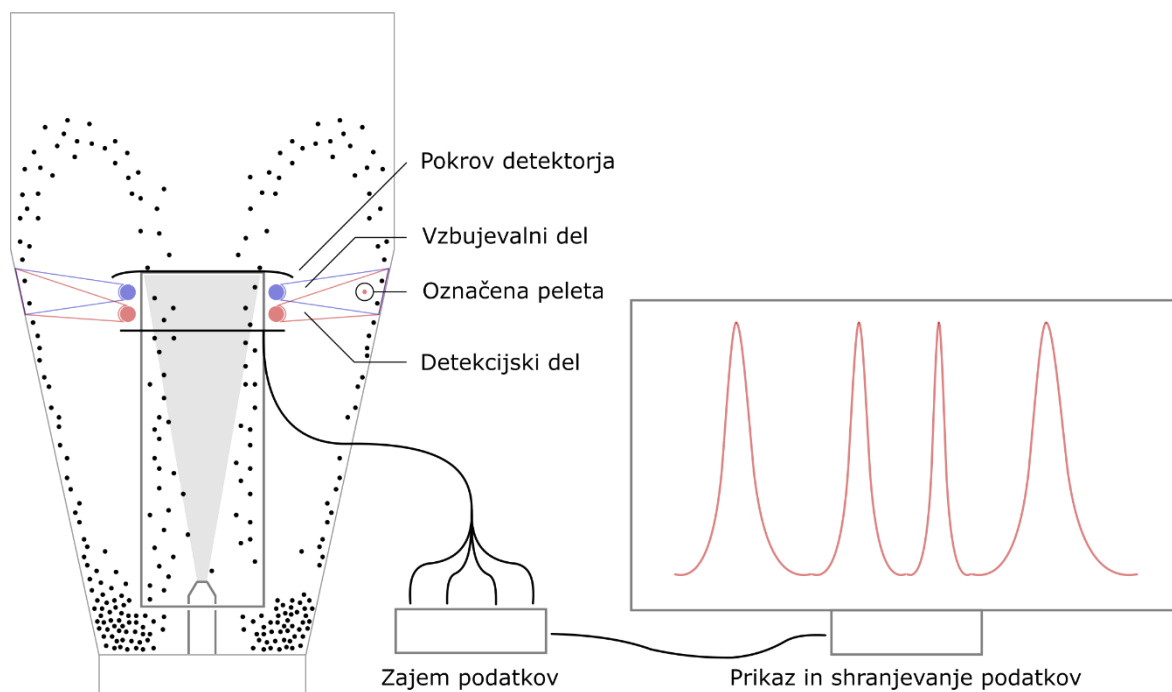
Tretja različica EON (Slika 7) je bila zasnovana iz treh sestavnih delov. Z izbiro in integracijo posameznih komponent smo uspeli zmanjšati prostorski prstni odtis EON. EON smo obrnili v smer območja padanja pelet, t.j. med RV in steno komore, saj je v tem delu tok pelet optično manj gost zaradi porazdelitve pelet na bistveno večjo površino. Steklen valj smo tako lahko nadomestili z aluminijastim. Povečali smo število svetil. Kot vir vzbujevalne svetlobe smo uporabili svetleče diode (LED), na katere smo namestili sekundarne optike z namenom doseganja usmerjenega toka svetlobe. Prvotne fotodiode smo nadomestili s specifično občutljivimi fotodiodami s povečano občutljivostjo zelene valovne dolžine. Zaradi manjše občutljivosti fotodiod na druge valovne dolžine, smo lahko opustili dražje interferenčne filtre in jih nadomestili s cenovno bolj dostopnimi barvnimi filtri na poliestrski osnovi.



Slika 7: Tretja različica EON

3.1.1.4 Funkcijski opis detekcijskega sistema

Detekcijski sistem lahko v grobem razdelimo na EON s tremi glavnimi sestavnimi deli; enoto za zajem podatkov in osebni računalnik za prikaz in shranjevanje podatkov (Slika 8).



Slika 8: Shematski prikaz zaznave označene pelete, zajema podatkov in izrisa signala v realnem času

3.1.1.4.1 Pokrov EON

Zgornja ploskev pokrova je gladka in rahlo konveksno ukrivljena. Funkcija pokrova je zagotavljanje nemotenega gibanja pelet (preprečevanje zastajanja) v primeru stika s površino EON, ter zaščita notranjih delov EON.

3.1.1.4.2 Vzbujevalni del EON

V vzbujevalnem sestavnem delu (Slika 9) je v krožni razporeditvi nameščenih 16 LED s sekundarnimi optikami. LED so vir vzbujevalne svetlobe in zagotavljajo ustrezno jakost sevalnega toka. Zasnova tiskanega vezja omogoča regulacijo jakosti sevalnega toka s pomočjo nastavljivega upora. Svetloba je s pomočjo sekundarnih optik usmerjena proti steni komore, saj želimo osvetliti označeno peleto pri prehodu skozi območje med RV in steno komore. Uporabljene sekundarne optike so posebni eliptični stranski oddajniki z razmeroma ozkim vertikalnim in širokim horizontalnim kotom oddane svetlobe.

16 LED pri 350 mA teoretično proizvede 6,8 W sevalnega toka. Dejanski izkoristek sevalnega toka pa je odvisen od temperature polprevodniškega spoja. Med normalnim delovanjem znaša temperatura ohišja približno 40 °C (merjeno s pomočjo IR temperaturnega senzorja), temperatura spajkalnega spoja 50 °C, temperaturo polprevodniškega spoja pa smo ocenili na 70 °C. Izkoristek sevalnega toka je pri ocenjeni temperaturi polprevodniškega spoja 92 %. Za oceno obsevanosti smo upoštevali razpršenost sevalnega toka v območju kota 28° in 95,5 % izkoristek skozi sekundarne optike. Ker je razdalja med LED in steno komore 50 mm, je tako izračunana obsevanost $380 \frac{W}{m^2}$.



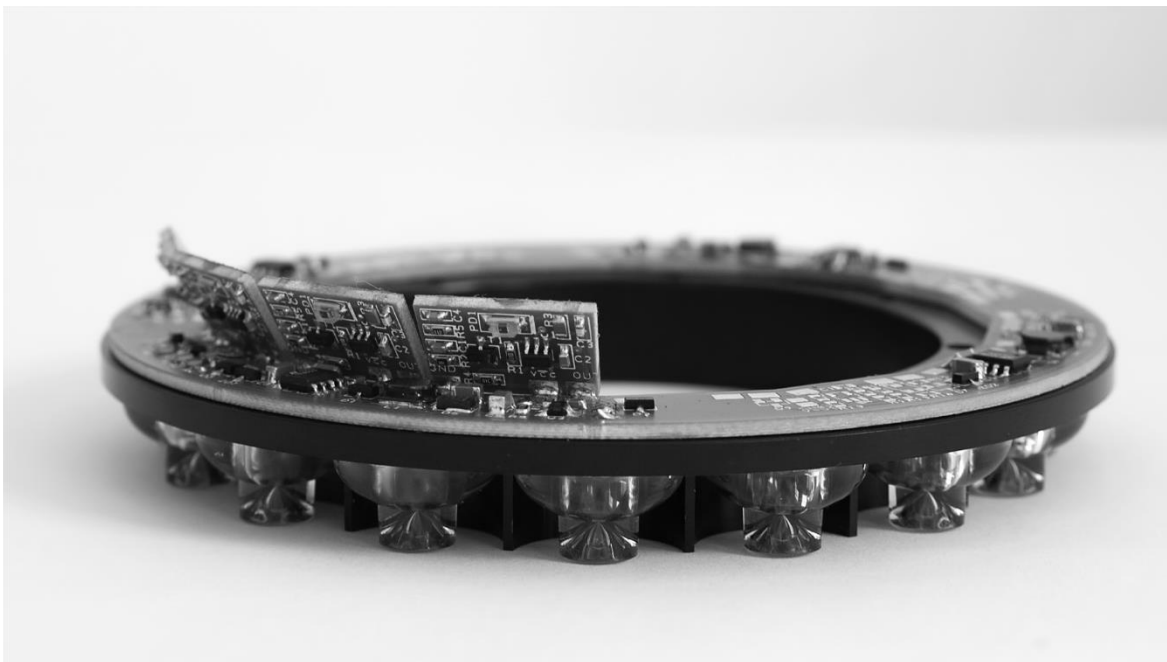
Slika 9: Vzbujevalni sestavni del z LED, na katerih so nameščene sekundarne optike

3.1.1.4.3 Detekcijski del EON

Detekcijski sestavni del (Slika 10) vsebuje 16 krožno nameščenih fotodiod s pripadajočim ojačevalnim vezjem in napajanjem ter močnostni del elektronskega vezja, ki poganja LED. Fotodiode lahko v splošnem delujejo v fotoprevodniškem ali fotovoltaičnem načinu. V fotoprevodniškem načinu so fotodiode reverzno polarizirane in skozi njih lahko teče samo zaporni tok. Ker reverzna polarizacija zmanjša kapacitivnost polprevodniškega spoja, imajo fotodiode v tem načinu delovanja krajši odzivni čas, slabost pa je manjša občutljivost in večji elektronski šum. Ojačevalno vezje fotodiode je zasnovano z operacijskim ojačevalnikom, ki ga odlikuje izredno nizek vhodni šum. Ta je tako tudi s posebno topologijo vhodnega dela ohranjen na minimalnem nivoju, občutljivost pa je povečana z veliko vrednostjo upora v povratni zanki, ki določa končno ojačanje sistema (Priloga: Slika 57). S takšno zasnovo optičnega ojačevalnika smo ohranili vse prednosti fotoprevodniškega načina delovanja fotodiode, hkrati pa izboljšali občutljivost sistema ter zadržali elektronski šum pod motečo mejo. Izhodna napetost je določena z enačbo (Enačba 5):

$$V_{out} = 0.5V + I_{pd}R3 \quad (5)$$

Enačba 5: Izhodna napetost je odvisna od toka skozi fotodiodo (I_{pd}) in velikosti upora $R3$ (Priloga: Slika 57)



Slika 10: Detekcijski sestavni del, na katerem je nameščeno elektronsko vezje

Trapezoidno oblikovana ojačevalna elektronska vezja so zaradi nizke izhodne impedance združena preko vzporednih diodnih ALI (*OR*) členov (princip logične disjunkcije). Gre za sistem signalnih diod, ki na neinvertirajočem (+) vhodu operacijskega ojačevalnika vedno zagotavljajo napetost, ki je enaka najvišji izhodni napetosti optičnih ojačevalnikov. Vsak od štirih diodnih ALI členov združuje po štiri fotodiode s pripadajočimi ojačevalnimi elektronskimi vezji. Takšna zasnova omogoča spremljanje odziva EON na štirih ločenih kanalih, kjer vsak kanal pokriva kot 90° . S primerjavo jakosti odzivov med kanali je mogoče prostorsko oceniti lokacijo delca med posameznim prehodom (Priloga: Slika 46-Slika 51). Stabilnost delovanja ojačevalnikov je povečana z izborom ojačanja, ki je večje od ena. Nastavljivi upor omogoča regulacijo detekcijskega okna s spreminjanjem potenciala na invertirajočem vhodu operacijskega ojačevalnika. Napajanje optičnih ojačevalnikov je izvedeno preko linearnega napajalnika, ki zagotavlja konstantno izhodno napetost, neodvisno od nihanja napetosti na vhodu (Priloga: Slika 56).

Močnostni del elektronskega vezja je namenjen poganjanju LED. V ta namen je uporabljen tokovni generator s pulzno širinsko modulacijo, ki omogoča dodatno regulacijo toka preko namenskega vhoda. Velikost izhodnega toka je nastavljiva z merilnim uporom, frekvenco nihanja pa določa induktivnost dušilke. V trenutni konfiguraciji je mogoče skozi zaporedno vezane LED dovajati največ približno 600 mA.

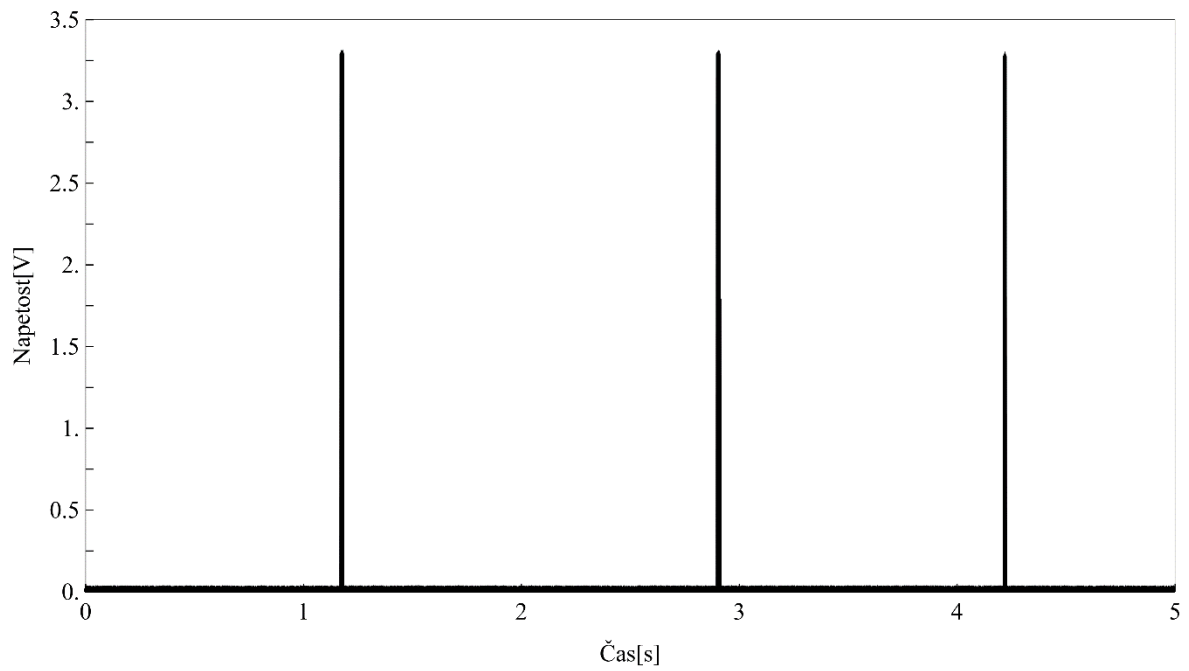
3.1.1.5 Zajem in obdelava podatkov

Med zajemanjem podatkov smo upoštevali 3^3 eksperimentalni načrt. Pri vsaki nastavitvi procesnih spremenljivk smo proces zajemanja signala izvajali točno 1,5 h. Procesne spremenljivke Wursterjeve komore so predstavljene v spodnji preglednici (Preglednica VII).

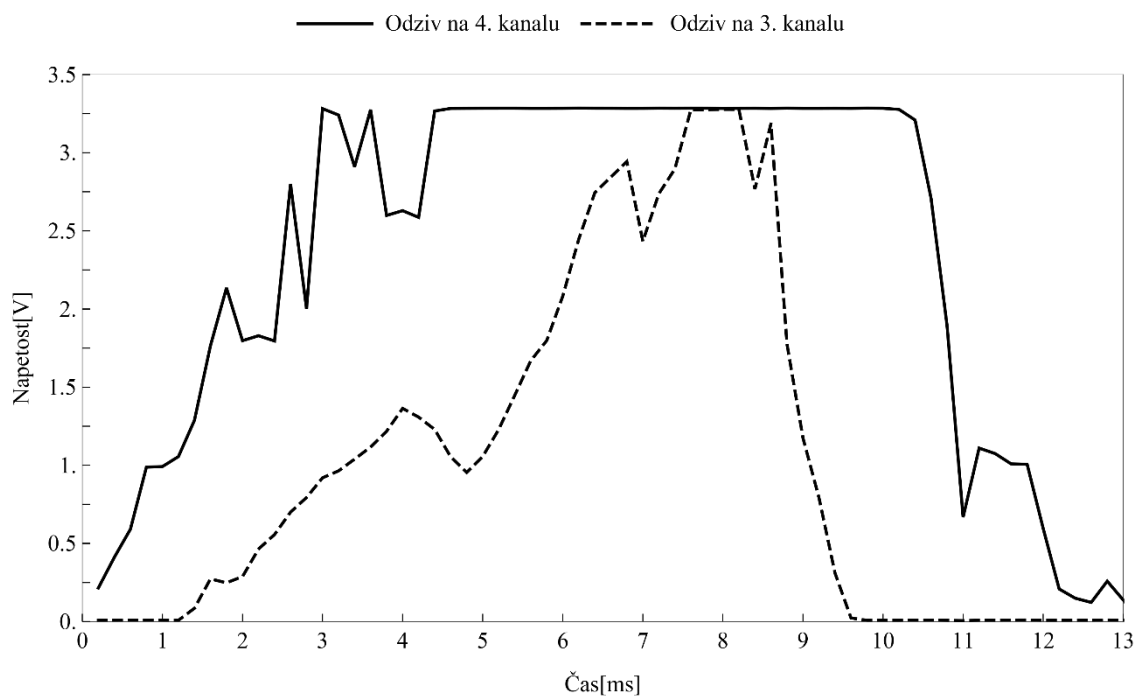
Preglednica VII: Procesne spremenljivke med zajemanjem obhodnih časov pelet

Proces	Vhodni zrak			Produkt	Razprševanje		Opombe
	Volumski pretok [$\frac{m^3}{h}$]	T [°C]	Relativna vlažnost [%]	T [°C]	Tlak [bar]	Obrati črpalke [rpm]	
Temperiranje	105, 130, 156	39	9,5	30	2	0	Temperiramo do $T_{\text{produkt}} = 30 \text{ °C}$
Zajemanje signala	105	39	26,6	30-31	2	6	Med snemanjem vzdržujemo $T_{\text{produkt}} = 30 \text{ °C}$
	130	39	25,3	29-30	2	8	
	156	39	26,2	29-30	2	10	

Izhodni analogni signal smo preko oklopljenega kabla prenesli do enote za zajem podatkov (NI USB-6221, National Instruments, ZDA). Celoten proces zajemanja signala smo vzorčili s frekvenco 5 kHz. Preko USB protokola smo vzorčene podatke v realnem času prenašali do osebnega računalnika. Za nastavitve enote za zajem podatkov, grafični prikaz in shranjevanje podatkov smo uporabili namensko programsko opremo Lab VIEW Signal Express 2011 (National Instruments, ZDA). Shranjene podatke smo v obliki tekstovne datoteke obdelali s posebej razvitim programom EON analyzer (Rok Šibanc, Katedra za farmacevtsko tehnologijo, Fakulteta za farmacijo). S tem smo izločili dele signala, ki pripadajo le prehodom pelete in jih uvozili v program Wolfram Mathematica (Wolfram Research, ZDA), kjer smo izvedli končno analizo. Porazdelitve obhodnih časov pelet smo ovrednotili s številom prehodov pelet, modusom in mediano, interkvartilno razdaljo (razdalja med 25. in 75. percentilom), interkvartilnim razmerjem (razmerje med interkvartilno razdaljo in mediano porazdelitve) ter 95. percentilom porazdelitve. Masni pretok pelet smo izračunali kot razmerje med maso serije pelet in srednjo vrednostjo porazdelitve obhodnih časov pelet. Tipičen odziv EON pri prehodu pelete je prikazan v nadaljevanju (Slika 11, Slika 12).



Slika 11: Neobdelan izhodni signal EON ob večkratnem prehodu pelete v časovnem oknu petih sekund



Slika 12: Izoliran signal ob prehodu pelete; prehod pelete je lahko hkrati viden na dveh kanalih, kar omogoča prostorsko oceno položaja označene pelete ob prehodu

3.1.2 PRIPRAVA FILMSKO OBLOŽENIH PELET

Bela peletna jedra so problematična zaradi odboja širokega spektra vzbujevalne svetlobe. Odbita svetloba lahko, pri večji optični gostoti belih peletnih jeder, povzroči odziv EON. V izogib lažnim odzivom smo pripravili tri velikostne serije z aktivnim ogljem obloženih pelet (aktivno oglje dobro absorbira svetlobo vidnega spektra). Pripravljene velikostne serije filmsko obloženih pelet smo uporabili v vseh poizkusih meritev obhodnih časov.

3.1.2.1 Sejanje pelet

Zaradi potencialne segregacije, velikostnih variacij med posameznimi pošiljkami peletnih jeder in široke porazdelitve velikosti v posameznih serijah proizvajalca pelet, smo pelete pred začetkom oblaganja presejali. V ta namen smo uporabili vibracijski stresalnik (AS200 basic, Retsch, Nemčija) in laboratorijska sita s premerom 200 mm (Endecotts Ltd, Velika Britanija). Približno 500 ml pelet smo stresali 10 minut pri amplitudi optične skale 2. Pripravili smo tri velikostne frakcije pelet po 1200 g (Preglednica VIII):

Preglednica VIII: Pripravljene velikostne frakcije pelet

Velikostna frakcija [μm]	Serijska	Sita [μm]
800-900	Cellets [®] 700	Dno, 800, 900
1000-1120	Cellets [®] 1000	Dno, 1000, 1120
1250-1400	Cellets [®] 1000	Dno, 1250, 1400

3.1.2.2. Priprava suspenzije za oblaganje

Receptura 1: Koloidna raztopina polimerov

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

Receptura 2: Suspenzija za oblaganje

Aktivno oglje	17 g
Koloidna raztopina polimera	ad 1000 g

Za pripravo koloidne raztopine polimerov smo v stehtani čaši segreli 900 g prečiščene vode na 70 °C. Ob mešanju s propelerskim mešalom smo dodali makrogol 6000 in nato postopoma Pharmacoat® 606. Tako pripravljeno koloidno raztopino smo mešali do ohladitve na sobno temperaturo in med mešanjem dodali prečiščeno vodo do 1000 g.

Za pripravo suspenzije za oblaganje smo 500 g koloidne raztopine polimerov prenesli v čašo in med mešanjem v koloidni raztopini polimerov suspendirali aktivno oglje. Nato smo čašo dopolnili do 1000 g in mešali do kvalitativno homogene suspenzije.

Suspenzijo za oblaganje smo zaradi vmešanja atmosferskega zraka pripravili en dan pred začetkom oblaganja in jo pustili stati, da se je zrak spontano izločil iz suspenzije. V tem času je bila suspenzija aktivnega oglja stabilna. Da bi preprečili izparevanje vode, smo čašo prekrili z aluminijasto folijo.

3.1.2.3 Oblaganje pelet

Pelete smo obložili v vrtinčnoslojnim oblagalniku (GPCG 1, Glatt, Nemčija) z Wursterjevim nastavkom in DP z oznako C ter vrečastimi poliestrskimi filtri za odpraševanje. Stisnjen zrak za pnevmatiko oblagalnika in šobo smo dovajali s pomočjo kompresorja (SX 3-90 Kaeser Compressors, Inc, Nemčija). Za predpripravo zraka smo uporabili kondenzacijski razvlaževalec zraka (IZR, Slovenija). Razvlaževalec je na vhodu v oblagalnik zagotavljal temperaturo 18 °C in 30 % relativno vlažnost zraka. Disperzijo za oblaganje smo dovajali s pomočjo peristaltične črpalke (1B 1003-R/65 Petro Gas Ausrustungen GmbH, Nemčija). S pomočjo krilnega anemometra (ALMEMO®, Ahlborn Mess-und Regelungstechnik GmbH, Nemčija) smo spremljali hitrost vhodnega zraka. Za razprševanje disperzije smo uporabljali dvokanalno šobo z 0,8 mm nastavkom.

Obložili smo tri velikostne frakcije pelet z maso peletnih jeder 1200 g. Peletna jedra smo najprej obložili s suspenzijo aktivnega oglja in nato nanесли še tanek sloj koloidne raztopine polimerov za doseganje mehansko odpornejše obloge. Med oblaganjem smo gravimetrično spremljali porabo disperzije. Vsak oblagalni proces je trajal približno 120 minut. Shemo procesnih spremenljivk prikazuje Preglednica IX, količine nanesene suspenzije za oblaganje, koloidne raztopine polimerov ter celokupni izkoristek oblaganja za vsako velikostno frakcijo pelet pa Preglednica X.

Preglednica IX: Procesne spremenljivke pri filmskem oblaganju pelet

Proces	Vhodni zrak			Produkt	Razprševanje		Opombe
	Volumski pretok [$\frac{m^3}{h}$]	T [°C]	Relativna vlažnost [%]	T [°C]	Tlak na šobi [bar]	Obrati črpalke [rpm]	
Temperiranje	130	53	4,8	40	0	0	Temperiramo do $T_{\text{produkt}} = 40 \text{ °C}$
Oblaganje s suspenzijo za oblaganje	130	53	4,8	40-41	2	9	Obrate črpalke postopoma povečamo do končne vrednosti; $9 \text{ rpm} \approx 9,2 \frac{g}{min}$
Oblaganje s koloidno raztopino polimerov	130	53	4,8	40-41	2	9	S sušenjem pričnemo, ko porabimo vso koloidno raztopino polimera
Sušenje	130	70	2,3	40-55	0	0	Sušimo do $T_{\text{produkt}} = 55 \text{ °C}$

Preglednica X: Količine nanese suspenzije za oblaganje, koloidne raztopine polimerov ter celokupni izkoristki procesov oblaganja peletnih jeder

Velikostna frakcija [μm]	Suspenzija za oblaganje [g]	Koloidna raztopina polimera [g]	Masa suhih snovi [g]	Masa obloženih pelet [g]	Celokupni izkoristek [%]
800-900	1500	300	185,2	1337	74,0
1000-1120	1200	200	144,6	1310	76,1
1250-1400	1000	200	123,5	1288	71,3

3.1.2.4 Vrednotenje obloženih pelet

Obloženim peletam smo določili velikost in ocenili povprečno maso pelete. V ta namen smo uporabili optični čitalnik (Epson Perfection V700, Epson, Japonska) in shranjene slike pri barvni globini 24-bit in 2400 slikovnih pik na inč (~10 μm na slikovno piko) analizirali z namenskim računalniškim programom (FT G7, Rok Šibanc, Katedra za farmacevtsko tehnologijo, Fakulteta za farmacijo).

Določevanje velikosti pelet je potekalo tako, da smo na steklo čitalnika nanесли vzorec približno 1000 pelet. Posneli smo slike pelet in jih uvozili v program FT G7. S programom smo izvedli optično analizo, pri čemer smo peletam določili premer. Premer pelete (*Enačba*

6) je ekvivalentni izračunani premer kroga, ki ima enako površino kot peleta. Površina pelete je določena iz dvodimenzionalne slike po optični analizi na osnovi velikosti slikovne pike in števila slikovnik pik znotraj s programom določenih mej pelete.

$$CED = 2 \sqrt{\frac{A}{\pi}} \quad (6)$$

Enačba 6: CED - ekvivalentni izračunani premer kroga; A - površina pelete

Določevanje povprečne mase pelet je potekalo tako, da smo za vsako velikostno frakcijo stehali 100 obloženih pelet in reprezentativno maso pelete izračunali kot povprečje meritev. Na podlagi meritev povprečne velikosti in mase pelet, smo za vsako velikostno frakcijo izračunali tudi minimalno fluidizacijsko hitrost s pomočjo spodnje enačbe (Enačba 7) (17):

$$U_{mf} = \frac{8 \times 10^{-4} \times g d_s^2 (\rho_s - \rho_f)}{\mu_f} \quad (7)$$

Enačba 7: U_{mf} - minimalna fluidizacijska hitrost; g - gravitacijski pospešek; d_s^2 - premer delca; ρ_s - gostota delca; ρ_f - gostota fluida; μ_f - dinamična viskoznost fluida

Podatki o povprečni masi, premeru in minimalni fluidizacijski hitrosti pelet so zbrani v spodnji preglednici (Preglednica XI).

Preglednica XI: Povprečna masa, premer in minimalna fluidizacijska hitrost vsake velikostne frakcije pelet

Velikostna frakcija [μm]	Povprečna masa pelete [mg]	Povprečen diameter pelete [μm]	U_{mf} [$\frac{m}{s}$]
800-900	0,5424	924	0,4852
1000-1120	1,1436	1201	0,7877
1250-1400	1,9626	1417	1,1458

3.1.3 PRIPRAVA IN VREDNOTENJE FOTOLUMINISCENČNO OZNAČENE PELETE

Receptura 3: Koloidna raztopina polimera

PVP K25	3 g
96 % Etanol	ad 10 g

Receptura 4: Suspenzija za oblaganje

CaS:Eu	0,33 g
Koloidna raztopina polimera	ad 10 g

Iz vsake velikostne frakcije smo naključno izbrali nekaj pelet. Koloidno raztopino polimera smo pripravili tako, da smo v 9 g 96 % etanola ob mešanju z magnetnim mešalom v čaši postopoma raztopili polimer (Povidone K25, Sigma-Aldrich, ZDA). Ko smo raztopili ves polimer, smo dodali 96 % etanol do 10 g. V 9 g raztopine polimera smo ob mešanju suspendirali 0,33 g barvila CuS:Eu in dopolnili s koloidno raztopino do 10 g. Tako pripravljeno suspenzijo smo z metodo potapljanja (*dipping*) nanesli na pelete. Zaradi težavnega in nenadzorovanega nanašanja obloge na posamezno peleto, smo za vsako velikostno frakcijo pripravili večje število označenih pelet. Potreben predpogoj vsake metode sledenja delcem je reprezentativnost označenega delca za celotno populacijo, zato smo vsaki označeni peleti določili velikost, obliko in maso s pomočjo opisanih metod v poglavju 3.1.2.4. Na podlagi zbranih podatkov smo izračunali še minimalno fluidizacijsko hitrost vsake označene pelete. (Preglednica XII).

Na podlagi meritev smo za poizkuse velikostne frakcije 800-900 μm izbrali označeno peleto 7 (T7), za poizkuse velikostne frakcije 1000-1120 μm označeno peleto 2 (T2) ter za poizkuse velikostne frakcije 1250-1400 μm označeno peleto 1 (T1).

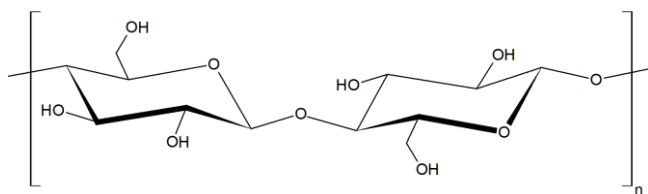
Preglednica XII: Premer in masa ter izračunana minimalna fluidizacijska hitrost za vsako označeno peletu posamezne velikostne frakcije (s krepkim tiskom so označene lastnosti uporabljenih označenih pelet)

Velikostna frakcija [μm]	Označena peleta	1	2	3	4	5	6	7
800-900	Premer [μm]	1066	1090	1361	1029	1125	1034	999
	Masa [mg]	0,73	0,76	1,61	0,58	0,81	0,68	0,61
	U_{mf} [$\frac{m}{s}$]	0,566	0,577	0,978	0,466	0,596	0,544	0,505
1000-1120	Premer [μm]	1365	1263	1500	1538	1322	1129	1309
	Masa [mg]	1,48	1,1	2,09	1,97	1,44	0,96	1,35
	U_{mf} [$\frac{m}{s}$]	0,897	0,721	1,153	1,059	0,901	0,703	0,853
1250-1400	Premer [μm]	1421	1424	1439	1491	1701	1539	1511
	Masa [mg]	1,7	2,09	1,75	2,02	3,4	2,24	2,33
	U_{mf} [$\frac{m}{s}$]	0,989	1,214	1,006	1,121	1,527	1,204	1,276

3.2 MATERIALI

3.2.1 CELLETS[®]

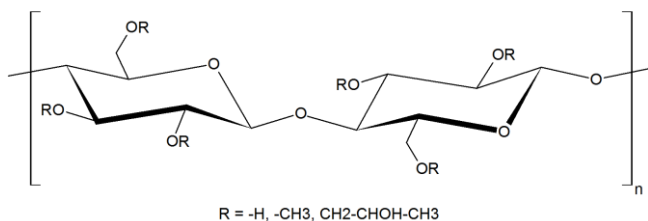
Cellets[®] (Harke Pharma GmbH, Nemčija) so nevtralna peletna jedra, izdelana iz mikrokristalne celuloze in namenjena oblaganju. Mikrokristalna celuloza je očiščena in delno depolimerizirana celuloza (Slika 13). Pri obdelavi z mineralnimi kislinami amorfni odseki celuloze hidrolizirajo pred kristalnimi, zato po depolimerizaciji ostane večji del krajših kristalno urejenih fragmentov (56). V farmaciji se mikrokristalna celuloza uporablja kot polnilo ali vezivo predvsem pri direktnem tabletiranju in peletiranju. V tabletah se lahko uporablja tudi kot razgrajevalo. (57)



Slika 13: Struktura mikrokristalne celuloze

3.2.2 PHARMACOAT[®] 606

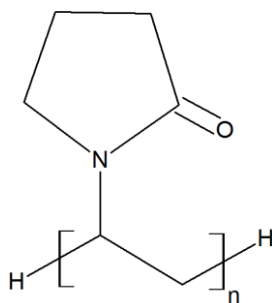
Pharmacoat[®] 606 (Shin-Etsu, Japonska) je lastniško ime za hidroksipropilmetilcelulozo (HPMC) (Slika 14). Gre za polsintetično, delno O-metilirano in v manjši meri O-(2-hidroksipropilirano) celulozo. V topli vodi, etanolu in acetonu je skoraj netopna, v hladni vodi pa tvori koloidno raztopino. Na tržišču je komercialno dostopnih več vrst HPMC, ki se med seboj razlikujejo po stopnji substitucije, kar vpliva na končno viskoznost koloidne raztopine. V farmaciji se HPMC uporablja predvsem kot vezivo pri izdelovanju peroralnih farmacevtskih oblik ter pri filmskem oblaganju. (57)



Slika 14: Struktura HPMC

3.2.3 POVIDON K25

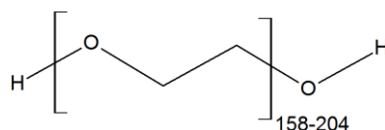
Povidon je krajše ime za polivinilpirolidon. Polivinilpirolidon je sintetični polimer, sestavljen iz monomernih 1-vinil-2-pirolidinonskih enot (Slika 15). K-vrednost polivinilpirolidona je izračunana na podlagi viskoznosti polimera v vodni raztopini in je odvisna od njegove molekulske mase. Povidon K25 ima molekulsko maso okrog 30000. Fizikalno gledano je polivinilpirolidon zelo higroskopen, dobro topen v vodi, alkoholih in kloroformu, slabo pa v etrih in mineralnih oljih. V farmaciji ga uporabljamo kot vezivo pri mokri granulaciji, sredstvo za povečevanje viskoznosti ali razgrajevalo. (57) Ker raztopina polivinilpirolidona po sušenju tvori transparenten film, smo ga uporabili kot samostojni material za tvorbo filmske obloge.



Slika 15: Struktura polivinilpirolidona

3.2.4 MAKROGOL 6000

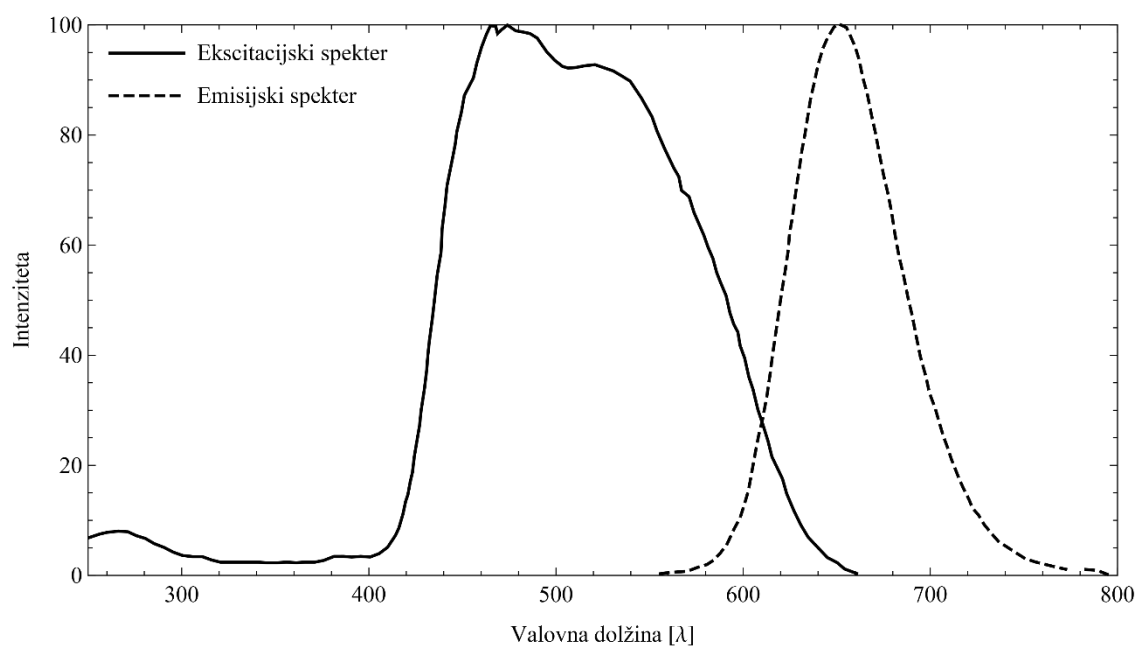
Makrogoli so polietilenglikoli, tj. polimeri etilenoksida (Slika 16). Komercialno je dostopnih več vrst makrogolov, ki se med seboj razlikujejo po molekulski masi. Makrogol 6000 (Sigma-Aldrich, Nemčija) ima molekulsko maso med 7300 in 9300. Zaradi velike molekulske mase se nahaja v trdnem agregatnem stanju. Makrogoli so zaradi svojih hidrofilnih lastnosti dobro topni v vodi in diklorometanu, skoraj netopni pa v alkoholih, maščobah in mineralnih oljih. V farmaciji se makrogoli uporabljajo kot drsila in antiadhezivi pri tabletiranju, podlaga za mazila in svečke, topila ali pa kot plastifikatorji. (57)



Slika 16: Struktura makrogola 6000

3.2.5 FOTOLUMINISCENČNO BARVILO

Pri izbiri fotoluminiscenčnega barvila sta pomembna vrh ekscitacije in vrh emisije. Komercialno je na voljo velik nabor fotoluminiscenčnih barvil. Izbrali smo kristale CaS:Eu (Phosphor Technology Ltd, Velika Britanija), saj za naš namen izkazujejo najugodnejši ekscitacijski in emisijski spekter. Kristali CaS:Eu spadajo med zemljoalkalijske sulfidne fosforje. V kristalno rešetko kalcijevega sulfida je mogoče v sledih vgraditi dopant (fosfor, aktivacijski center emisije), tako da ioni dopanta na nekaterih mestih izpodrinejo ione zemljoalkalijske kovine. Valovna dolžina oddane svetlobe je odvisna predvsem od lastnosti vgrajenega atoma (elektronske konfiguracije atoma) in tudi od kristalnega gostitelja. (58) Ekscitacijski spekter kristalov CaS:Eu kaže vrh pri 450 nm, emisijski spekter pa pri 660 nm (Slika 17).

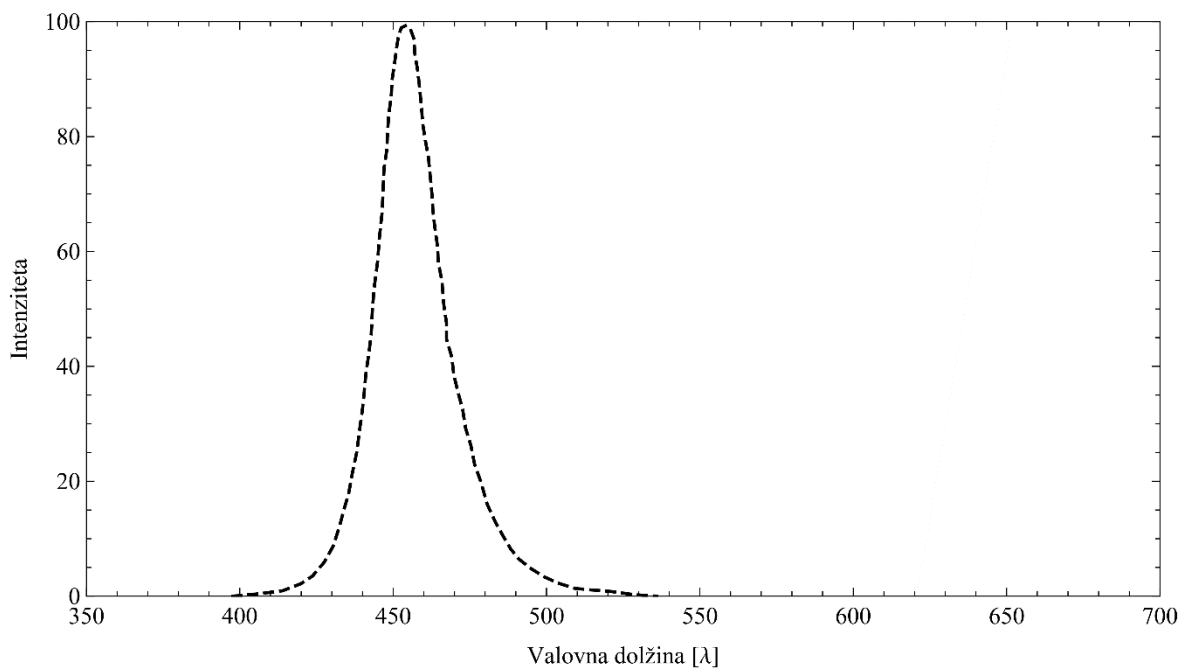


Slika 17: Ekscitacijski in emisijski spekter CaS:Eu

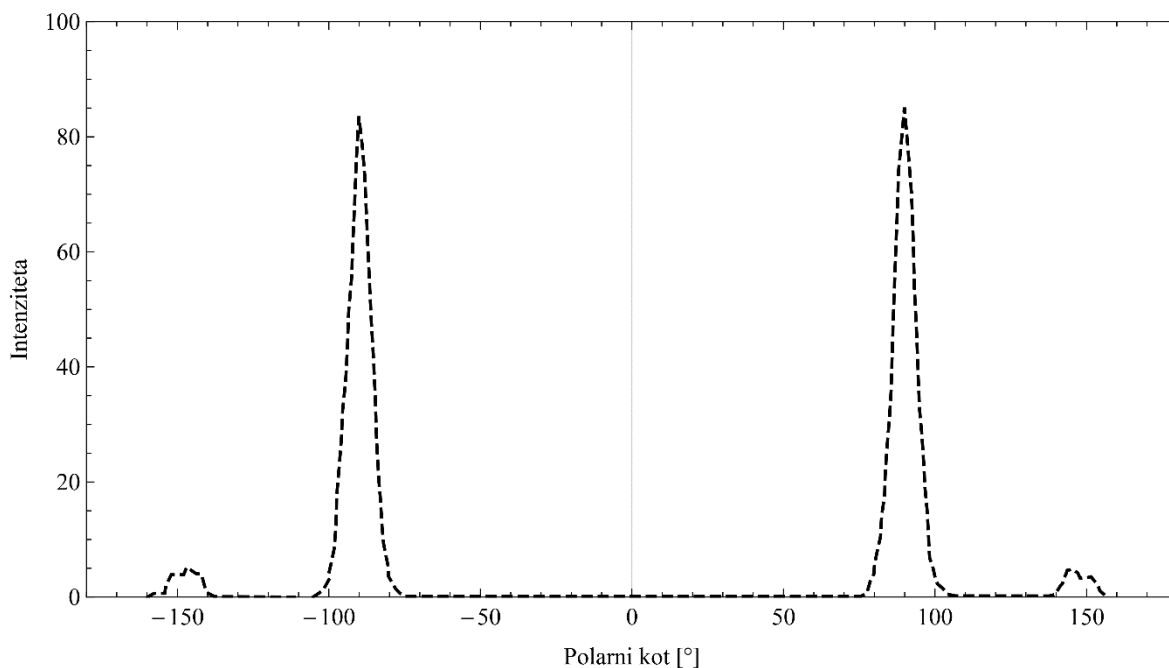
3.2.6 VIR VZBUJEVALNE SVETLOBE

Na podlagi ekscitacijskega spektra barvila smo določili valovno dolžino in vir vzbujevalne svetlobe. Optimalen rezultat smo dosegli tako, da smo vrhu ekscitacije barvila priredili valovno dolžino svetlobnega vira. Izbrali smo LED XP-E (Cree Inc., ZDA) v barvi *Royal Blue*, z emisijskim vrhom pri 450 nm (Slika 18), kar ustreza vrhu ekscitacije izbranega

barvila. Na LED smo namestili sekundarne optike 10267 (Carclo Optics, Velika Britanija), ki delujejo kot eliptični stranski oddajniki, s kotom vertikalne oddane svetlobe, pri katerem intenziteta svetlobe pade na polovično vrednost maksimalne intenzitete (FWHM – *Full width at half maximum*) 8° in kotom horizontalne oddane svetlobe 360° (Slika 19).



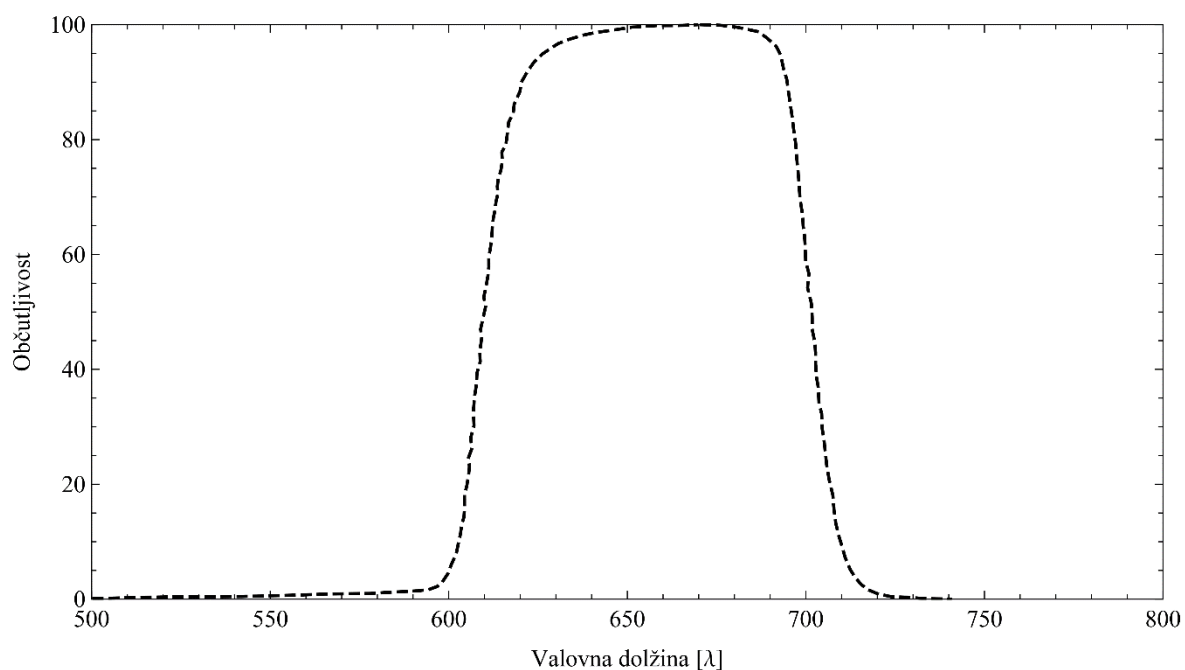
Slika 18: Emisijski spekter XP-E Royal Blue LED



Slika 19: Intenziteta svetilnosti v odvisnosti od polarnega kota za sekundarne optike 10267

3.2.7 FOTODIODE

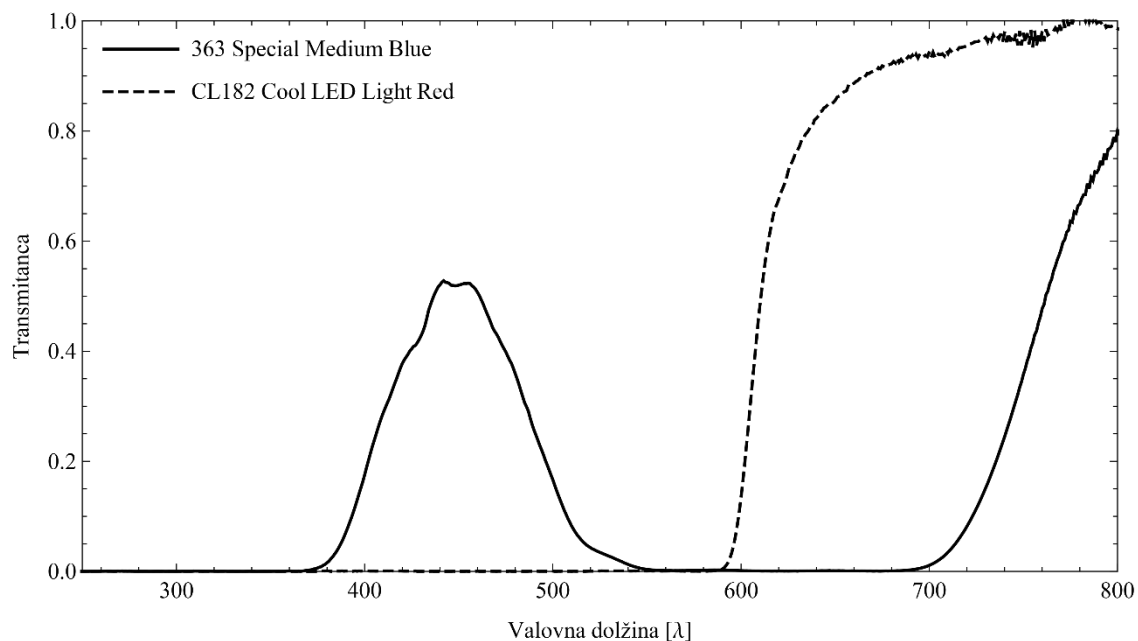
Fotodiode smo izbrali na podlagi emisijskega spektra barvila. Odločili smo se za barvno specifične fotodiode EPD-660-1-0.9 (Epigap Optronic GmbH, Nemčija) z aktivno površino $0,62 \text{ mm}^2$ in vrhom občutljivosti pri 660 nm (Slika 20).



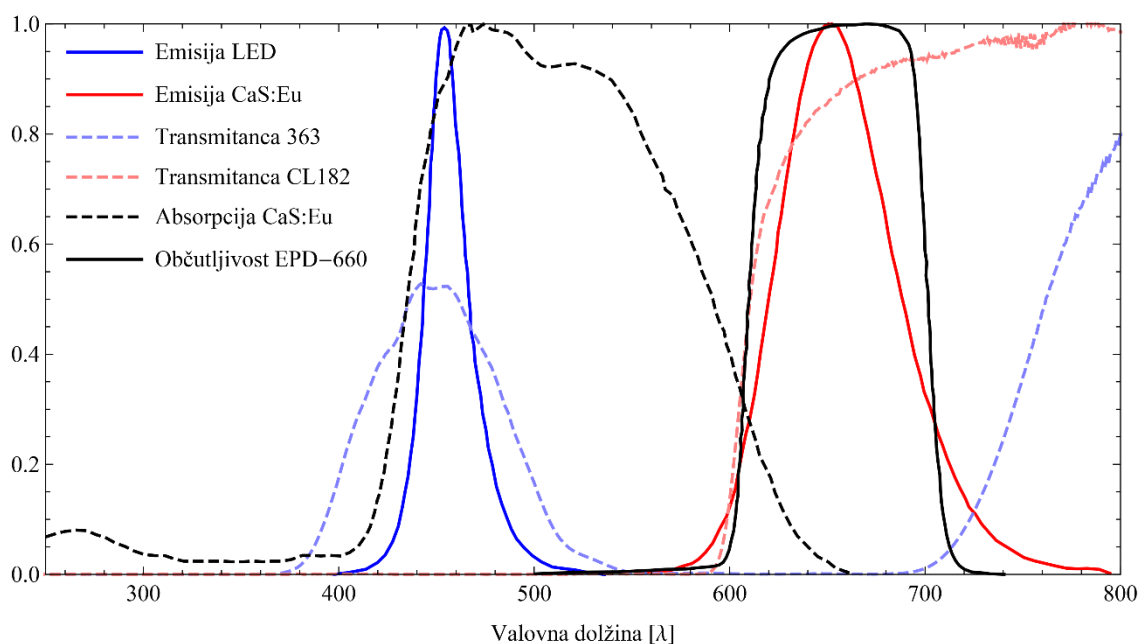
Slika 20: Občutljivost fotodiode EPD-660 v odvisnosti od valovne dolžine svetlobe; vrh občutljivosti je pri 660 nm

3.2.8 OPTIČNI FILTRI

Zaradi razmeroma velikega Stokesovega premika izbranega barvila smo imeli večjo fleksibilnost pri izbiri optičnih filtrov. Lahko smo izbrali cenejše optične filtre na poliestrski osnovi. Kombinacijo para filtrov smo izbrali tako, da optični filter na svetlobnem viru prepusti kar največ vzbujevalne svetlobe in hkrati absorbira čim več svetlobe večjih valovnih dolžin (363 Special Medium Blue, Lee Filters, ZDA). Optični filter na detekcijskem delu pa tako, da prepusti kar največ emitirane svetlobe kristalov CuS:Eu in hkrati absorbira čim več svetlobe valovne dolžine svetlobnega vira (CL182 Cool LED Light Red, Lee Filters, ZDA) (Slika 21, Slika 22).



Slika 21: Transmitanca filtra na svetlobnem viru (363 Special Medium Blue) in filtra na detekcijskem delu (CL182 Cool LED Light Red)



Slika 22: Zbrani emisijski spekter XP-E LED in barvila CaS:Eu skupaj s spektroma transmittance uporabljenih poliestrskih filtrov (363 Special Medium Blue in CL182 Cool LED Light Red); dodana sta tudi ekscitacijski spekter barvila CaS:Eu ter spekter občutljivosti fotodiode EPD-660

Potreba po dodatnih optičnih filterih se je pojavila zaradi razmeroma širokega spektra emitirane svetlobe LED, ki sega tudi v občutljivostno območje izbrane fotodiode (600-700 nm). Glede na emisijski vrh LED (450 nm) je emitirane svetlobe večjih valovnih dolžin relativno malo (Slika 22) a vendar dovolj za povzročitev motečega dviga bazne linije.

4 REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1 OBČUTLJIVOST

Občutljivost EON je funkcija oddaljenosti označene pelete od fotodiode, prehodnega časa označene pelete skozi vidno območje fotodiode ter svetilnosti nanesenega barvila CaS:Eu.

Občutljivost EON smo eksperimentalno določili s pomočjo umerjanja z LED (1-424IDT high efficiency red, Kingbright Electronic Co., Ltd., Tajvan), s FWHM 100 °, vrhom valovne dolžine pri 627 nm ter 2,5 mcd svetilnosti pri toku 5 mA.

LED smo postavili na razdaljo 54,5 mm od fotodiode na EON, kar ustreza dolžini med fotodiodo ter steno Wursterjeve komore. Postopoma smo povečevali tok skozi LED, dokler nismo dosegli maksimalnega odziva fotodiode (3,3 V). S poznavanjem prostorske razporeditve svetlobe LED smo lahko pri tem toku (5 mA) in pri tej razdalji izračunali svetilnost (0,023 mcd) ter osvetlitev (0,006 lux) na površini fotodiode (0,62 mm²). Na enako razdaljo smo postavili s CaS:Eu obarvano peleta velikostnega razreda 1000-1120 μm ter postopoma povečevali tok skozi vzbujevalni del EON, dokler nismo dosegli maksimalnega odziva fotodiode (3,3 V). Eksperimentalno določen tok skozi vzbujevalni del EON (150 mA) je tako minimalen potreben tok za maksimalen odziv pelete velikostnega razreda 1000-1120 μm. Eksperimentalno določena svetilnost obarvane pelete in posledična osvetlitev na površini fotodiode pri tem toku pa ustreza vrednostim 0,023 mcd ter 0,006 lux.

Za določitev minimalnega prehodnega časa delca skozi vidno območje fotodiode smo postopoma zmanjševali čas osvetlitve umeritvene LED pri razdalji 54,5 mm od fotodiode ter tokom skozi LED 5 mA. Minimalni čas osvetlitve, kjer dinamika vezja še dopušča maksimalni odziv, je 0,25 ms.

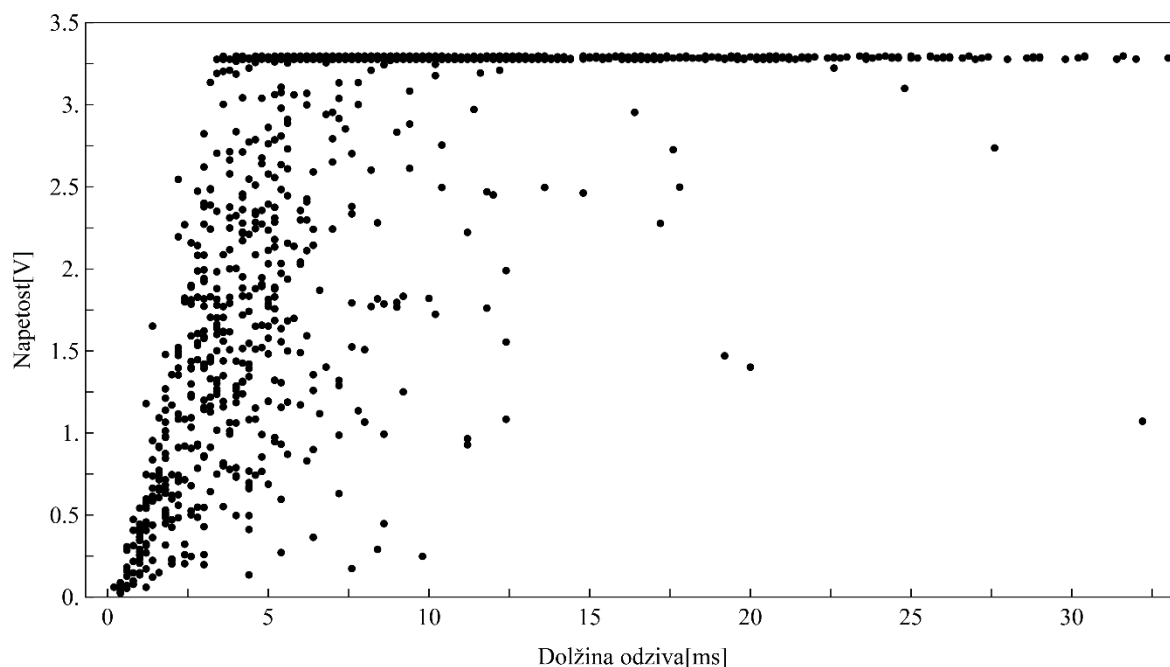
Iz predhodno navedenega lahko sklepamo, da je možno opazovati prehode delcev, ki so daljši od 0,25 ms, pri razdalji 54,5 mm ter minimalnem toku skozi vzbujevalni del EON 150 mA, da še dobimo maksimalen odziv fotodiode (3,3 V).

Povprečne vrednosti prehodnih časov obarvanega delca skozi vidno območje EON za posamezne velikostne frakcije so zbrane v preglednici (Preglednica XIII). Iz zbranih vrednosti lahko sklepamo o dobri občutljivosti in odzivnosti EON, saj najmanjša povprečna dolžina odziva vseh eksperimentov znaša 3,8 ms.

Preglednica XIII: Minimum in maksimum povprečij ter povprečje vseh meritev prehodnih časov označene pelete v vidnem območju fotodiode, za posamezno velikostno frakcijo pelet

Velikostna frakcija [μm]	Dolžina odziva [ms]		
	Minimum povprečij	Maksimum povprečij	Povprečje vseh meritev
800-900	3,8	5,6	4,9
1000-1120	7,0	12,2	8,6
1250-1400	8,8	20,2	13,4

Iz podatkov o posameznem odzivu smo lahko prikazali velikost odziva v odvisnosti od dolžine odziva (Slika 23). Iz spodnje slike je razvidno, da krajši prehodni časi označene pelete ali senčenje označene pelete, povzročajo manjše spremembe napetosti na fotodiodi. Daljši prehodni časi označene pelete ali manj izrazito senčenje pomenijo večjo spremembo napetosti in s tem večjo točnost zaznave prehoda označene pelete.



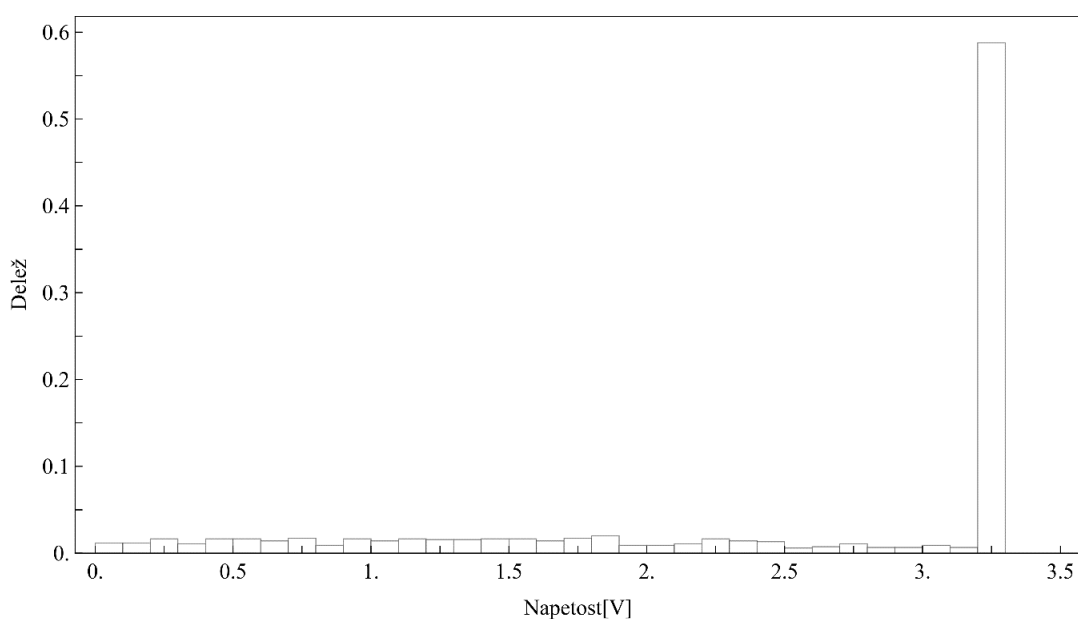
Slika 23: Primer velikosti odziva v odvisnosti od dolžine odziva za meritev M420 (velikostni razred pelet 1000-1120 μm , volumski pretok zraka 130 m^3/h ter razmik med RV in DP 20 mm)

Za vsako velikostno frakcijo pelet smo izračunali tudi vrednosti deleža maksimalnih odzivov pri prehodu označene pelete (Preglednica XIV). Najmanjši delež maksimalnih odzivov ima pričakovano najmanjša velikostna frakcija pelet. Ta frakcija pelet ima najmanjšo povprečno dolžino odziva, ki je posledica najmanjše površine in s tem najmanjše svetilnosti označene pelete ter največjega števila pelet v seriji, kar vodi v najbolj izraženo senčenje med peletami.

Preglednica XIV: Povprečne vrednosti deleža maksimalnih odzivov pri prehodu označene pelete.

Velikostna frakcija [μm]	Delež maksimalnih odzivov			vseh
	Minimum povprečij	Maksimum povprečij	Povprečje meritev	
800-900	0,317	0,455	0,380	
1000-1120	0,557	0,786	0,650	
1250-1400	0,698	0,952	0,843	

Primer deleža odzivov pri prehodu označene pelete je v nadaljevanju prikazan v obliki histograma (Slika 24). Večji delež pomeni večjo točnost sistema in bolj zanesljivo detekcijo prehodov označene pelete.

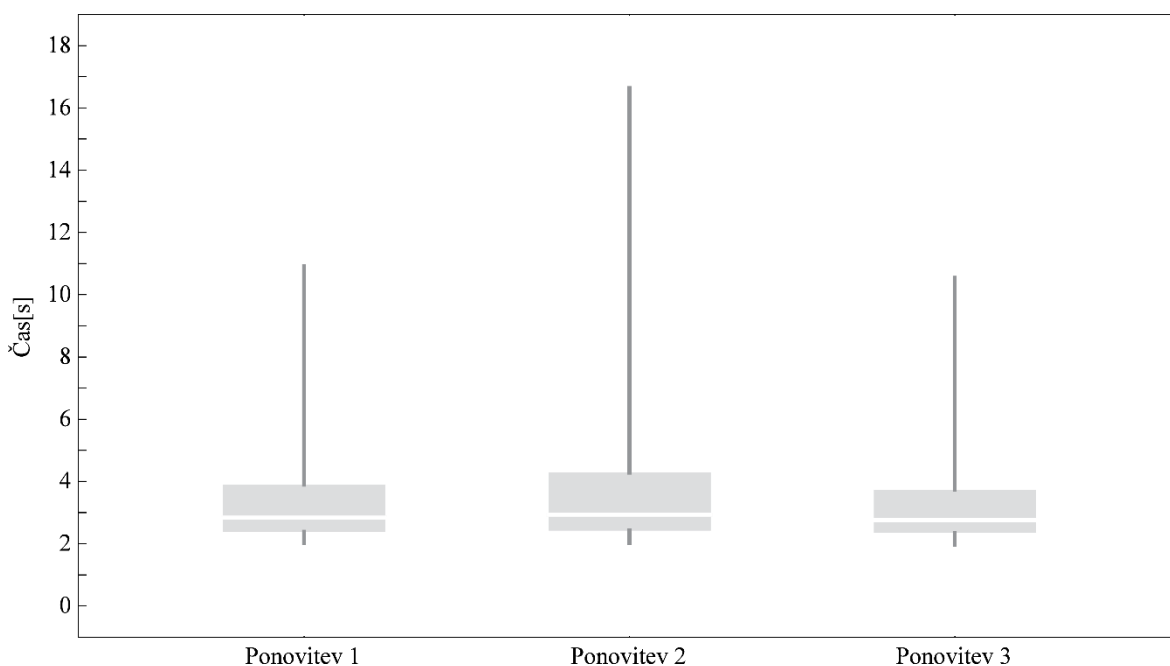


Slika 24: Histogram deležev odzivov za meritev M420 (velikostni razred pelet 1000-1120 μm , volumski pretok zraka $130 \frac{\text{m}^3}{\text{h}}$ ter razmik med RV in DP 20 mm)

Ovrednotili smo šum bazne linije, ki je med meritvami obhodnih časov pelet znašal 9 mV s standardno deviacijo 0,4 mV. Na podlagi šuma bazne linije smo mejo detekcije postavili na 20 mV (razmerje signal/šum 2,22). Dinamičen razpon EON je tako znašal 165 (3300 mV/20 mV). Pri najmanjših vrednotenih peletah je bil delež odzivov med 20-100 mV vedno v intervalu med 3-5 %, pri srednjih in največjih vrednotenih peletah pa vedno pod 1 %. V intervalu 3,2-3,3 V je delež pri najmanjših vrednotenih peletah znašal med 30-45 %, pri srednjih in največjih vrednotenih peletah pa med 60-95 %.

4.2 PONOVLJIVOST

Opravili smo tri ponovitve meritev pri enakih pogojih in z isto označeno peleto (Slika 25, Preglednica XV). Statistično smo primerjali ponovljivost med meritvami ter vsako ponovitev statistično ocenili glede ponovljivosti tudi znotraj časovne vrste posameznih meritev. Ponovitve meritev smo izvedli pri srednjih pogojih, tj. velikostni razred pelet 1000-1120 μm , volumski pretok zraka 130 m^3/h ter razmik med RV in DP 20 mm. Uporabili smo označeno peleto T2.



Slika 25: Kvartilni diagram treh ponovitenih meritev

Preglednica XV: Število prehodov, izračunan masni pretok pelet in opisni parametri porazdelitve obhodnih časov pelet za tri ponovitve meritev

Meritev	Število prehodov	Masni pretok [$\frac{g}{s}$]	Modus [s]	Mediana [s]	Inter-kvartilna razdalja [s]	Inter-kvartilno razmerje	95. percentil porazdelitve [s]
1	1210	335,12	2,34	2,84	1,51	0,53	10,91
2	1090	322,38	2,47	2,93	1,86	0,63	16,64
3	1269	344,51	2,38	2,76	1,39	0,50	10,54

Ker so obhodni časi pelet nesimetrično nenormalno razporejeni, smo za statistično analizo ponovljivosti izbrali ne-parametričen test analize varianc Kruskal-Wallis. Predpogoj testa je homogenost varianc, kar smo potrdili s pomočjo Conover-jevega testa homogenosti varianc.

Statistični rezultati kažejo na dobro ponovljivost meritev (p-vrednosti nad 0,05 znotraj meritev in med meritvami) in so zbrani v preglednici (Preglednica XVI).

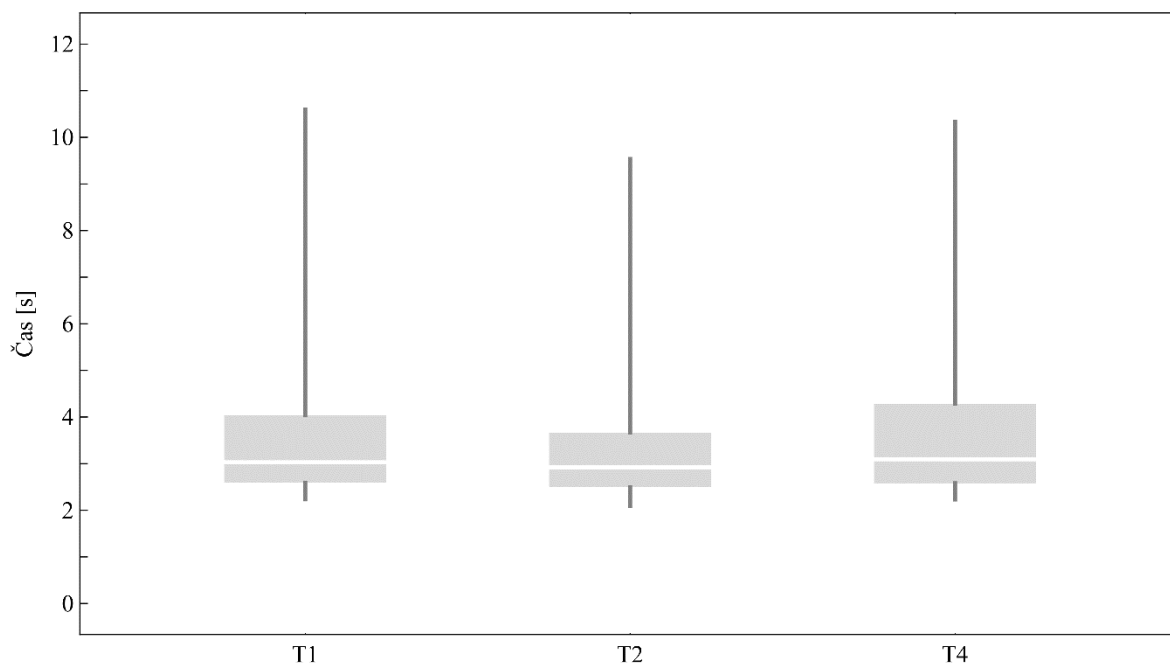
Preglednica XVI: Zbrani statistični rezultati za ponovitvene serije

Ponovljivost	Znotraj meritve			Med meritvami
Meritev	1	2	3	1-2-3
Conover p-vrednost	0,392	0,252	0,838	0,718
Kruskal-Wallis p-vrednost	0,890	0,063	0,863	0,083

4.3 ROBUSTNOST

4.3.1 VPLIV IZBIRE OZNAČENE PELETE

Za oceno robustnosti metode smo opravili tri meritve pri enakih pogojih z različnimi, a med seboj podobnimi označenimi peletami. Meritve smo opravili na velikostnem razredu pelet 1250-1400 μm pri srednjih pogojih, tj. volumski pretok zraka 130 m^3/h ter razmik med RV in DP 20 mm. Iz tega velikostnega razreda smo uporabili označene pelete T1, T2 in T4 (Slika 26, Preglednica XVII).



Slika 26: Kvartilni diagram meritev robustnosti z različnimi označenimi peletami

Preglednica XVII: Število prehodov, izračunan masni pretok pelet in opisni parametri porazdelitve obhodnih časov pelet za meritve robustnosti z različnimi označenimi peletami (T1, T2, T4)

Meritev	Število prehodov	Masni pretok $[\frac{g}{s}]$	Modus [s]	Mediana [s]	Inter - kvartilna razdalja [s]	Inter – kvartilno razmerje	95. percentil porazdelitve [s]
T1	1117	313,97	2,56	3,03	1,45	0,48	10,59
T2	1367	333,42	2,47	2,92	1,16	0,40	9,54
T4	1184	308,12	2,55	3,09	1,70	0,55	10,34

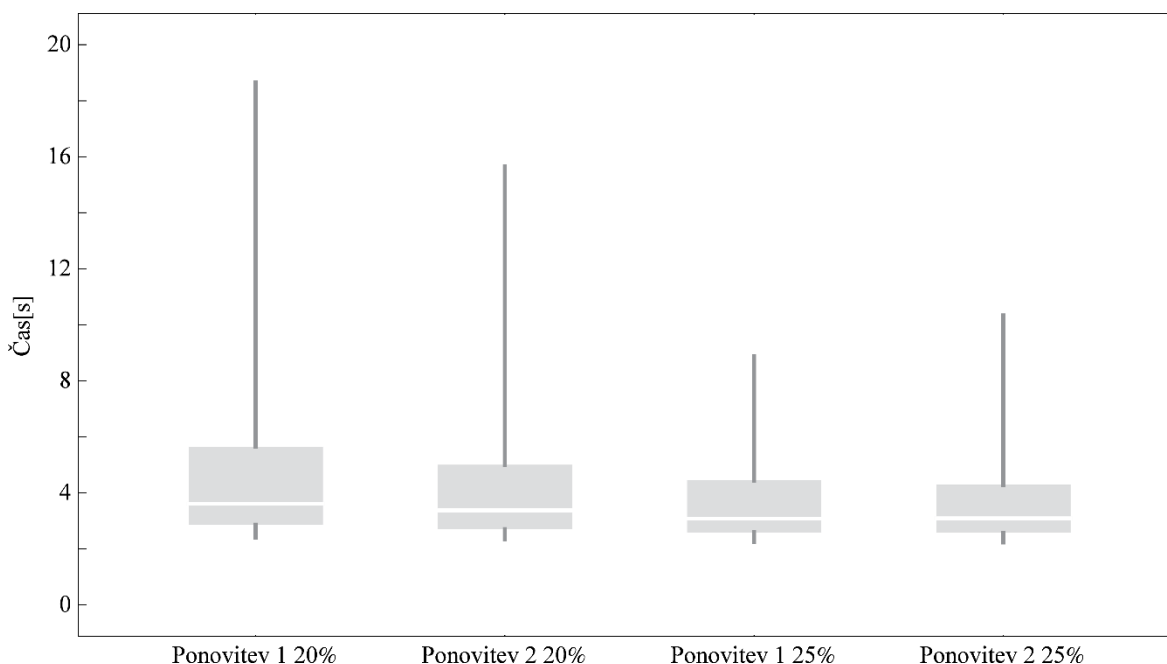
Za statistično analizo meritev robustnosti smo izbrali ne-parametričen test analize varianc Kruskal-Wallis. Predpogoj tega testa je homogenost varianc, kar smo potrdili s pomočjo Conover-jevega testa homogenosti varianc. Statistični rezultati kažejo na dobro robustnost metode ob zamenjavi označene pelete (p-vrednosti nad 0,05 znotraj meritev in med meritvami) in so zbrani v preglednici (Preglednica XVIII).

Preglednica XVIII: Zbrani statistični rezultati za poizkuse robustnosti

Ponovljivost	Znotraj meritev			Med meritvami
	T1	T2	T4	T1-T2-T4
Meritev				
Conover p-vrednost	0,821	0,581	0,455	0,462
Kruskal-Wallis p-vrednost	0,978	0,776	0,283	0,060

4.3.2 VPLIV RELATIVNE VLAGE IZHODNEGA ZRAKA

Proučevali smo vpliv relativne vlage izhodnega zraka na porazdelitev obhodnih časov pelet. Relativno vlago smo uravnavali s hitrostjo razprševanja prečiščene vode. Izkazalo se je, da večja relativna vlaga pripomore k boljši ponovljivosti meritev. Učinek je povezan z vsemi neprevodnimi površinami znotraj procesne opreme, ki ne odvajajo statičnega naboja. Izvedli smo dve ponovitvi pri 20 % in dve ponovitvi pri 25 % izračunani povprečni relativni vlagi izhodnega zraka. Vse štiri meritve smo opravili na velikostnem razredu pelet 1250-1400 μm pri srednjih pogojih, tj. volumski pretok zraka 130 m^3/h ter razmik med RV in DP 20 mm (Slika 27, Preglednica XIX).



Slika 27: Kvartilni diagrami dveh ponovitev pri 20 % in dveh ponovitev pri 25 % relativni vlagi

Preglednica XIX: Število prehodov, izračunan masni pretok pelet in opisni parametri porazdelitve obhodnih časov pelet za štiri meritve vpliva relativne vlage izhodnega zraka

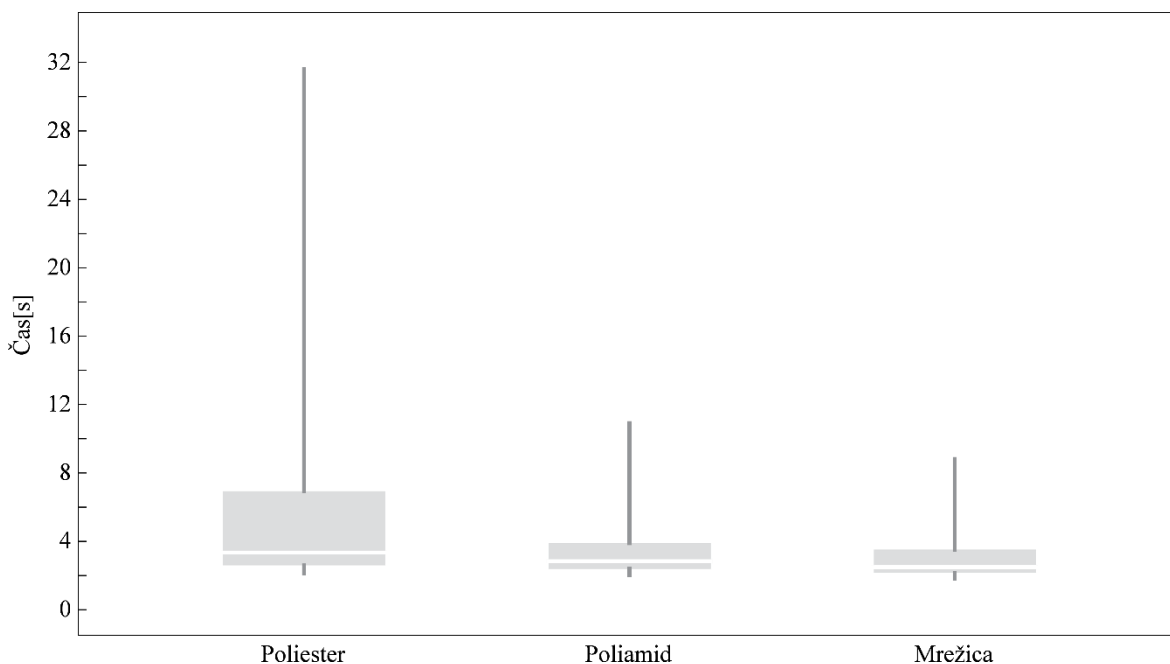
Meritev	Število prehodov	Masni pretok $[\frac{g}{s}]$	Modus [s]	Mediana [s]	Inter - kvartilna razdalja [s]	Inter – kvartilno razmerje	95. percentil porazdelitve [s]
1 20 %	924	262,13	2,69	3,61	2,77	0,77	18,65
2 20 %	965	281,09	2,62	3,37	2,29	0,68	15,65
1 25 %	1160	307,79	2,61	3,08	1,85	0,60	8,87
2 25 %	1184	308,12	2,55	3,09	1,70	0,55	10,34

Na podlagi dobljenih rezultatov lahko sklepamo, da višja relativna vlaga zmanjša mediano in raztros porazdelitve obhodnih časov pelet ter izboljša ponovljivost. Rezultati so skladni z ugotovitvami M. Marucci-a in sodelavcev, ki so preučevali vpliv količine statičnega naboja na enakomernost oblaganja pelet v Wursterjevi komori. Ugotovili so, da količina statičnega naboja pomembno vpliva na raztros debeline obloge, saj manjše pelete zaradi manjše teže in večje specifične površine izkazujejo večjo tendenco po zadrževanju na neprevodnih površinah oblagalne komore. (59)

4.3.3 VPLIV IZBIRE VREČASTIH FILTROV

Izbrani procesni parametri v kombinaciji z izvedbo oblagalne komore povzročajo nenehne, ponavljajoče stike pelet s površino vrečastih filtrov, ki predstavljajo največjo neprevodno

površino v komori. Proučevali smo vpliv filtrirnega materiala in nadomestne kovinske mrežice na obhodne čase pelet. V ta namen smo izvedli tri meritve na velikostnem razredu pelet 1000-1120 μm pri srednjih pogojih, tj. volumski pretok zraka 130 m^3/h ter razmik med RV in DP 20 mm (Slika 28, Preglednica XX). Pri vseh meritvah smo uporabili isto označeno peleto. Uporabili smo originalna Glatt-ova filtra iz poliestra in poliamida ter rezultate primerjali z uporabo kovinske mrežice (velikost odprtin 355 μm) na mestu vrečastih filtrov.



Slika 28: Kvartilni diagrami treh meritev primerjave filtrirnega materiala

Preglednica XX: Število prehodov, izračunan masni pretok pelet in opisni parametri porazdelitve obhodnih časov za poizkuse vpliva materiala vrečastih filtrov

Meritev	Število prehodov	Masni pretok $[\frac{g}{s}]$	Modus [s]	Mediana [s]	Inter - kvartilna razdalja [s]	Inter – kvartilno razmerje	95. percentil porazdelitve [s]
Poliester	698	272,83	2,59	3,34	4,33	1,29	31,61
Poliamid	1210	335,12	2,34	2,84	1,51	0,53	10,91
Mrežica	1456	375,21	2,20	2,49	1,35	0,54	8,81

Na podlagi dobljenih rezultatov lahko sklepamo na največje zadrževanje pelet v primeru uporabe poliestrskega filtra. Zadrževanje pelet se kaže v obliki večje mediane in raztrosa porazdelitve obhodnih časov pelet. Glavni razlog za zadrževanje pelet na filterih je statični naboj površine filtrov in pelet.

4.4 VPLIV PROCESNIH SPREMENLJIVK NA OBHODNE ČASE

Statistično smo ovrednotili vpliv velikosti pelet, volumskega pretoka zraka in razmika med RV in DP na porazdelitev obhodnih časov pelet s pomočjo testa Kruskal-Wallis. Rezultati testa (Priloga: Preglednica XXIV) nakazujejo, da obstaja dokaz pri 95 % intervalu zaupanja, da vse spremenljivke signifikantno vplivajo na mediano obhodnih časov. Izjema je najmanjša frakcija pelet, kjer statistični rezultati nakazujejo, da sprememba razmika med RV in DP pri vrednostih volumskega pretoka zraka 130 in 156 m³/h ne vpliva signifikantno na mediano obhodnih časov. Rezultati meritev so zbrani v preglednici (Preglednica XXI).

Preglednica XXI: Število prehodov, izračunan masni pretok pelet in opisni parametri porazdelitve obhodnih časov pelet za 3³ eksperimentalni načrt

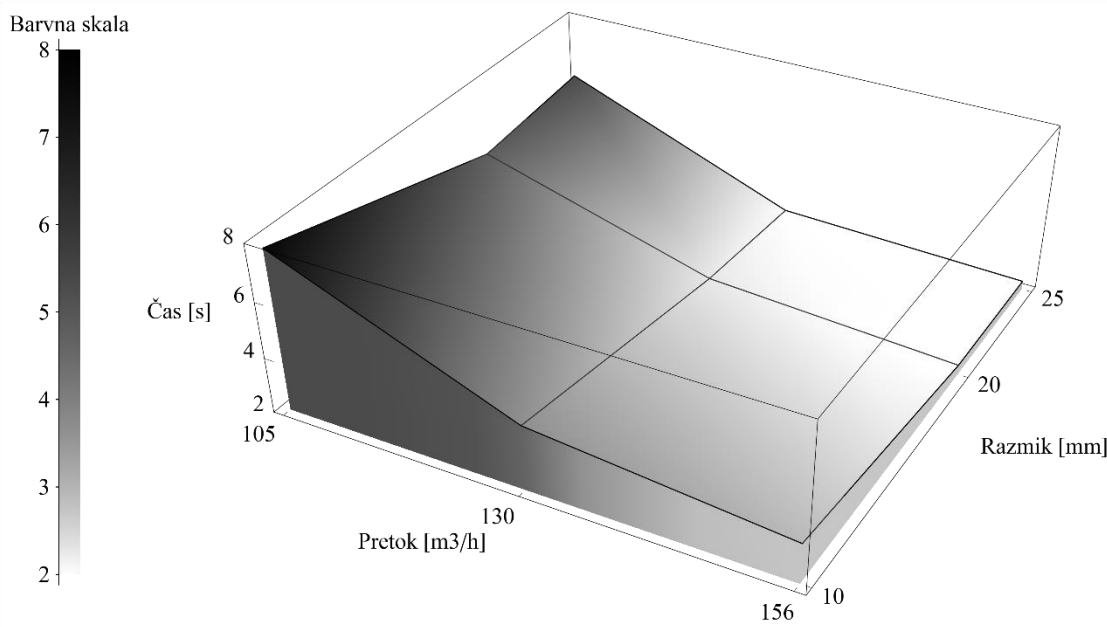
Meritev	Število prehodov	Masni pretok [$\frac{g}{s}$]	Modus [s]	Mediana [s]	Inter - kvartilna razdalja [s]	Inter – kvartilno razmerje	95. percentil porazdelitve [s]
L310	525	125,75	6,67	7,76	3,43	0,44	27,98
L320	534	176,67	3,96	5,40	4,14	0,77	30,70
L325	458	169,64	4,17	5,82	4,13	0,71	42,67
L410	1110	228,98	3,86	4,34	1,55	0,36	8,26
L420	1205	324,64	2,59	2,96	1,28	0,43	10,70
L425	1202	364,32	2,24	2,64	1,35	0,51	9,24
L510	1253	283,74	3,11	3,46	1,09	0,31	8,84
L520	1845	407,96	2,13	2,35	0,86	0,37	6,30
L525	1735	412,02	1,98	2,31	1,07	0,46	7,55
M310	725	184,90	4,58	5,23	2,07	0,40	16,34
M320	953	269,32	2,78	3,53	2,52	0,71	14,00
M325	875	303,20	2,32	3,21	2,46	0,77	13,59
M410	1165	273,14	2,96	3,55	1,40	0,39	8,80
M420	1210	335,12	2,36	2,84	1,51	0,53	10,91
M425	1182	379,20	2,03	2,49	1,84	0,65	10,38
M510	1239	288,76	3,13	3,37	1,21	0,36	9,73
M520	1598	389,15	2,06	2,41	1,49	0,62	8,29
M525	1527	376,92	2,15	2,53	1,63	0,65	9,01
S310	724	223,38	3,44	4,15	4,01	0,97	18,48
S320	655	263,74	2,18	4,20	5,81	1,38	30,41
S325	579	272,29	1,89	4,27	6,83	1,60	34,26
S410	971	268,70	2,64	3,34	3,51	1,05	15,16
S420	756	289,18	2,04	3,90	5,37	1,38	22,98
S425	624	276,67	1,86	4,20	6,50	1,55	32,66
S510	1075	293,09	2,54	3,05	3,28	1,07	13,19
S520	834	326,03	1,67	3,45	5,04	1,46	20,85
S525	888	316,4	1,40	3,78	5,63	1,49	17,71

4.4.1 VELIKOSTNA FRAKCIJA 1250-1400 μm

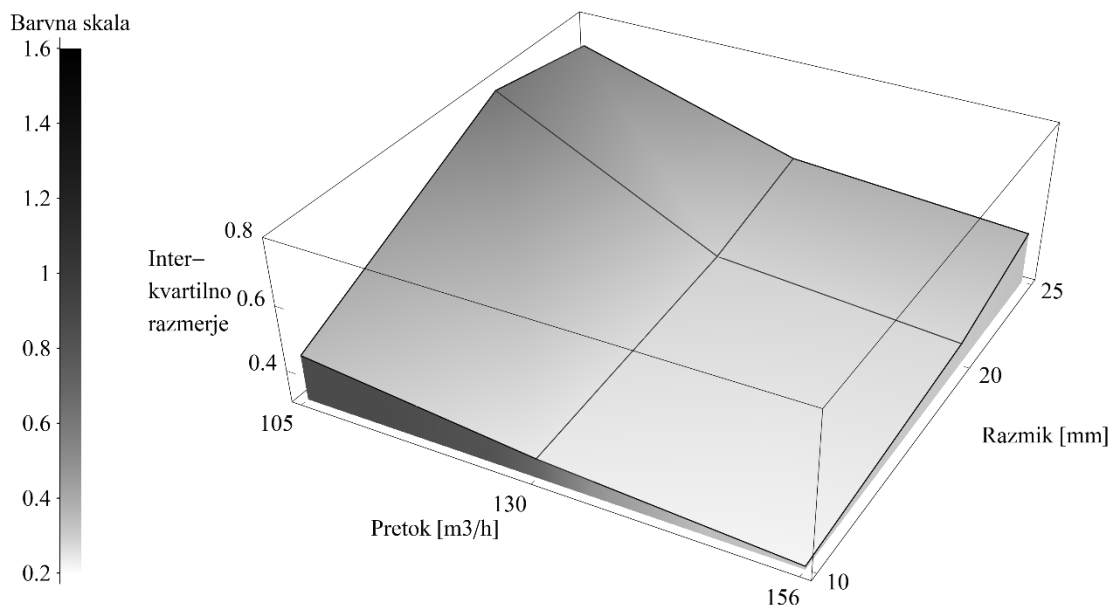
Mediana obhodnih časov je za največje vrednotene pelete znašala med 2,31 in 7,76 s, raztros obhodnih časov pa smo ocenili s pomočjo interkvartilnega razmerja, ki je znašalo med 0,31 in 0,77. Najdaljši obhodni čas za največje pelete znotraj 95. percentila je znašal 42,67 s. Število prehodov pelet je znotraj 1,5 h meritev znašalo med 458 in 1735, masni pretok pa med 125,75 in 412,02 g/s (Preglednica XXI).

Rezultati meritev kažejo, da obhodne čase zmanjšujemo s povečevanjem pretoka zraka za fluidizacijo in razmika med RV in DP. Vpliv pretoka zraka je večji. To je vidno pri vseh kombinacijah pretoka zraka in razmika med RV in DP, z izjemo najmanjšega pretoka zraka. Raztros obhodnih časov zmanjšujemo s povečevanjem pretoka zraka, povečujemo pa s povečevanjem razmika med RV in DP (Slika 29, Slika 30, Priloga: Slika 42, Slika 43).

Razlog za nizko število prehodov ter visoke mediane obhodnih časov največjih pelet, pri meritvah z najmanjšim pretokom zraka ($105 \text{ m}^3/\text{h}$), je najverjetneje pogosta recirkulacija pelet znotraj RV. Nizek pretok zraka za fluidizacijo v kombinaciji z najmanj ugodnim razmerjem med težo in površino pelet velikostnega razreda 1250-1400 μm namreč ne zagotavlja zadostne sile za konstanten in stabilen vertikalni pnevmatski transport pelet.



Slika 29: Trodimenzionalni prikaz odvisnosti mediane obhodnih časov pelet od volumnskega pretoka zraka in razmika med RV in DP za velikostno frakcijo pelet 1250-1400 μm

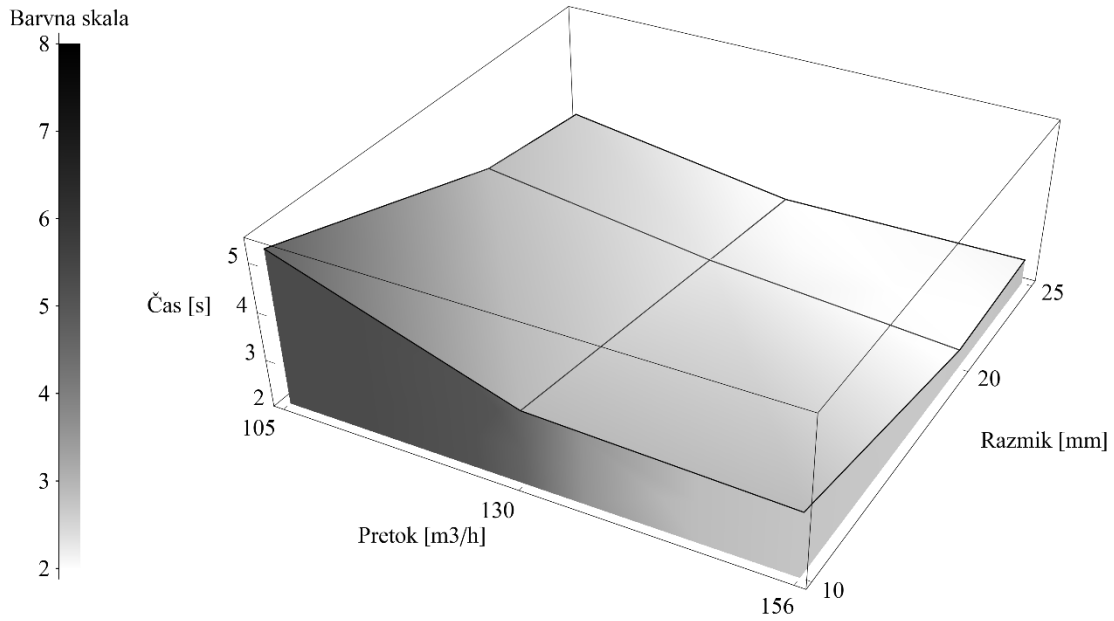


Slika 30: Trodimenzionalni prikaz odvisnosti raztrosa porazdelitve obhodnih časov pelet od volumskega pretoka zraka in razmika med RV in DP za velikostno frakcijo pelet 1250-1400 μm

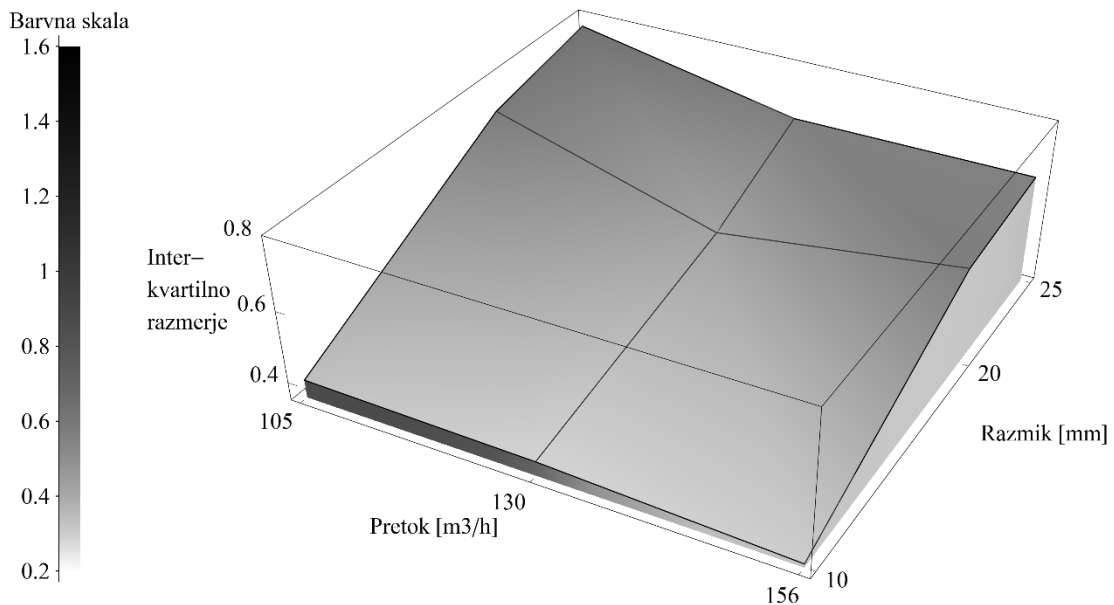
4.4.2 VELIKOSTNA FRAKCIJA 1000-1120 μm

Mediana obhodnih časov je za pelete srednje vrednotene velikosti znašala med 2,41 in 5,23 s, raztros obhodnih časov pa smo ocenili s pomočjo interkvartilnega razmerja, ki je znašalo med 0,36 in 0,77. Najdaljši obhodni čas za srednje pelete znotraj 95. percentila je znašal 16,34 s. Število prehodov pelet je znotraj 1,5 h meritev znašalo med 725 in 1598, masni pretok pa med 184,90 in 389,15 g/s (Preglednica XXI).

Rezultati meritev kažejo, da obhodne čase zmanjšujemo s povečevanjem pretoka zraka za fluidizacijo in razmikom med RV in DP. To je vidno pri vseh kombinacijah pretoka zraka in razmika med RV in DP, z izjemo največjega pretoka zraka. Raztros obhodnih časov povečujemo s povečevanjem razmika med RV in DP, zmanjšujemo pa s povečevanjem pretoka zraka samo pri najmanjšem razmiku med RV in DP. Za večje razmike je raztros obhodnih časov najmanjši pri srednji vrednosti pretoka zraka (Slika 31, Slika 32, Priloga: Slika 42, Slika 43).



Slika 31: Trodimenzionalni prikaz odvisnosti mediane porazdelitve obhodnih časov pelet od volumskega pretoka zraka in razmika med RV in DP za velikostno frakcijo pelet 1000-1120 μm

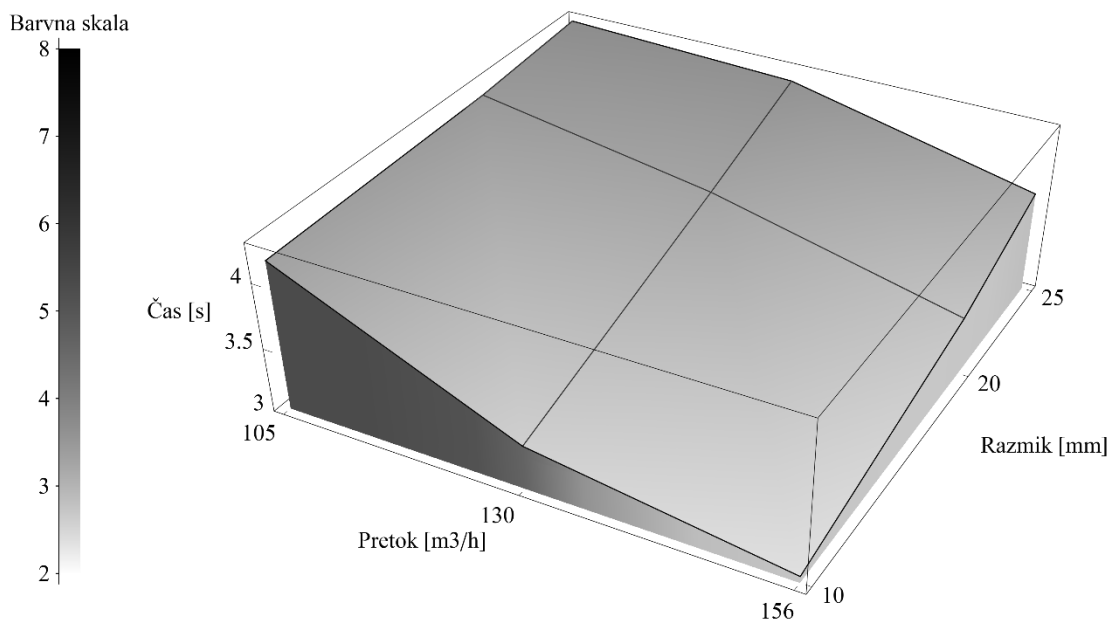


Slika 32: Trodimenzionalni prikaz odvisnosti raztrosa porazdelitve obhodnih časov pelet od volumskega pretoka zraka in razmika med RV in DP za velikostno frakcijo pelet 1000-1120 μm

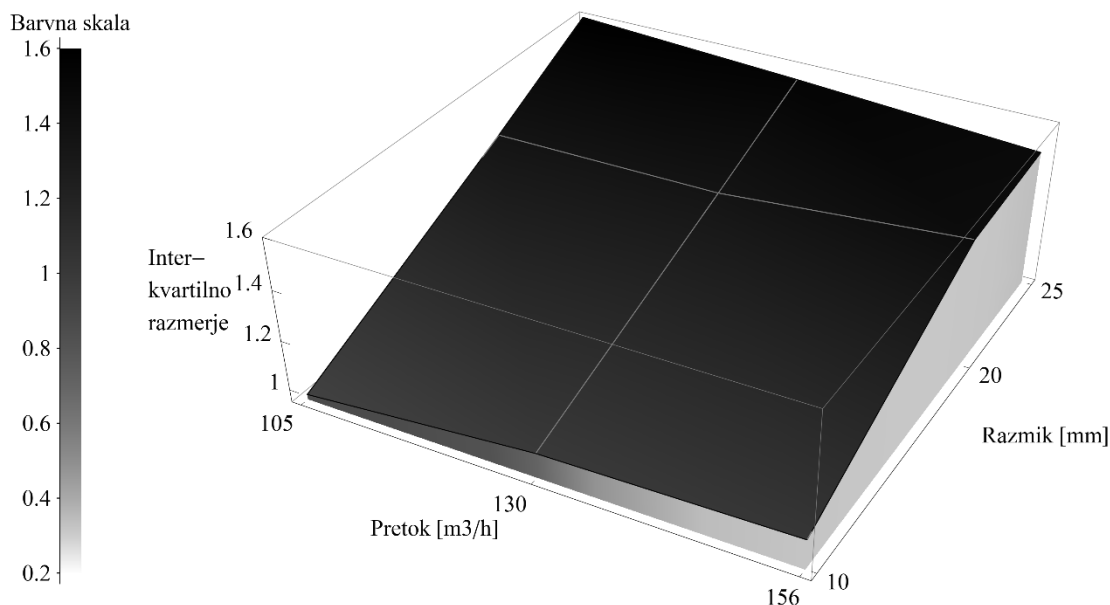
4.4.3 VELIKOSTNA FRAKCIJA 800-900 μm

Mediana obhodnih časov je za najmanjše vrednotene pelete znašala med 3,05 in 4,27 s, raztros obhodnih časov pa smo ocenili s pomočjo interkvartilnega razmerja, ki je znašalo med 0,97 in 1,60. Najdaljši obhodni čas za najmanjše pelete znotraj 95. percentila je znašal 34,26 s. Število prehodov pelet je znotraj 1,5 h meritev znašalo med 579 in 1075, masni pretok pa med 223,38 in 326,03 g/s (Preglednica XXI).

Rezultati meritev kažejo, da mediane obhodnih časov zmanjšujemo samo v primeru povečevanja pretoka zraka. Obhodne čase povečujemo pri povečevanju razmika med RV in DP, kar je odstop od ugotovitev pri prejšnjih dveh velikostnih frakcijah pelet. Raztros obhodnih časov povečujemo s povečevanjem razmika med RV in DP in hkrati s povečevanjem zraka za fluidizacijo z izjemo meritev, kjer je razmik med RV in DP največji (Slika 33, Slika 34, Priloga: Slika 42, Slika 43).

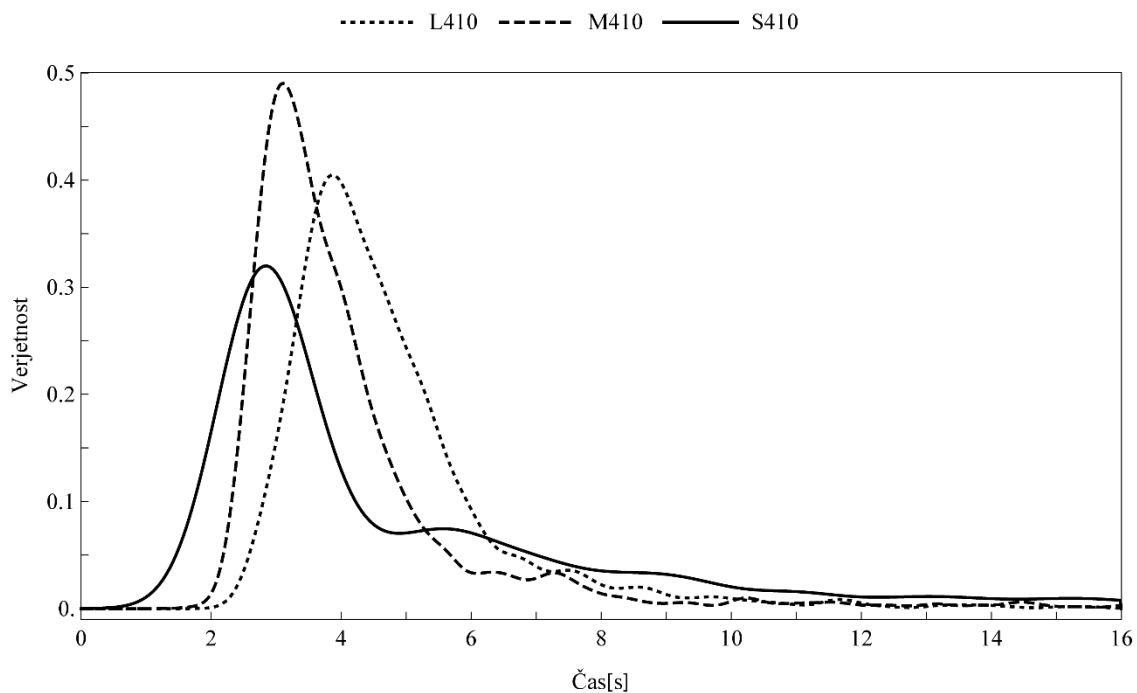


Slika 33: Trodimenzionalni prikaz odvisnosti mediane porazdelitve obhodnih časov pelet od volumskega pretoka zraka in razmika med RV in DP za velikostno frakcijo pelet 800-900 μm



Slika 34: Trodimenzionalni prikaz odvisnosti raztrosa porazdelitve obhodnih časov pelet od volumskega pretoka zraka in razmika med RV in DP za velikostno frakcijo pelet 800-900 μm

Nenavadno visoke vrednosti median (trend glede na ostali dve vrednoteni velikostni frakciji pelet kaže v smer krajših obhodnih časov za manjše velikosti pelet) in raztrosa obhodnih časov, nenavaden odziv na spremembo razmika med RV in DP ter nizko število prehodov pelet v vseh poizkusih najmanjše vrednotene frakcije pelet kažejo na nekonsistentno detekcijo fotoluminiscenčno označene pelete. Številčna gostota toka majhnih pelet je lahko dovolj velika, da zanesljiva detekcija delca ob prehodu ni več mogoča. Pojav se kaže v izraziti večmodalni razporeditvi obhodnih časov za najmanjše vrednotene pelete (Slika 35). Vrhovi polimodalne porazdelitve so večkratniki prvega modusa porazdelitve, kar je skladno s predpostavko, da vsi zaporedni prehodi označene pelete niso bili detektirani. Polimodalnost se delno nakazuje tudi pri srednji velikostni frakciji. Težavo, ki je nastala predvsem zaradi medsebojnega senčenja pelet pri dovolj veliki številčni gostoti pelet v področju vračanja delcev, smo skušali odpraviti s predhodno transformacijo porazdelitev obhodnih časov.



Slika 35: Primerjava porazdelitev obhodnih časov za najmanjše, srednje in največje vrednotene pelete pri srednji vrednosti pretoka zraka za fluidizacijo ($130 \text{ m}^3/\text{h}$) in najmanjšem razmiku med RV in DP (10 mm)

4.5 TRANSFORMACIJA PODATKOV

Z namenom izolacije pravih porazdelitev obhodnih časov iz večmodalnih porazdelitev meritev S310-S525, ki pripadajo najmanjši frakciji pelet, smo podatke dodatno obdelali.

Obhodne čase smo transformirali v recipročne vrednosti. Na dobljene bimodalne porazdelitve recipročnih vrednosti smo prilegali mešanice dveh normalnih porazdelitev z metodo iskanja maksimumov (Slika 36). Pri končni množici funkcij gostote verjetnosti je mogoče mešanico porazdelitev zapisati kot vsoto funkcij gostot verjetnosti (Enačba 8):

$$f(x) = \sum_{i=1}^n w_i p_i(x) \quad (8)$$

Enačba 8: $f(x)$ – mešanica porazdelitev; $p_i(x)$ – funkcija gostote verjetnosti; w_i – utež

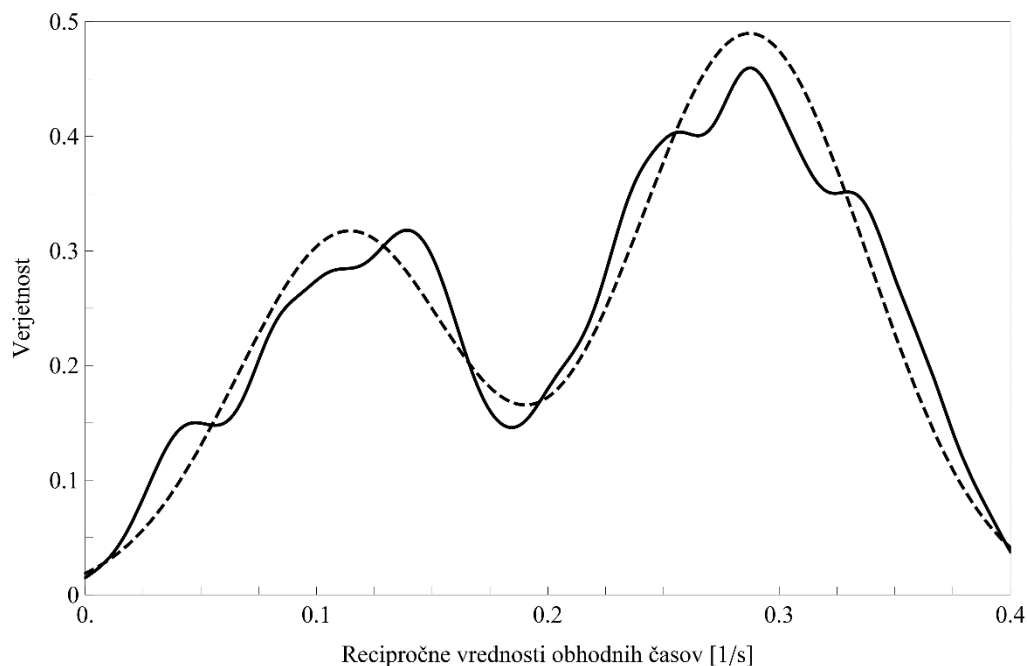
Dobljenima recipročnima porazdelitvama obhodnih časov znotraj kombinacije smo določili utež ter parametra srednje vrednosti in standardne deviacije s pomočjo ukaza EstimatedDistribution v Wolfram Mathematici (Ukaz 1):

```

EstimatedDistribution[invdata, MixtureDistribution
    [{w, 1 - w},
    {NormalDistribution[μ1, σ1], NormalDistribution[μ2, σ2]}],
    {{w, wsv}, {μ1, μ1sv}, {σ1, σ1sv}, {μ2, μ2sv}, {σ2, σ2sv}},
    ParameterEstimator → {"MaximumLikelihood", Method
    → "FindMaximum"}]

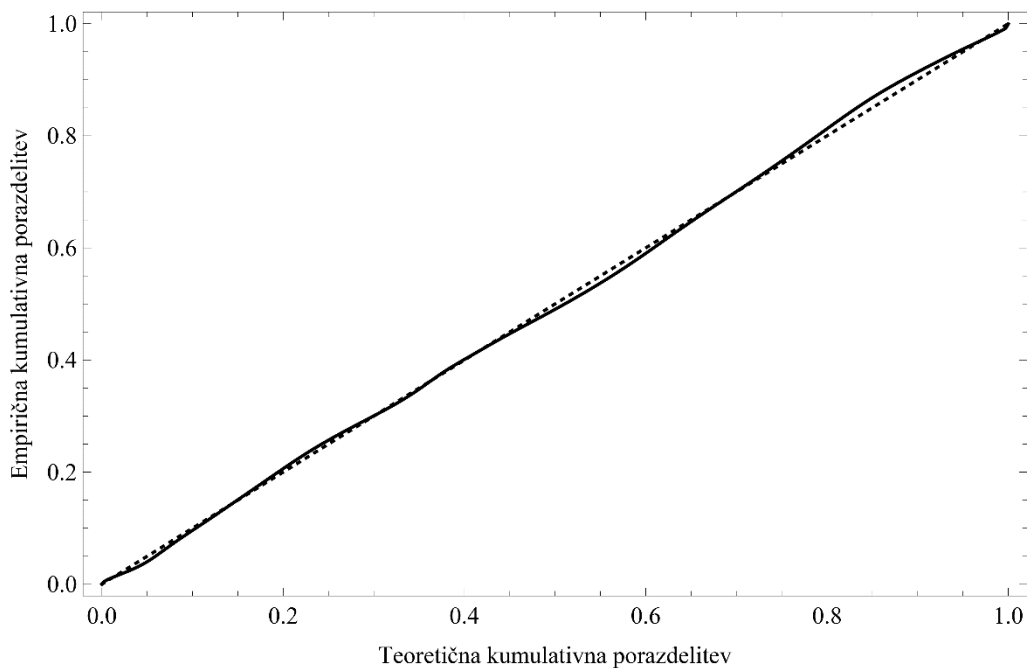
```

Ukaz 1: invdata – recipročne vrednosti obhodnih časov; w, w_{sv} – utež in začetna vrednost uteži prilaganja; $\mu_1, \mu_{1_{sv}}, \mu_2, \mu_{2_{sv}}$ – srednji vrednosti ter začetni srednji vrednosti prilaganja porazdelitev; $\sigma_1, \sigma_{1_{sv}}, \sigma_2, \sigma_{2_{sv}}$ – standardna odklona ter začetna standardna odklona prilaganja porazdelitev

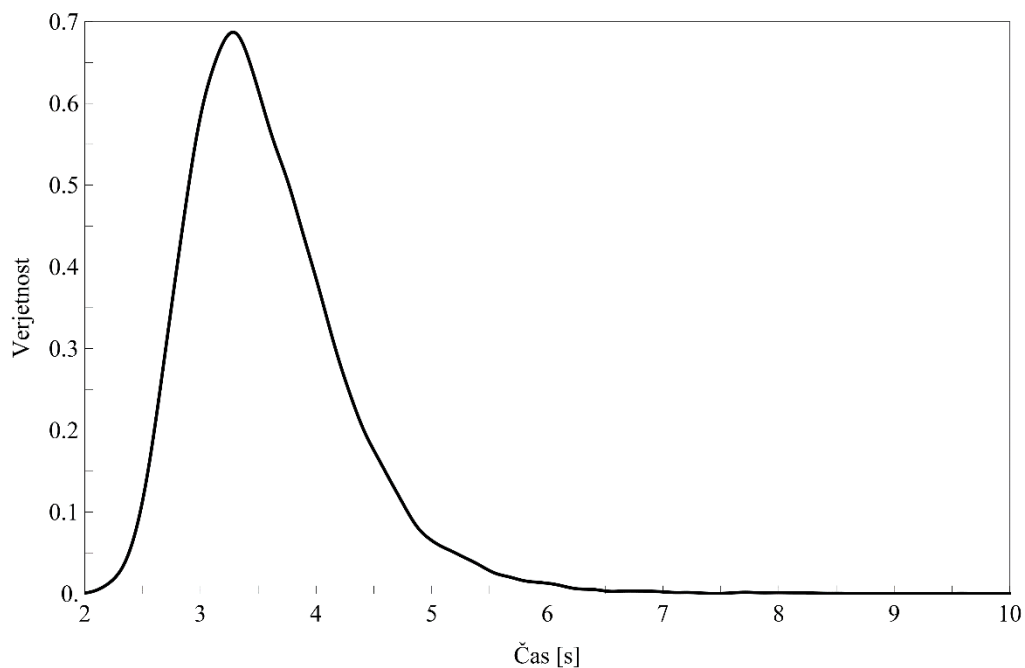


Slika 36: Prileganje mešanice dveh normalnih porazdelitev na porazdelitev recipročnih vrednosti obhodnih časov pelet

Uspešnost prileganja smo kvalitativno ocenili s pomočjo verjetnostnega grafa (Slika 37) in nato še statistično ovrednotili s pomočjo p-vrednosti testov Anderson-Darling in Cramér-von Mises. Rezultati vseh prileganj kažejo na obstoj dokaza pri 95 % intervalu zaupanja, da empirična porazdelitev izhaja iz teoretične. Normalno porazdelitev, ki je predstavljala "prave" obhodne čase (tj. desni vrh, Slika 36) smo nato transformirali nazaj v prvotno obliko (Slika 38).



Slika 37: Primer verjetnostnega grafa pri kvalitativni oceni prileganja za meritev S310



Slika 38: Primer porazdelitve obhodnih časov po transformaciji podatkov za meritev S310

Po transformaciji podatkov smo vpliv treh opazovanih spremenljivk na obhodne čase zopet statistično ovrednotili s pomočjo testa Kruskal-Wallis. Rezultati (Priloga: Preglednica XXV) kažejo, da obstaja dokaz pri 95 % intervalu zaupanja, da vse spremenljivke signifikantno vplivajo na porazdelitev obhodnih časov pelet. Rezultati po transformaciji podatkov obhodnih časov so zbrani v spodnji preglednici (Preglednica XXII).

Preglednica XXII: Število prehodov, izračunan masni pretok pelet in opisni parametri transformiranih porazdelitev obhodnih časov pelet za 3³ eksperimentalni načrt

Meritev	Število prehodov	Masni pretok [$\frac{g}{s}$]	Modus [s]	Mediana [s]	Inter - kvartilna razdalja [s]	Inter – kvartilno razmerje	95. percentil porazdelitve [s]
L310	525	132,44	7,08	7,59	2,25	0,30	11,73
L320	534	202,76	4,33	4,93	2,24	0,45	10,13
L325	458	180,26	4,77	5,55	2,66	0,48	11,90
L410	1110	248,09	3,87	4,04	0,84	0,21	5,40
L420	1205	367,78	2,65	2,72	0,60	0,22	3,74
L425	1202	439,07	2,19	2,27	0,50	0,22	3,11
L510	1253	316,63	3,06	3,16	0,62	0,20	4,16
L520	1845	450,15	2,12	2,22	0,49	0,22	3,04
L525	1735	469,08	2,03	2,13	0,50	0,24	2,98
M310	725	220,23	4,38	4,54	0,80	0,18	5,83
M320	953	316,81	2,95	3,15	0,96	0,30	4,72
M325	875	386,99	2,44	2,59	0,69	0,27	3,77
M410	1165	296,70	3,24	3,37	0,72	0,21	4,50
M420	1210	395,61	2,43	2,53	0,60	0,24	3,67
M425	1182	471,99	2,03	2,12	0,53	0,25	3,01
M510	1239	306,32	3,07	3,27	0,77	0,23	4,52
M520	1598	455,34	2,12	2,20	0,55	0,25	3,14
M525	1527	429,94	2,15	2,32	0,78	0,33	3,85
S310	724	287,24	3,31	3,49	0,84	0,24	4,89
S320	655	422,61	2,22	2,36	0,65	0,28	3,52
S325	579	474,69	1,94	2,11	0,64	0,30	3,25
S410	971	352,21	2,72	2,84	0,63	0,22	3,87
S420	756	474,86	1,97	2,11	0,60	0,29	3,23
S425	624	466,50	1,91	2,14	0,87	0,41	4,07
S510	1075	389,99	2,43	2,57	0,68	0,26	3,71
S520	834	551,69	1,60	1,81	0,65	0,36	3,22
S525	888	549,78	1,62	1,82	0,68	0,38	3,17

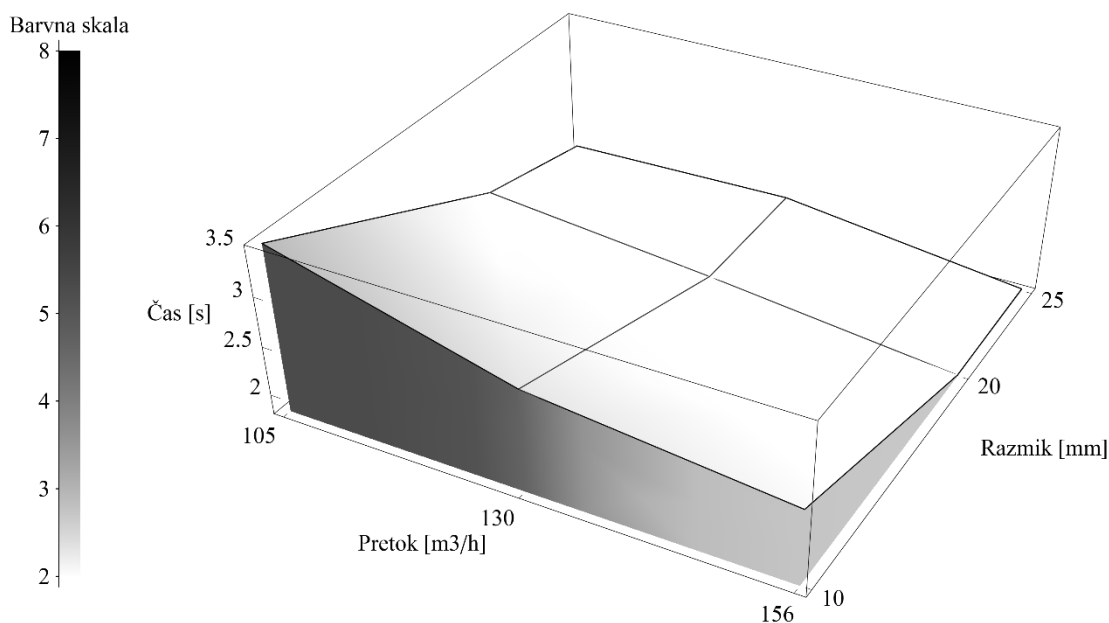
Posledica opisane obdelave podatkov so nižje mediane obhodnih časov, manjša razpršenost obhodnih časov in krajši maksimalni obhodni časi znotraj 95. percentila, saj smo del podatkov pod bimodalno porazdelitvijo zavrgli. Ti namreč predstavljajo odzive, ki ne nastanejo pri zaporednih prehodih označene pelete. Pomembno je, da smo kljub transformaciji uspeli ohraniti trend median obhodnih časov za srednje in največje vrednotene pelete, četudi se dobljene absolutne vrednosti razlikujejo od prvotnih. Iz tega stališča lahko sklepamo, da je bila transformacija podatkov uspešna.

4.5.1 VELIKOSTNA FRAKCIJA 800-900 μm

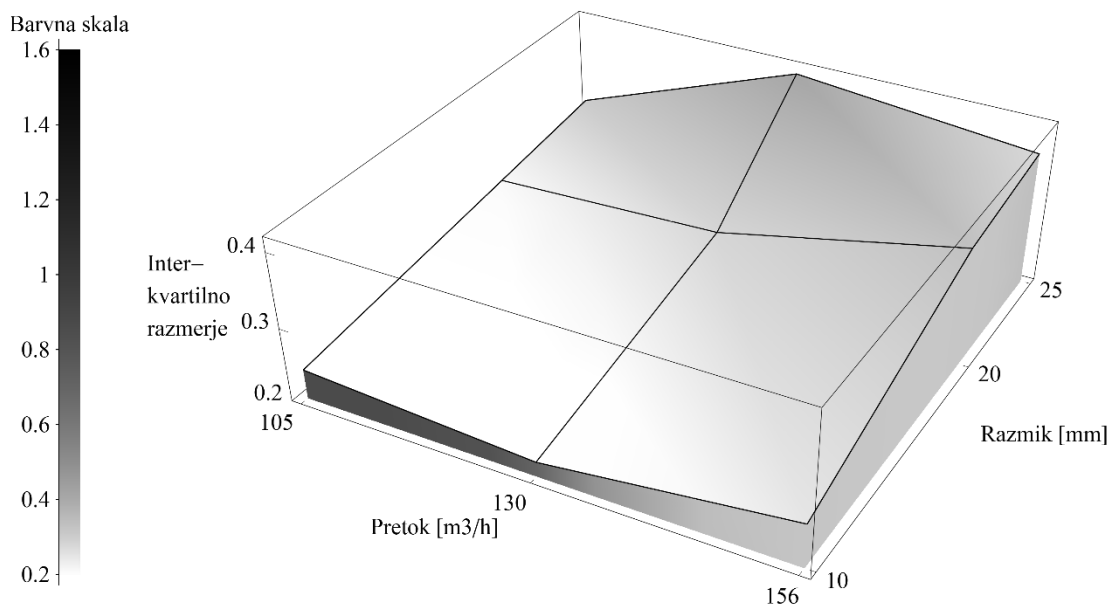
Medtem ko se trend vrednosti median obhodnih časov za srednje in največje vrednotene pelete ni spremenil, lahko po transformaciji opazimo precejšnjo spremembo trenda za najmanjše vrednotene pelete.

Po transformaciji podatkov se je mediana obhodnih časov za najmanjše pelete iz prvotnih vrednosti med 3,05 in 4,27 s, zmanjšala na vrednosti med 1,81 in 3,49 s. Raztros obhodnih časov se je iz prvotnih vrednosti med 0,97 in 1,60 zmanjšal na vrednosti med 0,22 in 0,41. Proporcionalno se je povečal masni pretok od prvotnih vrednosti med 223,38 in 326,03 $\frac{\text{g}}{\text{s}}$ na vrednosti med 287,24 in 551,69 g/s (Preglednica XXI, Preglednica XXII).

Rezultati podatkov po transformaciji kažejo, da s povečevanjem pretoka zraka za fluidizacijo in razmika med RV in DP obhodne čase pelet krajšamo. Trend je najbolj izražen pri najmanjšem pretoku zraka za fluidizacijo. Trend zmanjševanja raztrosa obhodnih časov je jasno izražen samo pri zmanjševanju razmika med RV in DP (Slika 39, Slika 40, Priloga: Slika 44, Slika 45).



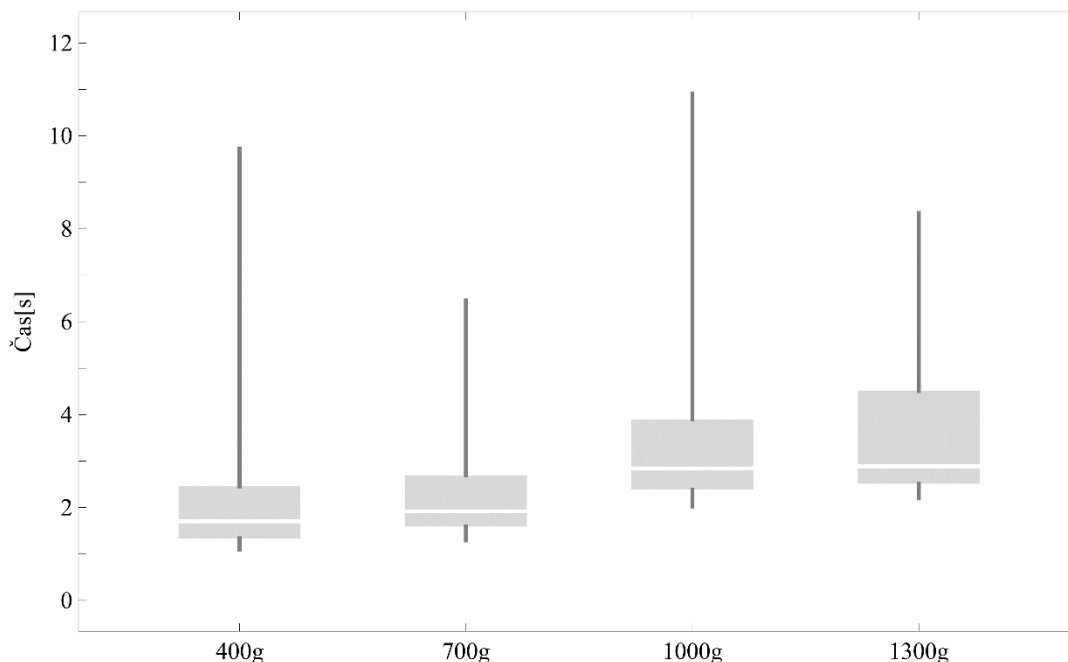
Slika 39: Trodimenzionalni prikaz odvisnosti mediane transformiranih obhodnih časov pelet od volumskega pretoka zraka in razmika med RV in DP za velikostno frakcijo pelet 800-900 μm



Slika 40: Trodimenzionalni prikaz odvisnosti raztrosa transformiranih obhodnih časov pelet od volumnskega pretoka zraka in razmika med RV in DP za velikostno frakcijo pelet 800-900 μm

4.6 VPLIV MASE SERIJE NA OBHODNE ČASE PELET

Poleg 3³ eksperimentalnega načrta smo izvedli tudi štiri meritve z namenom ugotavljanja vpliva mase serije na obhodne čase pelet. Meritve smo izvedli pri srednjih pogojih, tj. volumnski pretok zraka 130 m³/h ter razmik med RV in DP 20 mm. Izbrali smo velikostni razred pelet 1000-1120 μm . Rezultati so grafično in tabelarično predstavljeni v nadaljevanju (Slika 41, Preglednica XXIII).



Slika 41: Primerjava kvartilnih diagramov za štiri meritve izvedene pri različnih masah serij pelet

Preglednica XXIII: Število prehodov, izračunan masni pretok pelet in opisni parametri porazdelitve obhodnih časov pelet za meritve pri različnih masah serij

Masa serije	Število prehodov	Masni pretok $\left[\frac{g}{s}\right]$	Modus [s]	Mediana [s]	Inter - kvartilna razdalja [s]	Inter – kvartilno razmerje	95. percentil porazdelitve [s]
400 g	1584	569,98	1,24	1,70	1,12	0,66	9,72
700 g	1445	416,83	1,64	1,92	1,10	0,57	6,46
1000 g	1210	335,12	2,36	2,84	1,51	0,53	10,91
1300 g	1377	320,09	2,52	2,89	2,00	0,69	8,34

Iz rezultatov je razvidno, da se mediana obhodnih časov veča z večanjem mase serije, vendar je velikostni preskok zlasti opazen med 700 in 1000 g pelet. Znotraj kvartilov se razpršenost obhodnih časov manjša vse do mase serije 1000 g. Rezultati so skladni z ugotovitvami Fitzpatricka in sodelavcev (38). Večanje mase serije povečuje višino nasutja, zaradi česar se pelete dlje časa zadržujejo v tem območju in posledično izkazujejo daljše obhodne čase. Večjo razpršenost obhodnih časov pri manjših polnitvah lahko razložimo s pojavom "mrtvih con" v območjih kjer se pelete premikajo najpočasneje (stik notranje stene z DP). Obraten učinek mase serije na obhodne čase pelet so opazili Liang Li in sodelavci (37). Krajšanje obhodnih časov z večanjem mase serije so pripisali povečanemu pretoku zraka skozi RV zaradi povečanja upora pri pretoku zraka skozi nasutje pri večji masi serije pelet. Serija 1300 g ima znotraj kvartilov nenavadno visoko razpršenost obhodnih časov pelet.

4.7 PRISPEVEK VARIABILNOSTI OBHODNIH ČASOV NA VARIABILNOST DEBELINE OBLOGE PELET

Neenakomernost debeline obloge je posledica neenakomernega kroženja in senčenja pelet v področju oblaganja (*Enačba 4*) (36). Za dovolj veliko število prehodov pelete skozi področje oblaganja, lahko enačbo (*Enačba 4*) zapišemo v spodnji obliki (*Enačba 9*):

$$CV \left\{ \sum_{i=1}^N x_i \right\} = \sqrt{\frac{E(t)Var(x)}{T[E(x)]^2} + \frac{Var(t)}{TE(t)}} \quad (9)$$

Enačba 9: CV – Koefficient variacije; $Var(t)$, $E(t)$ – varianca in povprečje obhodnih časov; $Var(x)$, $E(x)$ – varianca in povprečje nanesene količine obloge na delec ob prehodu; T – celokupni čas oblaganja

V okviru 3³ eksperimentalnega načrta smo s pomočjo vrednotenja porazdelitev obhodnih časov za meritve srednjih vrednotenih pelet izračunali variabilnost obhodnih časov in določili velikost drugega člena pod korenem enačbe (*Enačba 9*).

Glede na pričakovano VDO pri oblaganju pelet primerljivih velikosti v enaki procesni opremi, smo izračunali delež prispevka variabilnosti obhodnih časov na VDO. Arbitrarno smo izbrali tri tipične vrednosti CV debeline obloge, in sicer maksimalni (21 %), minimalni (8 %) ter srednji (12 %). (60)

Delež prispevka variabilnosti obhodnih časov smo izračunali kot kvocient spremembe pričakovanega CV debeline obloge pri enačenju drugega člena pod korenem z 0 in prvotnega pričakovanega CV debeline obloge.

Rezultati vseh možnih kombinacij obhodnih časov in njihovih varianc kažejo, da lahko pri 8 % CV debeline obloge pričakujemo v povprečju 25 % prispevek, pri 12 % CV v povprečju 9 % prispevek in pri 21 % CV v povprečju 3 % prispevek k celokupni variaciji debeline obloge med peletami zaradi variacije v obhodnih časih pelet.

Iz rezultatov lahko sklepamo, da glavni vzrok VDO ni variabilnost obhodnih časov, temveč variabilnost v količini nanesene obloge med enkratnim prehodom delca skozi območje oblaganja, ki pa je predvsem posledica senčenja med peletami, kar je skladno z ugotovitvami Turtona in sodelavcev. (27)

5 ZAKLJUČEK

V sklopu magistrskega dela smo razvili in ovrednotili optično metodo za vrednotenje obhodnih časov pelet. S pomočjo razvite metode smo proučevali vpliv kritičnih procesnih parametrov na porazdelitev obhodnih časov pelet v vrtninoslojni napravi z Wursterjevim nastavkom, ter ovrednotili prispevek variabilnosti obhodnih časov glede na celokupno VDO pelet. Naše ugotovitve so naslednje.

Metoda je robustna glede rabe različnih označenih pelet s podobnimi fizikalnimi lastnostmi. Reprezentativnost označene pelete je za populacijo pelet ustrezna. Meritve so ponovljive. Številčna gostota toka pelet v območju meritve ne omogoča povsem zanesljive detekcije zaporednih prehodov najmanjših vrednotenih pelet (800-900 μm).

Vsi preizkušani kritični procesni parametri (velikost pelet, razmik med RV in DP, pretok zraka za fluidizacijo) imajo signifikanten vpliv na porazdelitev obhodnih časov pelet.

Najmanjše vrednotene pelete krožijo najhitreje, raztros obhodnih časov najmanjše populacije pelet pa je največji. Za večje vrednotene pelete velja obratno. Največje vrednotene pelete pri najmanjšem vrednotenem pretoku zraka recirkulirajo znotraj RV.

Povečevanje razmika med RV in DP zmanjšuje mediano in hkrati povečuje raztros porazdelitve obhodnih časov pelet. Trend zmanjševanja median obhodnih časov je enoznačen samo pri spremembi razmika 10-20 mm.

Povečevanje pretoka zraka za fluidizacijo zmanjšuje mediano porazdelitve obhodnih časov pelet. Sprememba pretoka zraka nima enoznačnega vpliva na raztros porazdelitve.

Relativna vlaga in izbira materiala vrečastih filtrov pomembno vplivata na porazdelitev obhodnih časov pelet, povečanje relativne vlage zmanjša mediano in razpršenost porazdelitve obhodnih časov zaradi zmanjšanja celokupnega statičnega naboja znotraj komore.

Povečevanje mase serije podaljšuje obhodne čase pelet za vse vrednotene mase serij in zmanjšuje raztros porazdelitve za mase serij do 1000 g.

Povprečni deleži prispevka variabilnosti obhodnih časov na celokupno VDO znašajo med 3 in 25 %, zato ugotavljamo, da je glavni vzrok za VDO med procesom oblaganja pelet variabilnost v nanoseni količini obloge med posameznim preходом delca skozi območje oblaganja.

6 LITERATURA

1. Zhang GGZ, Zhou D. Chapter 2 - Crystalline and Amorphous Solids. *Developing Solid Oral Dosage Forms*. San Diego: Academic Press; 2009. p. 25–60.
2. Zhou D, R. Porter W, G.Z. Zhang G. Chapter 5 - Drug Stability and Degradation Studies. *Developing Solid Oral Dosage Forms*. San Diego: Academic Press; 2009. p. 87–124.
3. Bodmeier R. I. Ghebre-Sellassie, Pellets: A general overview. *Pharmaceutical Pelletization Technology*. 1990. p. 1–13.
4. Bechgaard H, Nielsen GH. Controlled-Release Multiple-Units and Single-Unit Doses a Literature Review. *Drug Dev Ind Pharm*. 1978 Jan 1;53–67.
5. Rangasamy Manivannan. Multiparticulate drug delivery systems : Pellet & pelletization technique. *Drug Invent Today*. 2010 Feb 15;233–7.
6. I. Ghebre-Sellassie, A. Knoch. Pelletization techniques, in: J. Swarbrick, J.C. Boylan (Eds.). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. New York and Basel: Marcel Dekker Inc.; p. 2067–80.
7. N. Follonier, E. Doelker. Biopharmaceutical comparison of an oral multipleunit and single-unit sustained-release dosage forms. *STP Pharm Sci* 2. :141–58.
8. K.A. Erkoboni. Extrusion/spheronization, in: I. Ghebre-Sellassie, C. Martin (Eds.). *Pharmaceutical Extrusion Technology*. New York and Basel: Marcel Dekker Inc.; p. 277–322.
9. J. Krämer, H. Blume. I. Ghebre-Sellassie (Ed.), *Multiparticulate oral Drug Delivery. Biopharmaceutical aspects of multiparticulates*. New York, Basel and Hong Kong: Marcel Dekker Inc.; p. 307–22.
10. Béchard SR, Quraishi O, Kwong E. Film coating: effect of titanium dioxide concentration and film thickness on the photostability of nifedipine. *Int J Pharm*. 1992 Nov 10;133–9.
11. Stanley P, Rowe RC, Newton JM. Theoretical considerations of the influence of polymer film coatings on the mechanical strength of tablets. *J Pharm Pharmacol*. 1981 Sep;557–60.
12. Roy, G.M. Taste masking in oral pharmaceuticals. *Pharm Tech*. :84–97.
13. Tang L, Schwartz JB, Porter SC, Schnaare RL, Wigent RJ. Drug release from film-coated chlorpheniramine maleate nonpareil beads: effect of water-soluble polymer, coating level, and soluble core material. *Pharm Dev Technol*. 2000;383–90.
14. Couderc, J.P. Incipient fluidization and particulate systems. Davidson, JF, Clift, R, Harrison, D (Eds), *Fluidization*, second edition. London: Academic Press, Inc; 1985. p. 1–46.
15. R. G. Holdich. Chapter 7: Fluidization. *Fundamentals of particle technology*. Midland Information Technology and Publishing;
16. Yang W-C. *Handbook of Fluidization and Fluid-Particle Systems*. CRC Press; 2003.
17. Geldart D. Types of gas fluidization. *Powder Technol*. 1973;285–92.
18. Davies, L., Richardson, J.F. Gas interchange between bubbles and the continuous phase in a fluidized bed. *Trans Inst Chem Engrs*. :T – 293.
19. Diekman R, Forsythe WL. Laboratory Prediction of Flow Properties of Fluidized Solids. *Ind Eng Chem*. 1953 Jun 1;1174–7.
20. Baerns, M. *Proc. Intern. Symp. on Fluidization*. Neth Univ Press. :403.

21. Geldart D, Cranfield RR. The gas fluidisation of large particles. *Chem Eng J.* 1972;211–31.
22. Yoshinobu Fukumori, Hideki Ichikawa. Fluid Bed Processes for Forming Functional Particles, in: J. Swarbrick, J.C. Boylan (Eds.). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology.* New York and Basel: Marcel Dekker Inc.; p. 1773–9.
23. Ström D, Karlsson S, Folestad S, Niklasson Björn I, Laurell T, Nilsson J, et al. A new device for coating single particles under controlled conditions. *Chem Eng Sci.* 2005 Aug;4647–53.
24. Richard Turton, Gabriel I. Tardos, Bryan J. Ennis. *Fluidized Bed Coating and Granulation. Fluidization solids handling, and processing - Industrial Applications.* Westwood, New Jersey: Noyes Publications; 1998. p. 331–435.
25. Kinam Park, Yoon Yeo. Microencapsulation Technology. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology.* New York and Basel: Marcel Dekker Inc.; p. 2315–28.
26. Teunou E, Poncelet D. Batch and continuous fluid bed coating – review and state of the art. *J Food Eng.* 2002 Aug;325–40.
27. Cheng XX, Turton R. The prediction of variability occurring in fluidized bed coating equipment. I. The measurement of particle circulation rates in a bottom-spray fluidized bed coater. *Pharm Dev Technol.* 2000;311–22.
28. H. Littman. State of development of the draft tube spout-fluid bed contactor for large particles. *J Serbian Chem Soc.* :211–31.
29. Christensen FN, Bertelsen P. Qualitative Description of the Wurster-Based Fluid-Bed Coating Process. *Drug Dev Ind Pharm.* 1997 Jan 1;451–63.
30. Werner SRL, Jones JR, Paterson AHJ, Archer RH, Pearce DL. Air-suspension particle coating in the food industry: Part I — state of the art. *Powder Technol.* 2007 Jan 12;25–33.
31. Maa Y-F, Nguyen P-A, Hsu CC. Spray-coating of rhDNase on lactose: Effect of system design, operational parameters and protein formulation. *Int J Pharm.* 1996;47–59.
32. Matevž Luštrik RD. Comparative study of the uniformity of coating thickness of pellets coated with a conventional Wurster chamber and a swirl generator-equipped Wurster chamber. *Pharm Dev Technol.* 2010;268–76.
33. Rok Šibanc. Numerično modeliranje dvofaznega toka v Wursterjevi komori z računalniško dinamično tekočino. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo; 2014.
34. James W. McGinity, Linda A. Felton. *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms.* Informa Healthcare; 2008. 512 p.
35. Ragnarsson G, Johansson MO. Coated Drug Cores in Multiple Unit Preparations Influence of Particle Size. *Drug Dev Ind Pharm.* 1988 Jan 1;2285–97.
36. Mann U. *Coating of Particulate Solids by Air Suspension.* University of Wisconsin--Madison; 1972.
37. Li L, Rasmuson A, Ingram A, Johansson M, Rimmelgas J, von Corswant C, et al. PEPT study of particle cycle and residence time distributions in a Wurster fluid bed. *AIChE J.* 2015 Mar 1;756–68.
38. Fitzpatrick S, Ding Y, Seiler C, Lovegrove C, Al E. Positron emission particle tracking studies of a Wurster process for coating applications. *Pharm Technol.* 2003 Sep 1;
39. San José MJ, Alvarez S, Peñas FJ, García I. Cycle time in draft tube conical spouted bed dryer for sludge from paper industry. *Chem Eng Sci.* 2013 Aug 30;413–20.

40. Werther J. Measurement techniques in fluidized beds. *Powder Technol.* 1999 Apr;15–36.
41. Yan Y. Mass flow measurement of bulk solids in pneumatic pipelines. *Meas Sci Technol.* 1996 Dec 1;1687.
42. Ms. Emily Patterson JH. Innovative Method Using Magnetic Particle Tracking to Measure Solids Circulation in a Spouted Fluidized Bed. *Ind Eng Chem Res.* 2009;
43. Depypere F, Pieters JG, Dewettinck K. PEPT visualisation of particle motion in a tapered fluidised bed coater. *J Food Eng.* 2009 Aug;324–36.
44. Stellema CS, Vlek J, Mudde RF, de Goeij JJM, van den Bleek CM. Development of an improved positron emission particle tracking system. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sect Accel Spectrometers Detect Assoc Equip.* 1998 Feb 21;334–48.
45. Chaouki J, Larachi F, Duduković MP. Noninvasive Tomographic and Velocimetric Monitoring of Multiphase Flows. *Ind Eng Chem Res.* 1997 Nov 1;4476–503.
46. Harris AT, Davidson JF, Thorpe RB. A novel method for measuring the residence time distribution in short time scale particulate systems. *Chem Eng J.* 2002 Oct 28;127–42.
47. Mann V, Crosby EJ. Cycle time distribution measurements in spouted beds. *Can J Chem Eng.* 1975 Oct 1;579–81.
48. Karlsson S, Niklasson Björn I, Folestad S, Rasmuson A. Measurement of the particle movement in the fountain region of a Wurster type bed. *Powder Technol.* 2006 Jun 29;22–9.
49. Shelukar S, Ho J, Zega J, Roland E, Yeh N, Quiram D, et al. Identification and characterization of factors controlling tablet coating uniformity in a Wurster coating process. *Powder Technol.* 2000 May 1;29–36.
50. Nieuwland JJ, Meijer R, Kuipers JAM, van Swaaij WPM. Measurements of solids concentration and axial solids velocity in gas-solid two-phase flows. *Powder Technol.* 1996 May;127–39.
51. Nič M, Jiráč J, Košata B, Jenkins A, McNaught A, editors. *IUPAC Compendium of Chemical Terminology: Gold Book*. 2.1.0 ed. Research Triangle Park, NC: IUPAC; 2009.
52. Gispert JR. *Coordination Chemistry*. Wiley; 2008. 644 p.
53. Kitai A. *Luminescent Materials and Applications*. John Wiley & Sons; 2008. 295 p.
54. Brewster BS, Seader JD. Nonradioactive tagging method of measuring particle velocity in pneumatic transport. *AIChE J.* 1980 Mar 1;325–7.
55. Mohs G, Gryczka O, Heinrich S, Mörl L. Magnetic monitoring of a single particle in a prismatic spouted bed. *Chem Eng Sci.* 2009 Dec 1;4811–25.
56. Thoorens G, Krier F, Leclercq B, Carlin B, Evrard B. Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment—A review. *Int J Pharm.* 2014 Oct 1;64–72.
57. Rowe RC. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Pharmaceutical Press; 2006. 956 p.
58. J. E. Van Haecke PFS. Single crystal CaS : Eu and SrS : Eu luminescent particles obtained by solvothermal synthesis. *J Electrochem Soc.* 2007;J278–82.
59. Marucci M, Holmgren A, Carlsson H, Jarke A, Johansson M, von Corswant C. Non-Uniformity of Pellets Coating, Effect on the Dose Release Profile and How to Improve the Coating Process by Reducing the Electrostatic Charging of the Pellets. *Chem Biochem Eng Q.* 2012 Dec 19;379–84.
60. Jasna Grželj. Vpliv količine, velikosti pelet ter velikosti reže na proces oblaganja v Wursterjevi komori. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo; 2011.

7 PRILOGE

Preglednica XXIV: p-vrednosti testa Kruskal-Wallis

Vpliv razmika med RV in DP		Velikost pelet		
		S	M	L
Volumski pretok zraka	3	$8,0 \times 10^{-2}$	$3,1 \times 10^{-11}$	$5,8 \times 10^{-17}$
	4	$4,4 \times 10^{-1}$	$1,1 \times 10^{-13}$	$1,9 \times 10^{-17}$
	5	$3,6 \times 10^{-1}$	$2,2 \times 10^{-10}$	$8,5 \times 10^{-24}$

Vpliv volumskega pretoka zraka		Velikost pelet		
		S	M	L
Razmik med RV in DP	10	$1,5 \times 10^{-4}$	$2,8 \times 10^{-25}$	$2,7 \times 10^{-7}$
	20	$2,3 \times 10^{-1}$	$2,2 \times 10^{-135}$	$2,0 \times 10^{-10}$
	25	$7,1 \times 10^{-1}$	$1,1 \times 10^{-8}$	$1,3 \times 10^{-32}$

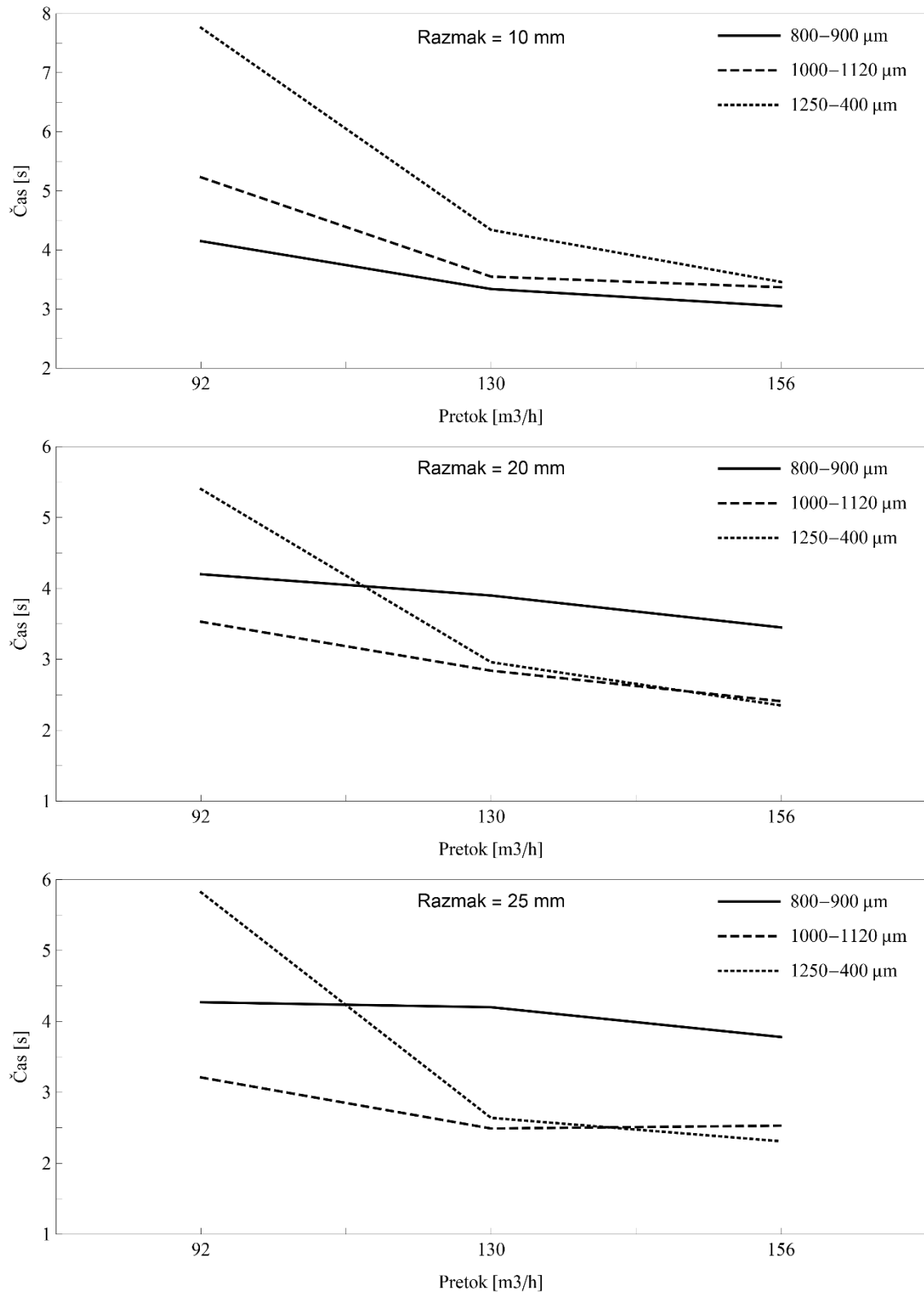
Vpliv velikosti pelet		Razmik med RV in DP		
		10	20	25
Volumski pretok zraka	3	$3,1 \times 10^{-21}$	$8,4 \times 10^{-7}$	$2,1 \times 10^{-5}$
	4	$2,3 \times 10^{-6}$	$7,7 \times 10^{-3}$	$3,1 \times 10^{-6}$
	5	$2,1 \times 10^{-2}$	$4,4 \times 10^{-2}$	$3,3 \times 10^{-5}$

Preglednica XXV: p-vrednosti testa Kruskal-Wallis po transformaciji podatkov

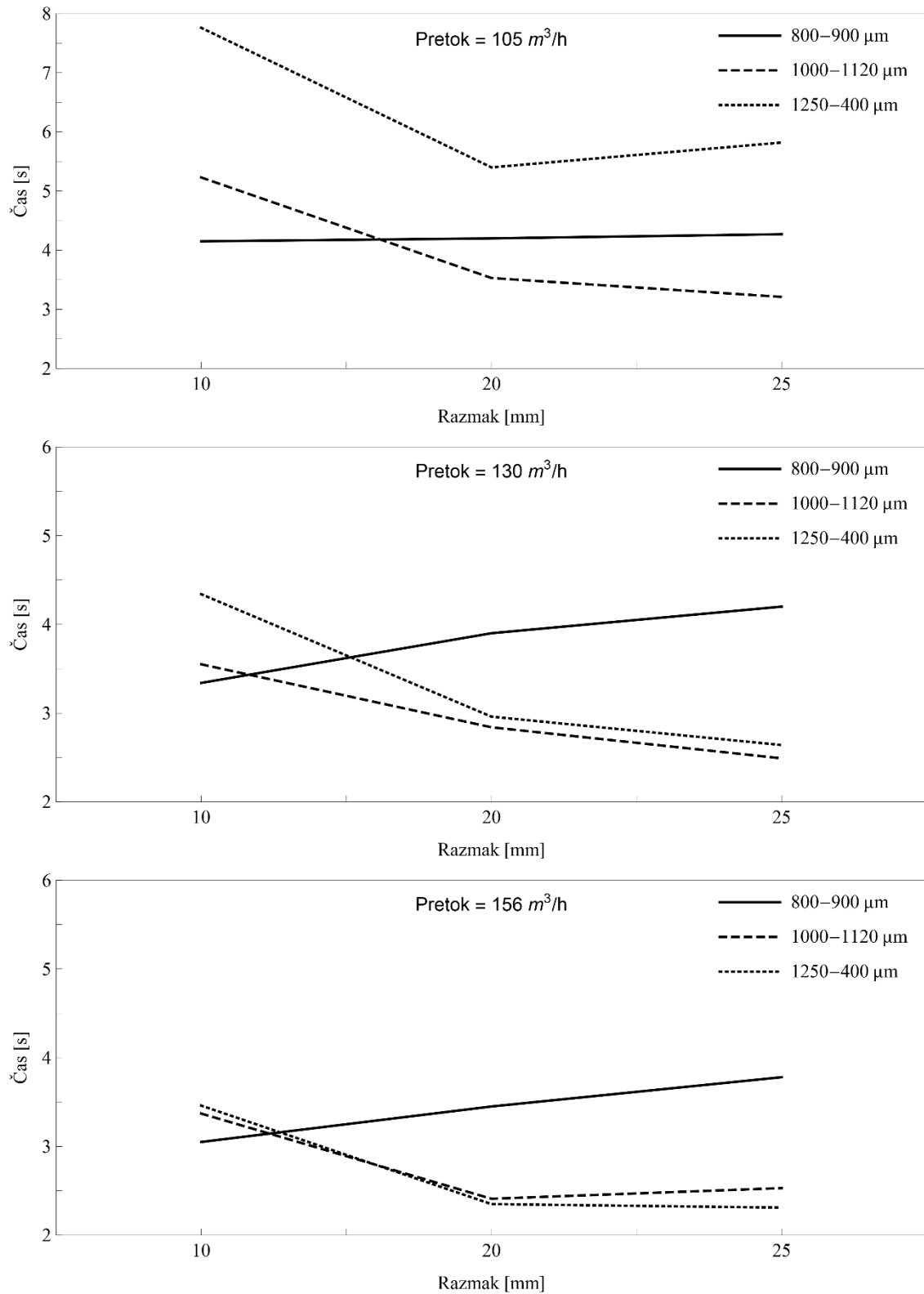
Vpliv razmika med RV in DP		Velikost pelet		
		S	M	L
Volumski pretok zraka	3	$4,3 \times 10^{-50}$	$3,4 \times 10^{-59}$	$1,9 \times 10^{-20}$
	4	$4,3 \times 10^{-20}$	$2,0 \times 10^{-55}$	$1,6 \times 10^{-78}$
	5	$6,7 \times 10^{-18}$	$7,4 \times 10^{-43}$	$9,1 \times 10^{-53}$

Vpliv volumskega pretoka zraka		Velikost pelet		
		S	M	L
Razmik med RV in DP	10	$5,0 \times 10^{-29}$	$2,9 \times 10^{-37}$	$2,7 \times 10^{-96}$
	20	$9,8 \times 10^{-12}$	$1,9 \times 10^{-28}$	$3,3 \times 10^{-92}$
	25	$2,6 \times 10^{-4}$	$1,7 \times 10^{-14}$	$5,9 \times 10^{-73}$

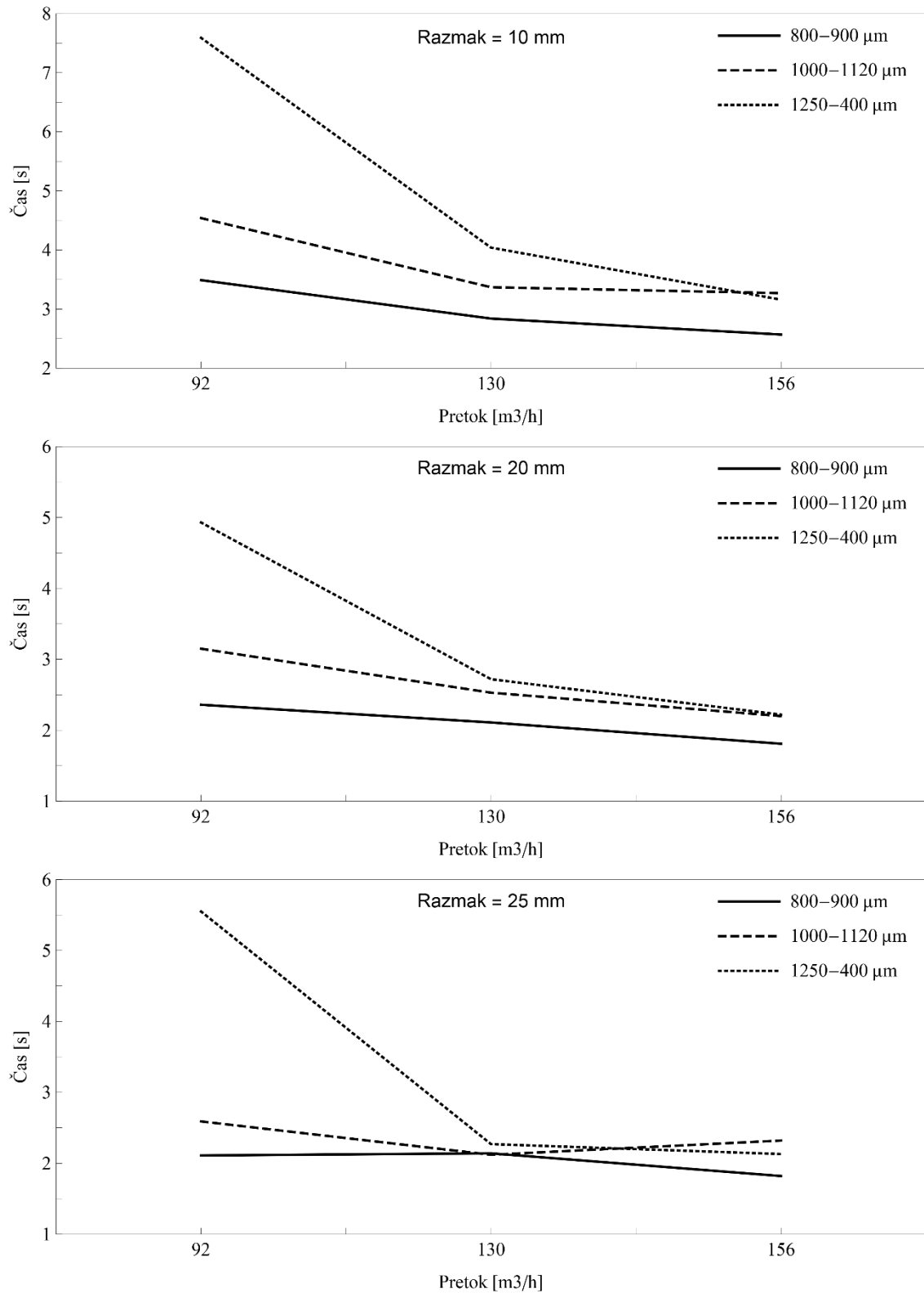
Vpliv velikosti pelet		Razmik med RV in DP		
		10	20	25
Volumski pretok zraka	3	$6,8 \times 10^{-97}$	$2,1 \times 10^{-66}$	$6,1 \times 10^{-88}$
	4	$1,7 \times 10^{-47}$	$5,2 \times 10^{-22}$	$1,2 \times 10^{-2}$
	5	$2,6 \times 10^{-26}$	$3,4 \times 10^{-7}$	$2,3 \times 10^{-7}$



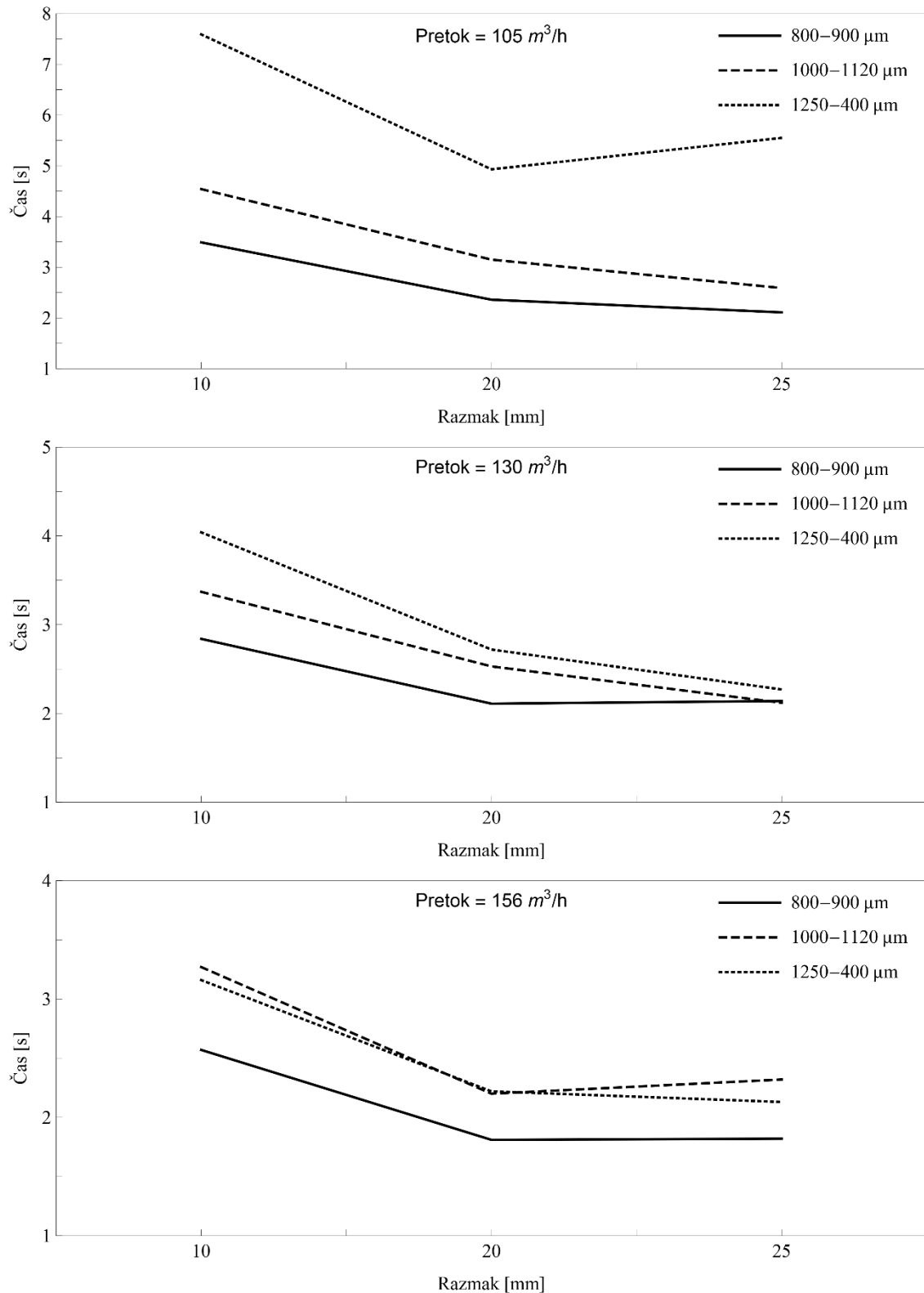
Slika 42: Odvisnost median obhodnih časov pelet od pretoka zraka pri 10, 20 in 25 mm razmiku med RV in DP



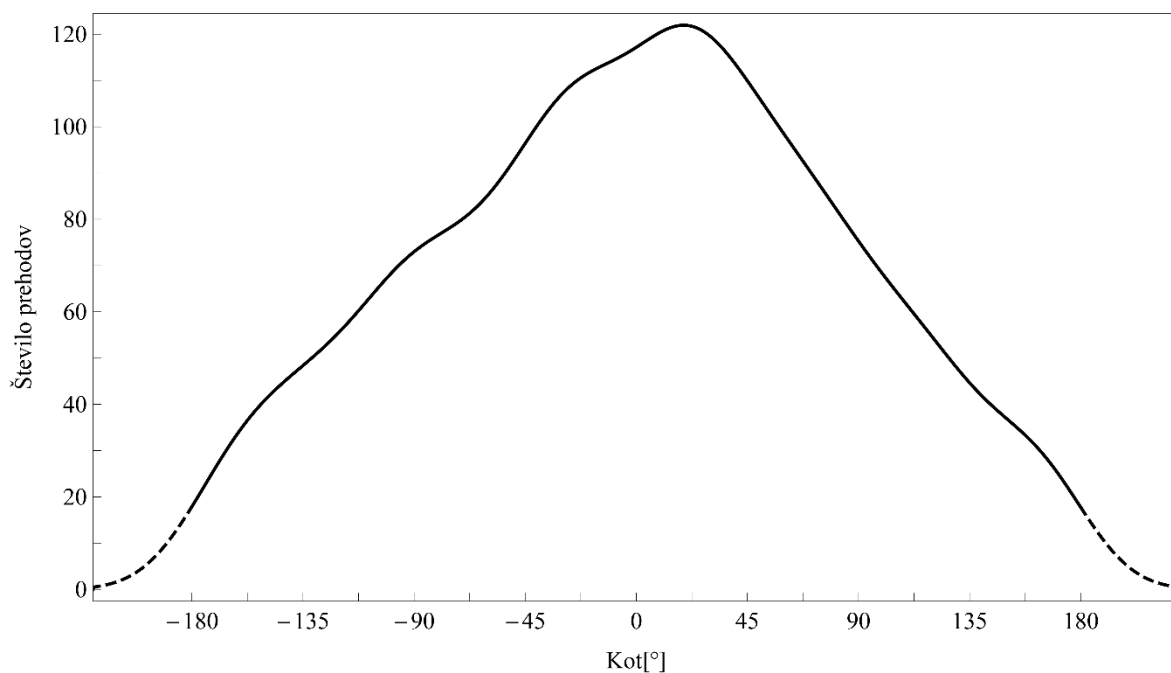
Slika 43: Odvisnost median obhodnih časov pelet od razmika med RV in DP pri pretoku zraka 105, 130 in 156 m³/h



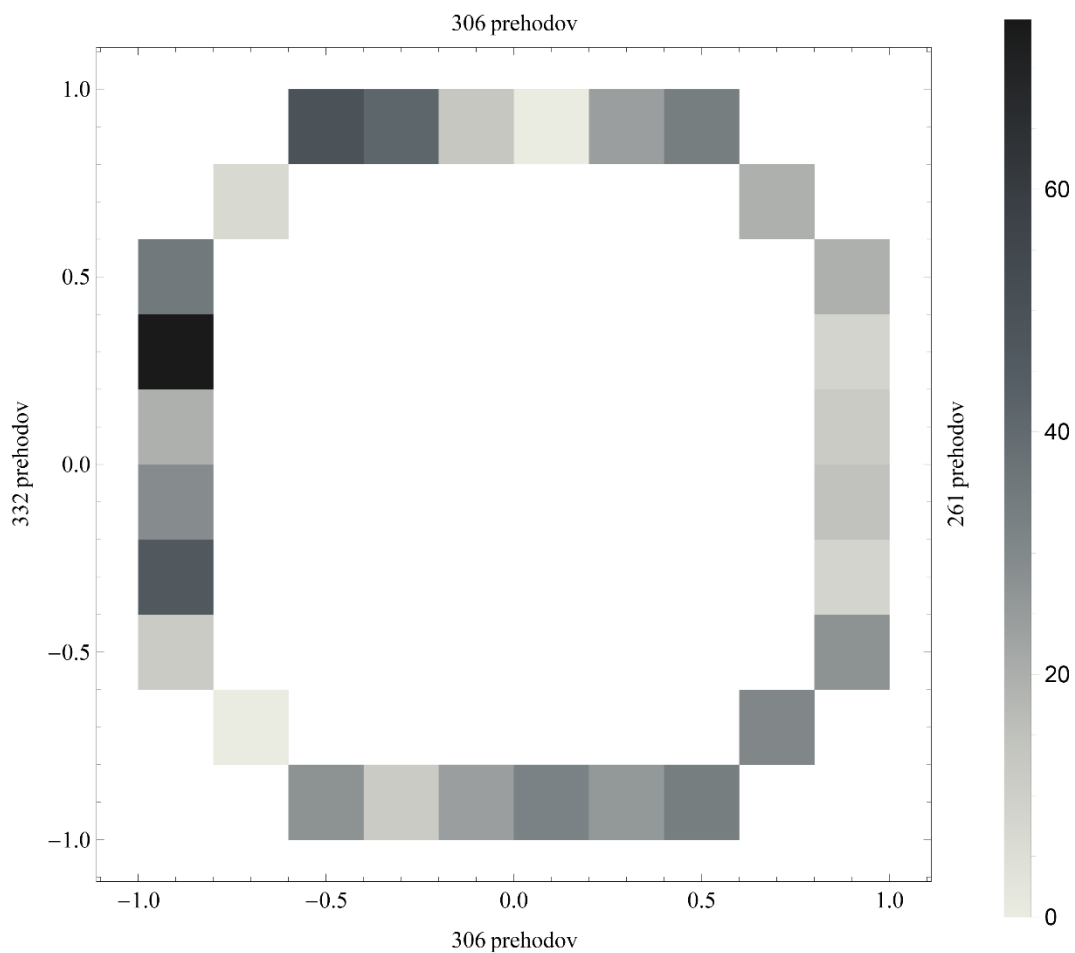
Slika 44: Odvisnost median obhodnih časov pelet od pretoka zraka pri 10, 20 in 25 mm razmiku med RV in DP po transformaciji podatkov



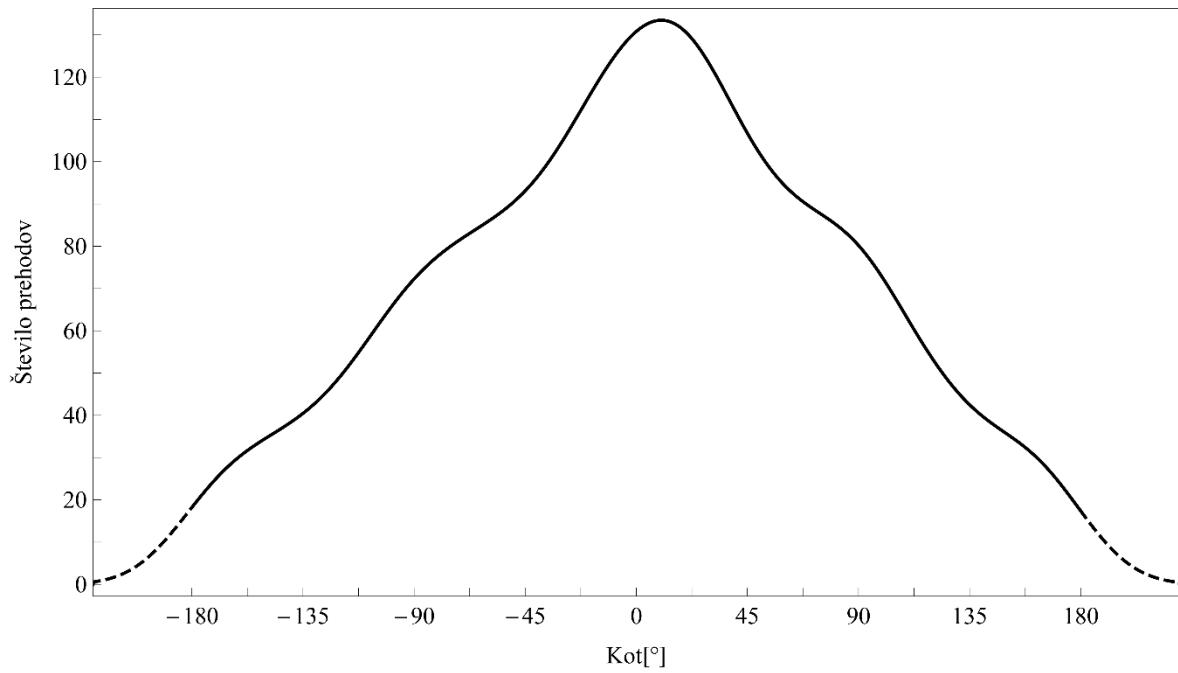
Slika 45: Odvisnost median obhodnih časov pelet od razmika med RV in DP pri pretoku zraka 105, 130 in 156 m³/h po transformaciji podatkov



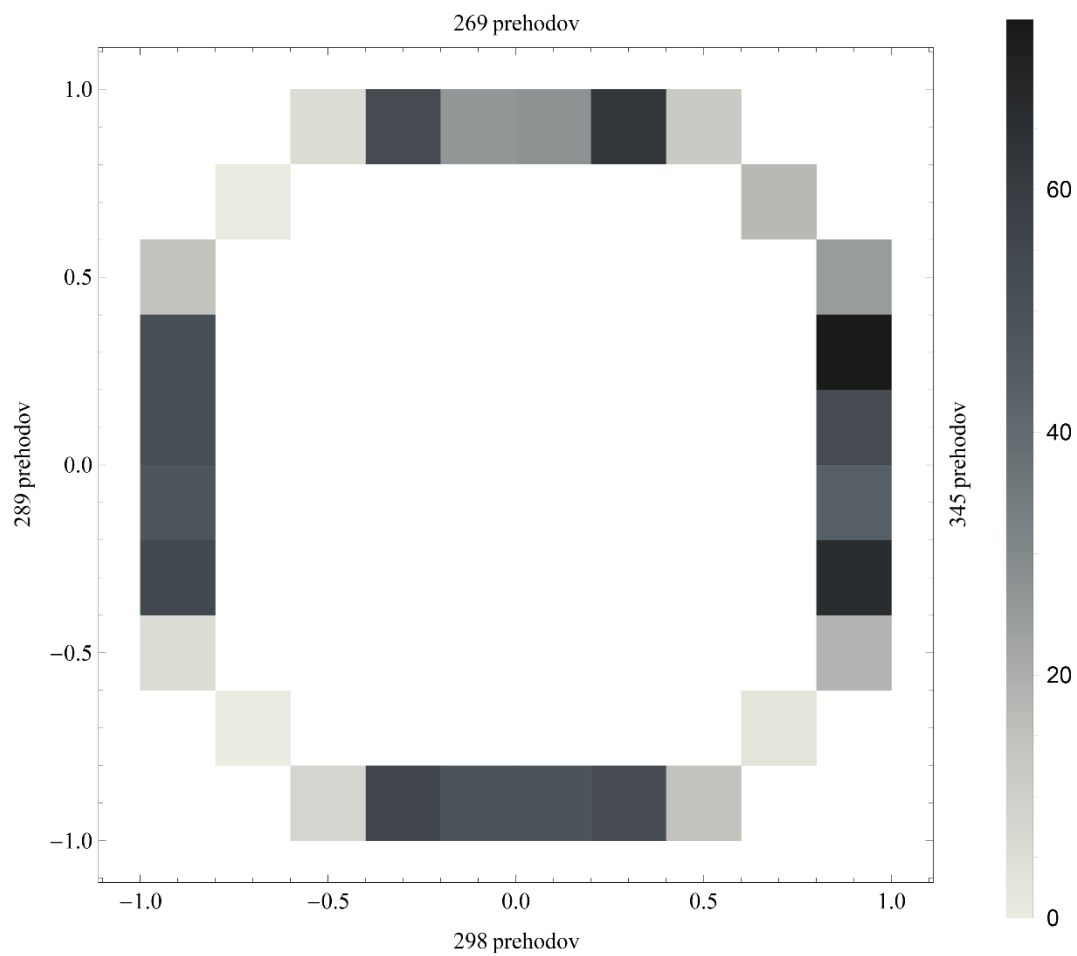
Slika 46: Histogram spremembe kota med kroženjem označene pelete za poizkus L420



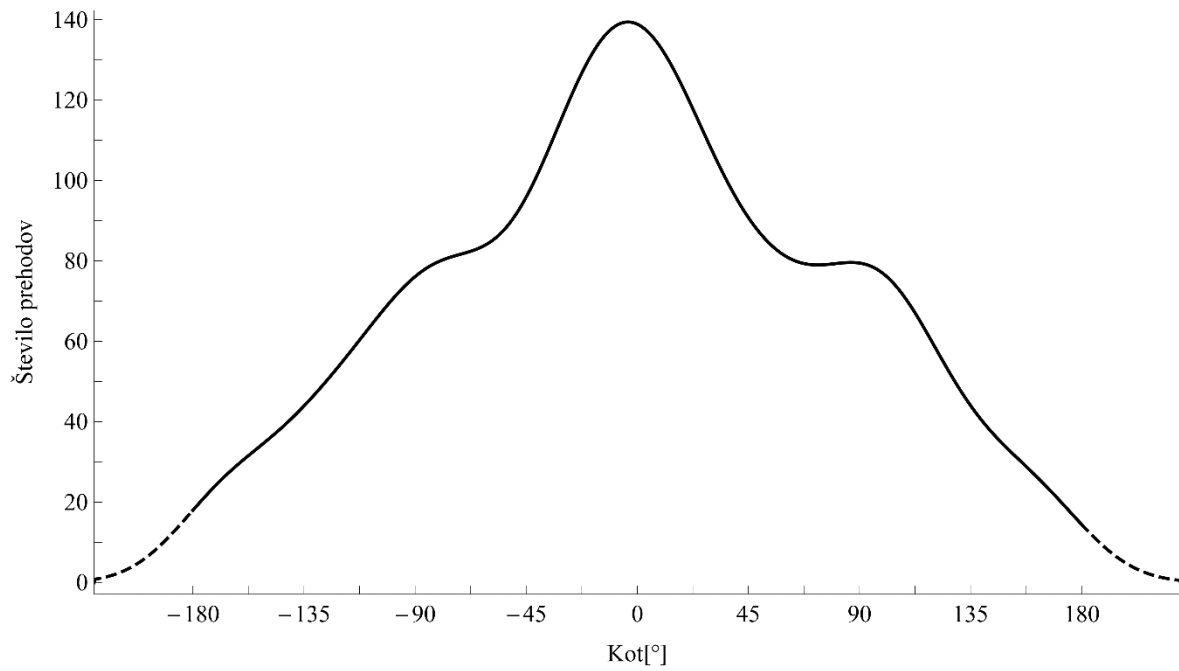
Slika 47: Histogram gostote prehodov označene pelete okoli RV za poizkus L420



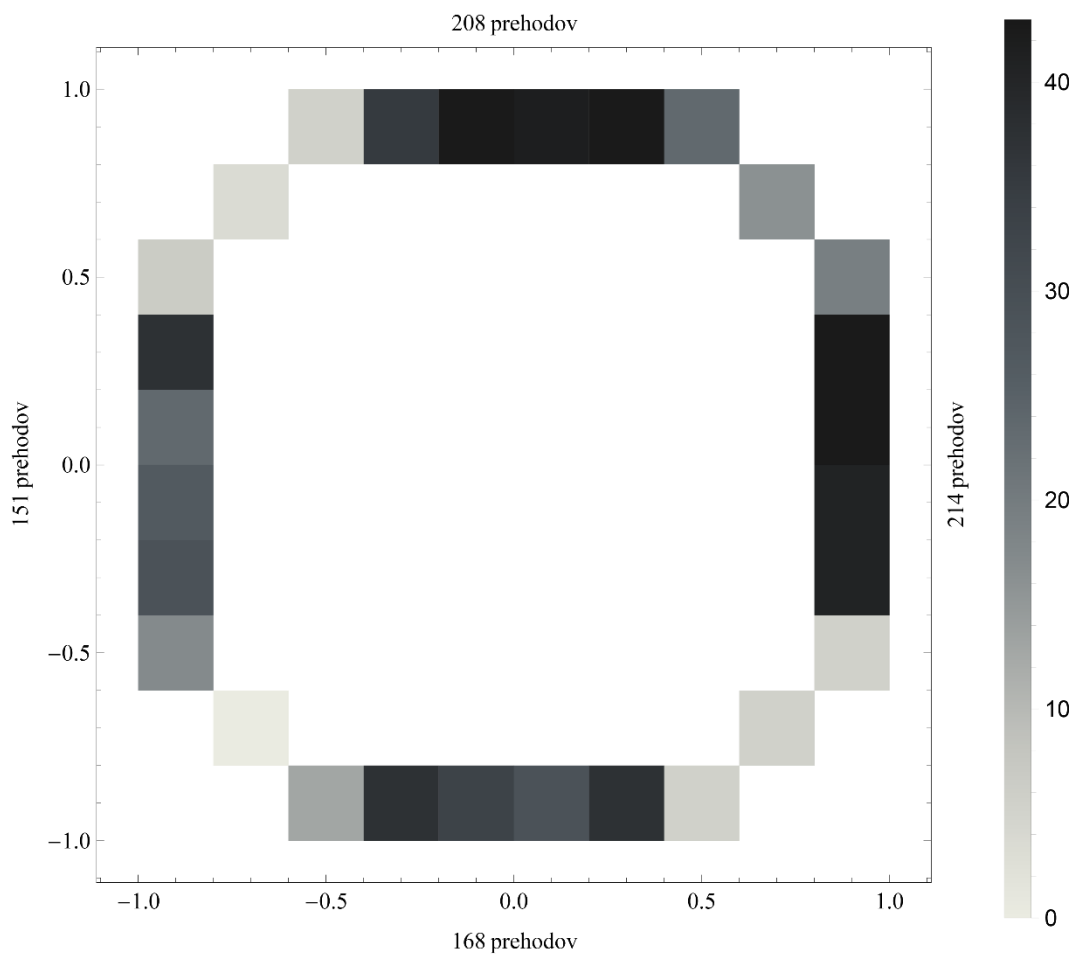
Slika 48: Histogram spremembe kota med kroženjem označene pelete za poizkus M420



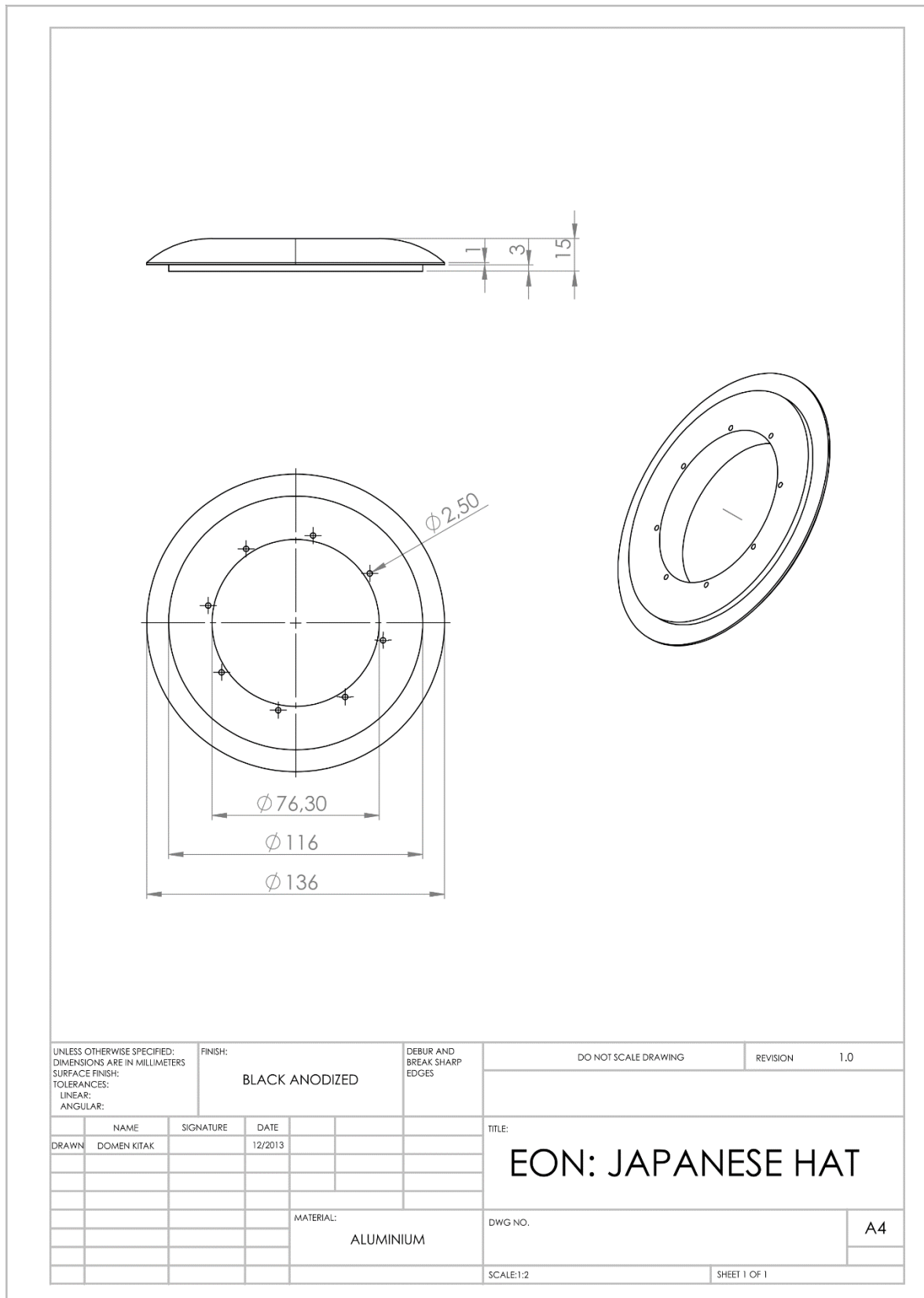
Slika 49: Histogram gostote prehodov označene pelete okoli RV za poizkus M420



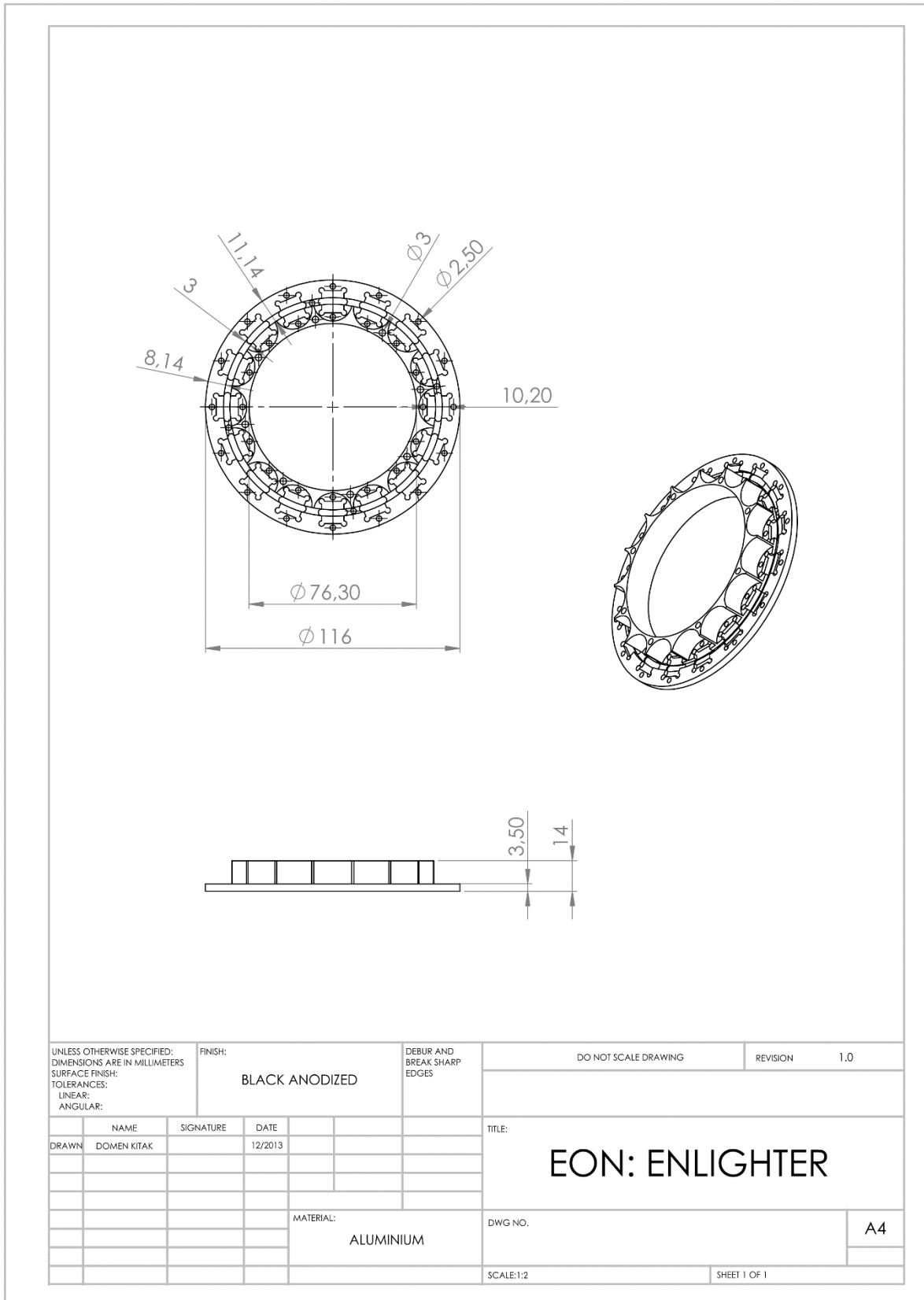
Slika 50: Histogram spremembe kota med kroženjem označene pelete za poizkus S420



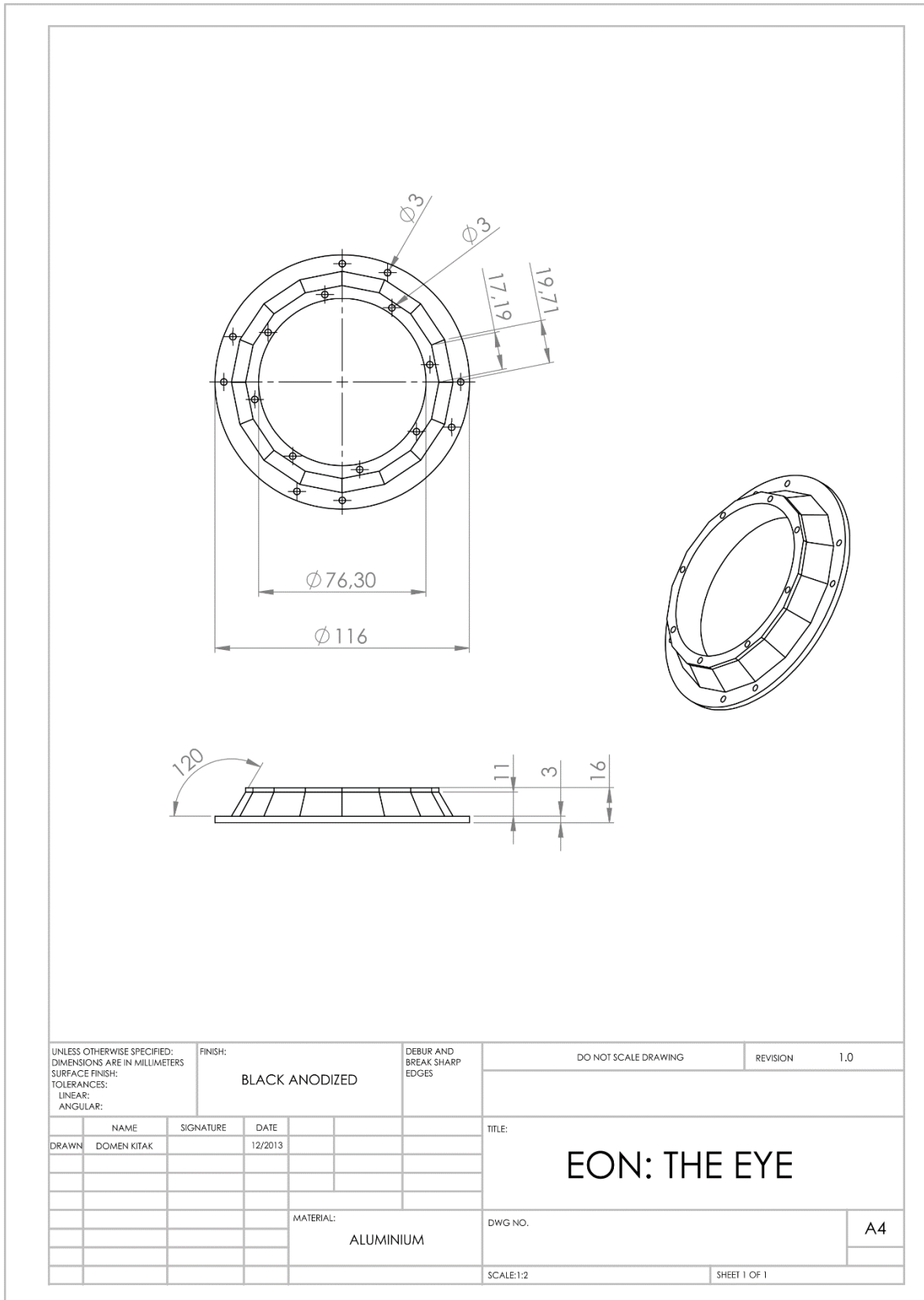
Slika 51: Histogram gostote prehodov označene pelete okoli RV za poizkus S420



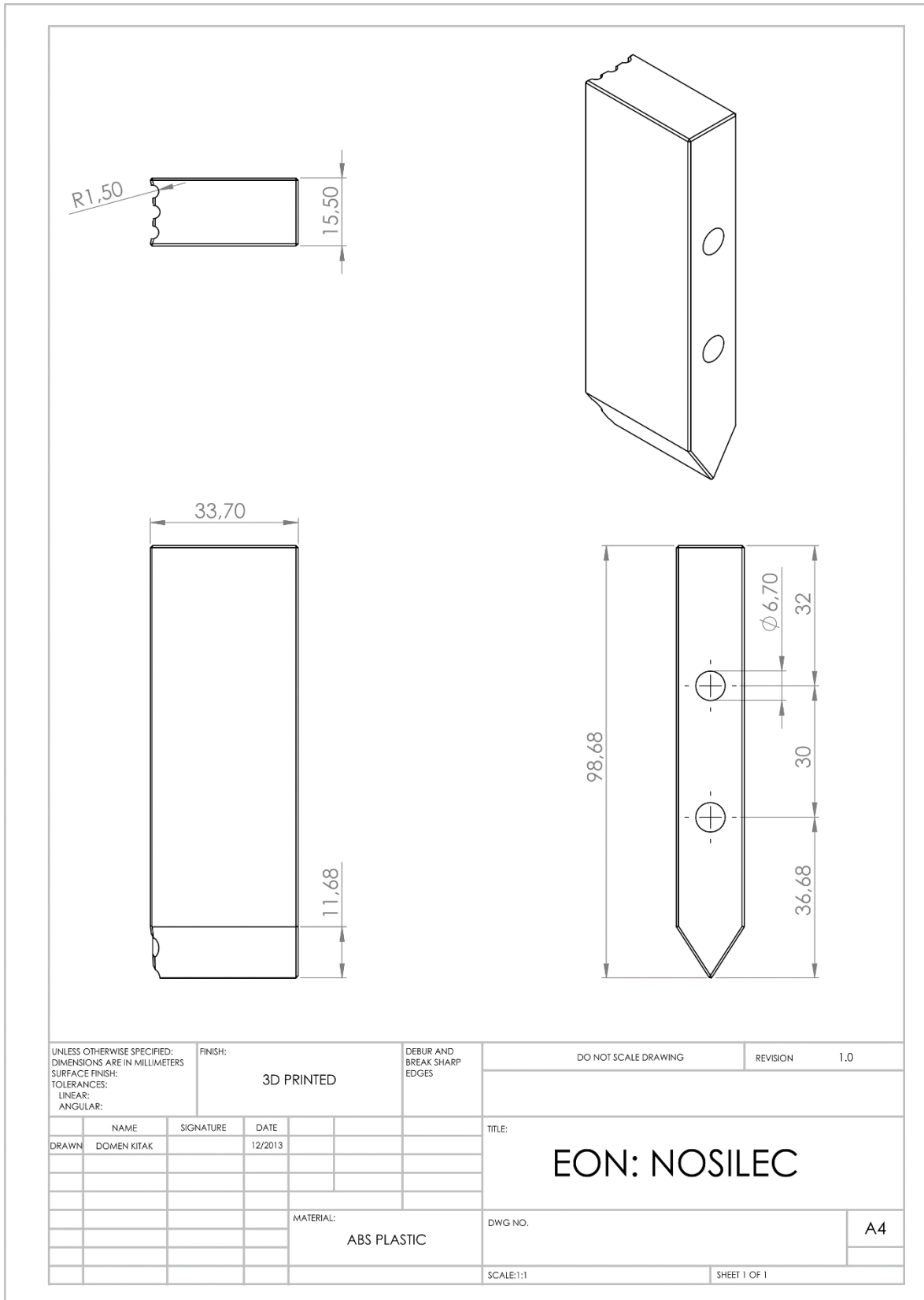
Slika 52: Pokrov EON



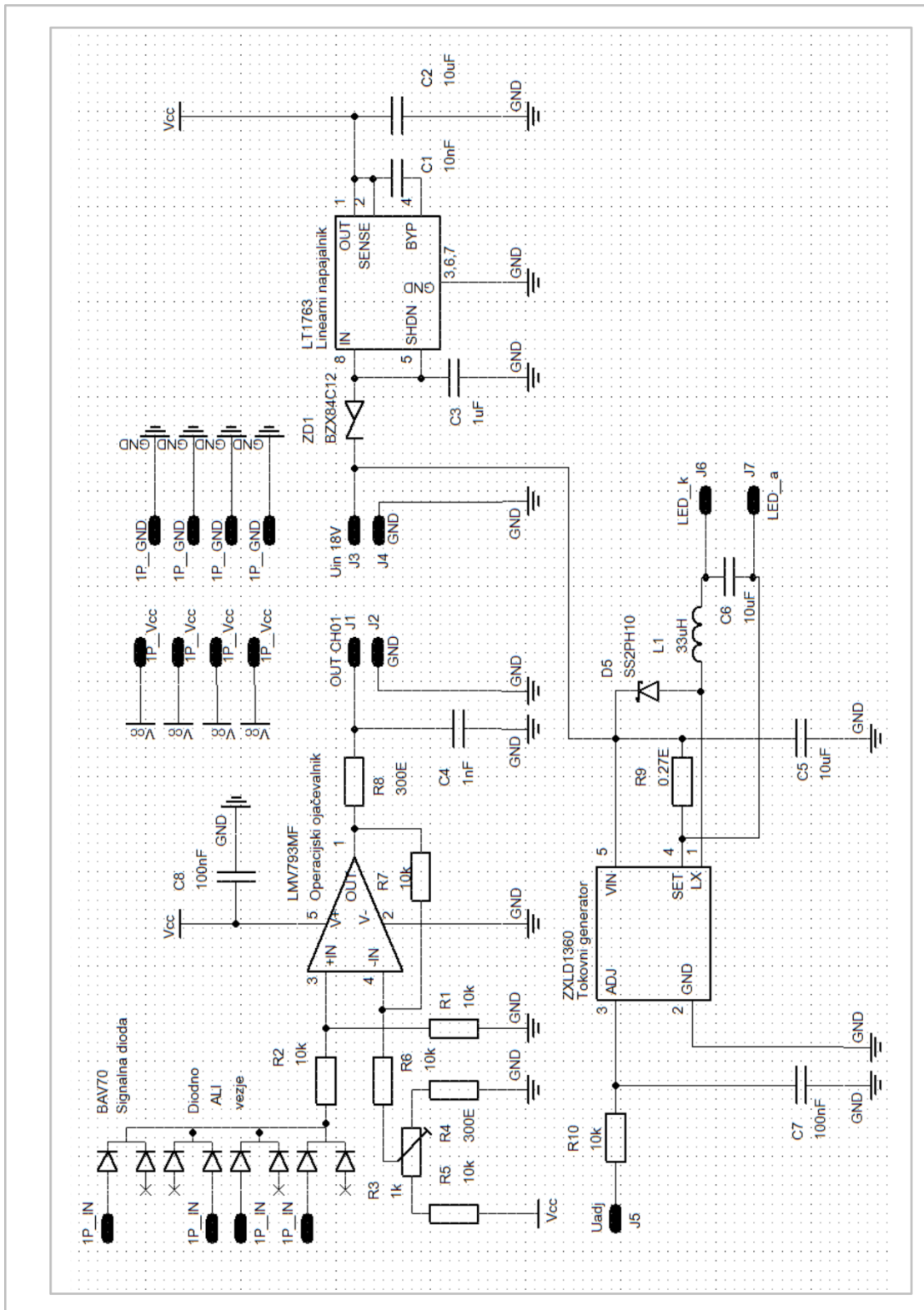
Slika 53: Vzbujevalni del EON



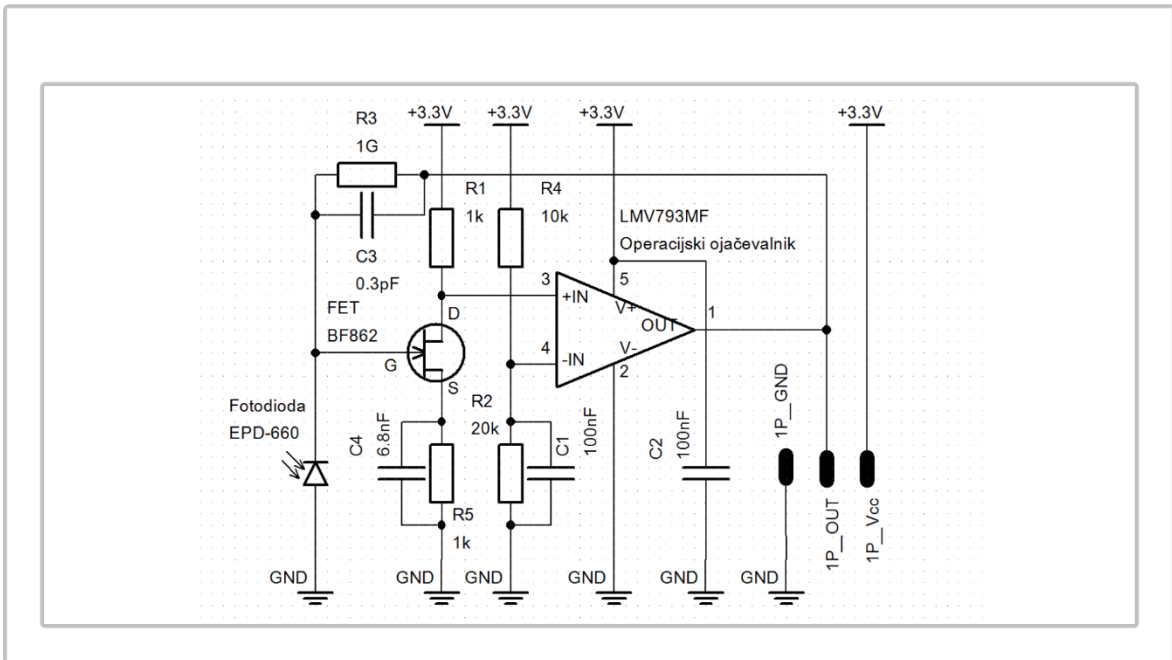
Slika 54: Detekcijski del EON



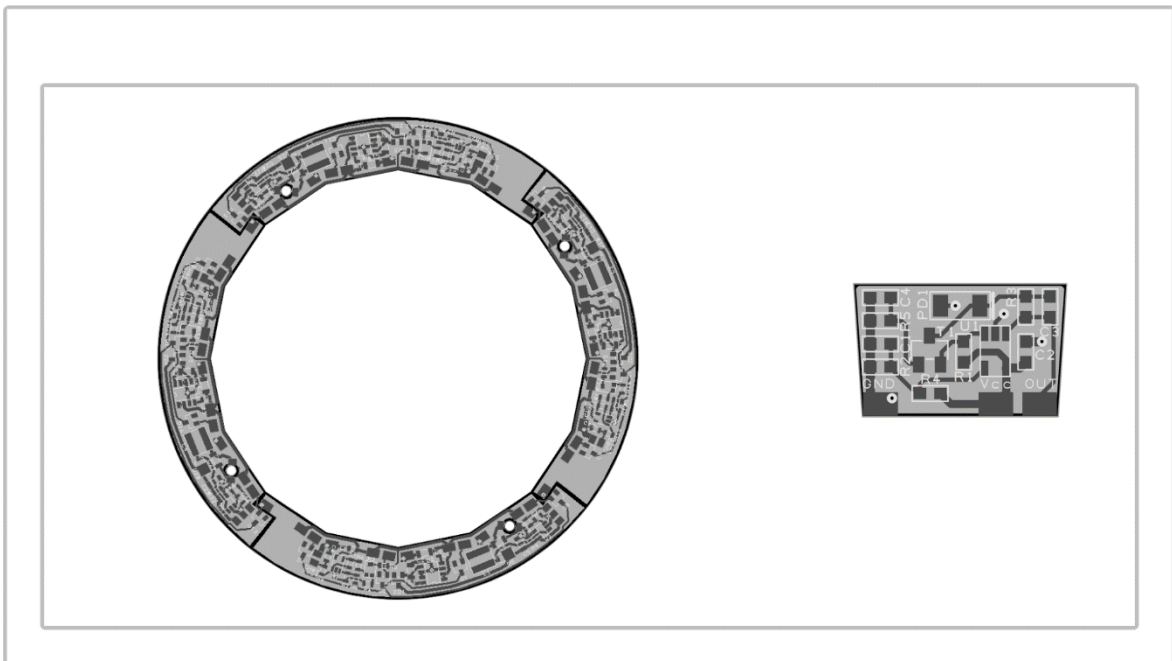
Slika 55: Nosilec RV



Slika 56: Shema vezja EON (diodni ALI člen, močnostni del, napajalni del)



Slika 57: Shema vezja EON (ojačevalni del)



Slika 58: Načrt tiskanega vezja EON

Preglednica XXVI: Seznam uporabljenih elektronskih komponent

Elektronske komponente		
Količina	Material	Opis
16	Upor	1G Ω /1%/SMD0603
16	Upor	20k Ω /1%/SMD0603
16	Upor	10k Ω /1%/SMD0603
20	Upor	10k Ω /1%/SMD0805
4	Upor	6,2kE/1%/SMD0805
16	Upor	1kE/1%/SMD0603
8	Upor	300E/1%/SMD0805
4	Upor	0,27E/1%/SMD0805
12	Kondenzator	10uF/50V/X7R/SMD1206
4	Kondenzator	1uF/50V/X7R/SMD1206
8	Kondenzator	100nF/50V/X7R/SMD0805
16	Kondenzator	100nF/16V/X7R/SMD0603
4	Kondenzator	10nF/100V/X7R/SMD0805
16	Kondenzator	6,8nF/100V/X7R/SMD0603
4	Kondenzator	1nF/100V/X7R/SMD0805
16	Kondenzator	0,3pF/COG/100V/SMD0603
4	Dušilka	SRN5020-330M, 33uH
20	Operacijski ojačevalnik	LMV793MF
4	Schottky usmernik	SS2PH10
16	Usmerniška dioda	BAV70LT1G
16	Tranzistor s poljskim učinkom	BF862
4	Diodni regulator	BZX84C12
4	Linearni regulator	LT1763CS8-3.3
4	Tokovni regulator	ZXLD1360

Preglednica XXVII: Seznam zunanjih izvajalcev

Izdelava formatnih delov EON	Rotobox, Slovenija
Izdelava tiskanih vezij	Svet elektronike, Slovenija
Izdelava kovinske filter mrežice	Brinox, Slovenija
Izdelava ekstrudiranega valja	Simmal Ltd, Velika Britanija
Izdelava 3D printanega nosilca	IRNAS, Slovenija