

POEIERVERMENGING: 'N ONDERSOEK NA DIE VERMENGING VAN MIKRO=
KONSENTRASIEMENGSELS.

J.G van der Watt

M.Sc (Ind. Chem.)

Proefskrif voorgelê ter voldoening aan die vereistes vir
die graad D.Sc in die departement Industriële Chemie aan
die Potchefstroomse Universiteit vir C.H.O.

POTCHEFSTROOM

Maart 1979.

"Die liggie waarmee ons die wêreld belig,
bly maar die vuurvlieg s'n, uit eie lyf
saamgepers. En die oordeel waarmee ons
oordeel, bly gevlek met die eie bloed en
rugmurg waaruit hy voorkom."

- N.P. VAN WYK LOUW.

INHOUD

INLEIDING	x
HOOFSTUK 1. ALGEMENE ASPEKTE VAN POEIERVERMENGING.	1
1.1 Inleiding.	1
1.2 Algemene teorie van vermenging.	2
1.2.1 Algemene faktore wat die vermen- gingsproses sal beïnvloed.	3
1.2.2 Die mengselkwaliteitsmodel.	7
1.2.3 'n Teoretiese model vir die vermengingstempo.	10
1.3 Vermenging van mikrokonsentrasie- mengsels.	11
1.3.1 Interaksiemengsels.	13
1.4 Die farmaseutiese belangrikheid van poeiervermenging.	15
1.4.1 Die inhoudseenvormigheid.	15
1.4.1.1 Die verwantskap tussen inhoudseenvor- migheidstandaarde en die mengselkwa- liteit.	17
1.4.1.2 Inhoudseenvormigheidsprobleme.	18
1.4.2 Die invloed van die vermengingsproses op die fisiese eienskappe van doserings- vorme.	20
1.5 Gevolgtrekkings.	22

HOOFSTUK 2.	DIE TEORETIESE BESKRYWING EN DIE PRAKTIESE BEPALING VAN DIE MENGSEL= KWALITEIT.	24
2.1	Inleiding.	24
2.2	Algemene eienskappe en kenmerke van poeiers.	25
2.2.1	Die eienskappe van poierdeeltjies.	26
2.2.2	Die eienskappe van poeiers.	27
2.3	Die toepassing van die mengselkwaliteitsmodel op mikrokoncentrasiemengsels.	30
2.3.1	Die voorspelling van die eindtoestand van die vermengingsproses.	31
2.3.1.1	Die berekening van die aantal deeltjies per monster.	31
2.3.1.2	Die vorm van die komponentdeeltjies.	32
2.3.1.3	Die monstervolume en die monstervolume.	32
2.3.1.4	Die aantal monsters wat benodig word om die mengselkwaliteit te bepaal.	33
2.3.1.5	Die invloed van die herhaalbaarheid van die analisemethode waarmee die mikrokomponentkoncentrasie bepaal word.	34
2.3.1.6	Die eindtoestand in interaksiemengsels.	35
2.3.2	Die gebruik van die voorspelde eindtoestand van die vermengingsproses.	36
2.3.2.1	Die voorspelling van die benodigde deeltjiegrootte.	37

2.3.2.2	Die graad van vermenging.	41
2.4	Die mengselkwaliteitsmodel van Kristensen vir enige mengsel.	43
2.4.1	Afleidings uit die Kristensen-model.	47
2.4.2	Die toepassing van die Kristensen-model op mikrokonsentrasiemengsels.	51
2.4.2.1	Die algemene voorvereistes vir mikrokonsentrasievermenging.	52
2.4.2.1.1	'n Nuwe algemene voorvereiste vir mikrokonsentrasiemengsels.	55
2.4.2.2	Die toepassing van die vermengingsmeganisme en die mengselstruktuur of mikrokonsentrasiemengsels.	57
2.5	Die vermengingsmeganisme en die mengselstruktuur in mikrokonsentrasiemengsels.	60
2.5.1	Die vermengingsmeganisme.	61
2.5.2	Die mengselstruktuur.	62
2.5.3	Die frekwensieverspreiding van die samestelling van die mengselmonsters.	64
2.5.4	Die snelheidsbepalende faktore vir elke stap.	67
2.5.5	Bespreking.	69
2.6	Gevolgtrekkings.	71

HOOFSTUK 3. EKSPERIMENTEEL: DIE ANALISEMETODES WAT IN DIE VERMENGINGSONDERSOEKE GEBRUIK IS.	72
3.1 Mengers wat in die ondersoek gebruik is.	72
3.1.1 Silingriese tuimelmenger.	72
3.1.2 V-menger.	73
3.2 Metode van monsterneming en die aantal mon= sters.	74
3.2.1 Silindriese tuimelmenger.	74
3.2.2 V-menger.	76
3.3 Die voorbereiding van die mengselkompo= nente.	76
3.3.1 Reserpien.	76
3.3.2 Laktose.	77
3.4 Die bepaling van die eienskappe van die mengselkomponente.	77
3.4.1 Die bepaling van die deeltjiegrootte van die komponente.	78
3.4.1.1 Eksperimentele toestande.	78
3.4.1.1.1 Reserpien.	78
3.4.1.1.2 Laktose.	79
3.4.1.2 Metode.	79
3.4.1.3 Resultate.	80
3.4.2 Die bepaling van die werklike digtheid.	82
3.4.2.1 Metode.	83
3.4.2.2 Resultate.	83
3.4.3 Die skynbare digtheid van die meng= selmonsters.	84

3.4.3.1	Metode	84
3.4.3.2	Resultate	84
3.4.4	Die bepaling van die deeltjievorm .	85
3.4.4.1	Metode	85
3.4.4.2	Resultate	87
3.4.5	Die bepaling van die vloeibaarheid van die poeiers.	88
3.4.5.1	Metode.	89
3.4.5.2	Resultate.	89
3.4.6	Die bepaling van die voggehalte van die komponente.	90
3.4.6.1	Metode.	90
3.4.6.2	Resultate.	91
3.4.7	Die algemene chemiese eienskappe en gehaltebepaling van reserprien.	91
3.4.7.1	Algemene chemiese eienskappe.	91
3.4.7.2	Gehaltebepaling.	92
3.5	Die bepaling van die reserprienkonsentrasie in die monsters.	92
3.5.1	Apparaat.	93
3.5.2	Reagense.	93
3.5.3	Die ultraviolet-absorpsiespektrum van die reserprienoplossings.	95
3.5.4	Die spektrofotometriese bepaling van die verband tussen absorpsie en reserprienkonsentrasie.	96
3.5.5	Standaardprosedures.	97
3.5.5.1	Zeiss-PMQ II .	98
3.5.5.2	Auto Analyzer.	98
3.5.5.2.1	Vloeidiagram.	98
3.5.5.2.2	Monster- en wastye.	99

3.5.5.3	Standaardprosedure vir <i>Auto Analyzer</i> .	100
3.5.6	Evaluering van die analisemetodes.	102
3.5.6.1	Herhaalbaarheid.	102
3.5.6.2	Noukeurigheid.	104

HOOFSTUK 4.	EKSPERIMENTEEL: ONDERSOEK NA DIE VERMENGINGSPROSES IN MIKROKONSENTRASIE=MENGSELS.	106
-------------	---	-----

4.1	Die vermenging van reserprien met laktose in 'n V-menger; die invloed van die mengerspoed op die mengselkwaliteit.	106
4.1.2	Resultaat.	108
4.1.3	Gevolgtrekkings.	110
4.2	Die vermenging van reserprien en laktose in 'n klein silindriese tuimelmenger.	111
4.2.1	Metode.	111
4.2.2	Resultate.	112
4.2.3	Gevolgtrekkings.	115
4.2.3.1	Die struktuur van die mengsels.	115
4.2.3.2	Die vergelyking van die gepostuleerde en die eksperimentele strukture.	118
4.2.3.2.1	Die berekening van die karakteristieke eienskappe van die mengselstrukture.	119
4.2.4	Samevattende gevolgtrekkings.	122

4.3	Die vermengingstempo van laktose en reserpien in 'n silindriese tuilmenger as funksie van die eienskappe van die komponente.	123
4.3.1	Metode.	124
4.3.2	Resultate.	125
4.3.3	Gevolgtrekkings uit die resultate van die eksperimente waarin sommige eienskappe van die komponente verander is.	144
4.3.3.1	Die vermengingstempo as funksie van die deeltjiegrootte van die draer.	144
4.3.3.1.1	Die snelheidsbepalende stappe.	144
4.3.3.1.2	Die gemiddelde grootte van die geadsorbeerde agglomerate.	145
4.3.3.2	Die vermengingstempo as funksie van die deeltjiegrootte van die mikrokomponent.	146
4.3.3.3	Die vermengingstempo as funksie van die konsentrasie van die mikrokomponent.	147
4.4	Die vermenging van laktose en reserpien volgens 'n partiële vermengingsproses.	148
4.4.1	Metode.	149
4.4.1.1	Teoretiese reserpienfraksie : 0,001	149
4.4.1.2	Teoretiese reserpienfraksie : 0,01	149
4.4.2	Resultaat.	149
4.4.3	Gevolgtrekkings.	151
4.5	Die eindtoestand van die vermenging van laktose (356,6 μm) en reserpien (7,62 μm).	151

4.5.1	Metode.	151
4.5.2	Resultate.	153
4.5.3	Gevolgtrekkings.	153
4.6	Segregasie.	156
4.6.1	Metode.	156
4.6.2	Resultaat.	156
4.6.3	Gevolgtrekkings,	157
4.7	Samevatting.	158
4.7.1	Die vermengingsmeganisme en die mengselstruktuur in mikrokonsentrasie= mengsels verkry met 'n silindriese tui= melmenger.	158
4.7.2	Die vermengingstempo in mikrokonsen= trasiemengsels.	159
4.7.3	Die ontwerp van mengers vir mikrokon= sentrasievermenging.	159
4.7.4	Die farmaseutiese toepassings van mikrokonsentrasievermenging.	160
OPSOMMING		161
SUMMARY		166
BIBLIOGRAFIE		170
BEDANKINGS		182
BYLAAG		184
Bylaag I		185
Bylaag II		186

Bylaag III (1)	187
Bylaag III (2)	188
Bylaag III (3)	190
Bylaag III (4)	192
Bylaag III (5)	194
Bylaag IV	198
Bylaag V	201
Bylaag VI	202
Bylaag VII	203

INLEIDING

Die vermengingsproses asook die homogeniteit van poelermengsels is belangrik vir verskeie industrieë (Rose, 1959). Die geld veral vir die farmaseutiese industrie waar byvoorbeeld vereis word dat die vermenging van die aktiewe bestanddeel en verskeie hulpstowwe soos vulstowwe, disintegreermiddels, ens. by tabletvervaardiging teweeg gebring moet word (Cook & Hersey, 1974). Die mengselkomponente moet so homogeen as moontlik vermeng wees om te verseker dat die inhoudseenvormigheid van die doseringsvorme wat van sulke mengsels vervaardig word, bevredigend sal wees (Polderman & De Blaey, 1971; Cook & Hersey, 1974). Hiervoor is 'n wye reeks verskillende mengers beskikbaar waaruit 'n keuse gemaak kan word. Algemene reëls vir die keuse van 'n bepaalde soort menger vir 'n sekere gebruik kan egter moeilik geformuleer word (Polderman & De Blaey, 1971). Die gebrek kan toegeskryf word aan die feit dat min veralge-menings betreffende vermengingsteorieë met die bestaande kennis van die vermengingsproses na vore gekom het (Schofield, 1976).

Volgens bestaande vermengingsteorieë vind vermenging plaas indien die mengselkomponente so beweeg word dat enige deeltjie van elke komponent alle moontlike posisies in die menger kan inneem (Train, 1960). Die vermengingstempo en die mengselhomogeniteit van mengsels bestaande uit modelkomponente is onder meer ondersoek deur Lacey (1943), Rippie et al. (1964) en Hogg et al. (1966).

Dit is egter moeilik om dié teorieë op farmaseutiese mengsels toe te pas vanweë die unieke probleme by farmaseutiese vermenging, en die verskille tussen farmaseutiese en modelmengsels. Die vermengingsteorieë is geldig vir modeldeeltjies met volkome gelyke fisiese eienskappe. In teenstelling daarmee kan die komponente eienskappe in farmaseutiese mengsels baie verskillend wees ten opsigte van deeltjiegrootte, deeltjievorm, digtheid en eienskappe van die oppervlakte van die deeltjies. (Polderman & De Blaey, 1971). In die farmaseutiese nywerheid word daar in baie gevalle baie klein doseringseenhede (doseringsvorme) (< 100 mg) van 'n groot mengsel gemaak. Soms is die konsentrasie van een of meer van die komponente baie laag ($< 5\%$). Dit is 'n ongunstige mengverhouding omdat 'n klein hoeveelheid van een komponent met 'n groot hoeveelheid van die ander komponent vermeng moet word.

Gerapporteerde navorsingsresultate op farmaseutiese poeiermengsels dui daarop dat teoretiese voorspellings nie sonder meer gemaak kan word nie (Hersey 1976; Carstensen & Patel, 1977).

Die belangrikheid en die spesiale probleme by die vermenging van farmaseutiese mengsels waarin mikrokomponente vermeng word, is deur Train (1960) aangetoon.

In die afgelope paar jaar is daarin geslaag om mikrokonsentrasiemengsels tot 'n baie hoë graad van homogeniteit te vermeng (Yip & Hersey, 1976). Hierdie soort ver-

menging, sogenaamde interaksievermenging, vereis dat daar een of ander vorm van interaksie tussen die verskillende Komponentdeeltjies moet bestaan (Hersey, 1975). Hierdie vereiste is totaal teenstrydig met die vereistes vir vermenging volgens die bestaande vermengingsteorie. Om te bepaal onder watter omstandighede en volgens watter meganisme die mengproses plaasvind en wat die invloed van die komponenteienskappe op die vermengingsproses is, is 'n nuwe teoretiese model nodig. In so 'n model sal die karakteristieke eienskap van die komponentdeeltjies in berekening gebring moet word.

Die doel van hierdie studie is om die vermengingsproses van 'n mikrokomponent (in interaksievermenging) te ondersoek en te probeer vasstel of interaksievermenging plaasvind aldan nie. Hiervoor sal die vermenging van reserpien - wat gewoonlik in konsentrasies laer as 1% in doseringsvorme voorkom - en laktose in 'n tuimelmenging gevolg word om:

1. Die vermengingsmeganisme te bepaal.
2. Vas te stel wat die invloed van poeiereienskappe op die mengseleienskappe en die vermengingsproses is.

HOOFSTUK 1

ALGEMENE ASPEKTE VAN POEIERVERMENGING

1.1 Inleiding.

Poeiervermenging is 'n proses wat in baie nywerhede toegepas word met die doel om die mengselkomponente onderling te versprei. In die farmaseutiese nywerheid is die ideaal dat die onderlinge verspreiding sodanig behoort te wees, dat indien die mengsel in kleiner eenhede (tablette) verdeel word, elke eenheid 'n konstante verhouding van die mengselkomponente sal bevat. Omdat die samestelling van die eenhede uit 'n mengsel van diskrete deeltjies (poeiers) nooit konstant is nie, maar eerder rondom 'n gemiddelde waarde versprei sal wees (Lacey, 1943) is dit nodig om maatstawe vir die verspreiding om die gemiddelde inhoud, die sogenaamde mengselkwaliteit, te hê. 'n Menger word gebruik om 'n bepaalde mengselkwaliteit te verkry en omdat die proses 'n funksie van die mengtyd is, is dit belangrik om die vermengingstempo te kan meet. Daar is verskeie soorte mengers beskikbaar (Perry & Chilton, 1973, p. 21:33) waaruit 'n keuse vir 'n bepaalde gebruik gemaak kan word en daarom is dit noodsaaklik om kennis van die faktore wat die mengselkwaliteit beïnvloed, te dra ten einde 'n homogene mengsel daar te stel. Om wetenskaplik te kies tussen verskillende mengers vir 'n bepaalde toepassing, sou 'n teoretiese model wat die mengselkwaliteit en die

vermengingstempo in terme van die menger- en mengsel-eienskappe weergee ideaal wees, maar volgens Bridgwater (1976) is daar ten spyte van baie vermengings-ondersoeke min wat in dié rigting gedoen is en daarom is dit nodig om vermengingsondersoeke te rig na die bepaling van sulke modelle. Hersey (1976) was van mening dat die bestaande mengselteorieë nie rekening hou met die eienskappe van werklike poeiers wat in die praktyk gebruik word nie.

1.2 Algemene teorie van vermenging.

Algemene vermengingsteorie is gebaseer op die feit dat die vaste stofdeeltjies, waaruit die mengselkomponente bestaan, vry en individueel kan beweeg. In 'n menger word die mengselbed in beweging gebring en omdat die beweging van enkele deeltjies hoofsaaklik willekeurig van aard is, word algemeen aanvaar dat die verspreiding van die komponentdeeltjies op enige tydstip deur 'n statistiese waarskynlikheidsverdeling beskryf kan word.

Enige faktor wat die vry beweging van die enkele deeltjies beperk, soos byvoorbeeld groot verskille in die deeltjiegrootte van die verskillende komponente, behoort te veroorsaak dat die komponente met die verloop van die proses, sal segregeer.

1.2.1 Algemene faktore wat die vermengingsproses sal beïnvloed.

Groot verskille tussen die eienskappe van die komponent=deeltjies soos deeltjiegrootteverspreiding, digtheid, deeltjievorm en oppervlakeienskappe, kan die vermengings=proses beïnvloed en selfs die verloop van die proses bepaal. Die belangrikste en algemeenste vaste stofeienskappe wat die vermengingsproses kan beïnvloed, is die volgende: (Perry, R.H. & Chilton, C.H., 1973, p. 21:30 - 21:31)

1. Deeltjiegrootteverspreiding - Vaste stowwe bestaan in die algemeen uit deeltjies met 'n reeks verskillende groottes en die deeltjiegrootteverspreiding gee die hoeveelheid van bepaalde groottes waaruit die stof bestaan. Groot verskille in deeltjiegroottes kan segregasie van groot en klein deeltjies tot gevolg hê.
2. Deeltjiedigtheid - Die deeltjiedigtheid is die massa van 'n deeltjie per eenheid volume met uitsluiting van die porievolume. Deeltjies met verskillende digthede kan gedurende die vermengingsproses segregeer.
- 2(a) Die skynbare digtheid van die deeltjies of van die mengselbed. Die skynbare digtheid is die massa per eenheidvolume met insluiting van die volume van die deeltjie- en bedporieë.

3. Die deeltjievorm - Die vorm van deeltjies is in die algemeen nie eenvoudig en reëlmatig van aard nie. Onreëlmatige deeltjies kan aanmekaar vashaak en sodoende die vermengingsproses benadeel, maar dit kan ook die risiko van segregasie verlaag indien vermenging wel teweeggebring kan word (Carter, 1972, p. 204).
4. Elektrostatiese eienskappe - Die ontwikkeling van elektrostatiese ladings op die deeltjies kan veroorsaak dat hulle mekaar aantrek of afstoot.
5. Die rushoek - Die rushoek van 'n poeier is 'n maatstaf vir die interdeeltjie-aantrekkingskragte wat van primêre belang is omdat dié kragte gedurende die vermengingsproses verbreek moet word (Carstensen, 1973, p. 180). Die rushoek bepaal ook die vloei-eienskappe van die deeltjies en word beïnvloed deur die voggehalte, deeltjiegrootte, deeltjiegrootteverspreiding, interdeeltjiewrywing, deeltjievorm en veroudering (Carstensen, 1973, p. 180).
6. Saamklewingseienskappe - Die saamklewingseienskappe bepaal of die deeltjies individueel of as agglomerate van 'n aantal deeltjies sal bestaan. Deeltjies met groottes kleiner as 100 μm , toon saamklewingseienskappe omdat die aantrekkingskragte tussen die deeltjies die gravitasiekrag op enkele deeltjies oorskry (Carstensen, 1973, p. 185).

Die karakteristieke eienskappe van die menger, metodes van lading en ontlading van komponente en die menger=spoed, is verdere prosesfaktore wat die effektiewe ver=menging kan beïnvloed. Die volgende prosesfaktore is van belang; (Perry & Chilton, 1973, p. 21:34)

1. Die tipe menger - Verskillende soorte mengers is beskikbaar en kan na aanleiding van die aard van die mengaksie waarmee die mengselbed beweeg, geklassifiseer word as mengers waarin die beweging van óf enkele, óf van groepe deeltjies bevorder word.
2. Die ladingsmetode - Die verloop van die vermeng=ingsproses word bepaal deur die posisie waarin die komponente aan die begin van die vermengingsproses in die menger geplaas word. Indien die digter kom=ponent bo-op die minder digte komponent geplaas is, sou die verloop van die proses in die algemeen ver=skil van die geval waar die digter komponent onder was (Carter, 1972, p. 204).
3. Ontlading na die voltooiing van die proses - Segre=gasie kan plaasvind indien die mengsel deur lang afvoerpipe, vibrerende apparate of deur opgaarkaste moet vloei tydens die ontlading na vermenging.
4. Vulvolume - Die mate waartoe die mengbed kan be=weeg en uitsit, beïnvloed die vermengingsproses en daarom sal die vulvolume 'n belangrike faktor in die proses wees.

5. Die mengerspoed - Die beweging van die mengselbed hou direk verband met die spoed waarteen die menger of die dele wat die beweging veroorsaak, geroteer word.

Die basiese veronderstelling in poeiervermenging, ongeag van die metode of apparaat wat gebruik word, is die feit dat die proses direk verband hou met poeierdeeltjies en omdat poeierdeeltjies karakteristieke en unieke individuele en kollektiewe eienskappe besit, sal enige vermengingsproses juis daardeur beïnvloed word. Die feit is lankal reeds deur Train (1960) besef, maar volgens Bridgwater (1976) is die ignorering van juis die unieke eienskappe van poeierdeeltjies die oorsaak waarom maniere waarmee gepoog is om die vermengingsproses te evalueer en te verstaan, nie 'n algemene teorie opgelewer het nie.

In die algemeen is daar twee *a priori* vereistes vir die vermenging van 'n poeierbed wat uit twee totale gesegregeerde poeiers bestaan, naamlik; (Train, 1960).

1. die vergroting van die poeierbed sodat die poeierdeeltjies kan beweeg, en
2. die teenwoordigheid van skuifkragte wat die relatiewe beweging van individuele deeltjies ten opsigte van mekaar sal veroorsaak.

1.2.2 Die mengselkwaliteitmodel.

Indien die skuifkragte sterk genoeg en lank genoeg teenwoordig is, behoort dit vir een en elke individuele deeltjie moontlik te wees om enige posisie in die vergrote poeierbed in te neem, met die gevolg dat die waarskynlikheid om 'n bepaalde deeltjie in 'n sekere posisie aan te tref, orals in die bed dieselfde behoort te wees. Die verspreiding van die poeierdeeltjies is daarom statisties van aard en Lacey (1943) het bewys dat die teoretiese eindtoestand van die vermengingsproses met die variansie van die statistiese binomiaalverdeling beskryf kan word. Die model vir die variansie σ_R^2 van die samestelling van onttrekte monsters uit die mengsel, wat die teoretiese eindtoestand bereik het, is in terme van die mengselparameters;

$$\sigma_R^2 = \frac{p_A(1 - p_A)}{n} \quad (1.1)$$

waar:

p_A = fraksie van een komponent in 'n tweekomponentmengsel en

n = aantal deeltjies in 'n monster.

In die totale gesegregeerde toestand bestaan die mengsel uit twee gebiede en in elke gebied kom slegs een van die komponente voor. Monsters wat uit die mengsel

onttrek word, sal dus slegs die een of die ander komponent bevat. Vir so 'n verspreiding bewys Lacey (1943) dat die intermonstervariansie σ_o^2 gegee word deur:

$$\sigma_o^2 = p_A (1 - p_A) \quad (1.2)$$

Slegs in die gevalle van eenvoudige poeiermengsels waar die komponente bestaan uit groot monogrootte deeltjies is dit maklik om die aantal deeltjies in 'n monster te bepaal en daarom het verskeie ondersoekers gepoog om vergelykings af te lei waarin σ_R^2 uitgedruk kan word in terme van die monstermassa (Buslik, 1950; Stange, 1954; Poole, Taylor & Wall, 1964; Johnson, 1972). In die afleiding van die vergelykings gaan al die ondersoekers uit van 'n aantal veronderstellings. Kristensen (1973) gee 'n teoretiese beskrywing van die statistiese eienskappe van mengsels wat op minder en meer praktiese aanvaardings gebaseer is. Die intermonstervariansie σ_R^2 word gegee in vergelyking 1.3 en Kristensen (1973a) het aangetoon dat vergelyking 1.3 vereenvoudig kan word na die vergelykings van Poole, Taylor & Wall, (1964); Stange (1954) en Buslik (1954).

$$\sigma_R^2 = \frac{p_A (1 - p_A) w_e}{W} \quad (1.3)$$

Waar:

$$w_e = \frac{\rho^4}{2 \rho_A \rho_B} \left[p_A \bar{w}_B + (1 - p_A) w_A \right]$$

$$\rho = \frac{\rho_A \rho_B}{p_A \rho_B + (1 - p_A) \rho_A}$$

Waar:

- σ_R^2 = samestellingsvariansie van die monsters in die ewekansige mengsel.
- p_A = massafraksie van komponent A.
- w_e = ekwivalente massa van een deeltjie.
- W = totale massa van 'n monster.
- ρ_A, ρ_B = digtheid van komponent A en B onderskeidelik.
- $\bar{w}_A, \bar{w}_B$ = gemiddelde deeltjiemassa van A en B onderskeidelik.

Vergelyking 1.3 is 'n teoretiese model vir die mengselkwaliteit van 'n volledig vermengde mengsel in terme van die deeltjiegrootte, deeltjiedigtheid, monstervolume en die massaverhoudings van die komponente.

Vergelykings vir σ_R^2 is prakties ondersoek en bewys vir mengsels waarvan die komponenteienskappe baie dieselfde is, (Hogg et al., 1965; Rogers & Clements, 1971/72; Stange, 1954) maar daar is ook bewyse dat die praktiese waarde groter is in mengsels waar komponente met verskillende eienskappe gebruik is (Carstensen & Patel, 1977; Kristensen, (1973b); Williams & Khan, 1973). Segregasie is genoem as die vernaamste oorsaak waarom die teoretiese eindtoestand, slegs in gevalle waar die komponente bestaan uit monogrootte, nie saamklewende deeltjies, bereik kon word.

1.2.3 'n Teoretiese model vir vermengingstempo.

Omdat die vermengingstempo 'n funksie van kansgebeurtenisse (die relatiewe beweging van verskillende deeltjies ten opsigte van mekaar) is, wat soos die mengtyd toeneem al hoe onwaarskynliker word, is 'n empiriese, logaritmiese verband tussen mengselkwaliteit en mengtyd voor die hand liggend (Brothman et al., 1945; Lacey, 1943; Rose, 1959; Rippie et al., 1964).

$$M = 1 - e^{-kt} \quad (1.4)$$

waar:

M = die mengselkwaliteit op tydstip t , en
 k = 'n konstante wat die eienskappe van die menger en mengselkomponente karakteriseer.

Indien die mengselparameters van die model in vergelyking 1.1 en die konstante k in vergelyking 1.4, bekend is, behoort dit moontlik te wees om teoreties 'n menger vir 'n bepaalde doel te kies.

Eksperimentele ondersoeke om die konstantes van die vermengingstempo-model (vgl. 1.4) met die eienskappe van die mengselkomponente te korreleer, is deur Rose (1959) gerapporteer. Die benadering van Rose (1959) het baie kritiek uitgelok. Die kritiek is hoofsaaklik

gebaseer op die feit dat die variansie van 'n aantal onttrekte monsters van 'n gedeeltelik vermengde mengsel nie 'n maatstaf vir die mengselkwaliteit, M , in vergelyking 1.4 is nie. Die konstantes van Rose (1959) is dus eintlik net krommepassingsparameters in stede van konstantes wat die sisteem definieer (Bridgwater 1976). Die kritiek is dus hoofsaaklik nie teen die model nie, maar teen die veranderlike wat gebruik word om die mengselkwaliteit te bepaal, en volgens Bridgwater (1976) is meer navorsing met die benadering van Rose (1959) baie noodsaaklik (kyk die bespreking deur P.V. Danckwerts; P.M.C. Lacey en M. Honey in Rose (1959)).

Rose (1959) gebruik in sy ondersoek hoofsaaklik die resultate wat Coulson & Maitra (1950) verkry het op mengsels waarin die komponente, onder andere sout en steenkool, in gelyke hoeveelhede is met deeltjiegroottes groter as $175 \mu\text{m}$. Rippie et al. (1964) gebruik glas- en staalballetjies in gelyke verhoudings en met groottes in die omgewing van $2400 \mu\text{m}$. Die ondersoek is dus hoofsaaklik uitgevoer met modeldeeltjies en nie met modelpoeierdeeltjies nie.

1.3. Vermenging van mikrokonsentrasiemengsels.

Die algemene vermeningsmodelle moet teoreties ook van toepassing wees op mengsels waarin een komponent in baie lae konsentrasies voorkom, en voorspellings uit die kwaliteitmodel (vgl. 1.1) dui daarop dat die

deeltjiegrootte in sodanige mengsels baie klein moet wees (Train, 1960; Johnson, 1972; Orr & Shotton, 1973). 'n Paar algemene karakteristieke kenmerke van sulke mengsels, impliseer dat onderskeid tussen hoë en lae konsentrasiemengsels getref moet word. 'n Paar kenmerke van lae konsentrasiemengsels is onder meer:

1. Om enigsins aanvaarbare mengsels te maak, moet die deeltjiegrootte van al die komponente baie klein (kleiner as $100\text{ }\mu\text{m}$) wees en om segregasie te voorkom, moet die deeltjiegrootteverskille so klein as moontlik wees (Train, 1960; Johnson, 1972; Orr & Sholton, 1973).
2. Deeltjies met groottes in die omgewing van $100\text{ }\mu\text{m}$ is saamklewend (Carstensen, 1973, p. 185) en nie meer deeltjies wat onder normale omstandighede as individuele deeltjies kan beweeg nie.
3. Mengsels waarvan die komponente saamklewend en een komponent boonop in mikrokonsentrasies teenwoordig is, behoort teoreties baie moeilik te vermeng omdat die beweging van die mengselbed en die relatiewe beweging van die verskillende deeltjies baie moeilik is.

Vir die doeleindes van die ondersoek is dit nodig om mengsels waarin 'n komponent in konsentrasies laer as 5% voorkom, as mikrokonsentrasiemengsels te definieer.

Die ondersoek sal tot tweekomponentmengsels beperk word. Per definisie is die komponent wat in die grootste hoeveelheid voorkom, die draer en die ander komponent die mikrokomponent. Crooks (1976) gebruik die term "mikrodosis" vir farmaseutiese produkte waarin daar 5 mg of minder van 'n aktiewe bestanddeel in voorkom, maar die definisie is minder algemeen betreffende poeiervermenging omdat die konsentrasie van die bestanddeel nie gedefinieer word nie.

Geen pogings om vermengingstempomodelle vir mikrokonsentrasiemengsels toe te pas, kon in die literatuur opgespoor word nie. Sover dit die mengselkwaliteitsmodel betref, alhoewel min gerapporteer is, was daar gevalle waar die teoretiese variansie wel bereik kon word, (Ashton & Valentin, 1966; Orr & Shotton, 1973) maar ook voorbeelde waarin dit nie moontlik was nie (Ashton & Valentin, 1966; Orr & Shotton, 1973).

1.3.1 Interaksiemengsels.

Huidig word daar beweer dat daarin geslaag is om mikrokonsentrasiemengsels sodanig te maak dat daar geen samestellingsvariensie tussen die onttrekte monsters is nie. Sulke mengsels is verkry deur 'n vryvloeiende oormaatkomponent, die draer, en 'n baie fyn mikrokonsentrasiekomponent te gebruik (Yip & Hersey, 1977; Crooks & Ho 1976). Omdat die waardes van die samestellingsvariensie van onttrekte monsters uit die mengsels goed vergelyk met die variensie van

die analitiese metode beweer Yip & Hersey (1977) dat hierdie mengsels nie meer ewekansig vermeng is nie, maar interaksiemengsels waarin daar 'n ordelikheid bestaan vanweë die feit dat die fyner deeltjies van die mikrokomponent adsorbeer aan die growwer deeltjies van die draer. Crooks & Ho (1976) het skandeer-elektronmikroskooptechnieke gebruik om die aantal deeltjies van die mikrokomponent, wat op 'n enkele draerdeeltjie ge-adsorbeer was, te bepaal.

Yip & Hersey (1977) stel dat dit nie met sekerheid uit die resultate gesê kan word dat interaksiemengsels gemaak is nie en die elektronmikroskopiese metodes van Crooks & Ho (1976) is ook nie afdoende bewys vir sulke mengsels nie, omdat slegs die aantal ge-adsorbeerde deeltjies op 1/110 ste deel van 'n enkele draerdeeltjie bepaal is. Die aantal deeltjies het met 20% van die teoretiese aantal verskil.

Nog aanduidings dat bepaalde mikrokonsentrasiemengsels waarskynlik nie ewekansig van aard is nie, kom na vore uit ondersoeke waarin die meganisme van oppervlaksmering by die vermenging van smeermiddels met tabletgranules nagegaan is. (Bolhuis et al., 1975; Murthy & Samyn, 1977; Shah & Mlodozieniec, 1977). In al die ondersoeke is gevind dat ~~mengtyd~~ die fisiese eienskappe, hoofsaaklik die dissolusiesnelheid en die hardheid van die tablette wat van die mengsels vervaardig is, beïnvloed het. Om die verskynsels te verklaar, is daar gepostuleer dat die granuledeeltjies met 'n lagie smeermiddel deeltjies bedek word.

1.4 Die farmaseutiese belangrikheid van poeiervermenging.

Die vermenging van poeiers vorm 'n belangrike deel van die farmaseutiese prosesse vir die vervaardiging van poeiers, kapsules en tablette en kan beskou word as die belangrikste en mees gebruikte eenheidsproses wat toegepas word (Van Wyk, 1977).

Farmaseutiese doseringsvorme, byvoorbeeld tablette, het relatief lae massas, maar bevat in sekere gevalle baie klein hoeveelhede van 'n baie potente, aktiewe bestanddeel en daarom is farmaseutiese vermenging belangrik. "Die vermengingsproses vereis die hoogs moontlike noukeurigheid omdat, namate geneesmiddels meer aktief word en in kleiner hoeveelhede ingeneem word, dit nuwe eise stel by die vervaardiging van doseringsvorme, waar toegesien moet word dat elke tablet of kapsule die gewenste hoeveelheid aktiewe bestanddele bevat" (Van Wyk, 1977). 'n Verdere toepassing van farmaseutiese vermenging is die byvoeging van baie fyn smeer- of disintegreermiddels by relatief growwe granules. Die stowwe word bygevoeg om die fisiese vervaardiging, of bepaalde fisiese eienskappe van 'n doseringsvorm te beïnvloed.

1.4.1 Die inhoudseenvormigheid

Die eenvormigheid van die aktiewe bestanddeelinhoud

in farmaseutiese doseringsvorme, is van primêre belang in die akkurate dosering van 'n pasiënt en dit is om dié rede dat die meeste Farmakopees bepaalde standaarde vir die kontrolering van die inhoudseenvormigheid van vaste doseringsvorme neerlê.

Die Britse Farmakopee vereis twee verskillende standaarde (B.P., 1973) vir die kontrolering van inhoudseenvormigheid vir uiters aktiewe geneesmiddels waarvan die terapeutiese en die toksiese dosis min verskil; waar die standaard vereis dat die konsentrasie van 10 afsonderlike eenhede binne bepaalde grense moet val (slegs vir digoksien, deksametasoon en nikoumaloon). Die tweede standaard, wat geldig is vir alle ander geneesmiddels, vereis dat die massa van afsonderlike eenhede binne bepaalde grense moet lê, wat slegs 'n geldige inhoudseenvormigheidstoets behoort te wees indien die vermengingsproses voldoende is. Die Britse benadering is dus gemik op die veiligheids- en aktiwiteitsaspekte van doseringsvorme waarin 'n hoogs aktiewe geneesmiddel gebruik word.

In die United States Pharmacopoeia (U.S.P. XVIII) lê die klem meer op die kontrolering van die vervaardigingsproses aangesien alle vaste doseringsvorme wat 50 mg of minder van 'n aktiewe bestanddeel bevat, aan individuele inhoudstoetse onderwerp moet word. Vir doseringsvorme wat meer as 50 mg aktiewe bestanddeel bevat, word ook net 'n eenvormigheid van massa vereis.

1.4.1.1 Die verwantskap tussen inhoudseenvormigheid=standaarde en die mengselkwaliteit.

Die kriterium vir voldoende inhoudseenvormigheid van die U.S.P. XVIII is soos volg geformuleer: Neem 30 eenhede en bepaal in 10 eenhede afsonderlik die inhoud; indien die inhoud van 'n enkele eenheid met meer as $\pm 15\%$ maar tog minder as $\pm 25\%$ van die verklaarde inhoud afwyk, is die eenvormigheid voldoende. Indien die gehalte van twee eenhede met meer as $\pm 15\%$ afwyk, moet die analise op die oorblywende 20 van die 30 monsters herhaal word. Nie een van dié eenhede mag dan meer as $\pm 15\%$ afwyk nie.

Die statistiese aspekte van bogenoemde monsterplan word deur Setnikar (1970) en Langenbucher (1972) bespreek wat die "goed-verkeerd" vereistes omwerk sodat die standaard gebaseer kan word op die inhoudsvariasie en die gemiddelde samestelling van 'n aantal eenhede. Hiervolgens behoort die gehalte van 'n hoeveelheid tablette aanvaarbaar te wees indien die gemiddelde inhoud van tien tablette 100%, en die inhoudsvariasie kleiner as 25% is (dit is 'n variasiekoëffisiënt van 5%). Die variasiekoëffisiënt, c is per definisie:

$$c = \frac{\sqrt{\sigma_R^2}}{p_A} \times 100 \quad \begin{array}{l} \text{Waar } \sigma_R^2 = \text{Variansie} \\ p_A = \text{Gemiddelde} \end{array}$$

Die verwantskap tussen die inhoudseenvormigheidstandaarde en mengselkwaliteit kan nou uit die bogenoemde variasiekoëffisiënt afgelei word. Die variasiekoëffisiënt na

volledige vermenging moet kleiner as 5% wees omdat die variansie as gevolg van die verskille in massa en die variansie van die analisemetode ook in berekening gebring moet word. Om hiervoor voorsiening te maak, aanvaar Polderman & De Blaey (1971) 'n variasiekoëffisiënt van 2% vir die inhoudsvariasie van die mengselmonsters. Johnson (1972) stel dat daar ook rekening gehou moet word met die feit dat die vermengingsproses selde volledig uitgevoer kan word en daarom is 'n variasiekoëffisiënt van 1% 'n vereiste.

Om die maksimale deeltjiegrootte te bereken vir 'n mengsel wat aan die inhoudseenvormigheidstandaarde vir farmaseutiese mengsels behoort te voldoen, moet 'n variasiekoëffisiënt van 1% in vergelyking 1.3 gebruik word.

Volgens voorspellings van Train (1960), Johnson (1972) en Guitard (1975) met vergelykings soortgelyk aan vergelyking 1.3, moet die deeltjiegrootte baie klein wees voordat die mengseltoestand teoreties aan sodanige vereistes sal voldoen.

1.4.1.2 Inhoudseenvormigheidsprobleme.

Dit sou naïef wees om alle gevalle waar gevind is dat vervaardigde farmaseutiese produkte nie aan inhoudseenvormigheidstandaarde voldoen nie, aan swak vermengingsprosesse toe te skryf. Daar is vele gerapporteerde voorbeelde van bepaalde produkte wat aan die vereistes voldoen, terwyl dieselfde produk van 'n ander vervaar-

diger nie aan die vereistes voldoen nie (Van Oudts=hoorn, 1972; Scholtz & Goossens, 1973; Indemans, 1973; Miller, 1974; Kammerl & Mutschler, 1975). Omdat die meerderheid ondersoek op produkte wat in die handel verkrygbaar is uitgevoer is, is die prosesse waarmee die aktiewe bestanddeel versprei is, onbekend en daarom kan die oorsaak van die oormatige variasie in die inhoud nie geïdentifiseer word nie. In die vervaardiging van 'n doseringsvorm word 'n aantal prosesse, waarvan poeiervermenging een kan wees, gebruik. Dit is waargeneem dat ook die ander prosesse, soos die natgranule=ring, droging- en die tableetteringsproses bydra tot die ongelyke verdeling van die aktiewe bestanddeel in elke dosering (Tawashi & Speiser, 1964; Garret & Olsen, 1962; Lachman & Sylwestrowicz, 1964; Whitaker & Spring, 1977; Chaudry & King, 1972; Cook & Hersey, 1974). Verder moet daar ook rekening gehou word met die moontlikheid van ontmenging weens segregasie wat tydens die hantering en die bewaring van die mengsels tussen prosesse kan ontstaan (Williams, 1972).

Pogings om die eenvormigheidsbydrae van enkele prosesse te ondersoek, het teenstrydige resultate opgelewer en daarom is veralgemenings baie moeilik. Lachman & Sylwestrowicz (1964) wys daarop dat monsternemings=tegnieke en die benodigde aantal monsters om die mengseltoestand weer te gee, baie belangrik is, anders kan teenstrydige resultate verkry word. Verdere ondersoek waarin die veranderlikes geïdentifiseer, gekontroleer en waarin behoorlike statistiese vergelykings tussen

die mengselkwaliteit van die verskillende prosesse gemaak word, sal nodig wees om die eenvormigheidsbydrae van die vermengingsproses in vergelyking met ander prosesse te evalueer. Die vermengingsproses is egter 'n sleutelstap in die vervaardiging van vaste doseringsvorms en lewer beslis 'n bydrae tot die eenvormigheid van die finale produk (Johnson, 1975). In die jongste tyd is daar 'n neiging om die natgranuleringsprosesse in tabletvervaardiging uit te skakel deur gebruik te maak van bestanddele wat direk in tabletmasjiene saamgepers kan word (Crooks & Ho, 1976). In die eenvoudigste toepassings vereis die direkte samepersingsproses slegs een voorafgaande eenheidsproses, naamlik die vermenging van die droë bestanddele. Dié nuwe ontwikkeling sal beslis die belangrikheid van die vermengingsproses opnuut beklemtoon. Inhoudseenvormigheidsprobleme kom skynbaar gewoonlik voor by doseringsvorms waarin 'n klein hoeveelheid aktiewe bestanddeel gebruik word wat impliseer dat die vermengingsprobleme in farmaseutiese vervaardiging verband hou met die vermengingsprobleme van mikrokonsentrasiemengsels.

1.4.2 Die invloed van die vermengingsproses op die fisiese eienskappe van die doseringsvorms.

'n Belangrike aspek van farmaseutiese vermenging, is die verandering van die fisiese eienskappe van die doseringsvorms as gevolg van die vermengingsproses.

Ampolsuk et al. (1974) toon aan dat dissolusiesnelheid

van digoksientablette 'n funksie is van die tipe vermeningsproses wat gebruik was. Die beste dissolusiesnelhede is verkry van tablette vervaardig van 'n mengsel wat in 'n wysel vermeng is, terwyl 'n tuimelmengermengsel swakker resultate opgelewer het. Omdat wyselvermenging 'n verkleining van die deeltjiegrootte veroorsaak, is die digoksien wat in die tuimelmengermeng is eers vooraf in 'n wysel vermaal. Shah & Mlodozeniec (1977) het bevind dat die vermengingstyd in mengsels van 'n smeermiddel (magnesiumstearaat) met laktose en met mikrokristallyne sellulose die pakdigtheid van die mengsels, die ejeksiekrag by tablettering en die hardheid, disintegrasie en die dissolusie-eienskappe van die tablette, beïnvloed het. Soortgelyke resultate is ook verkry wanneer magnesiumstearaat met ander stowwe vermeng is (Bolhuis et al., 1975); Murthy & Samyn, 1977; Ganderton, 1969).

Omdat die doel van die ondersoeke hoofsaaklik die na-gaan van die smeringsmeganisme en die verandering van die fisiese eienskappe as funksie van die mengtyd was, is die mengselkwaliteit agterweë gelaat en daarom is daar nie bewyse dat daar by bepaalde mengtipe nie nog agregate van die fyn smeermiddels vry in die mengsel voorkom nie.

Bogenoemde verskynsels is in alle gevalle in mikrokon-sentrasiemengsels waargeneem.

Die moontlikheid dat daar 'n verband tussen biologiese beskikbaarheids- en eenvormigheidsprobleme kan wees, is

genoem deur Crooks (1976). In 'n lys van 12 geneesmiddels met biologiese beskikbaarheidsprobleme wat deur die Amerikaanse Farmaseutiese Vereniging (Crooks, 1976) opgestel is, was daar 8 geneesmiddels waarin 5 mg of minder van die aktiewe bestanddeel in die eenheidsdosering gebruik word. Crooks (1976) was van mening dat die vervaardigers in hul pogings om die eenvormigheid te verseker, dikwels oormatige hoeveelhede bindmiddels gebruik wat die geneesmiddel in harde granules kan insluit met 'n gevolglike dissolusie- en dus 'n bio beskikbaarheidsprobleem. Dit is moontlik dat behoorlike vermengingsprosesse kan bydra om sulke probleme op te los aangesien die insluiting van die geneesmiddel waarskynlik nie in die vermengingsproses voorkom nie.

1.5 Gevolgtrekkings.

Vermengingstempo-, mengselkwaliteitsmodelle en die faktore wat die vermengingsproses beïnvloed, is afgelei vir mengsels waarin die individuele komponentdeeltjies vry kan beweeg. In mikrokonsentrasiemengsels moet saamklewende deeltjies gebruik word en daarom kan die modelle nie sonder meer toegepas word nie. 'n Voorbeeld van die beperkings van voorspellings uit die algemene vermengingsteorie, is die feit dat interaksiemengsels gemaak kan word. Die algemene vermengingsteorie voorspel dat sulke mengsels sal segregeer terwyl dit nie die geval in praktiese ondersoeke was nie.

Die vermengingsprobleme in die farmaseutiese nywerheid word veral aangetref by mikrokonsentrasiemengsels, maar die nodige vermengingsteorië om die verloop van die proses te evalueer, bestaan tans nog nie. Die moontlikheid van vermenging deur interaksie in teenstelling met ewekansige vermenging, het na vore gekom en kan moontlik oplossings vir vele moeilike vermengingsprobleme bied. Die omstandighede waaronder dit sou plaasvind, die faktore wat die proses beïnvloed en die metodes om sulke mengsels te evalueer, is probleme waarvoor oplossings gesoek moet word.

Omdat mikrokonsentrasiemengsels impliseer dat die komponentdeeltjies teoreties baie klein moet wees en daarom eienskappe besit wat nie altyd in aanmerking geneem is in bestaande modelle nie, sal die toepassing van die modelle in die lig hiervan ondersoek moet word.

HOOFSTUK 2

DIE TEORETIESE BESKRYWING EN DIE PRAKTIESE BEPALING VAN DIE MENGSELKWALITEIT EN DIE VERMENGINGSTEMPO IN MIKROKONSENTRASIE-MENGSELS

2.1 Inleiding.

Om die vermengingsproses te evalueer, is maatstawwe vir die mengselkwaliteit 'n vereiste. In hoofstuk een is aangetoon dat die begin- en eindtoestand van mengsels, waarin vrybewegende deeltjies die komponente is, teoreties en prakties beskryfbaar is. Mikrokon-sentrasiemengsels vereis egter dat die komponent-deeltjies fyn en saamklewend moet wees en daarom is dit nodig om die implikasies hiervan op bestaande modelle te ondersoek. Wanneer die vermengingstempo ondersoek word, is dit nodig om die mengselkwaliteit van gedeeltelik-vermengde mengsels te meet. Daar is aangetoon dat 'n vereiste hiervoor, kennis van die mengselstruktuur is (Kristensen, 1973a). Daarom is dit ook noodsaaklik om ondersoek in te stel na die struk-tuurkenmerke van gedeeltelik vermengde mikrokon-sentrasiemengsels.

Die vermengingsmeganisme in mikrokon-sentrasiemengsels is in die algemeen nie dieselfde as in hoë konsentrasie-mengsels nie - die moontlikheid van interaksie-vermenging is genoem - en daarom sal gepoog word

om 'n vermengingsmeganisme vir mikrokonsentrasiemengsels te postuleer.

Om vermengingstempo en mengselkwaliteit prakties te meet, moet daar op 'n aantal faktore, soos die aantal en die grootte van onttrekte monsters, gelet word. Die faktore wat in aanmerking geneem moet word, sal bespreek word.

2.2 Algemene eienskappe en kenmerke van poeiers.

Mikrokonsentrasievermenging vereis die vermenging van relatief fyn poeierdeeltjies en daarom is 'n kort bespreking van 'n paar kenmerkende eienskappe van poeiers noodsaaklik.

Volgens 'n Britse standaard (Shotton & Ridgway, 1974, p. 226) is 'n poeier die diskrete vaste stofdeeltjies kleiner as 1 mm in deursnee, en volgens 'n definisie van die "Institute of Chemical Engineers" (Shotton & Ridgway, 1974, p. 226) is 'n poeier daardie gedeelte van 'n vaste stof waarvan die deeltjies kleiner as 100 μm is. 'n Poeier is dus 'n versameling van 'n groot aantal klein vaste stofdeeltjies en vertoon kenmerkende eienskappe soos vloeibaarheid, saamklewendheid en 'n rushoek. Hierdie eienskappe bepaal die gedrag van die poeier gedurende prosessering. Enkele poeierdeeltjies besit ook kenmerkende eienskappe soos vorm en grootte wat weer hoofsaaklik die poeiereienskappe bepaal.

2.2.1 Die eienskappe van poeierdeeltjies.

Die deeltjies van 'n poeier is normaalweg nie almal ewe groot nie en die deeltjievorm nie noodwendig eenvoudig nie (Allen, 1974, p. xv). Om die grootte van 'n deeltjie met 'n ingewikkelde vorm te definieer, word van 'n ekwivalente deursnee gebruik gemaak. Volgens hierdie metode word 'n grootte-afhanklike eienskap van die deeltjie gemeet en die verkreë effek herlei na die effek van 'n ekwivalente deeltjie met 'n eenvoudige bolvorm. Die deursnee van die onreëlmatige deeltjie word dan gelyk gestel aan die deursnee van die ekwivalente bolletjie. Die ekwivalente grootte van onreëlmatige deeltjies wat met verskillende meetmetodes bepaal is, verskil gewoonlik omdat die meetmetodes gebaseer is op verskillende grootte-afhanklike eienskappe (Allen, 1974, p. 74). Omdat die deeltjies nie almal ewe groot is nie, moet die deeltjiegrootteverspreiding ook gedefinieer word. Hiervoor word 'n gemiddelde grootte wat die hele verspreiding verteenwoordig, gebruik (Allen, 1974, p. 85).

Volgens Allen (1974, p. 76) wissel die vorm van 'n poeierdeeltjie van reëlmatig bolvormig tot onreëlmatige vorms waarin geen simmetrie voorkom nie. Vormfaktore kan gebruik word om die afwyking vanaf 'n reëlmatige vorm aan te toon. Vormfaktore is ongelukkig ook 'n funksie van die meetmetode (Allen, 1974, p. 85) en daarom is absolute maatstawe vir die vorm van onreëlmatige poeierdeeltjies nie beskikbaar nie.

2.2.2 Die eienskappe van poeiers.

'n Poeier vorm 'n houpie op 'n basis indien dit toege-
laat word om deur 'n tregter te beweeg. Die hoek waar-
teen die syp van die houpie tot rus kom, is die rushoek
van die poeier en is 'n karakteristieke eienskap
(Carstensen, 1973, p. 180). Daar is 'n algemene ver-
wantskap tussen die rushoek en die saamklewende en
wrywingseienskappe; in die algemeen is die rushoek
vir nie-saamklewende, sferiese deeltjies tussen 22 en
25 grade, en van 50 tot 60 grade vir saamklewende,
sferiese deeltjies (Carstensen, 1973, p. 185). Om-
dat die rushoek 'n funksie van die interdeeltjiekragte
is, word dit beïnvloed deur die deeltjiegrootte, deel-
tjiegrootteverspreiding en die teenwoordigheid van vog.

Die vloeibaarheid van 'n poeier is 'n verdere belang-
rike eienskap en word bepaal deur die massavloei tempo
te meet as die poeier deur 'n gaatjie vloei. Die
vloeibaarheid en die rushoek word deur dieselfde
faktore bepaal en daarom is daar 'n kwalitatiewe ver-
wantskap tussen die twee eienskappe. Volgens Carsten-
sen (1973, p. 186) bestaan die volgende algemene
ooreenkomste:

1. Deeltjies groter as $200\text{ }\mu\text{m}$ het goeie vloei-eien-
skappe en die poeier het 'n klein rushoek.
2. Deeltjies met groottes tussen 100 en $200\text{ }\mu\text{m}$ be-
sit intermediêre eienskappe omdat saamklewings- en
wrywingskragte tussen die deeltjies beduidend word.

3. Deeltjies kleiner as $100 \mu\text{m}$ is so klein dat die saamklewingskragte die gravitasiekrag wat op die deeltjies werk, oorskry en daarom is die vloeibaarheid baie swak en die rushoek van die poeier baie groot.

'n Poelierbed het 'n bepaalde breeksterkte as gevolg van die saamklewingseienskappe van die deeltjies en kan direk met poelierbreeksterkteapparaat gemeet word (Carstensen, 1973, p. 194). Nog 'n poelierbedkenmerk is die weerstand wat die bed teen beweging bied. Die weerstand is die gevolg van interdeeltjiewrywingskragte en 'n maatstaf daarvoor is die krag wat nodig is om die poelierbed te skeur of te skuif. Die sogenaamde skuifspanning kan in 'n Jenike-sel gemeet word (Carstensen, 1973, p. 195). Farley & Valentin (1967) toon aan dat daar 'n verwantskap tussen die breeksterkte, die skuifspanning, die saamklewingskragte en die gemiddelde volume-oppervlakte-densiteit van die poerdeeltjies, bestaan. Dié ondersoekers wys dat die saamklewingskragte tussen deeltjies geweldig toeneem wanneer die deeltjiegrootte kleiner as $\pm 4 \mu\text{m}$ is.

Die kragte wat veroorsaak dat deeltjies aan mekaar vaskleef is volgens Rumpf (1959):

1. Vastestofbruë.
2. Kapillêre bindingskragte.
3. Bindingskragte as gevolg van geadsorbeerde vloeistowwe, en

4. Direkte aantrekkingskragte tussen die deeltjies.

Die direkte aantrekkingskragte is as gevolg van chemiese bindings, Van der Waals- en elektrostatiese kragte en volgens Krupp et al. (1960) is laasgenoemde twee die belangrikste omdat chemiese bindings slegs in baie uitsonderlike gevalle voorkom. Elektrostatiese kragte word opgewek wanneer 'n potensiaalverskil tussen verskillende stowwe opgewek word indien die stowwe in kontak met mekaar is. Die elektrostatiese kragte is 'n funksie van die elektroniese oppervlakte-eienskappe van die stowwe (Moser & Sommer, 1977). Van der Waals-kragte is die gevolg van interaksies tussen deeltjies wat bestaan uit atome of molekules met permanente dipole, of atome en molekules wat polariseerbaar is (Moser & Sommer, 1977).

In 'n ondersoek na die fluïdisasie-gedrag van fyn katalisatore kom Massimilla & Donsi (1976) tot die volgende gevolgtrekkings:

1. Van der Waals- en kapillêre-aantrekkingskragte tussen poeierdeeltjies is teoreties groter as die gravitasiekragte op deeltjies wat kleiner as $100\text{ }\mu\text{m}$ is.
2. Van der Waals- en kapillêre kragte is afstandafhanklike kragte en daarom word die kragte verlaag deur die oppervlakte-onreëlmatighede op die deeltjies wat veroorsaak dat poeierdeeltjies groter as $40\text{ }\mu\text{m}$ nog onafhanklik kan beweeg.

Bale fyn, saamklewende poeiers verskil van vry bewege= gende deeltjies ten opsigte van die grootte van die aantrekkingskragte in vergelyking met die massa van 'n enkele deeltjie. Omdat die aantrekkingskragte as gevolg van 'n hele aantal verskynsels kan wees, is dit moeilik om 'n bepaalde grootte as kriterium neer te lê wat sal aantoon wanneer die deeltjies saamkle= wend of vryvloeiend sal wees. Dit blyk egter dat deeltjies kleiner as 40 μm saamklewend behoort te wees en dat die saamklewendheid sal toeneem indien die deeltjies kleiner gemaak word. Deeltjies groter as 100 μm sal waarskynlik onafhanklik van mekaar kan be= weeg.

2.3 Die toepassing van die mengselkwaliteitsmodel op mikrokonsentrasiemengsels.

Die vermengingsproses begin teoreties met die deeltjies van die komponente in 'n toestand van totale segregasie en eindig in die ideale toestand waarin komponentdeel= tjies ewekansig verspreid is. Die ewekansige toestand is een waarin die waarskynlikheid om 'n bepaalde deel= tjie in 'n sekere posisie in die mengsel aan te tref, orals in die mengsel dieselfde is. 'n Verdere kenmerk van die ewekansige mengsel, is die normale verdeling van die samestelling van onttrekte monsters (Williams, 1969/70; Kristensen, (1973a).

2.3.1 Die voorspelling van die eindtoestand van die vermengingsproses.

Die mengselkwaliteit van die eindtoestand kan met behulp van vergelyking 1.3 - afgelei deur Kristensen (1973a)- voorspel word indien die massa deeltjies per monster, die fraksie van die mikrokomponent, die digtheid en die gemiddelde deeltjiemassa van die komponente bekend is. Indien die model prakties toegepas word om die eindtoestand vir mikrokonsentrasie-mengsels te voorspel, kom 'n aantal probleme na vore wat hieronder verder bespreek sal word.

2.3.1.1 Die berekening van die aantal deeltjies per monster.

Omdat die komponente poeiers is, moet die aantal deeltjies per monster verkry word deur die massa van 'n enkele deeltjie te meet. Soos in 2.1 bespreek is, is die meting van die deeltjiegrootte van poeierdeeltjies gebaseer op die meting van 'n bepaalde grootte-afhanklike fisiese eienskap en daarom verskil die resultate wat met verskillende meetmetodes gemeet word.

Die berekende waarde vir σ_R^2 sal dus afhanklik wees van die metode waarmee die deeltjiegrootte gemeet word.

2.3.1.2 Die vorm van die komponentdeeltjies.

Die model van Kristensen (1973a) is geldig vir mengselmonsters met 'n konstante volume deeltjies per monster. Die oop ruimtes in die monster word dus nie in berekening gebring nie. Indien die volume van 'n enkele deeltjie gemeet kan word en al die deeltjies dieselfde bekende vorm het, kan die aantal deeltjies per monster bereken word. In 2.1 is aangetoon dat die deeltjiegrootte-metodes nie 'n absolute deeltjievorm kan meet nie en daarom sal die berekende waardes vir σ_R^2 ook nie heeltemal korrek wees nie. Shimamoto & Tsubota (1968) gee uitdrukkings vir σ_R^2 vir konstante massa monsters waarin die vorm van die deeltjies as sferies of kubies geneem is. Dis egter te betwyfel of dit moontlik sal wees om die uitdrukkings sodanig uit te brei sodat dit toegepas kan word vir deeltjies met onreëlmatiger vorms as kubusse en sfeer.

2.3.1.3 Die monstermassa en die monstervolume.

Die monstermassa of die monstervolume word in mengselkwaliteitmodelle gebruik om die aantal deeltjies in die monster te bereken. Hiervoor is dit nodig dat monsters met 'n konstante massa of 'n konstante volume uit die mengsel onttrek word wanneer die kwaliteit gemeet word.

Monsters waarvan die massas konstant is, bevat nie in die algemeen 'n konstante aantal deeltjies nie. Rumpf & Schummer (1974) toon aan dat monsters met konstante

massas waarin gemiddeld 150 deeltjies is, van 100 tot 200 deeltjies per monster kan bevat indien die deeltjiegrootteverhouding slegs 1: 1,2 is. Kristensen (1973b) bewys dat die massas van monsters met konstante volumes, geneem uit mengsels met verskillende fraksies natriumchloried en laktose, baie verskil omdat die digtheid van die twee komponente verskillend is.

In die praktiese monsterneming van mengsels waarvan die deeltjiegroottes van die komponente baie verskil, kan dit gebeur dat die aantal groter deeltjies hoofsaaklik die monstervolume bepaal omdat die kleiner deeltjies in die oop spasies tussen die groottes inpak. Kristensen (1973b) het sulke onreëlmatighede uit mengsels van laktose en natriumchloried gemeet. 'n Grootteverhouding waarby dié verskynsel voorkom, is egter nie deur hom gegee nie.

In die praktyk word gewoonlik monsters met konstante volumes eerder as konstante massas geneem, maar die gebruik van die volume of massa in die kwaliteitsmodel om die aantal deeltjies per monster te bereken, kan dus heeltemal verkeerd wees.

2.3.1.4 Die aantal monsters wat benodig word om die mengselkwaliteit prakties te bepaal.

Vergelyking 1.3 gee die variansie van alle moontlike monsters wat uit die mengsel onttrek kan word. In die praktiese bepaling kan slegs 'n gedeelte van die meng-

sel as monsters gebruik word. Die eindtoestand kan dus nie absoluut gemeet word nie en daarom moet statistiese beginsels gebruik word om te verseker dat genoeg monsters geneem word sodat die gemete variansie S_R^2 die teoretiese variansie σ_R^2 goed genoeg skat (Bourne, 1967). Die 95%-betroubaarheidsintervalle vir die verhouding van σ_R^2/S_R^2 soos bereken deur Bourne (1976), word in tabel I gegee.

Tabel I. Die 95%-betroubaarheidsintervalle* vir σ_R^2/S_R^2 as funksie van die aantal monsters (Bourne, 1976).

Aantal monsters	5	10	20	50	100
BI-intervalle	0,39-6,02	0,49-3,08	0,59-2,09	0,70-1,56	0,76-1,36

*BI-intervalle = betroubaarheidsintervalle.

Indien die gemete samestellingsvariensie van 100 monsters gelyk aan 1 was, dan is die werklike variensie van die monsters enige waarde tussen 0,76 en 1,36; dit wil sê 'n onsekerheid van 30%. Bogenoemde illustreer die belangrikheid van die aantal monsters wat gebruik moet word om die mengselkwaliteit te meet.

2.3.1.5 Die invloed van die herhaalbaarheid van die analiesemetode waarmee die mikrokomponentkonsentrasie bepaal word.

Die eksperimentele bepaling van die mengselvariensie

van die eindtoestand van vermenging behels die ont=trekking en die bepaling van die mikrokomponentkonsen=trasie in 'n aantal monsters. Omdat geen analisemeto=de absoluut akkuraat en presies is nie en omdat van 'n aantal monsters gebruik gemaak word, is die gemete intermonstervariansie nie slegs 'n maatstaf vir die werklike mengselkwaliteit nie, maar bestaan uit die volgende variansiekomponente (Ashton & Valentin, 1966):

1. Variansie as gevolg van die mengseltoestand,
2. variansie as gevolg van die herhaalbaarheid van die analisemetode, en
3. variansie as gevolg van die monsternemingsproses.

Volgens Ashton & Valentin (1966) moet al die komponente in aanmerking geneem word en daarom is die bepaling van die herhaalbaarheid van die analisemetode 'n noodsaak=like vereiste in enige vermengingsonderzoek.

In mikrokonsentrasiemengsels is die eindtoestandvarian=sie van dieselfde orde as die normale herhaalbaarheid van analisemetodes en daarom is die waarde van die variansie as gevolg van die analisemetode belangrik.

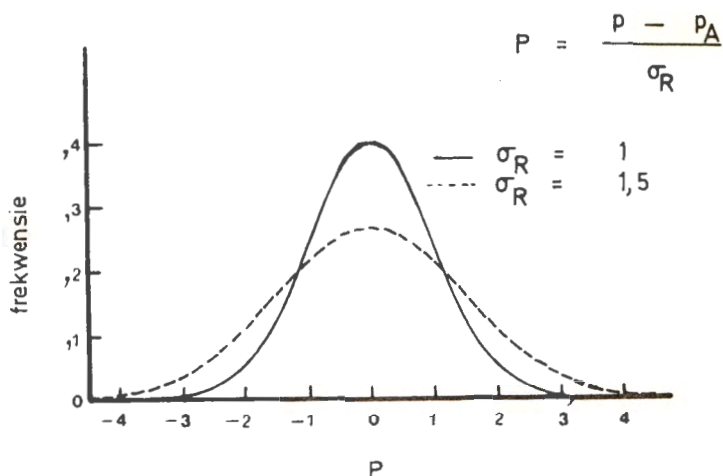
2.3.1.6 Die eindtoestand in interaksiemengsels.

Volgens Hersey (1975) en Schoefield (1976) kan dit moontlik wees dat die eindtoestand in interaksiever=

menging waarskynlik meer homogeen mag wees as wat σ_R^2 voorspel. Volgens Hersey (1975) is die teoretiese eindtoestand s6 homogeen dat elke onttrekte monster presies dieselfde samestelling sal h6 (dit wil s6 $\sigma_R^2 = 0$). Die toestand word teoreties verkry omdat aanvaar word dat daar op elke draerdeeltjie 'n definitiewe aantal van die mikrokomponentdeeltjies geadsorbeer is.

2.3.2 Die gebruik van die voorspelde eindtoestand van die vermengingsproses.

Indien die variansie van 'n ewekansige mengsel bekend is, is dit moontlik om die samestellingsgrense - dit wil s6 die verskil tussen die maksimum- en die minimum=monstersamestelling - vir alle moontlike monsters te voorspel. Die samestelling van die monsters van 'n ewekansige mengsel is teoreties normaal verdeel en volgens statistiese teorie sluit die grense $p_A \pm \sigma_R$, $p_A \pm 2\sigma_R$ en $p_A \pm 3\sigma_R$ onderskeidelik 68,3, 95,44 en 99,74 persent van alle monsters wat sodanig verdeel is, in (kyk figuur 1). p_A dui die middelpunt en σ_R die variansie van die individuele monsters om die middelpunt aan (Snedecor & Cochran, 1976, p 76).

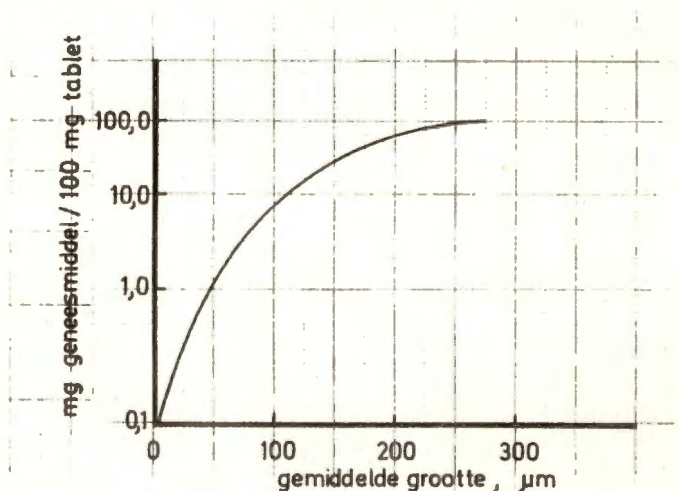


Figuur 1. Die normaalverdeling vir: $p_A = 0,50$,
 $\sigma_R = 1$ (vaste lyn); $p_A = 0,50$, $\sigma_R = 1,5$
(stippellyn) (Snedecor & Cochran (1976)).

2.3.2.1 Die voorspelling van die benodigde deeltjie=grootte.

Die variansie van 'n ewekansige mengsel is daarom 'n baie nuttige maatstaf om die mengselkwaliteit wat teoreties met bekende mengselkomponente verkry kan word, te bepaal. Sodanige teoretiese voorspellings is veral baie op farmaseutiese mengsels toegepas (Train, 1960; Johnson, 1972). By die vervaardiging van tablette is die tabletmassa (monstermassa), die fraksie aktiewe bestanddeel (p_A), die digtheid en die samestellingsgrense vooraf bekend en daarom kan uitdrukkings vir

σ_R^2 gebruik word om die gemiddelde deeltjiegrootte en die deeltjiegrootteverspreiding te bereken. Die vermengingsproses moet dan uitgevoer word met poeier= deeltjies met die ooreenstemmende grootte sodat die tablette aan die bepaalde samestellingsgrense (inhoud= eenvormigheid) sal voldoen. In figuur 2 word die gemiddelde deeltjiegrootte wat teoreties nodig is vir bepaalde fraksie geneesmiddel in 'n 100 mg tablet, aangetoon (Johnson, 1972).

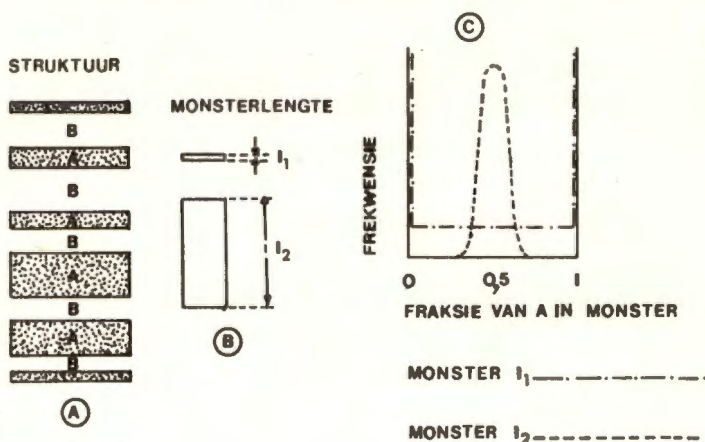


Figuur 2. Die teoretiese gemiddelde deeltjiegrootte wat benodig word om te verseker dat 99,74% van die tablette, samestellings tussen $p_A \pm 1\%$ sal hê (Johnson, 1972).

In mengsels waarin p_A baie klein is (mikrokoncentrasie=

mengsels), sal die normaalverdeling nie meer geld nie en moet die samestellingsgrense met die Poissonverdeling bepaal word (Train, 1960) alhoewel Johnson (1972) beweer dat normaalverdeling se grense by benadering geldig sal wees omdat daar selfs by baie lae waardes van p_A nog relatief baie deeltjies per monster van 'n poeiermengsel sal wees.

Die variansiebeskrywing kan nie toegepas word op gedeeltelik gemengde mengsels of mengsels waarvan die monstersamestelling nie 'n bepaalde statistiese waarskynlikheidsverdeling volg nie, soos byvoorbeeld vir mengsels waarin segregasie plaasgevind het (Williams, 1969/70; Kristensen, 1973a). Alhoewel die intermonstervariansie die verloop van die vermengingsproses beskrywe, kan dit in dié gevalle nie die aantal monsters wat binne gespesifiseerde grense lê, voorspel nie en in die algemeen sal verskillende monstergroottes verskillende variansies gee. Die variansie van 'n gedeeltelik gemengde mengsel is daarom nie 'n eenduidige beskrywing van die mengselkwaliteit nie. 'n Eenvoudige voorstelling van Bridgwater (1976) illustreer die feit (kyk figuur 3).



Figuur 3. Die variasie in samestelling van monsters uit 'n gedeeltelik gemengde mengsel as funksie van die monstergrootte (Bridgwater, 1976).

Monsters van verskillende lengtes l_1 en l_2 (figuur 3B) geneem uit die een dimensionele mengsel (figuur 3A) wat 50% A en 50% B bevat, gee twee heeltemal verskillende samestellingsverspreidingskrommes (figuur 3C). Dit is duidelik dat die monstergrootte die samestellingsverspreidingskrommes en daarom ook die variansie bepaal. Daarom moet die struktuur van die mengsel of 'n verwantskap tussen monstergrootte en variansie gebruik word om die mengselkwaliteit te beskryf.

Die voorafgaande mengselteorie het slegs betrekking op die statistiese eienskappe van die mengsel soos bepaal deur die komponentverhouding, deeltjie-eienskappe en die monstergrootte. Geen voorsiening is gemaak vir die ontmengingseienskappe nie en daarom kan berekende waardes vir σ_R^2 dikwels nie in die praktyk bereik word nie. Vergelykings vir σ_R^2 is prakties ondersoek en in die algemeen geldig bewys vir mengsels waarvan die komponenteienskappe baie dieselfde was (Hogg et al., 1965; Rogers & Clements, 1971/72; Stange, 1954), maar daar is ook bewyse dat die praktiese waardes groter is in gevalle waar werklike poeiers gebruik is (Carstensen & Patel, 1977; Kristensen, 1973b; Williams & Khan, 1973).

2.3.2.2 Die graad van vermenging.

Die vermengingsproses word gekenmerk deur twee uiterste toestande. 'n Logiese uitdrukking vir die effektiwiteit van die proses is die graad van vermenging gedefinieer in terme van een of ander eienskap van die twee toestande. 'n Voorbeeld van hoe die graad van vermenging, M_1 , bereken kan word. Vergelyking 2.1 gee die formule van Ashton & Valentin (1966) vir die berekening van die graad van vermenging, M_1 .

$$M_1 = \frac{\log \sigma_O^2 - \log S^2}{\log \sigma_O^2 - \log \sigma_R^2} \quad (2.1)$$

Waar

S^2 = die variansie van 'n aantal onttrekte monsters is.

Vir 'n ongemengde mengsel is $S = \sigma_O$ en daarom is

$M_1 = 0$; vir 'n ewekansige mengsel is $S = \sigma_R$ en

$M_1 = 1$. Fan & Wang (1975) en Schofield (1976) gee 'n paar algemeen gebruikte grade van vermenging.

Hersey (1976) definieer 'n graad van vermenging wat gebaseer is op die standaardafwyking σ_A van die inhoud van doseringseenhede en in verband gebring is met die inhoudseenvormigheidspeisifikasies van die Amerikaanse Farmakopee (U.S.P. XVIII). Indien aanvaar word dat 99,7% van alle doseringseenhede tussen plus en minus 15% van die gemiddelde hoeveelheid aktiewe bestanddeel moet bevat, is die vergelyking vir σ_A :

$$3\sigma_A = p_A \pm 15\% \quad (2.2)$$

en die graad van vermenging M_2 ;

$$M_2 = \frac{S}{\sigma_A} \quad (2.3)$$

Indien die mengsel tot 'n praktiese aanvaarbare graad vermeng is, is $M_2 = 1$. Alhoewel Hersey (1976) stel dat die monstermassa en die doseringsmassa dieselfde moet wees, sal 'n mengsel waarvoor $M_2 = 1$ die noodwendig ewekansig wees nie en daarom is voorspellings met betrekking tot die samestellingsgrense nie korrek nie.

2.4 Die mengselkwaliteitsmodel van Kristensen vir enige model.

Die eindresultaat van praktiese vermengingsprosesse is in baie gevalle nie 'n ewekansige verspreiding van die mengselkomponente nie, weens segregasie of omdat die proses nie tot voltooiing kon kom nie. In paragraaf 1.2 is aangetoon dat die twee uiterste mengseltoestande in terme van die variansie van statistiese waarskynlikheidsverdelings beskryf kan word. Die twee mengseltoestande word onderskei deur die afhanklikheid wat tussen die grootte van die mengselmonsters en die intermonstervariansie bestaan. Vir die ewekansige toestand is die intermonstervariansie omgekeerd eweredig aan die monstergrootte, terwyl die intermonstervariansie onafhanklik van die monstergrootte vir 'n ongemengde mengsel is. Die verband tussen monstergrootte en variansie is 'n direkte aanduiding van die mengselkwaliteit en daarom is daar 'n aantal

teoretiese modelle gepostuleer om die funksie vir enige mengseltoestand te bepaal. Die model van Kristensen (1973c) is die mees fundamentele en hy toon aan dat dit, met die nodige aanvaardings, herlei kan word na die modelle van Dukes (1952), Lacey (1943) en Williams (1969/70).

Kristensen (1973c) postuleer 'n mengselstruktuur wat die gevolg van twee kenmerkende, gelyktydige vermengingsmeganismes is, naamlik:

1. Die verdeling van die mengselkomponente in gesegegeerde klonte⁺⁾ van dieselfde komponent met toevallige grootte en verspreiding, sogenaamde makrovermenging.
2. Die "interdiffusie" van die individuele deeltjies tussen naburige klonte, met die gevolglike verlaging van die konsentrasiegradiënt tussen die klonte, sogenaamde mikrovermenging.

Die resulterende mengselstruktuur is dus opgebou uit willekeurig verspreide klonte met toevallige grootte en samestelling. Verder word die struktuur ook beïnvloed deur segregasie wat kan ontstaan waar fisiese verskille - veral deeltjiegrootteverskille - tussen die komponentdeeltjies is. Segregasie vind plaas soos in stap 2 gepostuleer is, maar omdat die proses in 'n bepaalde rigting plaasvind, sal die

⁺⁾ Klonte is nie sterk agglomerate nie, maar 'n groep los deeltjies van een komponent.

struktuur afgesien van die willekeurige verspreide klinte, ook verskillende samestellingsgradiënt tussen gebiede ver van mekaar in die mengsel vertoon.

'n Mengselkwaliteitsbeskrywing moet al die bogenoemde verskynsels verantwoord en volgens Kristensen (1973c), word dit gegee deur die intermonstervariansie van monsters bestaande uit 'n eenheidsmonsters (vergelyking 2.4).

$$\sigma_n^2 = \sigma_n^2(sr) + \sigma_n^2(lr) + \sigma_n^2(e) \quad (2.4)$$

Elke term in vergelyking 2.4 is 'n beskrywing van een struktuureienskap, en word op 'n bepaalde manier deur die monstergrootte beïnvloed.

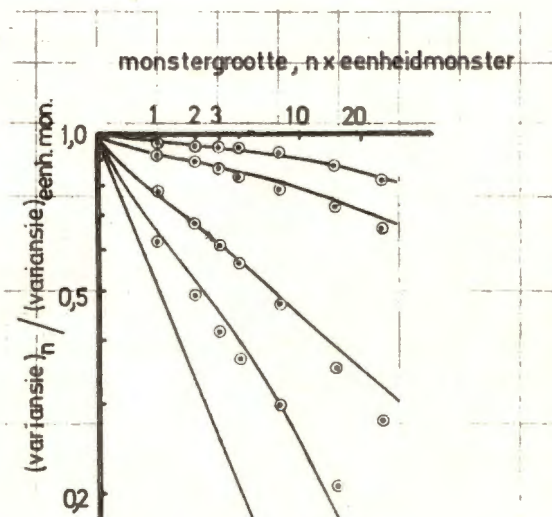
$\sigma_n^2(sr)$ = Die intermonstervariansie soos bepaal deur die struktuur op kort afstande, dit wil sê die grootte en die verdynning van die klone, die verband tussen variansie en monstergrootte word beskryf in terme van 'n gemiddelde korrelasiekoëffisiënt.

$\sigma_n^2(lr)$ = Die intermonstervariansie as gevolg van die segregasie en is onafhanklik van die monstergrootte.

$\sigma_n^2(e)$ = Intermonstervariansie as gevolg van enige ewekansigheid van die struktuur, en onon-

derskeibaar van die variansie as gevolg van die reproduseerbaarheid van die analitiese metode waarmee die samestelling gemeet word. $\sigma_n^2(e)$ is omgekeerd eweredig aan die monstergrootte.

Kristensen (1937c) voorspel, uit die model, teoretiese verbande tussen variansie en monstergrootte vir 'n aantal praktiese mengselstrukture. In figuur 4 word die voorspellings vir 'n gedeeltelik gemengde mengsel), waarin segregasie ook voorkom, gegee.



Figuur 4. Die verband tussen variansie en monstergrootte vir 'n mengsel waarin segregasie voorkom (Kristenson 1973c).

Die eksperimentele waardes is verkry met vryvloeiende mengsels bestaande uit gelyke hoeveelhede laktose en natriumchloried waarvan die deeltjiegrootteverspreiding van beide komponente tussen 90 en 150 μm is.

Die ooreenkoms tussen die teoretiese en praktiese waardes is treffend. Kristensen (1973c) verkry ook 'n goeie passing vir sy model met die resultate van Poole et al. (1964) en hy wys ook op gebrek aan ander eksperimentele gegewens waaraan die model getoets kan word. Die gebrek is moontlik toe te skryf aan die geweldige hoeveelheid eksperimentele werk verbonde aan sulke ondersoeke. In die model vir die variansiebeskrywing van enige mengsel, gebruik Kristensen (1973c) 'n empiriese model, $r(k) = 1 - \alpha k$, vir die korrelasiefunksie waarmee die gemiddelde korrelasiekoëffisiënt bereken word. Oor die definiering van die korrelasiefunksies is daar nie eenstemmigheid nie, eb in 'n vergelykende ondersoek toon Kristensen (1978) dat die korrelasiefunksie van Scott & Bridgwater (1974) en Kristensen (1974b) nie dieselfde verband tussen variansie en monstergrootte gee nie.

Alhoewel die Scott-Bridgwater-funksie meer algemeen is, sal 'n empiriese model met twee parameters nodig wees vir die variansiebeskrywing (Kristensen, 1978), terwyl die eenvoudiger model van Kristensen (1973c) bestaande eksperimentele gegewens verklaar.

2.4.1 Afleidings uit die Kristensen-model.

Kristensen (1973c) maak die volgende belangrike af=

leidings uit die model vir gedeeltelik gemengde mengsels, naamlik;

1. Die mengselkorrelogram word beïnvloed deur die vorm van die monsters wat impliseer dat die intermonstervariansie van monsters met verskillende vorms sal verskil. Omdat die monstervorm nie goed gekontroleer kan word met konvensionele monstermingsapparaat nie, is die variansieskatting twyfelagtig en dui dit nie noodwendig die mengseltoestand in die menger aan nie.

So ook sal die monsterring in die menger nie die segregasie, wat noodwendig by die ontlading van die menger plaasvind, kan beskryf nie.

In die lig hiervan is Kristensen (1973c) van mening dat mengselkwaliteitsmeting op die finale produk uitgevoer moet word. Wat betref die mengselkwaliteit by die vervaardiging van tablette, is dit in ooreenstemming met die mening van Hersey (1970).

2. Indien die mengsel bestaan uit willekeurig verspreide klonte, kleiner as die grootte van die eenheidsmonster, is die mengsel skynbaar ewekansig en die monstervariansie omgekeerd eweredig aan die monstergrootte. Die werklike mengselkwaliteit kan bepaal word deur die intermonstervariansie te vergelyk met die som van die variansie van die analiese metode en die variansie van 'n ewekansige mengsel. Dié som is die laagste moontlike waarde

vir die intermonstervariansie. Dit is ook moontlik om die klontgrootte in 'n klonterige mengsel, wat skynbaar ewekansig is, te skat deur die intermonstervariansie σ^2 met die variansie van 'n totaal ongemengde mengsel σ_o^2 te vergelyk.

$$\frac{\sigma_o^2}{\sigma^2} = e g \quad (2.5)$$

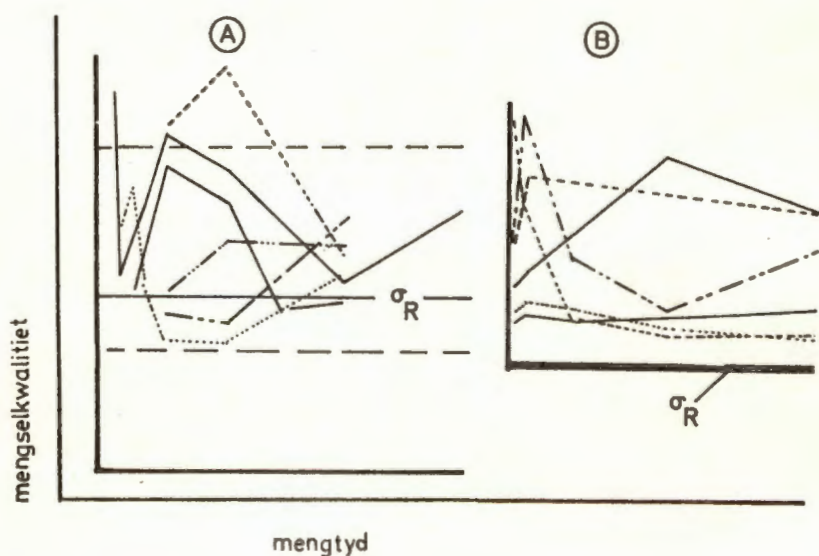
e = die aantal individuele deeltjies in die monster

g = die aantal deeltjies in die klont

3. In mengsels wat oorspronklik ewekansig vermeng is, veroorsaak segregasie dat die variansie onafhanklik van die monstergrootte word wanneer die monstergrootte groot is.
4. Die verloop van die grafiek van $\log P$ teenoor die monstergrootte verskaf inligting in verband met die oorsaak van die variansie. Indien die variansie van verskillende monstergroottes prakties gemeet en grafies voorgestel word, is dit moontlik om te bepaal of daar byvoorbeeld segregasie was; of die mengsel gedeeltelik of volledig vermeng is, en of dit moontlik 'n kombinasie van die verskynsels is.

Die waarde van die Kristensen-model lê daarin dat dit bewys dat die vermengingsproses nie bestudeer kan word

sonder om die mengselstruktuur in aanmerking te neem nie. In praktiese ondersoeke word gewoonlik 'n aantal monsters uit 'n mengsel onttrek, die konsentrasie bepaal en die variansie van die samestellings bereken. Indien die mengsel glad nie gemeng of, nie heeltemal volledig vermeng is nie, kan enige resultaat teoreties verkry word. 'n Paar voorbeelde van sulke resultate verkry in mikrokonsentrasiemengsels, word in figuur 5. gegee.



Figuur 5. Die resultate van vermengingsondersoeke; figuur 5A volgens Johnson (1975) en 5B volgens Crooks & Ho (1976).

Die feit dat die variansie van die samestelling nie die mengproses beskryf nie, word duidelik geïllustreer deur geweldige veranderings in die mengselkwaliteit en die skynbare onvoorspelbaarheid van die rigting waarin die kwaliteit verander. In baie gevalle is sulke veranderings toegeskryf aan segregasie, alhoewel dit hoogs waarskynlik is dat 'n ander resultaat verkry kon word indien die kwaliteitsberekening op 'n ander stel monsterters, wat op dieselfde tydstip onttrek is, gebaseer sou word.

2.4.2 Die toepassing van die Kristensen-model op mikrokonsentrasiemengsels.

Kristensen (1973c) bewys die geldigheid van 'n algemene kwaliteitsmodel vir mengsels waarin gelyke hoeveelhede van twee vryvloeiende komponente gebruik is en die vraag ontstaan of die model ook vir mikrokonsentrasiemengsels geldig sal wees. Om die vraag te beantwoord, sal dit nodig wees om krities te kyk na die implikasies in mikrokonsentrasiemengsels van;

1. die algemene voorvereistes vir vermenging (soos genoem in 1.2.1) en
2. die mengmeganismes wat Kristensen gebruik om 'n mengselstruktuur te postuleer (kyk 2.3).

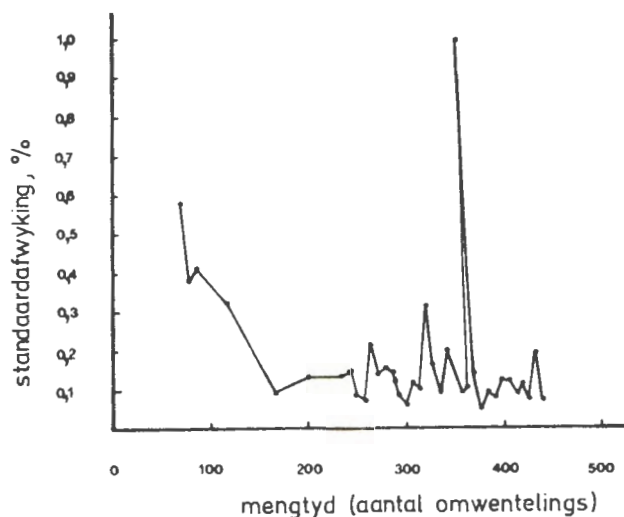
2.4.2.1 Die algemene voorvereistes vir mikrokon= sentrasievermenging.

Mikrokonsentrasiemengsels is teoreties mengsels waar= in fyn, saamklewende komponente gebruik moet word en daarom is dit onwaarskynlik dat die eerste algemene voorvereiste vir vermenging geldig sal wees. Hierdie ver= eiste (kyk 1.2.1) behels die vergroting van die poeierbed sodat individuele deeltjies vry kan beweeg. Die vergroting van die bed sal eerder die beweging van groot groepe van dieselfde komponent tot gevolg hê. Boonop is die mikrokomponent in 'n klein fraksie teenwoordig en daar= om is die relatiewe beweging van verskillende deeltjies ten opsigte van mekaar (die tweede algemene voorvereiste) waarskynlik beperk tot die relatiewe beweging van gelyksoortige deeltjies (deeltjies van die draer= komponent) ten opsigte van mekaar. By implikasie sal die vermengingstempo in so 'n sisteem baie stadig wees — indien vermenging enigsins moontlik is. Bogenoemde teoretiese oorwegings lewer 'n paradoks in die vermengingsteorie, naamlik:

Om 'n homogene, nie-segregerende mikrokonsentrasie= mengsel te maak, is fyn deeltjies van beide die kom= ponente nodig, maar teoreties is die vermenging van so 'n sisteem baie moeilik en selfs onmoontlik.

Die resultate van Orr & Shotton (1973) en Dürrheim & Van der Watt (1976) illustreer die paradoks. In 'n eksperimentele ondersoek waarin fyn laktose met 1% fyn sulfatiasool vermeng is, was die mengselkwali=

teit na 1500 minute nog onbevredigend. Die deeltjie=grootte van die komponente was plus-minus dieselfde en 'n kenmerk van die resultaat is die groot wisseling in die kwaliteit op tydstippe direk na mekaar (kyk figuur 6).



Figuur 6. Die vermenging van twee komponente in 'n mikrokonsentrasiemengsel (Dürrheim & Van der Watt 1976) Deeltjiegrootte: Laktose-31 μm ; Sulfatiasool - 20 μm .

Orr & Shotton (1973) vind dat die vermenging van saam=klewende komponente (laktose en kalsiumkarbonaat) komplekse, oninterpreteerbare resultate lewer en dat die mengsels na mengtye van tot 50 000 sekondes nog

geweldig heterogeen was. Twee verskillende tipes mengers, 'n Y- en 'n *Lodige Morton* - menger, is gebruik en beide die laktose en die kalsiumkarbonaat is as mikrokomponent (0,1%) en as draer gebruik.

In die praktyk word daar tradisioneel gepoog om die paradoks te vermy deur gebruik te maak van parsiële vermenging (Carstensen, 1977, p. 124). In parsiële vermenging word daar gepoog om die fraksieverhouding tussen die draer en die mikrokomponent so gunstig as moontlik te hou deur die vermengingsproses in stappe uit te voer. In die eerste stap word die mikrokomponent en 'n gelyke gedeelte van die draer goed vermeng. In die tweede en daaropvolgende stappe word telkens 'n gedeelte van die draerstof, gelyk aan die hoeveelheid mengsel wat in die vorige stap verkry is, bygevoeg, vermeng en die proses herhaal totdat al die draerstof vermeng is. Carstensen (1977, p. 124) stel dat die mengtempo in mikrokonsentrasiemengsels waarin minder as 0,5% mikrokomponent vermeng moet word, so stadig is dat dit algemene gebruik is om die mikrokomponent in 'n oplosmiddel op te los, die oplossing oor die draer te versprei en na behoorlike verspreiding die oplosmiddel uit die mengsel te verdamp. Beide bogenoemde prosesse het voor- en nadele maar 'n bespreking hiervan is buite die doel van die ondersoek.

2.4.2.1.1 'n Nuwe algemene voorvereiste vir mikro= konsentrasiemengsels.

Vermengingsteorieë vereis dat deeltjies met dieselfde grootte en digtheid gebruik moet word om homogene mengsels te maak omdat die vermenging van deeltjies met groot verskille in dié eienskappe, die risiko van segregasie gedurende die proses verhoog. In mikrokonsentrasiemengsels lê die vereiste gelykheid van deeltjiegrootte die beweeglikheid van die mengselbed aan bande. Die bedbeweeglikheid kan egter aansienlik verbeter word indien die draerdeeltjies groot genoeg is sodat hulle individueel kan beweeg, maar dan moet die mikrokomponentdeeltjies steeds baie klein wees sodat die mengselkwaliteit nie nadelig beïnvloed sal word nie. So 'n sisteem is egter teenstrydig met die vermengingsteorie en die deeltjies behoort te segregeer. Die bevindinge van Yip & Hersey (1976), Dürrheim & Van der Watt (1976), Crooks & Ho (1976) en die resultate wat verkry is in ondersoeke na die vermenging van smeermiddels (Shah & Mlodozieniec, 1977), bewys egter dat segregasie nie noodwendig in sulke sisteme voorkom nie. Die verklaring van die verskynsel lê juis in die groot deeltjiegrootteverskille tussen die komponente se deeltjies. Die verskille gee aanleiding tot die ontstaan van interaksies tussen die fyn mikrokomponentdeeltjies en die growwer draerdeeltjies wat segregasie kan verhoed. Volgens Hersey (1975) is die moontlike aard van die interaksies adsorpsie, chemisorpsie, oppervlakspanning, wrywingskragte, elektrostatiese kragte of enige ander vorm van adhesiekrag en sal waarskynlik voorkom in sisteme waar 'n klein aantal groot deeltjies met 'n groot

aantal klein deeltjies vermeng word. 'n Mikrokonsen=trasiemengsel kan baie maklik aan sulke vereistes voldoen en omdat die deeltjiegrootte van die draer so gekies kan word dat die deeltjies individueel kan beweeg, sal s6 'n sisteem ook beter voldoen aan die eerste algemene voorvereiste vir vermenging. Omdat mikrokon=sentrasiemengsels waarin die komponente fyn poeler is, teoretiese vermengingsprobleme lewer, blyk 'n nuwe algemene voorvereiste nodig te wees, nl.:

In mikrokonsentrasievermenging moet 'n vryvloeiende draer en 'n baie fyn mikrokomponent gebruik word. Om segregasie te voorkom, is interaksiekragte tussen draerdeeltjies en mikrokomponentdeeltjies 'n vereiste.

Die voorvereiste word ondersteun deur die resultate van Orr & Shotton (1973) en Dürrheim & Van der Watt (1976). Orr & Shotton (1973) vind dat die vermenging van 'n mikrokomponent verbeter indien die draerbeweeg=likheid toeneem en Dürrheim & Van der Watt (1976) verkry vermenging in sisteme waar die draerkomponent vryvloeiend is in teenstelling met die swak resultate met 'n saamklewende draer.

In die lig van die nuwe voorvereiste is dit moontlik om die model van Kristensen krities te ondersoek om sodoende die struktuur van mikromonsentrasiemengsels op te klaar.

2.4.2.2 Die toepassing van die vermengingsmekanisme en mengselstruktuur volgens Kristensen (1973c) op mikrokonsentrasiemengsels.

Volgens die teoretiese voorvereiste vir mikrokonsentrasievermenging is 'n karakteristieke kenmerk die groot verskil tussen die aantaldeeltjie- en die massadeeltjieverhoudings van die mikro- tot die draerkomponent. Om die verskil te beklemtoon, is as voorbeeld, die verhoudings vir 'n mikrokonsentrasiemengsel van Dürrhein & Van der Watt (1976) bereken en word in tabel II aangegee.

Tabel II. Die aantaldeeltjie- en die massadeeltjieverhoudings in 'n mikrokonsentrasiemengsel.*

Komponenteïenskappe		Verhoudings mikrokomponent : draer		
Deeltjie, μm draer	mikrokomponent	aantal deel= tjies	massa deel= tjies	volume deel= tjies
126	20	1 500:1	1:100	1:100

*Bereken uit die gegewens van Dürrhein & Van der Watt (1976).

Omdat die mikrokomponent uit die aard van die saak 'n saamklewende poeier behoort te wees, sal dit in agglomeeraatvorm in die mengsel voorkom. In tabel III word

teoreties berekende waardes vir die agglomeraat=
volumes en die aantal agglomerate in die mikrokon=
sentrasiemengsel. Die gegewens van Dürrhein & Van der
Watt (1976) is vir die berekenings gebruik.

Tabel III. Agglomeraatvolumes en die aantal agglo=
merate in 'n mikrokonsentrasiemengsel.

Agglomeraat grootte μm	N_a	N_g	Aantal draer deeltjies per gram	Volume-verhouding agregaat:totaal
20	1	1600 000	630 000	1:3969 000
126	250	6400	630 000	1:630 000
126 x 2	2 000	800	630 000	1:315 000
126 x 6	54 000	30	630 000	1:105 000
126 x 10	250 000	6	630 000	1: 63 000

N_a — Aantal deeltjies per
agglomeraat

N_g — Aantal agglomerate
per gram

Kristensen (1973c) het aangetoon dat die agglomeraat=
grootte 'n karakteristieke eienskap van 'n gedeeltelik
vermengde mengsel is, wat uit die mengselkorrelogram
bereken kan word. 'n Vereiste is dat die agglomerate
groter as die monstergrootte moet wees. Uit tabel
III is dit duidelik dat die monstergrootte kleiner
as 1/63 000 ste van die totale mengselvolume moet
wees voordat die monsters kleiner as 'n agglomeraat
is waarvan die volume tien keer groter as 'n enkele
draerdeeltjie

is. Bogenoemde vereiste veroorsaak praktiese probleme, wat op 'n latere stadium bespreek sal word.

Kristensen (1973c) postuleer 'n mengselstruktuur wat die gevolg van twee gelyktydige vermengingsmeganismes, naamlik 'n makro- en 'n mikromeganisme is. Maar omdat daar in 'n mikrokonsentrasiemengsel slegs 'n klein fraksie van die mikrokomponent teenwoordig is, is die struktuur as gevolg van die makromeganisme waarskynlik nie 'n ewekansige verspreiding van 'n aantal groot mikrokomponentagregate nie. Groot agglomerate van die mikrokomponent is moontlik wanneer dit so saamklewend is dat die onderverdeling daarvan baie moeilik is. In hierdie geval kan daar slegs 'n paar groot agglomerate bestaan. Uit tabel III is dit duidelik dat indien die agglomerate tien keer groter as 'n enkele draerdeeltjie is, daar slegs 6 agglomerate tussen elke 630 000 deeltjies sal wees.

Vir die mikromeganisme is "diffusie" van die verskillende individuele deeltjies tussen "agglomerate" van beide die komponente, 'n vereiste, maar die bestaan van genoeg mikrokomponentagglomerate, groot genoeg sodat 'n enkele draerdeeltjie in die agglomeraat in kan "diffundeer", is onwaarskynlik. So is ook die beweging van enkele mikrokomponentdeeltjies en daarom wil dit voorkom as of ook die mikromeganisme nie kan plaasvind nie. Die mengselstruktuur in 'n mikrokonsentrasiemengsel behoort dus in die algemeen te verskil van die struktuur wat Kristensen (1973c) gepostuleer het. Om die struktuur van 'n mikrokonsentrasiemengsel te postuleer, sal dit

nodig wees om die vermengingsmeganisme sodanig te beskryf dat die karakteristieke komponenteienskappe daarin erken word.

2.5 Die vermengingsmeganisme en die mengselstruktuur in mikrokonsentrasiemengsels.

Om die mengselstruktuur te postuleer, moet daar in aanmerking geneem word dat daar interaksiekragte tussen mikrokomponeent en mikrokomponeentdraer sal wees. Die interaksiekragte is afstand-afhanklike kragte en daarom sal die grootte daarvan afhang van die deeltjie=grootte. Aantrekkingsinteraksies is nie ewewigsreaksies nie en daarom word aanvaar dat die kragte effektief sal wees indien deeltjies wat mekaar effektief kan aantrek, kontak maak.

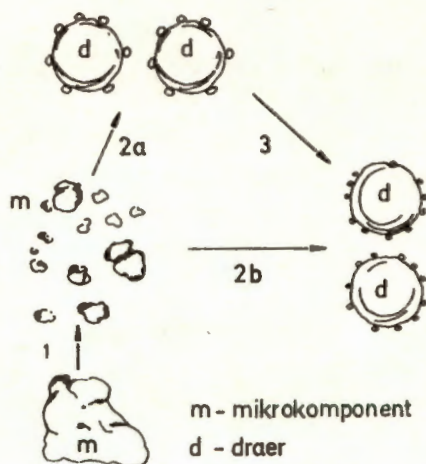
Massimilla & Donsi (1976) toon aan dat die aantal op=pervlakke-onreëlmatigheidspunte op 'n deeltjie wat die interaksiekragte sterk beïnvloed, 'n normale verdeling volg. Hieruit kan aanvaar word dat die aantal deeltjies wat per deeltjie op 'n groter deeltjie sal adsorbeer, ook normaal verdeel behoort te wees.

2.5.1 Die Vermengingsmeganisme.

Om 'n mengselstruktuur te postuleer, moet aanvaar word dat die vermengingsmeganisme volgens drie stappe plaasvind, naamlik: (kyk figuur 7)

1. Die *ophreek* van die mikrokomponent in agglomerate waarvan die gemiddelde grootte hoofsaaklik bepaal word deur die saamklewingseienskappe van die mikrokomponent.
2. Die *interaksie* tussen mikrokomponent- en draerdeeltjie op die oomblik van fisiese kontak. Twee verskillende interaksies met gevolglike adsorpsie, is moontlik:
 - (a) Interaksie tussen 'n enkele mikrokomponentdeeltjie en 'n draerdeeltjie, en
 - (b) tussen mikrokomponentagglomerate, wat klein genoeg is, en 'n draerdeeltjie.
3. Die *afskuur* van enkele mikrokomponentdeeltjies vanaf die geadsorbeerde agglomerate wanneer draerdeeltjies, waarop agglomerate geadsorbeer is, met mekaar kontak maak. Die gevolg van hierdie stap is die verkleining van die grootte van die geadsorbeerde agglomerate.

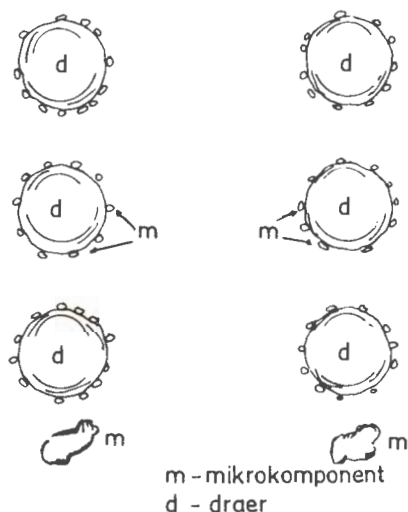
Hierdie drie stappe word skematies in figuur 7 voorgestel.



Figuur 7. Die skematiese voorstelling van die drie meganismestappe in mikrokoncentrasievermenging.

2.5.2 Die mengselstruktuur.

Die hoofkenmerke van die mengselstruktuur is die volgende: (kyk figuur 8).



Figuur 8. Die gepostuleerde mengselstruktuur.

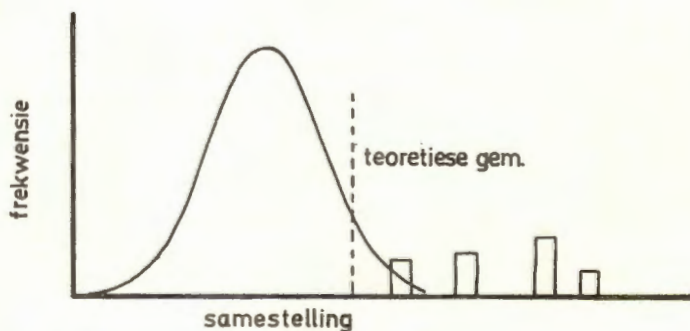
1. Draerdeeltjies waarop 'n ewekansige aantal mikrokomponentdeeltjies per draerdeeltjie, geadsorbeer is. Hierdie deeltjies kom as enkele en as agglomerate op die draerdeeltjies voor.
2. 'n Aantal mikrokomponentagglomerate, wat nog te groot is om op 'n draerdeeltjie te adsorbeer, en wat los in die mengsel verspreid is (ronddryf).
3. Nadat die vermengingsproses volledig verloop het, sal die teoretiese eindtoestandstruktuur sodanig wees dat daar op elke draerdeeltjie 'n ewekansige aantal enkele mikrokomponentdeeltjies geadsorbeer is.

beer is.

2.5.3 Die frekwensieverspreiding van die samestelling van die mengselmonsters.

In die algemeen behoort elke meganismestap 'n kenmerkende struktuureienskap op te lewer wat weerspieël sal word in die frekwensieverspreiding van die samestelling van die mengselmonsters. Eenvoudige voorspellings van die frekwensieverspreidings kan gemaak word indien elke stap afsonderlik, as snelheidsbepalend beskou word. 'n Skematiese voorstelling van die resulterende frekwensieverspreiding word by die bespreking van elke stap gegee.

1. Die agglomeraatopbreekstap is snelheidsbepalend.

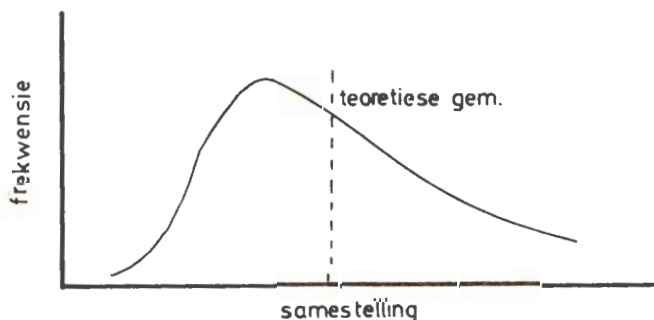


Die frekwensieverspreiding word gekenmerk deur:

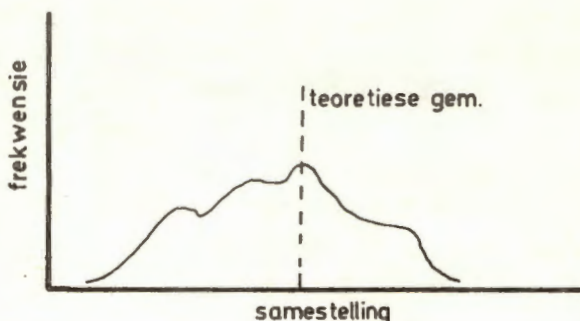
- (a) 'n Groot aantal monsters waarvan die verspreiding normaal verdeel is as gevolg van die ewekansige aantal en grootte geadsorbeerde mikro-

komponentdeeltjies. Die gemiddelde samestelling is laer as die teoretiese samestelling en hierdie gemiddelde is 'n maatstaf vir die fraksie geadsorbeerdes. Die variansie van die normaalverdeelde gedeelte is 'n maatstaf vir die gemiddelde grootte van die geadsorbeerde agglomerate.

- (b) 'n Aantal monsters waarin ongeadsorbeerde agglomerate voorkom. Die samestellings van hierdie monsters is baie hoër as die teoretiese samestelling.
- (c) Die normale frekwensieverspreiding (die kenmerke genoem in a) kan positief skeef wees weens die teenwoordigheid van agglomerate in monsters met lae samestellings. Indien die konsentrasie van die mikrokomponent verhoog word, vermeerder die aantal ongeadsorbeerde agglomerate. Hierdie vermeerdering kan die normaal verdeelde gedeelte heeltemal oorskadu soos in die onderstaande figuur aangedui is.

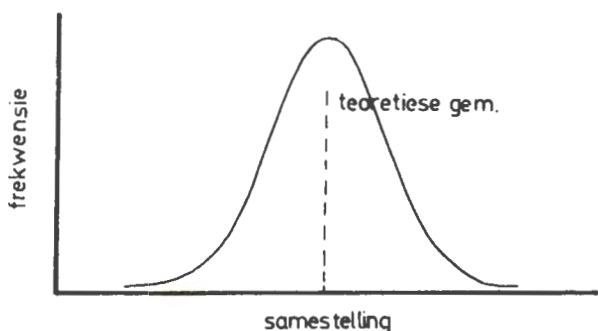


2. Die *interaksiestap* (adsorpsie) is snelheidsbepalend.



Die frekwensieverspreiding word gekenmerk deur:

- (a) Die afwesigheid van die kenmerkende normaal verdeelde gedeelte van die monsters.
 - (b) Segregasie moet voorkom en daarom sal daar monsters wees waarvan die samestelling baie laer as die teoretiese samestelling is. Indien 'n baie klein fraksie mikrokomponent gebruik word is dit moontlik dat monsters waarvan die mikrokomponentkonsentrasie nul is aangetref sal word.
3. Die *afskuur* van die geadsorbeerde agglomerate is snelheidsbepalend.



Die frekwensieverspreiding word gekenmerk deur:

- (a) Die normale verdeling van die monstersamestelling van al die monsters. Die variansie van hierdie verdeling is 'n maatstaf vir die gemiddelde grootte van die geadsorbeerde agglomerate.
- (b) Die afwesigheid van monsters met samestellings baie hoër as die teoretiese samestelling.

2.5.4 Die snelheidsbepalende faktore vir elke stap.

1. Agglomeraatopbreekstap.

Die snelheid waarmee die mikrokomponentagglomerate opgebreek word, word bepaal deur:

- (a) die saamkledingseienskappe van die mikro=

komponent, en

(b) die beweeglikheid van die draer.

2. *Interaksiestap* (adsorpsie).

Fisiese kontak tussen die mikrokomponentdeeltjies en draerdeeltjies is nodig vir adsorpsie en daarom word die snelheid bepaal deur:

(a) die aantal en die grootte van die agglomerate van die mikrokomponent.

(b) die aantal kontakke wat bepaal word deur die beweeglikheid van die draerdeeltjies, en

(c) die sterkte van die aantrekkingskragte tussen deeltjies van die draer en die mikrokomponent.

3. *Afskuurstap*.

(a) Die saamklewingseienskappe van die mikrokomponent, en

(b) die kontakke soos bepaal deur die beweeglikheid van die draer.

Uit die bespreking is dit duidelik dat die snelheidsbepalende faktore vir elke stap hoofsaaklik ooreenstem.

2.5.5 Bespreking.

Die snelheidsbepalende meganismestap kan verkry word uit die frekwensieverspreiding van die samestelling van die mengselmonsters. Die tempo waarteen die stap plaasvind kan herlei word na die eienskappe van die komponente.

Om die mengselstruktuur prakties te ondersoek kom die volgende probleme na vore:

1. Die hele mengsel of 'n baie groot gedeelte moet in monsters verdeel en elke monster geanaliseer word.
2. Die kenmerkende struktuur as gevolg van die adsorpsiestap kan oorskadu word in mengsels waarin die mikrokomponentkonsentrasie nie baie laag is nie.

Hersey (1975) postuleer 'n eindtoestand in interaksievermenging sodanig dat elke draerdeeltjie dieselfde aantal mikrokomponentdeeltjies bevat. Volgens die bevindings van Massimilla en Donsi (1976) is die aantal oppervlakte-onreëlmatighede op deeltjies normaal verdeel. Daarom is die postulering van 'n struktuur (2.5.2.(3)) waar 'n ewekansige aantal deeltjies op die draerdeeltjies voorkom, meer realisties.

Orr & Shotton (1973) stel voor dat in mengsels waarin die mikrokomponent saamklewend is, die mengsnelheid

afhang van die sterkte van die mikrokomponentagglomerate. Volgens die gepostuleerde mengselstruktuur (2.5.3(1)) is die kenmerkende struktureienskap in hierdie mengsels, die laer gemiddelde konsentrasie van die onttrekte monsters. Sulke afwykings is deur Orr & Shotton (1973), Samyn & Murthy (1974) en Kata et al. (1977) gemeet.

Shah & Mlodozieniec (1977) stel voor dat oppervlakte-smering, wanneer 'n vulstof vir tablettering met magnesiumstearaat vermeng word, verloop volgens 'n "delamination of a stack of cards"-teorie. Hiervolgens adsorbeer die magnesiumstearaat op die vulstofdeeltjies en met die verloop van die mengtyd word die geadsorbeerde magnesiumstearaatagglomerate gedelamineer.

Hierdie meganisme is in ooreenstemming met die gepostuleerde afskuurstap.

Shah & Mlodozieniec vind dat die gemiddelde magnesiumstearaatkonsentrasie in 5 tablette (wat van die mengsels gemaak is) na 4 en 100 mengminute onderskeidelik 100,7 en 105,5% van die teoretiese konsentrasie was. Hierdie verhoging van die gemiddelde konsentrasie dui waarskynlik op 'n snelheidsbepalende agglomeraatopbreekstap (gepostuleer in 2.5.4(1)), wat nie deur Shah & Mlodozieniec (1977) in aanmerking geneem is nie.

2.6 Gevolgtrekkings.

Om aanvaarbare mikrokonsentrasiemengsels te maak vereis dat die komponente bepaalde eienskappe moet hê. Om die vermengingsproses sinvol te bestudeer, is dit nodig om die mengsnelheid te meet omdat die mengsnelheid 'n funksie van die komponenteienskappe moet wees. Die praktiese bepaling van die mengsnelheid vereis kennis van die mengselstruktuur. Daarom is 'n mengselstruktuur gepostuleer wat die gevolg van 'n mengmeganisme is. Om die meganisme en struktuur te bewys, is 'n praktiese ondersoek met 'n modelmenger en modelkomponente nodig.

HOOFSTUK 3

EKSPERIMENTEEL: DIE ANALISEMETODES WAT IN DIE VERMENGINGS= ONDERSOEKE GEBRUIK IS.

Die vermengingsproses is nagegaan met 'n silindriese tuilmenger en 'n V-menger. In hierdie ondersoek is reserpien en laktose as mikrokomponent en vulstof onderskeidelik, gebruik. Reserpien* word in baie lae konsentrasies as 'n geneesmiddel en laktose† as 'n farmaseutiese vulstof, gebruik. In enige vermengingsonderzoek moet 'n aantal monsters uit die mengsel onttrek en die samestelling daarvan bepaal word. Hiervoor is die aantal monsters en die noukeurigheid van die analise=metodes van die uiterste belang.

Die mengers, 'n aantal komponenteïenskappe en die analitiese metodes vir die bepaling van die reserpienkonsentrasie in die monsters, wat in hierdie ondersoek gebruik is sal bespreek word.

3.1 Mengers wat in die ondersoek gebruik is.

3.1.1 Silindriese tuilmenger.

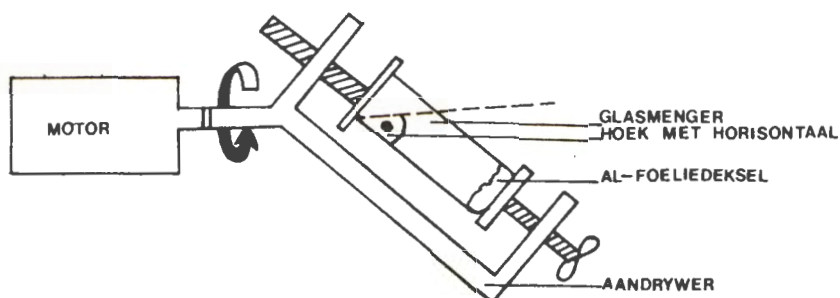
'n Silindriese tuilmenger, met 'n volume van 260 ml wat teen 27 o.p.m. geroteer is, is in die ondersoek gebruik. Die menger-as maak 'n hoek van 28° met die horisontale-as en is in 'n Erweka†-mengeraandrywer geroteer. Die apparaat word diagrammaties in figuur 9

*Optalabor, Braamfontein, S.A.

†C.H. Boeringer Sohn

†Newport Chemicals

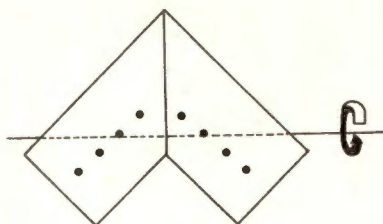
voorgestel.



Figuur 9. Die skematiese voorstelling van die silindriese tuilmenger wat in die ondersoek gebruik is.

3.1.2 V-menger.

'n V-menger met 'n mengervolume van 9,4 l, toegerus met 'n verstelbare ratkas, waarmee die mengerspoed tussen 0 en 27 o.p.m verander kan word, is gebruik. Die konstruksie van die menger en die posisie van gate waar deur monsters geneem kan word, word in figuur 10 gegee (Volgens Dürrheim, 1974a, p. 38).



*monstergate

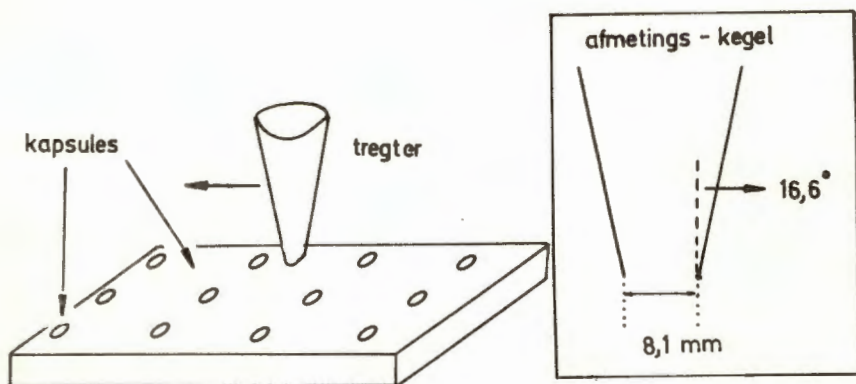
-Figuur 10. Die skematiese voorstelling van die V-menger wat in die ondersoek gebruik is (Dürreheim, 1974, p. 38).

3.2 Metode van monsterneming en die aantal monsters.

3.2.1 Silindriese tuimelmenger.

Nadat die bepaalde mengtyd verstryk het, is die menger uit die aandrywer verwyder en in een beweging omgekeer in 'n tregtervormige kegel. Aan die onderpunt van die kegel is 'n opening van 8,1 mm. en die sye van die kegel maak 'n hoek van $16,6^{\circ}$ met die vertikale-as (kyk figuur 11). Die mengsel is uitgelaat in kapsules wat in 'n kapsulevulmasjien geplaas is. Deur die kegel

versigtig van een kapsule na die volgende te beweeg, is die inhoud van die kegel in opeenvolgende kapsules oorgedra. Standaard no. 2 leë, harde gelatienkapsules is gebruik en die vulvolume is met 'n Beckman⁺ 930-lugvergelijkende piknometer gemeet en was $0,272 \text{ cm}^3$ (kyk 3.4.3 vir metode).



Figuur 11. Die skematiese voorstelling van die apparaat wat vir die monsterneming gebruik is.

Die kapsules is vervolgens gesluit en genommer. Omdat die mengsels vryvloeien, die kegel oppervlakte glad en die kegelhoek klein was, is massavloei (Perry & Chilton, 1973, p. 7:23) oorwegend waargeneem. Massavloei verseker dat die vloei uniform is en dat geen betekenisvolle segregasie voorkom nie.

⁺ Beckman Instruments, Johannesburg, S.A.

Die hele mengsel is op die manier gemonster en nie weer verder vermeng nie. Die voor- en nadele van dié metode is die volgende:

1. Die vorm en die volume van die monsters kan tot 'n groot mate konstant gehou word.
2. Die nadeel is egter dat die hantering gedurende die oordra vanaf die menger en die vul van die kapsules, bydra tot die vermengingsproses. Die mengselkwaliteit is dus bepaal nadat die menger ontlaaï is.
3. Omdat daar wel segregasie kon plaasvind, is dieselfde prosedure vir alle eksperimente gebruik.

3.2.2 V-menger.

Op die wand van die V-menger is 8 monstergate, waardeur monsters met 'n glasbuis en 'n Nylon-suier onttrek kon word, aangebring. (Dürrheim, 1974, p. 39).

3.3 Die voorbereiding van die mengselkomponente.

3.3.1 Reserprien.

Fyn kristallyne reserprien (CH Boeringer Sohn) is met 'n Retsch⁺-meule gemaal sodat die gemiddelde deeltjie=grootte kleiner as 10 μm was. Die reserprien is hierna in lig- en lugdigte houers vir 2 weke voor gebruik, bewaar. Die bewaring was nodig om te verseker dat die

⁺Optolabor, Braamfontein, S.A.

poeier nie meer elektrostaties gelaai was nie (gedurende die vermalings is die deeltjies elektrostaties gelaai).

Om die deeltjiegrootte van die reserpien te vergroot, na ongeveer 40 μm , is 'n rekristallasieproses uitgevoer. 'n Oorversadigde oplossing van reserpien in oorverhitte asetoon is gemaak. Die reserpien het uitgekristalliseer nadat die oplossing in 'n yskas afgekoel is. Die kristalle is afgefiltreer, met gedistilleerde water gewas en daarna vir 12 uur in 'n vakuuomond by 25°C gedroog. Die droë kristalle is liggies deur 'n 105 μm -sif gedruk. Die moontlikheid dat daar kristallyne veranderinge kon plaasvind is nie uitgesluit nie.

3.3.2 Laktose.

Kristallyne laktose (*Newport Chemicals*) is met 'n skudmasjien en standaardsiwwe in siffraksies geskei. Die siffraksies is na skeiding in 'n sweefbed aan 'n lugstroom onderwerp om enige fyn laktose wat nog teenwoordig was, af te blaas. Hierna is die laktosefraksies vir 4 uur in 'n ventilasieomond by 50°C gedroog en daarna in lugdigte, bruin bottels gestoor.

3.4 Die bepaling van die eienskappe van die komponente.

3.4.1 Die bepaling van die deeltjiegrootte van die komponente.

'n *Coulter Counter*⁺-ZB-deeltjiegrootteanaliseerder is gebruik om die deeltjiegrootte van die komponente te bepaal. Die beginsels van die metode is deur Allen (1974, p. 301) bespreek. Verskillende buise met groter of kleiner openinge kan gebruik word om deeltjies met groottes tussen 2% en 40% van die nominale opening=deursnee, te meet. (Allen, 1974, p. 305).

Die apparaat is vooraf, vir elke elektroliet en buisopening, met deeltjies van 'n bekende en nou deeltjiegrootteverspreiding gekalibreer.

3.4.1.1 Eksperimentele toestande.

3.4.1.1.1 Reserpien.

<u>Elektroliet</u>	0,9% NaCl-oplossing (water) waarby 0,06% <i>Tween 80</i> gevoeg is.
--------------------	--

<u>Buise</u>	1) 100 μm 2) 200 μm
--------------	--

<u>Kalibrasie</u>	9,99 μm polistireen bolletjies [*]
-------------------	--

⁺*Coulter Electronics, Halfway House, S.A.

3.4.1.1.2 Laktose.

Elektroliet 2,0% NH_4SCN -oplossing
(oplosmiddel : 20% isopropanol en 80%
n-propanol)

Buis 560 μm

Kalibrasie 47,5 μm *Pecan*-deeltjies*

3.4.1.2 Metode.

'n Klein hoeveelheid van die reserpien is in ongeveer 10 ml van die elektroliet, wat vooraf deur 'n 0,45 μm membraanfilter gefiltreer is, in 'n lae frekwensie ultrasoniese bad gesuspendeer sodat alle agglomerate opgebreek kon word. Die gesuspendeerde monster is vervolgens na 'n 250 ml rondeboombeker, bevattende $\pm$ 240 ml elektroliet, oorgedra en die tellings geneem terwyl die monster met gereelde tussenposes geroer is.

Die laktosedeeltjies is in ongeveer 1 liter elektroliet gesuspendeer. Die suspensie is voortdurend met 'n magneetroerder geroer en in die rondeboombeker ingetap sodat die beker altyd $\pm$ 200 ml elektroliet bevat het.

Indien moontlik is vier tellings en 'n agtergrondtelling by elke stelling gedoen. Die hele prosedure is

*Coulter Electronics, Halfway House, S.A.

'n tweede keer herhaal.

'n Skatting van die deeltjies wat nie getel kan word nie is gemaak volgens die metode van Allen (1974, p. 310). Uit die geskatte volume is die volume en die aantal deeltjies, wat nie getel kan word nie, bereken.

Die rekenkundige gemiddelde deeltjiegrootte, $\bar{d}_m$ is met behulp van vergelyking 3.1 bereken : (Allen, 1974, p. 75).

$$\bar{d}_m = \frac{\sum (\bar{d}_1) (\Delta n \bar{V})_1}{\sum (\Delta n \bar{V})_1} \quad (3.1)$$

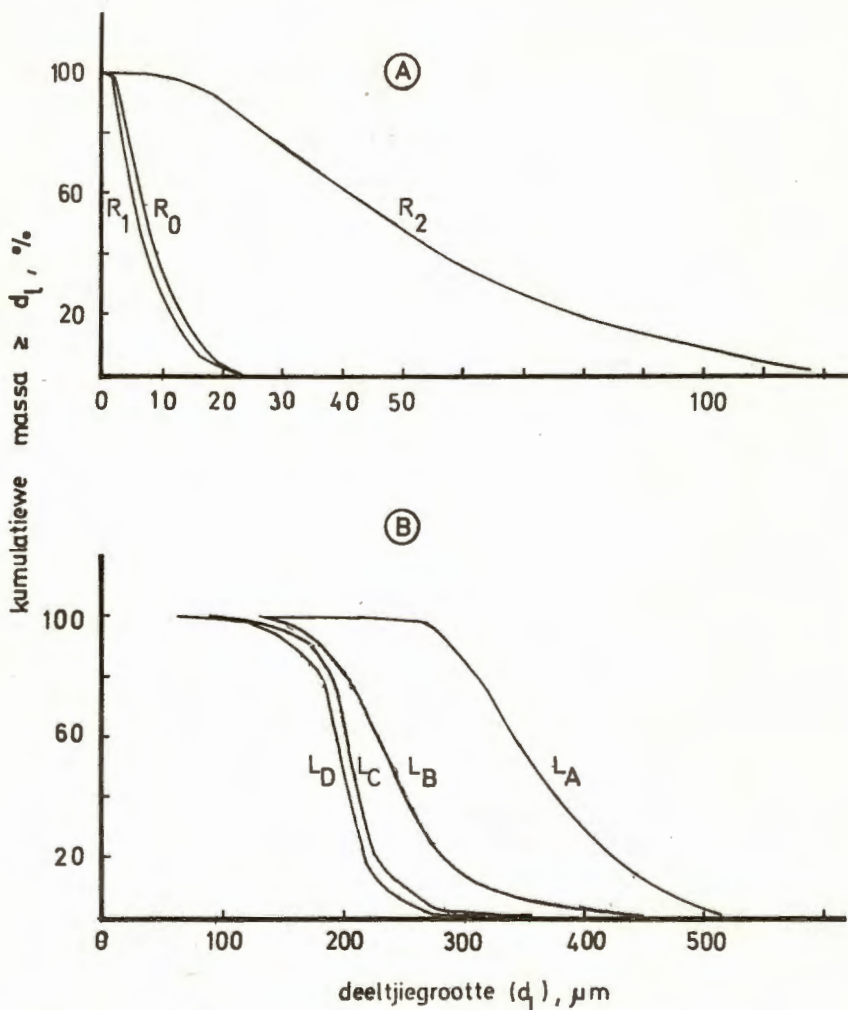
waar $\bar{d}_1$ = gemiddelde deursnee van twee opeenvolgende groottegroepe.

$(\Delta n \bar{V})_1$ = massafraksie van die deeltjies in die interval.

Die deeltjiegrootteverspreiding kan grafies voorgestel word deur die kumulatiewe persentasie teenoor die deeltjiegrootte op 'n grafiek uiteen te sit.

3.4.1.3 Resultate.

Die rekenkundige gemiddelde deeltjiegrootte word in tabel IV, en die grootteverspreiding in figuur 12 gegee.



(d_l is die grootte van die ondergrens wat op die Coulter Counter ingestel is).

Figuur 12. Die deeltjiegrootteverspreiding voorgestel as die kumulatiewe persentasie groter of gelyk aan d_l . A) Reserpien B) Laktose.

Tabel IV. Die rekenkundige gemiddelde deeltjiegrootte van die poeiers.

Poeier	Gemiddelde deursnee, μm
Reserpien R_0	8,51 (ongemaal)
R_1	7,62
R_2	45,04
Laktose L_A	356,5
L_D	194,9
L_B	249,9
L_C	201,5
L_{FF}	126,0 (totale poeier)

3.4.2 Die bepaling van die werklike digtheid.

Die digtheid van die poeiers is met 'n Beckman⁺-930-lugvergelykende piknometer bepaal. Volgens die metode word die volume lug wat 'n bekende massa van die poeier verplaas, gemeet. Aangesien die lug alle oop porieë binnedring, word die werklike digtheid gemeet indien die poeier fyngemaal is. Indien die lug op die poeier adsorbeer, kan die metode aangepas word deur helium of argon te gebruik.

⁺ Beckman Instruments, Johannesburg, S.A.

3.4.2.1 Metode.

Ongeveer 10 g van die laktose en die reserpien is in 'n agaat-vysel fyngemaal en daarna is 'n bepaalde massa in die apparaat oorgedra. Omdat geen lugadsorpsie plaasgevind het nie, was dit nie nodig om 'n ander gas te gebruik nie. Die herhaalbaarheid en noukeurigheid van die metings is gekontroleer deur die volume van 'n staalbal (wat saam met die apparaat verskaf word) te meet. Alle metings is ses maal herhaal.

3.4.2.2 Resultate.

Die resultate word in tabel V gegee.

Tabel V. Die gemiddelde werklike digtheid van reserpien en laktose.

Poeier	Digtheid, g/cm ³	
Reserpien	1,326	(0,014) ^x
Laktose	1,547	(0,004)

^x Standaardafwyking van 6 metings

Herhaalbaarheid en noukeurigheid: (staalbal)

Eksperimentele volume:	- 8,650 cm ³
Berekende volume	- 8,570 cm ³
Standaardafwyking (eksperimenteel)	- 0,009 cm ³

3.4.3 Die skynbare digtheid van die mengselmonsters.

Die skynbare digtheid van 'n poeierbed is die massa per eenheidsvolume waar die volume van die bed- en deeltjieporieë ingereken is.

3.4.3.1 Metode.

Die vulvolume van die kapsules waarin die monsters geneem is, is met behulp van 'n *Beckman-930*-lugvergelykende piknometer gemeet. Die volume van vyf leë, onderste helftes van die kapsules is bepaal. Daarna is hierdie helftes met gesmelte bywas (wat net effens verhit is) gevul, en die volume van die gevulde halwe kapsules gemeet. Uit die verskil van die twee gemete volumes was dit moontlik om die totale volume wat die poeier in die kapsule inneem, te bepaal. Die massa van 10 gevulde en 10 leë kapsules is gemeet. Uit die gemiddelde monstermassas van die mengsels (kyk tabel XVI) en die gemete volume is die skynbare digtheid bereken.

3.4.3.2 Resultate.

Die resultate word in tabel VI gegee.

Tabel VI. Die gemiddelde skynbare digtheid van die laktose.

Poeier	Skynbare digtheid g/cm ³
L _A	0,9798
L _D	0,9908
L _B	0,9927
L _C	0,9971

*Die gemiddelde gemete vulvolume was 0,272 cm³.

3.4.4 Die bepaling van die deeltjievorm.

Die deeltjievorm is met 'n *Zeiss*⁺-mikroskoop, toegerus met 'n kamera, bepaal.

3.4.4.1 Metode.

'n Klein bietjie van die komponent is met 'n spatel oorgedra op 'n mikroskoopplaatjie. Omdat die laktose= deeltjies vryvloeiend en relatief groot is, was dit nie nodig om 'n disperseermiddel te gebruik nie. Die reserpien is in water gedispergeer.

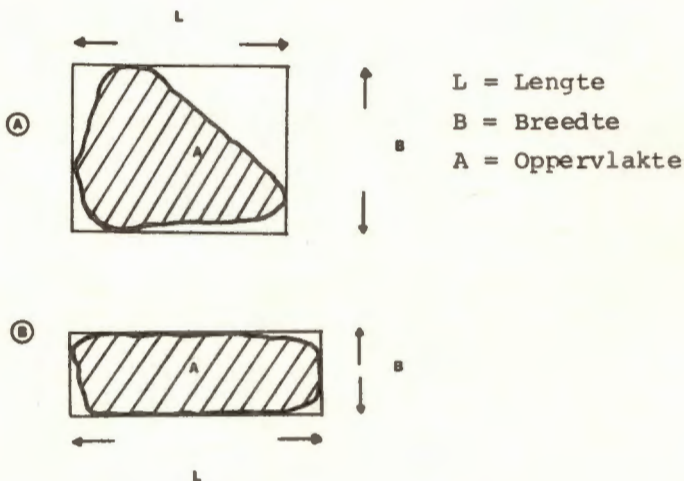
Die mikroskoopplaatjies, met die komponente, is gefoto= grafeer en die fotografiese negatiewe is met 'n foto=

⁺*Optical Instruments, Johannesburg, S.A.*

grafiese vergroter vergroot. Die vergrote deeltjie= beelde wat hiermee verkry is, is op grafiekpapier geprojekteer.

Die vorm van 10 deeltjies is op die grafiekpapier nage= trek en die lengte en breedte van die kleinste vier= kant waarin die beeld van die deeltjie gepas het, is gemeet (kyk figuur 13).

Hierna is die nagetrekte beelde van 10 deeltjies uitgeknip. Die massa van die verkreeë papierbeelde is bepaal sodat die oppervlakte bereken kon word uit die oppervlakte per eenheidsmassa van die grafiekpapier.



Figuur 13. Die vorm van die komponentdeeltjies.
A-laktose, B-reserpien.

3.4.4.2 Resultate.

Onder die mikroskoop het die reserpiendeeltjies reg=hoek- en die laktosedeeltjies piramiedvormig voorge=kom. Die resultaat van die metings op 10 deeltjies van elke poeier word in tabel VII gegee. Die standaardaf=wyking van die metings word tussen hakies gegee.

Tabel VII. Die deeltjievorm van die laktose en die reserpien wat gebruik is.

Poeier	Oppervlakteverhouding werklik: kleinste reghoek		Afmetingsverhoudings lengte : breedte	
R_1	0,96	(0,07)*	2,51	(0,71)*
R_2	0,81	(0,15)	2,85	(1,00)
L_A	0,73	(0,05)	1,55	(0,24)
L_D	0,64	(0,08)	1,31	(0,23)
L_B	0,81	(0,07)	1,43	(0,19)
L_C	0,75	(0,07)	1,54	(0,31)

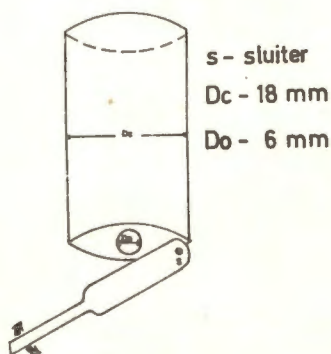
*Standaardafwyking vir 10 waardes.

Volgens die resultaat het die reserpiendeeltjies 'n byna reghoekige vorm met die lengte-as ongeveer 2,5 - 3 maal so lank as die breedte-as. Die laktosedeeltjies was piramiedvormig met die hoogte-as ongeveer 1,5 maal die breedte-as. Uit die resultate kan afgelei word dat die deeltjievorms van die laktose dieselfde was.

Dieselfde is geldig vir die reserpien.

3.4.5 Die bepaling van die vloeibaarheid van die poeiers.

Die vloeibaarheid is bepaal deur die massa poeier te meet wat per sekonde deur 'n ronde gaatjie, in 'n silindriese houer, gevloei het. Die apparaat is volgens die ontwerp van Jones & Pilpel (1966) en word diagrammadies in figuur 14 voorgestel.



Figuur 14. Die apparaat waarmee die vloeibaarheid gemeet is.

3.4.5.1 Metode.

Die buis is gevul met die komponent. Die sluiters is oop geskuif en terselfdertyd is 'n stophorlosie aangeskakel. Die poeier wat deurgevloei het, is in 'n horlosieglas opgevang en die poeiermassa is bepaal. Die vloeisnelheid is onafhanklik van die vulhoogte indien dié hoogte groter as 2,0 maal die deursnee van die buis is (Danish & Parrot, 1971). Die buis is om die rede nie gelaat om heeltemal leeg te loop nie, maar is gesluit sodat die vulhoogte nie kleiner as 4 cm was nie (kyk figuur 14). Tien metings is vir elke poeier geneem en die vloeibaarheid is uitgedruk in gram per sekonde.

3.4.5.2 Resultate

Die reserpien was so saamklewend dat dit nie deur die gaatjie kon vloei nie. Die resultate vir die laktose word in tabel VIII gegee.

Tabel VIII. Die gemiddelde vloeibaarheid van die laktose deur 'n ronde gaatjie met 'n deursnee van 6,0 mm.

Poeier	Vloeibaarheid, g/s	
L _A	2,68	(0,08)*
L _D	2,62	(0,07)
L _B	2,37	(0,06)
L _C	2,54	(0,11)

*Standaardafwyking van 10 waardes.

3.4.6 Die bepaling van die voggehalte van die komponente.

3.4.6.1 Metode.

Ongeveer 1 g van die komponent is presies afgeweg en op 'n horlosieglas in 'n ventilasie-oond gedroog. Die oondtemperatuur is op 40°C gereguleer en 'n bak=kie silikagel is as droogmiddel ingesluit. Die massa=verlies is na 1 uur en na die verloop van elke 2 ure bepaal totdat 'n konstante massaverlies verkry is. Die voggehalte is geneem as die massaverlies, uitgedruk in persentasie, van die massa droë komponent. Die resultate word in tabel IX gegee.

3.4.6.2 Resultate.

Tabel IX. Die voggehalte van die laktose.

Laktose	Voginhoud, % van die droë massa
L _A	0,05
L _D	0,10
L _B	0,20
L _C	0,08
L _{FF}	3,45
Reserprien	
R _O	0,25
R ₁	0,82
R ₂	0,71

3.4.7 Die algemene fisies-chemiese eienskappe en gehaltebepaling van reserprien.

3.4.7.1 Algemene fisies-chemiese eienskappe.

Reserprien (3,4,5- Trimetoksiebensoielmetiel-reserpaat) kristalliseer uit asetoon as lang prismavormige kristalle met 'n smeltpunt van 264 - 265°C (Merck Index, 1968, p. 912). Reserprien is 'n swak basis

(pk = 6,6) en daarom swak wateroplosbaar, maar wel oplosbaar in benseen, etielasetaat en ysasynsuur. Oplossings word geel indien dit bewaar word en met die byvoeging van 'n suur en blootstelling aan lig, word fluoresensie waargeneem (Merck Index, p. 912). Reserprien word medisinaal in dosisse van 0,05-0,25 mg oraal gebruik (Merck Index, 1968, p. 912).

3.4.7.2 Gehaltebepaling.

Die gehalte is spektrofotometries volgens die U.V.-metode van Pötter & Voigt (1966), bepaal. Hiervolgens was die gehalte van die reserprien soos volg:

R_0	-	83,0%
R_1	-	84,8%
R_2	-	79,3%

Die laë waardes wat verkry is kan moontlik aan eksperimentele foute toegeskryf word.

3.5 Die bepaling van die reserprienkonsentrasie in die monsters.

Vir vermengingsondersoeke is 'n vinnige, betroubare en eenvoudige analisemethode noodsaaklik. Daarom is daar gesoek na 'n metode waarmee die reserprienkonsentrasie in die mengselmonsters, spektrofotometries en sonder enige skeidingsproses gemeet kon word. Hiervoor was 'n geskikte oplosmiddel nodig. Aangesien reserprien swak wateroplosbaar is, is 'n oplosmiddel bestaande uit 1,2-propyleenglikool, gekonsentreerde fosforsuur en

gedistilleerde water gebruik. Die oplosmiddel kom ooreen met die oplosmiddel wat Asker et al. (1971) vir reserpieninspuitings gebruik het.

3.5.1 Apparaat.

Zeiss⁺-PMQ II- Spektrofotometer.

Technicon⁼ Auto Analyzer toegerus met Tygon-pompbuis,

Beckman[•]-DBG-spektrofotometer met 'n 10 mm vloeisel en 'n 10"- *Beckman*[•]-registreerder.

3.5.2 Reagense.

<u>Oplosmiddel</u>	1,2-propyleenglikool (B.P.)	10 ml
	fosforsuur (gekonsentreerd)	0,2 ml
	gedistilleerde water	tot 100 ml

Blanko-oplossing

en

<u>Wasmiddel</u>	laktose	5,5 mg
	oplosmiddel	tot 1 ml

⁺ *Optical Instruments, Johannesburg, S.A.*

⁼ *Technicon Autoanalyzer, Bramley, S.A.*

[•] *Beckman Instruments, Johannesburg, S.A.*

Standaardoplossings

- a) reserprien 50 mg oplosmiddel tot 1 liter.
- b) Vanaf a) is standaardoplossings berei in 100, 200 en 250 ml volumetriese flesse waarin voor= af genoeg laktose opgelos is sodat die laktose-konsentrasie van die standaardoplossings en die monsteroplossings dieselfde was.
- c) Dieselfde reserprien (bv. R_0 , R_1) wat in 'n mengsel gebruik is, is gebruik vir die standaardoplossings.

Die oplosmiddel is in 25 liter hoeveelhede berei. Standaard- en monsteroplossings is vanaf dieselfde houer oplosmiddel berei.

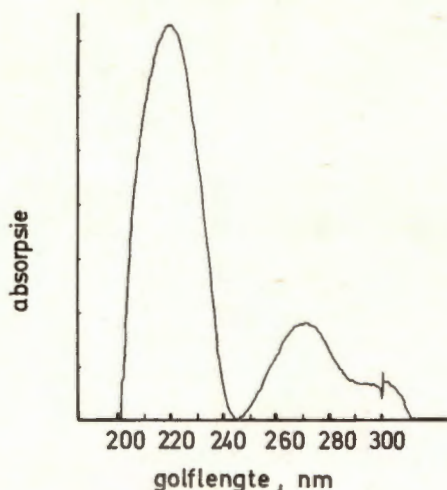
Nadat die monstermassa gemeet is, is die poeier versigtig na 'n 50 ml volumetriese fles oorgedra. Ongeveer 30 ml oplosmiddel is bygevoeg en die fles vir 5 minute in 'n ultrasoniese bad geplaas om te verseker dat die poeier volledig oplos. Daarna is die fles tot by die merk met oplosmiddel gevul.

Die opgeslote reserprien het na ongeveer 3 dae verkleur van deurskynend na liggeel. 'n Stabiliteitstoets het aangetoon dat die konsentrasie van 4 opgemaakte stan=

daardoplossings na 7 dae by kamertemperatuur met 1,10% (gemiddeld) gedaal het. Alle oplossings is daarom in 'n donker kas bewaar. Alle monsters is op dieselfde dag waarop dit berei is, geanaliseer. Die reserpienoplossings (3.5.2 standaardoplossings a) is elke 5de dag vervang.

3.5.3 Die ultraviolet-absorpsiespektrum van die reserpienoplossings.

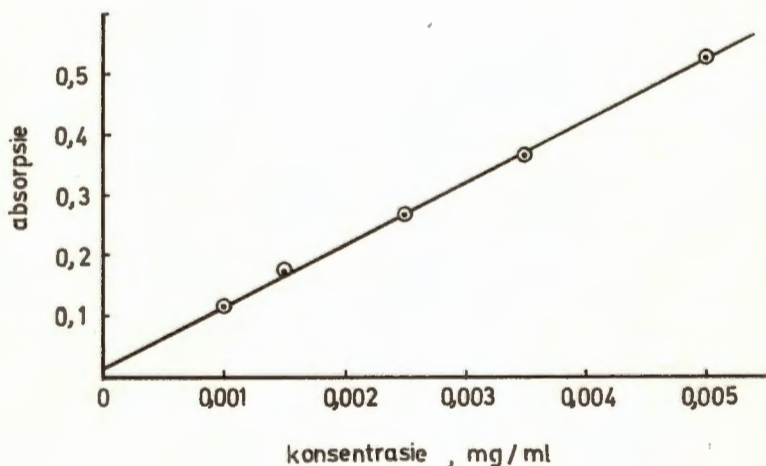
'n Oplossing bevattende 0,005 mg reserpien per ml is berei in die oplosmiddel waarin 5,5 mg/ml laktose vooraf opgelos is. Die oplossing is met behulp van 'n Beckman-DBG-spektrofotometer, met 'n outomatiese registreerder, deur die hele golflengtegebied van 200 tot 300 mm teenoor die oplosmiddel (met opgeloste laktose) as blanko geregistreer. Die resultate word in figuur 15 aangetoon.



Figuur 15. Ultraviolet-absorpsiespektra vir reserpien.
(Maksimum absorpsie by 219 nm)

3.5.4 Die bepaling van die verband tussen absorpsie en reserpienkonsentrasie.

Die absorpsie van 5 standaardoplossings met konsentrasies wat gewissel het tussen 0,001 en 0,005 mg/ml is teenoor 'n blanko by 219 nm bepaal. Die lesings is in duplikaat geneem met die *Zeiss-PMQ II* en die resultate word in figuur 16 weergegee.



Figuur 16. Die verband tussen reserpienkonsentrasie en absorpsie.

Uit figuur 16 is dit duidelik dat 'n baie goeie reglynige verband tussen reserpienkonsentrasie en absorpsie bestaan (die korrelassiekoëffisiënt, $r^2 = 0,9996$). Die metode is dus geskik vir die bepaling van die reserpienkonsentrasie in die monsters.

3.5.5 Standaardprosedures.

3.5.5.1 *Zeiss-PMQ II*

Die *Zeiss-PMQ II* is net vir die eksperimente met die V-menger gebruik (4.1).

Die volgende standaardprosedure is gevolg:

1. Die vars standaardoplossings (0,0035; 0,0040; 0,0050 mg/ml) is op dieselfde dag berei waarop die monsters gemeet is.
2. Die absorpsie van die standaardoplossings is eerste, en daarna van die monsteroplossings bepaal.

3.5.5.2 *Auto Analyzer.*

3.5.5.2.1 Vloeidiagram.

Die vloeidiagram vir die bepaling van die reserpien= konsentrasie in die monsters word in figuur 17 gegee.

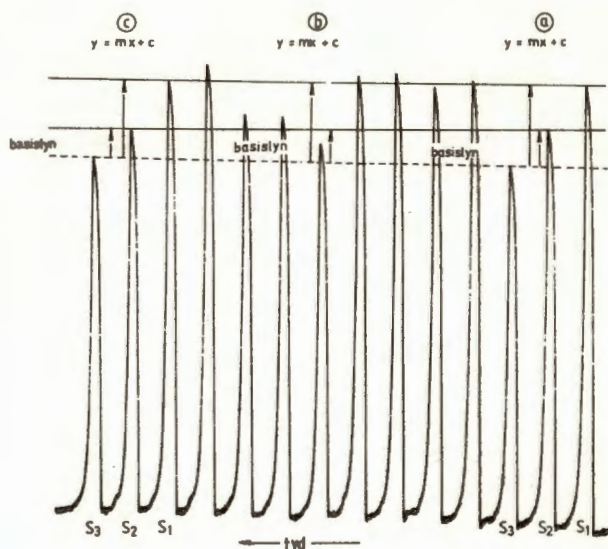
optimum monster- en wastye onderskeidelik 52,6 en 93,0 sekondes (Walker, 1976, p. 215).

Om aan bogenoemde tye te voldoen is 'n tandrat met 'n verhouding van 40/2-1 gebruik waarmee 40 oplossings per uur in een siklus onttrek kan word. Die onttrektyd is 60 sekondes en daarom is een onttrekbeurt vir monster- en standaardoplossings en twee vir wasmiddel gebruik.

Die aantal monsters wat per tydseenheid bepaal kan word, kan verhoog word deur die interaksie tussen op= eenvolgende monsters in berekening te bring (Thiers et al., 1970; Wallace, 1967). Pogings om die analise volgens hierdie metodes uit te voer was egter onsukses= vol.

3.5.5.3 Standaardprosedure vir *Auto Analyzer*.

Hoe meer monsters hanteer word hoe groter is die kanse om foute te maak. Die *Auto Analyzer* ondergaan met ver= loop van tyd veranderings in responsie (Scholtz, 1972 p. 32-33). Die veranderings kan gekorrigeer word deur gebruik te maak van 'n standaardprosedure. 'n Standaardprosedure wat gebaseer is op die metode van Torud (1971) is gebruik. In elke siklus van 40 is 8 monster-, 6 standaard- en 26 wasmiddelontrekkings ge= maak. Standaardoplossings met konsentrasies $S_1 = 0,0050$; $S_2 = 0,0040$ en $S_3 = 0,0037$ mg/ml en monsteroplossings is in die volgorde deurgestuur wat deur die resultaat in figuur 18 weergegee word.



Figuur 18. Registrasiekrommes verkry met die *Auto Analyser*-metode waarin aangetoon word:

1. die volgorde van monster- en standaardoplossings.
2. die vasstelling van die basislyn, en
3. die bepaling van die piekhoogtes van standaard- en monsteroplossings.

'n Basislyn (kyk figuur 18) is gekonstrueer tussen die pieke van standaardoplossing S_3 . Reguitlyne is getrek tussen die pieke van S_1 en S_2 . Die afstande vanaf die basislyn by a, b en c is in millimeters gemeet. Uit hierdie piekhoogtes en die konsentrasie van die standaardoplossings is die liniêre verband, ($y = mx + c$) tussen piekhoogte en konsentrasie bepaal. Die beste passing is met 'n liniêre-regressie-

metode bereken. Die reserpienkonsentrasies in die monsteroplossings is bereken uit die piekhoogtes en die liniêre verband. Al die berekeninge is met 'n programmeerbare rekenmasjien (*Hewlett Packard HP 25*) uitgevoer. Indien die afstande tussen die gekonse=trueerde lyne by a, b en c baie verskil het is die waardes by a en b vir die monsterpieke tussen a en b gebruik en dié by b en c vir die monsterpieke tussen b en c.

Dieselfde standaardprosedure is gebruik om die reserpienkonsentrasie te bepaal in die monsters van die mengsels wat 1% reserpien bevat het.

3.5.6 Evaluering van die analisemetodes.

3.5.6.1 Herhaalbaarheid.

Die herhaalbaarheid is gemeet by dieselfde toestande waaronder die mengselmonsters geanaliseer is. Die volgende prosedure is gevolg:

1. 'n Mengsel wat 0,1% (0,001 reserpienfraksie) reserpien bevat is in 'n vysel gemaak. Agt monsters is uit die mengsel onttrek, die mon=stermassa gemeet, in oplosmiddel opgelos en die konsentrasie gemeet volgens die standaardprose=dures in 3.5.5.1 en 3.5.5.3. (Die massa reserpien, die massa laktose en die monstermassa in

bogenoemde mengsel was dieselfde as die massas wat in die eksperimente gebruik is).

2. Die konsentrasiemeting is ten minste 3 maal op elke monsteroplossing herhaal.
3. Die volgende dag is dieselfde monsters weer ten minste 3 maal geanaliseer.
4. 'n Variansie-analise⁺ is gebruik om die variansie as gevolg van die analisefout te bereken (Snedecor & Cochran, 1976, Hoofstuk 10). Die resultaat vir die *Auto Analyzer*-metode word in tabel X gegee. Dieselfde prosedure is met die *Zeiss-PMQ-II*-metode en die *Auto Analyzer*-metode (1% reserpien) gevolg.

Tabel X. Die herhaalbaarheid van die analisemetode volgens die variansie-analise (*Auto Analyzer*; 0,1% reserpien).

Bron van variansie	Aantal vryheidsgrade	Som van die kwadrate, $\times 10^{10}$	Gemiddelde som van kwadrate, $\times 10^{10}$	F	P
Tussen monsters	7	445,6168	63,6595	21,986	0,00
Tussen dae	1	0,1986	0,1986	0,069	0,795
Dae/Monsters	7	11,9652	1,7093	0,059	0,760
Fout	43	124,5052	2,8954		

⁺Die variansie-analise is deur die Rekensentrum van die P.U. vir C.H.O. uitgevoer met die BMDP2V-program van Dixon, (1975).

Uit tabel X kan die volgende afgelei word:

1. Die verloop van 1 dag het nie die samestelling van die monsters beïnvloed nie (F-waarde in tabel X is nie betekenisvol nie).
2. Die variansie van die analisemetode (fout in tabel X) is $2,8954 \times 10^{-10}$ met 43 vryheidsgrade.

Dieselfde prosedure is met die *Zeiss*-PMQ-II-metode en die *Auto Analyzer*-metode (1% reserprien) gevolg. Hierdie resultate word in tabel XI gegee.

3.5.6.2 Noukeurigheid.

Die noukeurigheid van die metodes is bepaal deur die konsentrasies te meet van 8 voorbereide oplossings waarvan die reserprienkonsentrasie presies bekend was. Die noukeurigheid is uitgedruk in terme van die ooreenkomst, in persentasie tussen die gemete en die bekende konsentrasie. Die gemiddelde van 8 metings vir elke metode word in tabel XI gegee.

In vermengingsondersoeke is dit baie belangrik dat die noukeurigheid en die herhaalbaarheid van die analisemetode bekend is. Die resultate in tabel XI is daarom by die eksperimentele ondersoek in berekening gebring.

Tabel XI. Die herhaalbaarheid en die noukeurigheid van die analisemetodes.

Metodes	Reserpien= konsentrasie %	Herhaalbaarheid		Noukeurigheid, %
		Variansie, $\times 10^{-10}$	Variasiekoëffisiënt, %	
<i>Auto</i>				
<i>Analyzer</i>	0,1	2,8954 (43) [*]	1,70	100,39 (8) ⁺
<i>Zeiss-</i>				
<i>PMQ-II</i>	0,1	2,5921 (38)	1,61	99,80 (8)
<i>Auto</i>				
<i>Analyzer</i>	1,0	131,25 (24)	1,15	99,62 (8)

^{*}Die waardes tussen hakies is die aantal vryheidsgrade.

⁺Die waardes tussen hakies is die aantal bepalings.

HOOFSTUK 4

EKSPERIMENTEEL: ONDERSOEK NA DIE VERMENGINGSPROSES VAN MIKROKONSENTRASIE MENGSELS

Ter aanvang van die vermengingsonderzoek is 'n V-menger met 'n kapasiteit van 9 liter gebruik en die vermengingsproses is ondersoek deur 'n aantal monsters te onttrek. Daarna is van 'n baie kleiner silindriese tuilmenger gebruik gemaak om die gepostuleerde mengmeganisme en mengselstruktuur te ondersoek. Hiervoor is 'n aantal eksperimente uitgevoer waarin die deeltjiegrootte van die draer, mikrokomponent, en die fraksie van die mikrokomponent, gevarieer is.

4.1 Die vermenging van reserpien met laktose in 'n V-menger.

Na aanleiding van die ondersoek met mikrokonstrasiemengsels waarin die mikrokomponentkonsentrasie 1% was (Dürrheim & Van der Watt, 1976) is 'n aantal eksperimente uitgevoer waarin die invloed van die mengerspoed op die vermengingsproses ondersoek is.

Albei bene van die 9,4 l V-menger (beskryf in 3.1.2) is eers met 5,4 kg laktose gelaai. Daarna is reserpien in die regterbeen bo-op die laktose geplaas. Die geslote menger is hierna aangeskakel en teen 'n bepaalde spoed, soos hieronder aangedui, geroteer. Na die verloop van die mengtyd is die menger afgeskakel en 8 monsters is deur die monstergate met behulp van die monsternemer onttrek (kyk 3.2.2). Die reserpiensamestelling van die onttrekte monsters is bepaal volgens die metode soos bespreek in 3.5.5.1. Die eksperimentele toestand en die komponente was die volgende:

Mengselkomponente : Laktose - L_{FF} (126,0 μm)
 Reserpien - R_O (8,51 μm)

Vulvolume : 40% van die mengervolume

Fraksie van die mikrokomponent

(reserpien) : $P_A = 0,001$ (0,1%)

Monster-onttrektyd : 60; 180; 540 en 900 sekondes

Aantal monsters op 'n

bepaalde tydstip : 8

Gemiddelde monstermassa : 0,288 g

Mengerspoed : 10; 15 en 25 o.p.m.

Teoretiese variansie

by volledige vermenging

(volgens vergelyking 1.3) : $1,220 \times 10^{-11}$

Variansie as gevolg van

die analisemethode (kyk tabel XI)

: $2,5921 \times 10^{-10}$

Vir elke stel van 8 monsters is die gemiddelde en die variansie van die reserpienfraksie bereken. Die variansie is bereken volgens die vergelyking wat in bylaag III(1) gegee is.

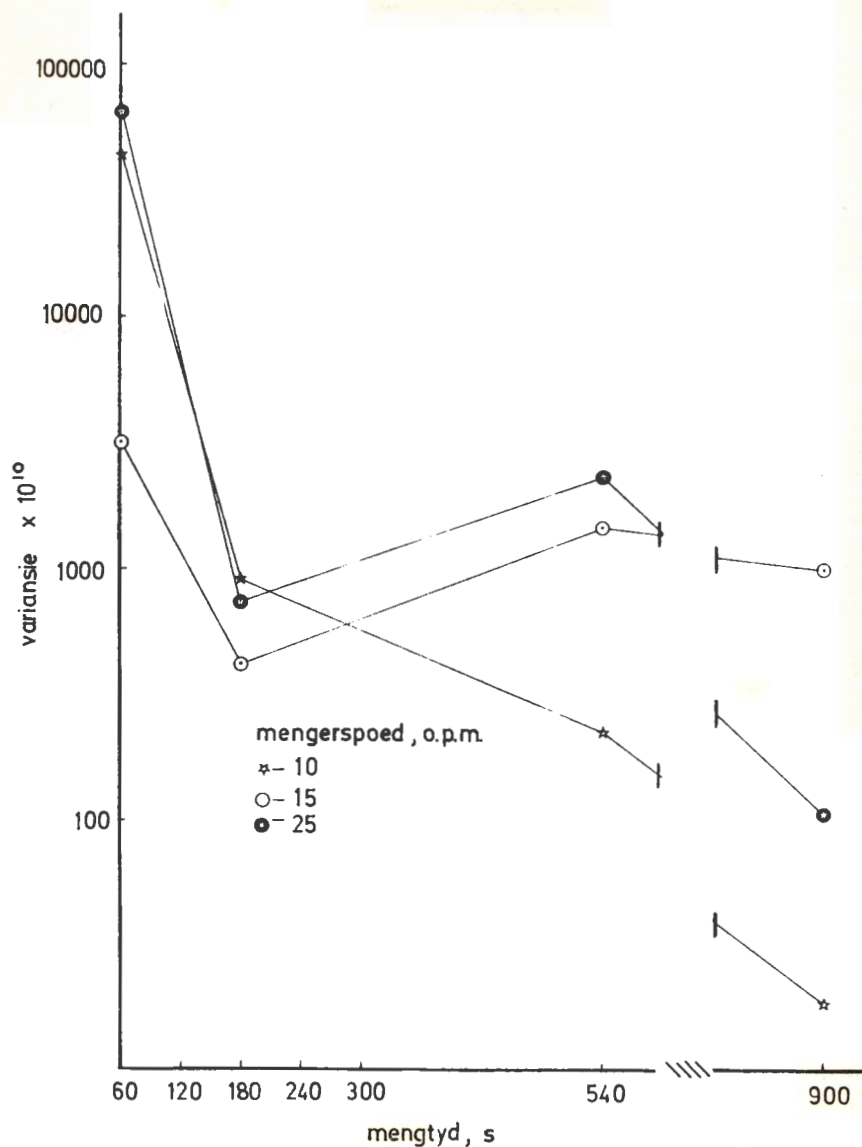
4.1.2 Resultaat.

Die variansie in die samestelling van die onttrekte monsters en die gemiddelde fraksie na die verloop van 'n bepaalde mengtyd, word in tabel XV aangegee.

Tabel XV. Die mengselkwaliteit as funksie van die mengtyd by 10, 15 en 25 o.p.m.

Mengtyd, s	Variansie en die gemiddelde reserpienfraksie by 'n mengerspoed van:			
		10 o.p.m.	15 o.p.m.	25 o.p.m.
60	var.	44100×10^{-10}	3192×10^{-10}	64516×10^{-10}
	gem.	0,00131	0,00086	0,00197
180	var.	900×10^{-10}	416×10^{-10}	718×10^{-10}
	gem.	0,00071	0,00084	0,00091
540	var.	222×10^{-10}	1428×10^{-10}	2294×10^{-10}
	gem.	0,00149	0,00090	0,00086
900	var.	$18,5 \times 10^{-10}$	992×10^{-10}	104×10^{-10}
	gem.	0,00080	0,00097	0,00102

Die gegewens in tabel XV is grafies uiteengesit in figuur 19.



Figuur 19 Die mengselkwaliteit as funksie van die mengtyd by 10, 15 en 25 o.p.m.

4.1.3 Gevolgtrekkings.

1. Na 'n mengtyd van 900 sekondes was die mengsel= kwaliteit van al die mengsels nog baie swak in vergelyking met die kwaliteit van die teoretiese eindtoestand.
2. Geen afleidings in verband met die mengselkwaliteit as funksie van die mengerspoed kan gemaak word nie (kyk figuur 19), weens die volgende gebreke van die evalueringsmetode:
 - a) Die klein aantal monsters wat onttrek is, ver= oorsaak dat die gemete variansie onbetroubaar is.
 - b) Omdat die mengsels hoegenaamd nog nie ewekan= sig vermeng is nie, is die variansie ook nie 'n maatstaf vir die mengselkwaliteit nie (kyk 2.3). Kennis van die mengselstruktuur is nodig om enigsins sinvolle vergelykings te maak.
3. Eksperimentele ondersoeke waarin 'n klein aantal monsters uit 'n mengsel onttrek word sonder ken= nis van die mengselstruktuur, is waarskynlik van baie min waarde.

In 'n kleiner menger sal dit moontlik wees om alle of 'n baie groot persentasie van die monsters te ondersoek.

4.2 Die vermenging van reserpien en laktose in 'n klein silindriese tuilmenger,

Indien die mengselstruktuur van 'n onvolledig vermengde mengsel onbekend is, is dit onmoontlik om die mengselkwaliteit te bepaal. Om die struktuur te bepaal, is 'n klein mengseltjie gemaak sodat alle moontlike mengsel monsters geanaliseer kon word om die gepostuleerde struktuur (kyk 2.5.2) prakties te ondersoek.

4.2.1 Metode.

Die menger is gelaai met 25 g laktose, en 0,0250 g reserpien is met behulp van 'n klein glashouertjie op 'n bepaalde posisie bo-op die laktose gelaai.

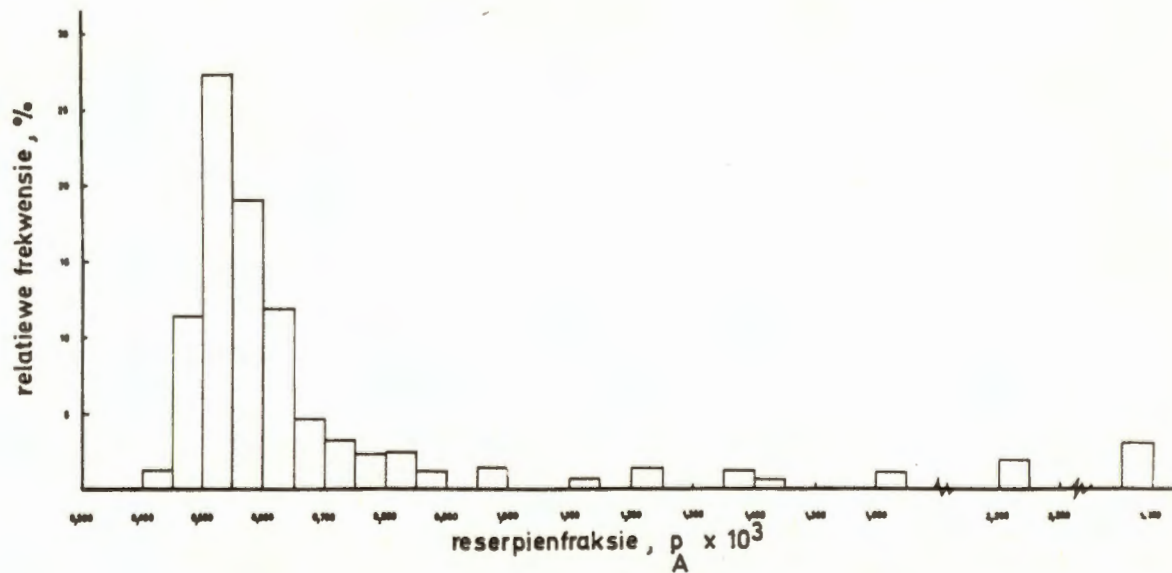
Die menger is hierna toegemaak met aluminiumfoelie en in die mengeraandrywer geplaas. Na verloop van 'n bepaalde mengtyd is die totale mengsel in monsters verdeel en die samestelling van al die monsters bepaal volgens die metode soos beskryf in 3.5.5.3. Twee mengsels is by elke mengtyd berei. Die werkstoestande en die komponente wat gebruik is, is die volgende:

Mengselkomponente	: Laktose - L_A	(356,5 μm)
	Reserpien - R_1	(7,62 μm)

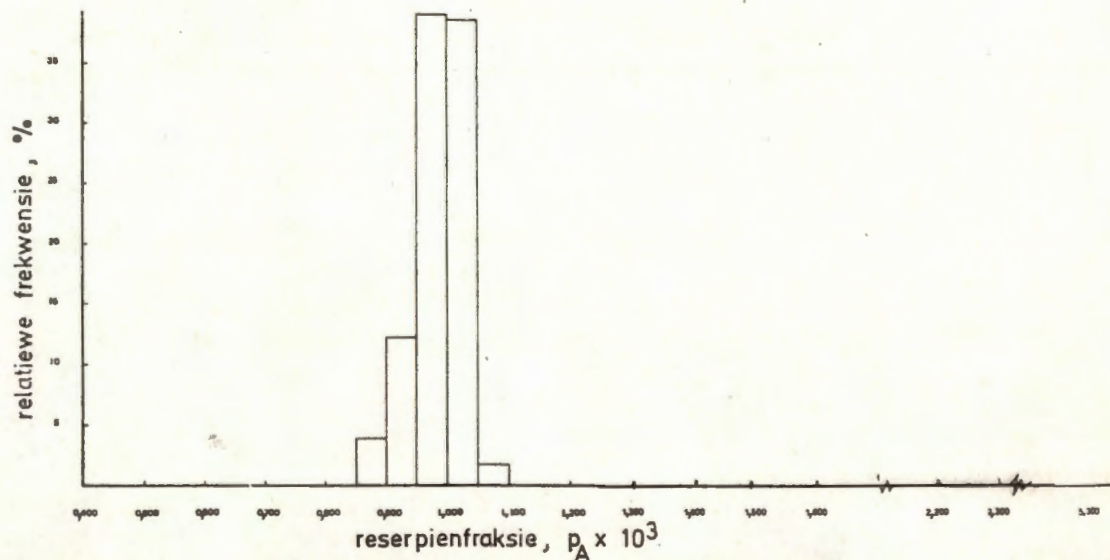
Vulvolume : 14%
 Fraksie mikrokomponent : $p_A = 0,001$ (0,1%)
 Aantal monsters : 95 (teoreties)
 Gemiddelde monstermassa : 0,262
 Mengtye : 30 en 600 sekondes
 Teoretiese mengselkwaliteit
 by volledige vermenging
 (volgens vergelyking 1.3): $2,116 \times 10^{-10}$
 Variansie van die analitiese metode
 (kyk tabel XI) : $2,5921 \times 10^{-10}$

4.2.2 Resultate.

Nadat die samestelling van al die monsters gemeet is, is die aantal monsters waarvan die samestelling tussen bepaalde grense gelê het, getel en uit die gegevens is 'n histogram getrek wat die relatiewe frekwensie van die monsters in 'n bepaalde interval weergee. Die gemiddelde van die relatiewe frekwensies wat uit elkeen van die twee bepalinge by elke mengtyd verkry is, is bepaal en die resultaat word in figuur 20 en 21 gegee. (Die eksperimentele waardes word in bylaag 1 gegee).



Figuur 20. Die relatiewe frekwensie van die monsters waarvan die samestelling tussen bepaalde grense lê, na die verloop van 30 mengsekondes (kyk bylaag 1).



Figuur 21. Die relatiewe frekwensie van die monsters waarvan die samestelling tussen bepaalde grense lê, na die verloop van 600 mengsekondes (kyk bylaag 1).

4.2.3 Gevolgtrekkings.

Mengtyd : 30 sekondes

Die verspreiding na 30 sekondes mengtyd word gekenmerk deur : (kyk figuur 20).

1. Die afwesigheid van monsters waarvan die samestelling laer as 0,0004 dele reserprien per 1 deel laktose is.
2. Die teenwoordigheid van 'n aantal monsters waarvan die samestelling meer as 230% van die teoretiese samestelling is.
3. Die groot aantal (83,7%) monsters waarvan die reserprienfraksie tussen 0,00040 en 0,00074 lê.

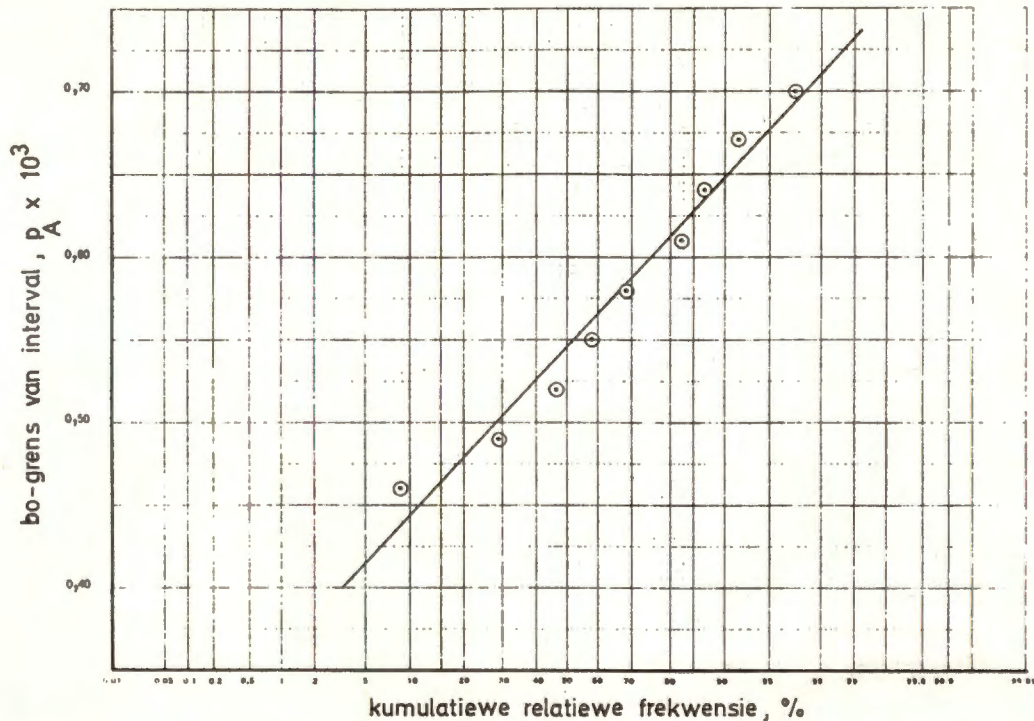
Mengtyd : 600 sekondes

Na 'n mengtyd van 600 sekondes kom die verspreiding normaal voor, en daar is geen monsters met sulke hoë reserprienfraksies soos na 30 sekondes nie.

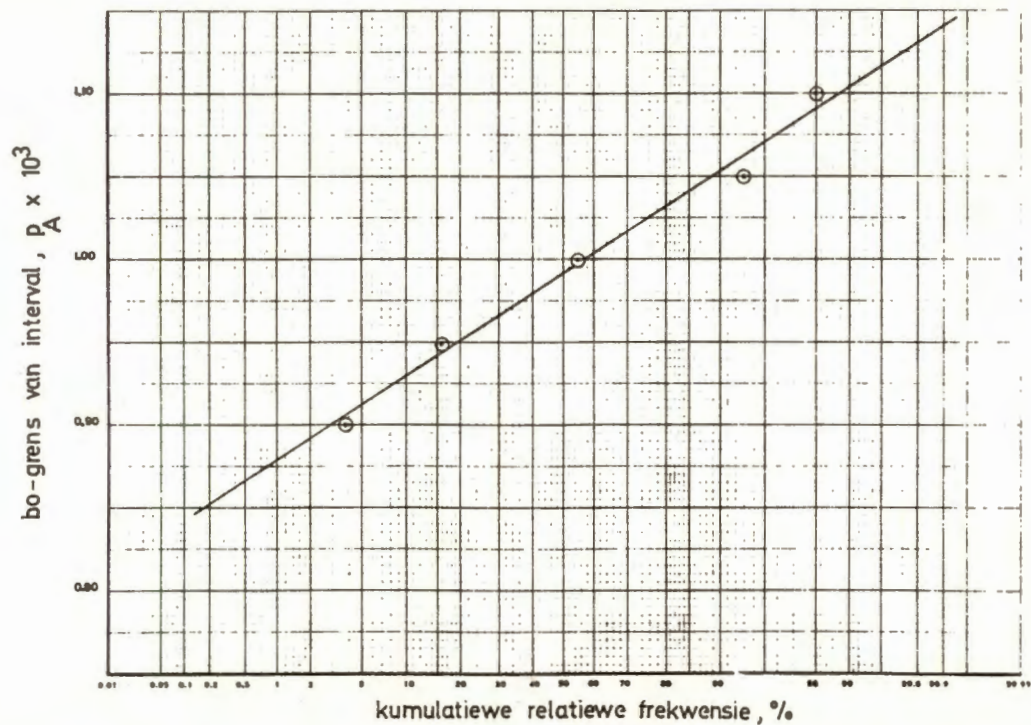
4.2.3.1 Die struktuur van die mengsels.

Mengtyd : 30 sekondes.

Die verspreiding van monsters met samestellings



Figuur 22. Die verspreiding van die monsters, met samestellings kleiner as 0,00074, na 30 mengsekondes. (Mengsel ii, bylaag II)



LI I Figuur 23. Die verspreiding van die monsters na 600 mengsekondes (kyk bylaag 1).

kleiner as 0,00074 is op die oog af normaal verdeel en daarom is hierdie verspreiding op waarskynlikheidspapier gestip (kyk figuur 22) en vir normaliteit getoets. Volgens die *D'Agostino*-toets, (Zar, 1974, p. 82-84) bestaan daar geen rede om te vermoed dat die verspreidings nie normaal verdeel is nie. Die P-waardes, volgens die toets was $0,1 > P > 0,05$ en $0,20 > P > 0,10$ vir die twee verspreidings na 30 sekondes mengtyd. 'n Voorbeeld van die toepassing van die *D'Agostino*-toets word in bylaag III(2) gegee.

Mengtyd: 60 sekondes.

Na die verloop van 600 mengsekondes was die monsters normaal verdeel soos afgelei kan word uit figuur 23 en na die toepassing van die *D'Agostino*-toets waarvoor P groter as 0,20 vir beide verspreidings is.

4.2.3.2 Die vergelyking van die gepostuleerde en die eksperimentele strukture.

Die frekwensieverspreidings van die monsters na 30 sekondes mengtyd stem ooreen met die gepostuleerde verspreidings wat die gevolg van snelheidsbepalende agglomeraatafskuurstap en agglomeraatopbreekstap is (kyk 2.5.3(1) en 2.5.3(3)). Die verspreidings na 600 mengsekondes stem ooreen met die gepostuleerde verspreiding wat voorkom indien die agglomeraatopbreekstap snelheidsbepalend is (kyk 2.5.3.(3)).

4.2.3.2.1 Die berekening van die karakteristieke eienskappe van die mengselstrukture.

1. Die fraksie geadsorbeerdes, $\bar{p}_r$

Na 30 sekondes mengtyd was die reserprienfraksie van 83,7% van die monsters tussen 0,00040 en 0,00074. Hierdie monsters was normaalverdeel met 'n gemiddelde reserprienfraksie van 0,000575 en 0,000554 vir die twee mengsels. Volgens die gepostuleerde mengselstruktuur (2.5.3 1a,) is hierdie gemiddelde 'n maatstaf vir die fraksie geadsorbeerde reserprien.

Na 600 sekondes mengtyd was al die reserprien geadsorbeer omdat die gemiddelde reserprienfraksie in die monsters (0,0009903) goed vergelyk met die teoretiese gemiddelde fraksie (0,001).

2. Die gemiddelde grootte van die geadsorbeerde reserprienagglomerate, d_r

Omdat die verspreidings van die monstersamestellings normaalverdeel is moet vergelyking 1.3 (kyk 1.2.2) geldig wees. Vergelyking 1.3 gee die variansie van die samestelling van die monsters van 'n volledig vermengde mengsel ('n mengsel waarvan die samestelling van die monsters normaal verdeel is) in terme van die komponent- en mengseleienskappe.

Die gemiddelde grootte van die geadsorbeerde

reserpienagglomerate, d_r kan met vergelyking 1.3 bereken word omdat die variansie, die fraksie geadsorbeertes, die deeltjiegrootte van die draer (lak=tose), die monstermassa en die digtheid van die komponente bekend is.

Die variansie van die normaal verdeelde gedeelte moet ook verminder word met die variansie van die analysemetode (kyk 2.4.1(2)).

Vergelyking 1.3 is vereenvoudig (kyk bylaag III(5)), en aangepas vir die bogenoemde veranderinge. Die fraksie geadsorbeertes, $\bar{p}_r$ en die gemiddelde grootte van die geadsorbeerde agglomerate, d_r kon dus bereken word. ('n Voorbeeld van die berekening word in bylaag III(5) gegee.)

Uit die resultate na 30 en 600 sekondes mengtyd is:

Na 30 sekondes mengtyd;

$$\bar{p}_r = 0,000565$$

$$\sigma_r^2 = 3,898 \times 10^{-9},$$

en na 600 sekondes mengtyd;

$$\bar{p}_r = 0,0009903$$

$$\sigma_r^2 = 2,239 \times 10^{-9}$$

Die fraksie geadsorbeerdes, $\bar{p}_r$ en die gemiddelde grootte van die geadsorbeerde reserpienagglomerate was soos volg:

Na 30 sekondes mengtyd:

$$\bar{p}_r = 0,000565$$

$$d_r = 122,3 \text{ } \mu\text{m}$$

Na 600 sekondes:

$$\bar{p}_r = 0,0009903$$

$$d_r = 79,6 \text{ } \mu\text{m}$$

4.2.4 Samevattende gevolgtrekkings.

Die mengsels, na 30 en 600 sekondes in die tuimelmenger, kan gekarakteriseer word deur die fraksie geadsorbeerde reserpien en die gemiddelde grootte van die geadsorbeerde agglomerate.

Na 30 mengsekondes, word die vermengingstempo deur die agglomeraatopbreekstap en die afskuurstap bepaal. Na 600 sekondes is al die reserpien geadsorbeer en word die vermengingstempo deur die afskuurstap bepaal.

Die bepaling van watter mengselmonsters normaal verdeel is, is arbitrêr na aanleiding van gegewens in figuur 20 gekies as die monsters met reserpienfraksies tussen 0,00040 en 0,00074. Vir mengsels waarin die absorpsie (interaksiestap) baie vinnig plaasvind en waarin die mikrokomponentkonsentrasie baie laag is behoort dit nie moeilik te wees om die normaal verdeelde gebied uit te sonder nie. By hoër konsentrasies van die mikrokomponent en by stadige adsorpsie sal dit moeilik wees om hierdie gedeelte uit te sonder (kyk 2.5.3. 1c).

Indien die vermengingstempo deur die agglomeraatopbreekstap of die afskuurstap bepaal word, is die struktuur baie maklik beskryfbaar. In die eersgenoemde geval sal daar min monsters met baie hoë samestellings wees met die grootste gedeelte van die monsters met samestellings laer as die teoretiese samestelling. In die tweede geval vergelyk die gemiddelde fraksie van die monsters goed met die teoretiese fraksie, met geen

monsters met 'n baie hoë samestelling nie. In hierdie gevalle is dit ook moontlik om die struktuur te bepaal deur slegs 'n aantal van die monsters te analiseer.

Die gepostuleerde en eksperimentele mengselstrukture stem ooreen. Om ondersoek in te stel na die toepasbaarheid van die karakteristieke eienskappe vir die beskrywing van die vermengingstempo, is 'n aantal eksperimente uitgevoer waarin sommige van die eienskappe van die komponente verander is.

4.3 Die vermengingstempo van laktose en reserpien in 'n silindriese tuilmenger as funksie van die eienskappe van die komponente.

Volgens die gepostuleerde mengmeganisme moet die vermengingstempo 'n funksie van die komponente-eienskappe, soos byvoorbeeld die deeltjiegrootte van die draer, die deeltjiegrootte van die mikrokomponent en die mikrokomponentkonsentrasie, wees. 'n Reeks eksperimente waarin dié eienskappe verander is, is daarom uitgevoer.

4.3.1 Metode.

Die silindriese tuilmenger is met 30,0 g laktose gelaai. Daarna is 0,030 g reserprien in 'n klein glashouertjie afgeweeg en oorgedra in die menger sodat die reserprien in 'n bepaalde posisie bo-op die laktose gelaai was. Die menger is dig toegemaak, in die menger=aandrywer geplaas en teen 27 o.p.m. geroteer. Na die verloop van die mengtyd is die mengeraandrywer afgeskakel, die menger verwyder en die totale mengsel in monsters verdeel (kyk 3.2.1 vir die metode). 'n Aantal monsters is op 'n willekeurige wyse gekies en die samestelling van die gekose monsters is bepaal (kyk 3.5.5.3 vir die metode).

Bogenoemde metode is gebruik in eksperimente waarin:

1. Die deeltjiegrootte van die draer (laktose) verander is. Laktose met gemiddelde deeltjiegroottes van 194,9; 201,5 en 249,9 μm en reserprien met 'n gemiddelde grootte van 7,62 μm is gebruik. (Eksperimente CC, DD en EE).
2. Die gemiddelde deeltjiegrootte van die mikrokomponent verander is. Reserprien met 'n gemiddelde deeltjiegrootte van 45,04 μm en laktose met 'n gemiddelde deeltjiegrootte van 201,5 μm is gebruik. (Eksperimente FF).
3. Die fraksie van die mikrokomponent verhoog is na 0,01 (1%). Laktose en reserprien met gemiddelde

deeltjiegroottes van 356,5 en 7,62 μm onderskeidelik, is gebruik. (Eksperimente BB).

4.3.2 Resultate.

Met die reserprienfraksie, p_A in elke monster bekend, is die waardes verwerk sodat die volgende gegewens verkry kon word:

1. Die gemiddelde en die variansie van die reserprienfraksie, ($\bar{p}_A$ en S_m^2) van al die geanaliseerde monsters en die aantal monsters. Hierdie gegewens word in tabelle XVI, XVII en XVIII gegee. Die berekenings is uitgevoer soos in bylaag III(1) aangegee word.
2. Die gemiddelde en die standaardafwyking van die monstermassa van 20 willekeurig gekose monsters. Hierdie gegewens word ook in tabelle XVI, XVII en XVIII gegee.
3. Die frekwensie en die relatiewe frekwensie van die monsters waarvan die reserprienfraksie tussen bepaalde samestellingsintervalle lê. Die frekwensieverspreidings word in bylaes IV, V en VI gegee. Die frekwensieverspreidings van eksperimente EE, FF en BB word ook in figure 24, 25 en 26 onderskeidelik gegee.

4. Elke verspreiding is met die *D'Agostino*-toets vir normaliteit getoets. Monsters met reserpienfraksies groter as 0,000120 is beskou as monsters waarin daar een of meer ongeadsorbeerde reserpienagglomerate in voorkom en is om hierdie rede nie ingesluit in die verspreidings nie. Daar is besluit dat vir P-waardes groter as 0,05 daar geen rede bestaan om te vermoed dat die verspreidings nie normaal verdeel is nie. die P-waardes vir elke eksperiment word in tabel XIX gegee.

5. In gevalle waar dit uit die frekwensieverspreidings duidelik was dat die snelheidsbepalende stappe die agglomeraat opbreek en die agglomeraatafskuurstap was, is die fraksie geadsorbeerdes, $\bar{p}_r$ en die gemiddelde grootte van die geadsorbeerde reserpienagglomerate, d_r , bereken. Vergelyking 7 bylaag III(5) aangepas vir die bepaalde gemiddelde deeltjiegrootte van die draercomponent (laktose), is vir hierdie berekening gebruik. Die resultate word in tabel XX gegee.

Tabel XVI Die mengselkomponente en die mengseleienskappe vir die eksperimente waarin die deeltjiegrootte van die draerkomponent verander is.

Komponent		Gemiddelde deeltjiegrootte, μm	
L _B	(laktose)	249,9	
R ₁	(reserpien)	7,62	

Eksperiment	Mengtyd, s	Aantal monsters	Gemiddelde monstermassa, g	Gemiddelde reserpienfraksie, $\bar{P}_A$	Variansie van die reserpienfraksie, $S_m^2 \times 10^7$
DD ₁	60	47	0,2703(0,0049)*	0,000789	1,3727
DD ₂	120	47	0,2694(0,0042)	0,000948	0,5779
DD ₃	240	61	0,2693(0,0050)	0,000898	0,3929
DD ₄	480	47	0,2736(0,0041)	0,000918	0,0367

*Die gemiddelde en die standaardafwyking, tussen hakies, van 20 willekeurig gekose monsters.

Tabel XVI (Vervolg)

Komponente	Gemiddelde deeltjiegrootte, μm
L_c (laktose)	201, 47
R_1 (reserpien)	7,62

Exsperiment	Mengtyd, s	Aantal monsters	Gemiddeld monstermassa, g	Gemiddelde reserpienfraksie, $\bar{p}_A$	Variansie van die reserpienfraksie, $s_m^2 \times 10^7$
CC_1	60	47	0,2717 (0,0045)*	0,000916	1,3177
CC_2	120	47	0,2715 (0,0058)	0,000810	0,6708
CC_3	240	47	0,2725 (0,0060)	0,000938	0,2756
CC_4	480	47	0,2714 (0,0052)	0,000865	0,1839
CC_5	960	47	0,2739 (0,0050)	0,000942	0,2608

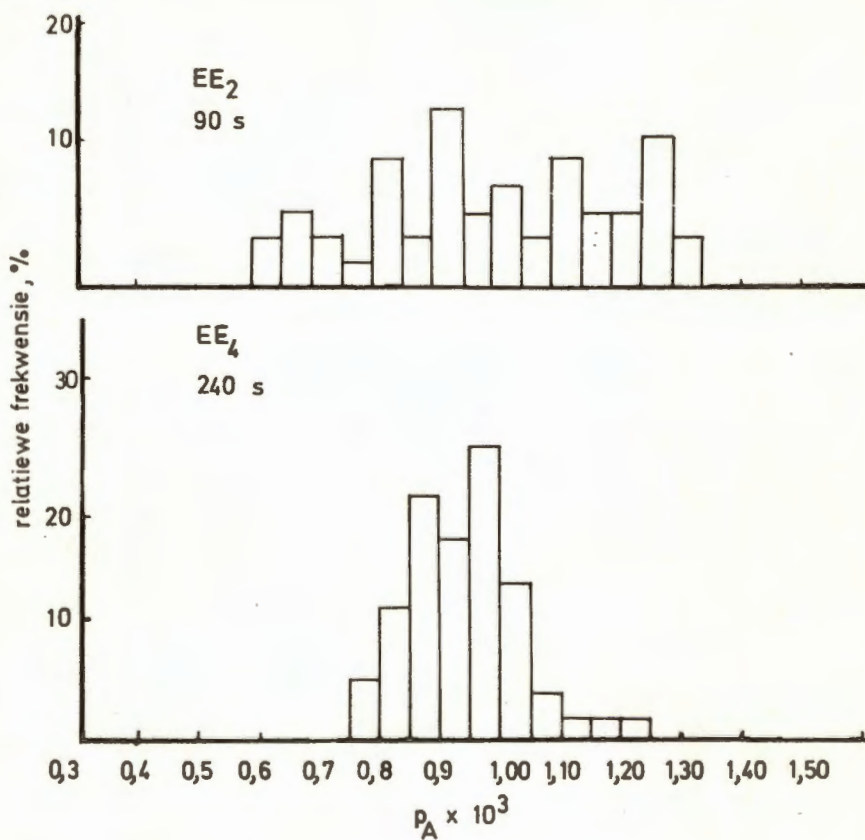
*Die gemiddelde en die standaardafwyking, tussen hakies, van 20 willekeurig gekose monsters.

Tabel XVI (Vervolg)

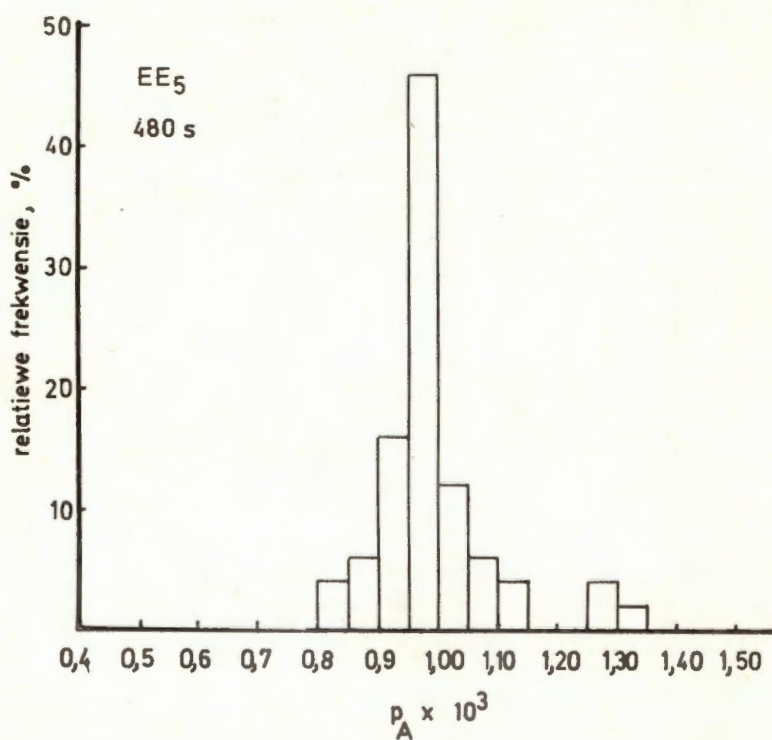
Komponente	Gemiddelde deeltjegrootte, μm
I_D (laktose)	194,9
R_1 (reserpien)	7,62

Experiment	Mengtyd, s	Aantal monsters	Gemiddelde monster massa, g	Gemiddelde fraksie reserpien, $\bar{P}_A$	Variansie van die reserpienfraksie, $S_m^2 \times 10^7$
EE_1	60	53	0,2697(0,0047)*	0,000907	0,5915
EE_2	90	51	0,2690(0,0076)	0,000892	0,4494
EE_3	120	41	0,2683(0,0053)	0,001058	55,9652
EE_4	240	52	0,2715(0,0071)	0,000936	0,0830
EE_5	480	52	0,2721(0,0033)	0,000947	0,0884

*Die gemiddelde en die standaardafwyking, tussen hakies, van 20 willekeurig gekose monsters.



Figuur 24 (vervolg)



Figuur 24 (vervolg)

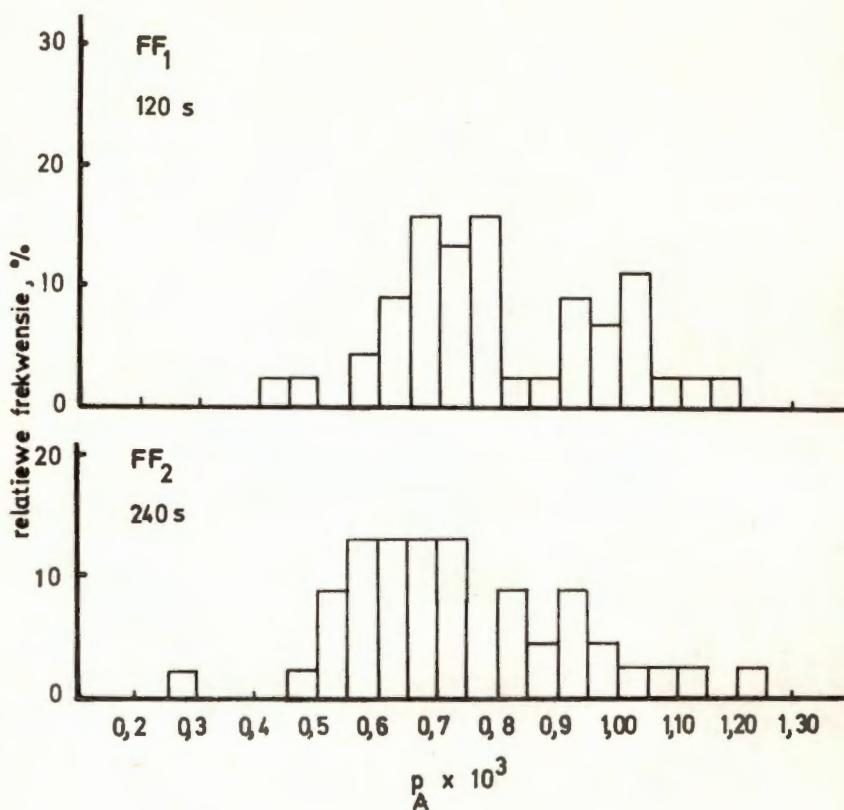
Tabel XVII

Die mengselkomponente en die mengseleienkappe in die eksperimente waarin die deeltjiegrootte van die mikrokomponent verander is.

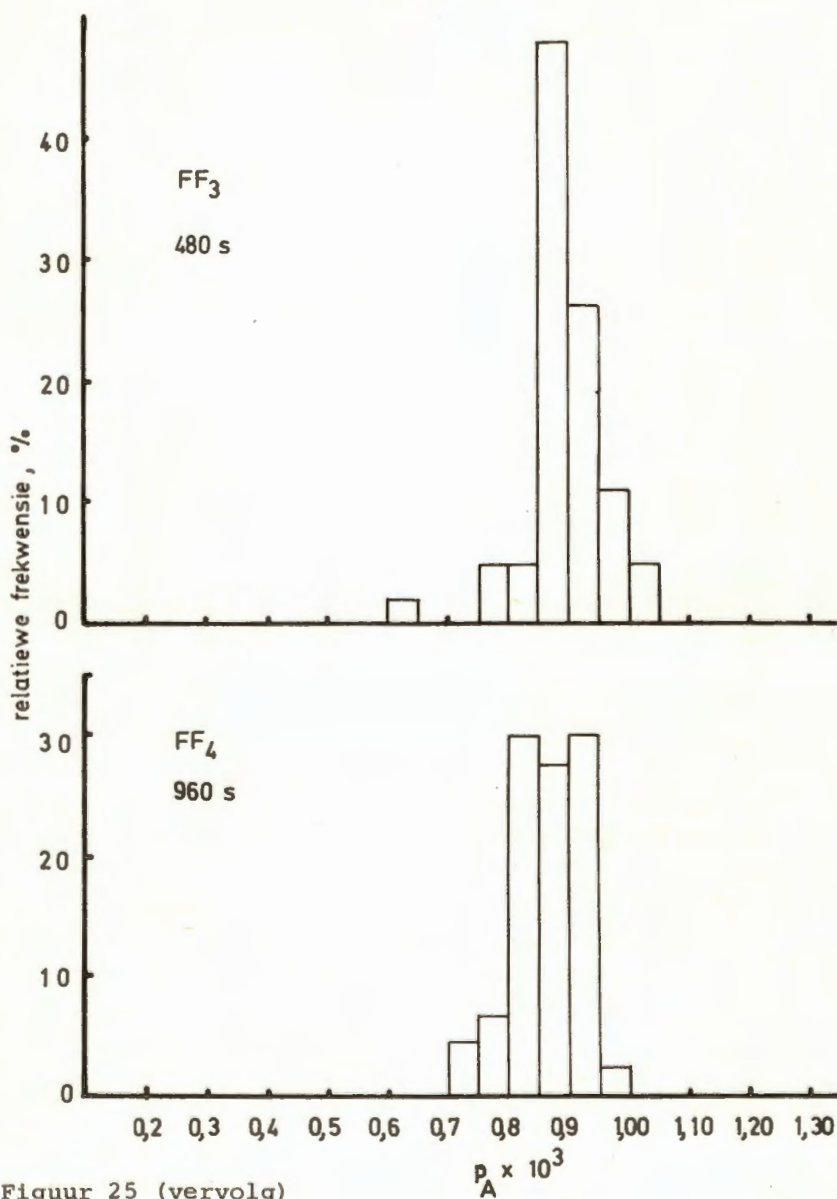
Komponente		Gemiddelde deeltjiegrootte, μm			
L_c	(laktose)	201,5			
R_2	(reserpien)	45,04			

Eksperiment	Mengtyd, s	Aantal monsters	Gemiddelde monstermassa, g	Gemiddelde reserpienfraksie, $\bar{p}_A$	Variansie van die reserpienfraksie, $S_m^2 \times 10^7$
FF ₁	120	45	0,2698 (0,0054)*	0,000792	0,2958
FF ₂	240	46	0,2732 (0,0055)	0,000722	0,3644
FF ₃	480	46	0,2720 (0,0060)	0,000887	0,03721
FF ₄	960	47	0,2718 (0,0051)	0,000859	0,0384
FF ₅	3600	38	0,2755 (0,0060)	0,000827	0,0423

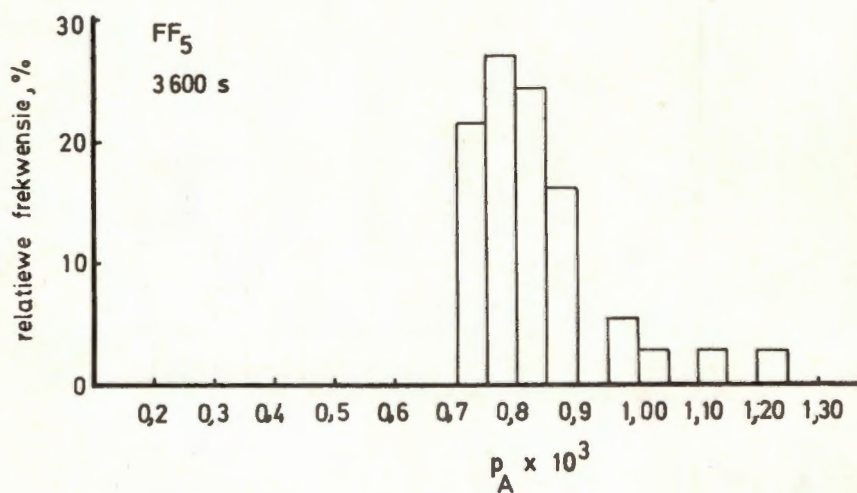
*Die gemiddelde en die standaardafwyking, tussen hakies, van 20 willekeurig gekose monsters.



Figuur 25. Die frekwensieverspreiding van die samestelling van die monsters (reserpien 45,04 μm). (Kyk bylaag V).



Figuur 25 (vervolg)



Figuur 25 (vervolg)

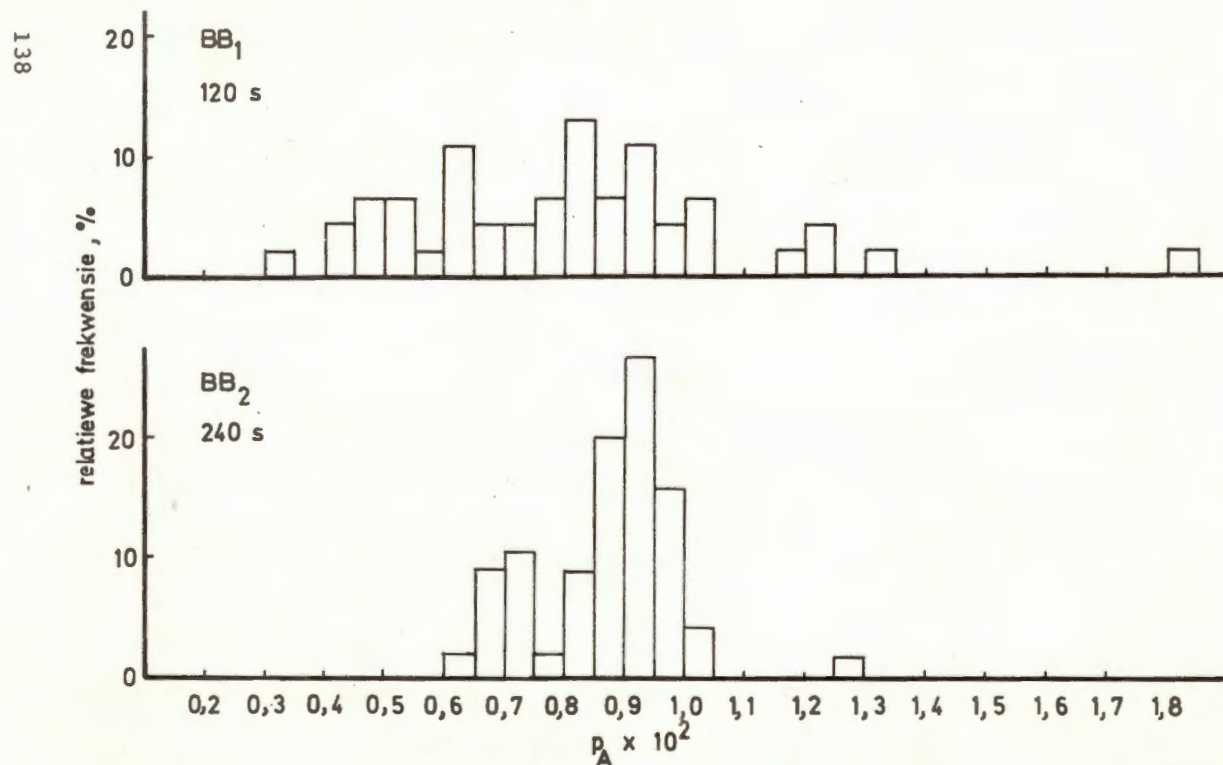
Tabel XVIII

Die mengselkomponente en die mengseleienskappe vir die eksperimente waarin die konsentrasie van die mikrokomponent verander is.

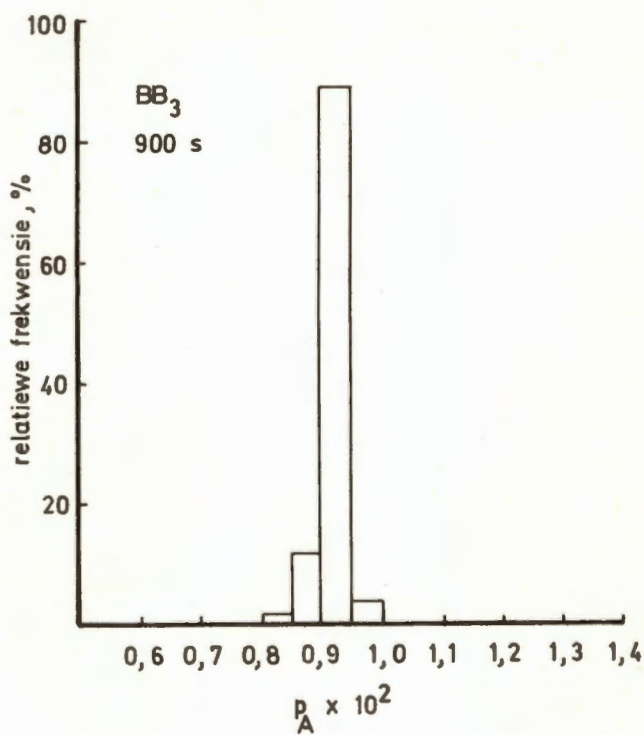
Komponente		Gemiddelde deeltjiegrootte, μm	
L_A	(laktose)	356,5	
R_1	(reserprien)	7,62	

Eksperiment	Mengtyd, s	Aantal monsters	Gemiddelde monstermassa, g	Gemiddelde reserprienfraksie, $\bar{P}_A$	Variansie van die reserprienfraksie, $S_m^2 \times 10^7$
BB_1	120	46	0,2627 (0,0040)*	0,00797	7,8400
BB_2	240	46	0,2626 (0,0023)	0,00846	2,6944
BB_3	900	62	0,2658 (0,0039)	0,00917	0,0479

*Die gemiddelde en die standaardafwyking, tussen hakies, van 20 willekeurig gekose monsters.



Figuur 26. Die frekwensieverspreiding van die samestelling van die monsters (reserpienfraksie 0,01). (Kyk bylaag VI).



Figuur 26 (vervolg)

Tabel XIX. Die P-waardes volgens die *D'Agostino*-toets vir die eksperimente waarin die grootte van die draerdeeltjie verander is.

Mengtyd, s	P-waardes		
	Draerdeeltjiegrootte (eksperiment), μm		
	249,9 (DD)	201,5 (CC)	194,9 (EE)
60	$P > 0,20$	$P > 0,20$	$P > 0,20$
90	-	-	$P > 0,20$
120	$P > 0,20$	$P > 0,20$	$P > 0,20$
240	$P > 0,20$	$0,10 > P > 0,05$	$P > 0,20$
480	$P > 0,10$	$0,10 > P > 0,05$	$P > 0,20$
960	-	$0,02 > P > 0,01$	-

Tabel XIX (vervolg). Die P-waardes volgens die *D'Agostino*-toets vir die eksperimente waarin die deeltjiegrootte van die mikrokomponent verander is.

Mengtyd, s	P-waardes	
	Draerdeeltjiegrootte (eksperiment), μm	
	201,5 (FF)	
120	$P > 0,20$	
240	$P > 0,20$	
480	$0,01 > P$	
960	$0,05 > P > 0,02$	
3 600	$0,05 > P > 0,02$	

Tabel XIX (vervolg)

Die P-waardes volgens die
D'Agostino-toets vir die ek=
 sperimente waarin die fraksie
 van die mikrokomponent verander
 is.

Mengtyd, s	P-Waardes
Draerdeeltjiegrootte (eksperiment), μm 356,5 (BB)	
120	$P > 0,20$
240	$P > 0,20$
900	$P > 0,20$

Tabel XX. Die berekende waardes van $\bar{p}_r$ en d_r . (kyk bylaag III(5) vir die metode en bylaag VII vir die gegewens).

Mengtyd, s	$d_r, \mu\text{m}$	$\bar{p}_r$	$d_r, \mu\text{m}$	$\bar{p}_r$	$d_r, \mu\text{m}$	$\bar{p}_r$
Draerdeeltjiegrootte (eksperiment), μm						
	249,9 (DD)		201,5 (CC)		194,9 (EE)	
60					138,37	0,00081
90						
120	175,12	0,00090	190,95	0,00072	161,89	0,000656
240	159,94	0,00091	140,61	0,00091	125,57	0,00093
480	92,19	0,00085	106,20	0,00085	97,79	0,000965
960	-	-	83,76	0,00092	-	-

Tabel XX (vervolg) $\bar{p}_r$ en d_r vir die eksperimente
(FF) waarin die deeltjiegrootte
van die reserpien 45,04 μm was.

Hierdie mengsels was tot na 3600 sekondes mengtyd
nog nie in 'n toestand waarvoor d_r en $\bar{p}_r$ bereken
kon word nie (kyk P-waardes in tabel XIX).

Tabel XX (vervolg) $\bar{p}_r$ en d_r vir die eksperimente
(BB) waarin die fraksie van die
mikrokomponent verhoog is na 0,01.

Na 'n mengtyd van 900 sekondes was die variansie van
die reserpienfraksie (kyk tabel XVIII) nie betekenisvol
verskillend van die variansie van die analisemetode nie
(volgens die F-toets, bylaag III(3)). Daarom kon die
gemiddelde grootte van die geadsorbeerde agglomerate
nie bereken word nie. Die fraksie geadsorbeerdes,
 $\bar{p}_r$ was 0,00917 (kyk tabel XVIII).

Na 120 en 240 sekondes was die verspreidings normaal=
verdeel maar as gevolg van die groot hoeveelheid agglom=
erate kan die struktuur as gevolg van die adsorpsie=
stap nie verkry word nie.

4.3.3 Gevolgtrekkings uit die resultate van die eksperimente waarin sommige eienskappe van die komponente verander is.

4.3.3.1 Die vermengingstempo as funksie van die deeltjiegrootte van die draer.

4.3.3.1.1 Die snelheidsbepalende stappe.

Indien die frekwensieverspreidings in figuur 24 vergelyk word met die gespotuleerde verspreidings (kyk 2.5.3) kan afgelei word dat die snelheidsbepalende stappe die afskuur en die agglomeraatopbreekstap was. (Die verspreidings in figuur 24 is tipies van die verspreidings wat by die ander draerdeeltjiegroottes verkry is (vergelyk tabel XVI)).

Hierdie afleiding kan gemaak word omdat die gemiddelde reserprienfraksie (kyk tabel XVI) van die monsters in al die eksperimente nog laer as die teoretiese fraksie was. In al die eksperimente behalwe DD₄ en EE₄ was daar ook monsters met reserprienfraksies groter as 0,000130, wat 'n bewys is vir die bestaan van ongeadsorbeerde reserprienagglomerate. Die afwesigheid van monsters met 'n baie hoë reserprienfraksie in DD₄ en EE₄ is as gevolg van die feit dat slegs 'n aantal monsters, en nie al die monsters, geanaliseer is nie.

In hierdie twee gevalle was die gemiddelde reserprien=

fraksie ook nog laer as die teoretiese fraksie wat aantoon dat die agglomerate teenwoordig kon wees in monsters wat nie geanaliseer is nie.

4.3.3.1.2 Die gemiddelde grootte van die geadsorbeerde agglomerate.

Die frekwensieverspreidings van die monsters van die mengsels in DD en CC na 60 en EE na 120 sekondes, is normaal verdeel (kyk tabel XIX) maar omdat die verspreidings nog baie wyd is, is dit 'n aanduiding dat die struktuur op daardie stadium bestaan uit 'n aantal opgebreekte, ongeadsorbeerde agglomerate wat die struktuur as gevolg van die interaksiestap oorskadu. Die effek van laasgenoemde kan dus nie waargeneem word nie en daarom kan die grootte van die geadsorbeerde agglomerate nie bereken word nie (kyk tabel XX).

Die berekende gemiddelde agglomeraatgrootte en die afname in die grootte met die tyd by al drie die verskillende draerdeeltjiegroottes stem baie ooreen (kyk tabel XX).

'n Resultaat wat verwag kan word omdat die snelheidsbepalende stappe hoofsaaklik bepaal word deur die saamkledingseienskappe van die mikrokomponent. In al die eksperimente is reserpien met dieselfde gemiddelde deeltjiegrootte gebruik.

Eksperiment EE₃ (kyk tabelle XVI, XIX en XX) is 'n

uitsonderlike geval. Gedurende die eksperiment en by die monsterneming is 'n groot reserprienagglomeraat waargeneem. Die monster is spesiaal gemerk en geanaliseer. Die reserprienfraksie van hierdie monster was 1594% hoër as die teoretiese fraksie. Die samestelling van die oorblywende monsters was normaal verdeel met die fraksie beadsorbeerdes gelyk aan 0,00656 en die gemiddelde grootte van die geadsorbeerde agglomerate 140,6 μm . Die monster met die laagste reserprienfraksie het nog steeds 50% van die teoretiese fraksie bevat. Hierdie resultaat is waarskynlik die gevolg van 'n onvoorsiene sameklewing van die reserprien, maar dit illustreer baie duidelik die bestaan van agglomerate van die mikrokomponent en die implikasies daarvan op die mengselstruktuur.

4.3.3.2 Die vermengingstempo as funksie van die deeltjiegrootte van die mikrokomponent.

Die frekwensieverspreidings van die reserprienfraksie van die monsters na 120 en 240 sekondes is normaal verdeel (kyk tabel XIX), maar na die verloop van verdere mengtye kon normaliteit nie aangetoon word nie.

Die normaliteit van die verspreidings na 120 en 240 sekondes is toe te skryf aan die vinnige agglomeraatopbreekstap omdat die groter reserpiendeeltjies teoreties minder saamklewend moet wees.

Die gemiddelde reserprienfraksie is in alle gevalle laer as die teoretiese gemiddelde alhoewel geen monsters met fraksies hoër as 0,00130 by enige mengtyd aangetref is nie. Dit is in teenstelling met die resultate wat verkry is met die reserprien met 'n kleiner gemiddelde deeltjiegrootte.

Die kenmerkende eienskappe van die mengselstruktuur waar adsorpsie van die mikrokomponent plaasvind, is dus nie teenwoordig vir mengtye langer as 240 sekondes nie. Omdat die verspreidings na 240 sekondes mengtyd nie normaalverdeel is nie, kan daar nie met sekerheid beweer word dat adsorpsie wel plaasgevind het nie.

Die vermenging van laktose (201,5 μm) volg dus nie die gepostuleerde vermengingsproses nie. Die lae gemiddelde reserprienfraksie van die monsters, selfs na 3600 mengsekondes, kan waarskynlik aan segregasie toegeskryf word.

4.3.3.3 Die vermengingstempo as funksie van die konsentrasie van die mikrokomponent.

Indien die frekwensieverspreiding na 120 en 240 sekondes (kyk figuur 26) vergelyk word met die gepostuleerde verspreidings (kyk 2.5.2) is dit duidelik dat die verhoging van die reserprienkonsentrasie 'n verhoogde aantal agglomerate tot gevolg het. Die wye frekwensie verspreiding wat volgens

die *D'Agostino*-toets normaal verdeel is (tabel XIX), illustreer hierdie feit. Na 900 sekondes is die verspreiding normaal verdeel en die fraksie geadsorbeerdes gelyk aan 0,00917. Die snelheids= bepalende stappe is dus die afskuurstap en die agglomeraatopbreekstap.

Na 900 sekondes is die variansie van die reserpien= fraksie nie betekenisvol groter as die variansie van die analisemetode nie (kyk tabel XIX) en daarom kan die gemiddelde agglomeraatgootte nie bereken word nie.

4.4 Die vermenging van laktose en reserpien volgens 'n partiële vermengingsproses.

Die vermengingstempo in die silindriese tuimelmenger word onder andere bepaal deur die snelheid waarmee die reserpienagglomerate opgebreek word. Twee eksperimente waarin die reserpien en die laktose in 'n agaatvysel volgens 'n partiële vermengingsproses (kyk 2.4.2.1) vermeng is.

is uitgevoer omdat die reserpienagglomerate in die proses meganies opgebreek kan word.

4.4.1 Metode.

4.4.1.1 Teoretiese reserpienfraksie : 0,001.

Reserpien (0,030 g) en 'n gelyke hoeveelheid van die totale 30,0 g laktose is deeglik in 'n agaatsvysel vermeng. Reserpien en laktose met gemiddelde deeltjiegroottes van 7,62 μm en 120,0 μm onderskeidelik is gebruik.

Daarna is die mengsel met 'n gelyke hoeveelheid laktose verdun, en die vermengingsproses herhaal. Die prosedure is gevolg totdat al die laktose vermeng is. Vyf-en-twintig monsters is uit willekeurige posisies in die mengsel onttrek en die reserpienfraksie van elke monster is gemeet.

4.4.1.2 Teoretiese reserpienfraksie : 0,01

Die hele proses is herhaal met 'n mengsel wat 1,0% (0,01 reserpienfraksie) bevat het.

4.4.2 Resultaat.

Die gemiddelde reserpienfraksie, die aantal geanaliseerde monsters, die gemiddelde monstermassa en die variansie van die reserpienfraksie van die monsters word in tabel XXI gegee.

Tabel XXI . Die mengseleienskappe van parsiële vermengde reserpien/laktosemengsels.

Teoretiese reserpienfraksie	Aantal monsters	Gemiddelde monstermassa, g	Gemiddelde reserpienfraksie, P_A	Variansie van die reserpienfraksie
0,001	25	0,2718 (0,0044) *	0,000986	$3,1140 \times 10^{-9}$
0,01	25	0,2617 (0,0059)	0,00989	$7,6729 \times 10^{-6}$

*Standaardafwyking.

4.4.3 Gevolgtrekkings.

Die klein verskille tussen die teoretiese en die gemiddelde reserpienfraksies in albei gevalle, toon dat die reserpienagglomerate wel die oorsaak is waarom die gemiddelde reserpienfraksie in monsters van die tuimelmengermengsels, laer as die teoretiese fraksie was.

4.5 Die eindtoestand van die vermenging van laktose (356,5 μm) en reserpien (7,62 μm).

Om die mengselkwaliteit van die eindtoestand te bepaal is 'n reeks eksperimente uitgevoer waarin die mengsels van 1200 tot 28800 sekondes lank vermeng is.

4.5.1 Metode.

Die menger is met 30,0 g laktose gelaai en 0,030 g reserpien is met behulp van 'n klein glashouertjie in 'n bepaalde posisie bo-op die laktose geplaas. Die menger is toegemaak; in die mengeraandrywer geplaas en teen 27 o.p.m. geroteer. Na die verloop van 'n bepaalde mengtyd is die totale mengsel in monsters verdeel soos bespreek in 3.2.1. 'n Aantal monsters is willekeurig

Tabel XXII. Die mengselkomponente en die mengsel=
eienskappe na lang mengtye.

Komponente	Gemiddelde deeltjiegrootte, μm
L_A (laktose)	356,6
R_1 (reserpien)	7,62

Eksperiment	Mengtyd, s	Aantal monsters	Gemiddelde monstermassa, g	Gemiddelde reserpienfraksie, $\bar{P}_A$	Variansie van reserpienfraksie, $S_m^2 \times 10^{10}$
AA_1	1200	47	0,2597 (0,0046) [*]	0,000998	3,1076
AA_2	1800	47	0,2608 (0,0068)	0,000976	1,9256
AA_3	3600	47	0,2729 (0,0044)	0,000993	2,0032
AA_4	7200	47	0,2683 (0,0036)	0,001015	6,5325
AA_5	21600	47	0,2596 (0,0038)	0,000986	5,2306
AA_6	28800	47	0,2668 (0,0034)	0,001041	2,8900

^{*}Die gemiddelde en die standaardafwyking, tussen hakies, van 20 willekeurig gekose monsters.

gekies en die reserprienkonsentrasie in elkeen is volgens die metode soos in 3.5.5.3 bespreek is, bepaal.

4.5.2 Resultate.

Die reserprienfraksie, p_A van die gekose monsters is bereken. Daarna is die resultaat verwerk sodat die volgende gegewens, wat in tabel XXII gegee word, verkry kan word:

1. Die gemiddelde en die variansie van die reserprienfraksie in die geanaliseerde monsters ($\bar{p}_A$ en S_m^2).
2. Die gemiddelde en die standaardafwyking van die monstermassa van 20 willekeurig gekose monsters.

4.5.3 Gevolgtrekkings.

Na die verloop van 1200 mengsekondes en vir al die mengtye tot 28800 sekondes, was die variansie van die reserprienfraksie van dieselfde grootte-orde as die variansie van die analisemetode en daarom is die variansie statisties met behulp van die F -toets (Snedecor & Cochran, p76, 1976) met mekaar vergelyk.

Hiervolgens was die intermonstervariansie na 1 200, 1 800, 3 600 en 28 800 sekondes net so groot as die variansie van die analisemetode. Na 21 600 sekondes kan dieselfde gevolgtrekking, maar teen 'n laer sekerheidspeil gemaak word. Slegs na 7 200 sekondes was die intermonstervariansie hoër as die variansie van die analisemetode. (Kyk bylaag III(3) vir die uitslag van die F -toetse.)

Volgens die kwaliteitsmodel van Kristensen (1973a) kyk 1.3 - is die teoretiese eindtoestand van die eksperimentele mengsels sodanig dat die variansie, σ_R^2 , van die reserprienfraksie gelyk moet wees aan $2,116 \times 10^{-10}$, maar dan moet die variansie van die analisemetode in berekening gebring word met behulp van die volgende vergelyking :

$$\sigma_m^2 = \sigma_R^2 + \sigma_a^2$$

waar σ_R^2 = variansie by die eindtoestand en

σ_a^2 = variansie as gevolg van die analisemetode.

(Omdat σ_a^2 en σ_m^2 geskat moet word deur 'n eindige aantal monsters, word die simbole S_a^2 en S_m^2 gebruik)

$$\therefore s_m^2 = \sigma_R^2 + s_a^2$$

Vir die eksperimentele toestande was:

$s_a^2 = 2,9854 \times 10^{-10}$ en dus groter as σ_R^2
 en daarom kan die bostaande vergelyking nie toegepas
 word nie.

Volgens 'n χ^2 -toets (kyk bylaag III(4)) verskil die teoretiese variansie, σ_R^2 en die variansie van die analisemetode nie betekenisvol op 'n 5% peil nie. Daarom kan afgelei word dat, behalwe vir mengsel AA₄, die teoretiese eindtoestand wel bereik is. Om aan te toon dat die mengselvariensie nul is, soos Yip & Hersey (1977) vir 'n interaksiemengsel gevind het, sal teoreties 'n analisemetode vereis waarvan die foutvariensie nul of baie na aan nul moet wees.

4.6. Segregasie.

Om ondersoek in te stel na die gedrag van die mengsels in toestande waaronder mengsels, waarin geen interaksie voorkom nie, sal segregeer, is 'n mengsel in 'n sweefbed aan 'n sterk opwaartse lugstroom onderwerp.

4.6.1 Metode.

Ongeveer 15 g van mengsel AA_4 (tabel XXII) is in 'n sweefbed met 'n deursnee van 5 cm en 'n hoogte van 23 cm geplaas. Die gasinlaat is met 'n silinder droë lug verbind en die mengsel is agtereenvolgens 300 sekondes lank aan 'n bepaalde lugvloei-snelheid onderwerp. Drie verskillende lugvloei-snelhede is gebruik en by die hoogste snelheid is 'n gedeelte van die mengsel deur die lugstroom uit die sweefbed gedra. Nadat die mengsel vir 300 sekondes gesweef het, is die lugstroom afgeskakel en 4 monsters is met 'n spatel uit die sweefbed geneem. Hierna is die lugvloei-snelheid verhoog en die prosedure herhaal. Daarna is die reserpienkonsentrasie in elke monster bepaal volgens die metode in 3.5.5.3.

4.6.2 Resultaat.

Die resultaat word in tabel XXIII gegee.

Tabel XXIII. Die gedrag van mengsel AA₄ in 'n sweefbed.

Lugvloeisnelheid	Tyd by die bepaalde snelheid,	Gemiddelde reser= pienfraksie, $\bar{p}_A$	Variansie van reserpienfraksie, S_m^2
laag	300	0,000856*	$9,409 \times 10^{-9}$
medium	300	0,000702	$4,203 \times 10^{-8}$
hoog	300	0,000757	$2,016 \times 10^{-8}$

* Voor die toets was die gemiddelde reserpienfraksie in die monsters 0,001015 (tabel XXII).

4.6.3 Gevolgtrekkings.

Daar is beslis 'n afname in die reserpienfraksie, dog na die verloop van 900 sekondes in die sweefbed, waarin die lugstroom sterk genoeg was om die laktose-deeltjies uit die bed te verwyder, was daar nog $\pm 75\%$ van die oorspronklike hoeveelheid reserpien in die monsters. Die toets dui daarop dat daar moontlik inter=aksie-kragte tussen die laktose en die reserpien was.

4.7 Samevatting.

- 4.7.1 Die vermengingsmeganisme en die mengselstruktuur in mikrokonsentrasiemengsels verkry met 'n silindriese tuilmenger.

Die mengselstruktuur van die mikrokonsentrasiemengsels is in ooreenstemming met die gepostuleerde struktuur. Dit wil sê, die mikrokomponentdeeltjies adsorbeer aan die draerdeeltjies terwyl daar ook ongeadsorbeerde agglomerate van die mikrokomponent in die mengsel voorkom.

Hierdie struktuur is in mengsels waarin die gemiddelde grootte van die mikrokomponentdeeltjies $7,62 \mu\text{m}$ was, waargeneem. Die struktuur van die mengsels waarin die gemiddelde grootte van die mikrokomponentdeeltjies $45,04 \mu\text{m}$ was, toon nie die kenmerkende struktureienskappe wat ontstaan wanneer die mikrokomponentdeeltjies aan die draerdeeltjies adsorbeer nie.

Die gemiddelde grootte van die geadsorbeerde agglomerate en die fraksie wat geadsorbeer is, is twee kenmerkende struktureienskappe en kan bereken word uit die frekwensie verspreiding van die samestelling van monsters wat uit die mengsel onttrek word.

4.7.2 Die vermengingstempo in mikrokonsentrasie= mengsels.

Die vermengingstempo word bepaal deur die tempo waarteen die mikrokomponentagglomerate beskikbaar word vir adsorpsie, en die tempo waarteen die geadsorbeerde agglomerate afgeskuur word.

In die eksperimente waarin die grootste draerdeeltjies gebruik is ($356,5 \mu\text{m}$), was die agglomeraatafskuurstap na 600 mengsekondes snelheidsbepalend. Vir die kleiner draerdeeltjies was beide die agglomeraatopbreek- en agglomeraatafskuurstappe, tot by die gemete mengtye, nog snelheidsbepalend.

Die gemiddelde grootte van die geadsorbeerde agglomerate en die fraksie wat geadsorbeer is, kan waarskynlik herlei word na die basiese poeiereienskappe van die komponente. Hiervoor is egter nog verdere ondersoeke nodig. Die vermengingstempo kan moontlik met vrug gebruik word om poeiereienskappe soos byvoorbeeld saamklevendheid en elektrostatiese gedrag, te ondersoek.

4.7.3 Die ontwerp van mengers vir mikrokonsen= trasievermenging.

Mengerontwerp is hoofsaaklik empiries van aard en gewoonlik gebaseer op die algemene voorvereistes vir vermenging (kyk 1.2). Dieselfde is geldig vir voor=

spellings wat gemaak word rakende die invloed van bepaalde komponenteienskappe.

In mikrokonsentrasievermenging geld ander voorverees=tes omdat die poeiereienskappe van die komponent ook in berekening gebring moet word. Daarom kan daar met vrug ondersoek gedoen word na mengerontwerpe waarin die snelheidsbepalende stappe in gedagte gehou word.

4.7.4 Die farmaseutiese toepassings van mikrokonsentrasievermenging.

Die mengselkwaliteit van die mengsel waarin draer=deeltjies met 'n gemiddelde grootte van $356,5 \mu\text{m}$ gebruik is, was na 1200 mengsekondes farmaseuties aanvaarbaar. Die deeltjiegrootteverspreiding is, om eksperimentele redes, egter so nou gekies dat dit prakties onmoontlik sal wees om sulke mengsels op 'n groot skaal te vervaardig. Verdere eksperimente waarin die deeltjiegrootteverspreiding van die draer as veranderlike ondersoek word, is daarom nodig.

Mikrokonsentrasievermenging word ook in die vervaardiging van farmaseutiese doseringseenhede gebruik om smeer- en glymiddels met ander bestanddele te vermeng. Die vermengingsproses beïnvloed die fisiese gehalte van die doseringseenhede. Die gepostuleerde mengselstruktuur kan ook die bevindinge van ondersoek wat in die verband gedoen is (kyk 2.5.5) verklaar.

OPSOMMING

Hoofstuk 1.

'n Oorsig oor die algemene teorie van vermenging en die algemene faktore wat die proses beïnvloed, is gegee. Om die proses te evalueer is dit nodig om die kwaliteit van die mengsel en die vermengingstempo, gedurende die proses, te meet. Die teoretiese modelle wat beskikbaar is om die kwaliteit en die vermengingstempo te beskryf, is bespreek.

Die karakteristieke kenmerke van mikrokonsentrasiemengsels en die redes waarom 'n onderskeid gemaak word tussen sulke mengsels en mengsels met meer gunstige konsentrasies, is aangetoon. In sulke gevalle van mikrokonsentrasievermenging kom daar interaksie tussen die mengselkomponente voor. Hierdie interaksie verander die geaardheid van die vermengingsproses.

In die farmaseutiese industrie is vermenging 'n belangrike proses wat direk verband hou met die inhoudseenvormigheid en die fisiese eienskappe van die doseringseenhede wat van vermengde mengsels gemaak word.

Hoofstuk 2.

By die toepassing van bestaande vermengingsteorieë op mikrokonsentrasievermenging moet daar met die karakteristieke eienskappe van poeiers rekening gehou

word. Die algemene eienskappe van poeiers, soos byvoorbeeld die vloeibaarheid, saamkledingseienskappe is bespreek.

Die toepassing van mengselkwaliteitsmodelle op mikro-konsentrasiemengsels met die doel om die eindtoestand van die vermengingsproses te voorspel is bespreek. Die faktore wat hierdie voorspellings bemoeilik weens die feit dat poeierdeeltjies as komponente gebruik moet word is na vore gebring. Daar is gewys op die probleme met die bepaling van die aantal deeltjies in 'n monster en die faktore wat hierdie bepaling beïnvloed.

Wanneer die mengselkwaliteit prakties gemeet word, is dit belangrik om die invloed van faktore soos die monstermassa, monstervolume en analisemetode waarmee die mikrokomponeentkonsentrasie gemeet word, in aanmerking te neem. 'n Verdere faktor wat die bepaling van die mengselkwaliteit bemoeilik is die feit dat die tussen-toestand van 'n mengsel nie deur 'n variansie, verkry uit die samestelling van 'n aantal monster, beskryf kan word nie. Die algemene kwaliteitsmodel van Kristensen is bespreek en daaruit is dit duidelik dat die mengselstruktuur bekend moet wees voordat die mengselkwaliteit sinvol gemeet kan word.

Die probleme wat die toepassing van die Kristensen-model om die struktuur van 'n mikro-konsentrasiemengsel te beskryf is aangetoon.

Om die mengselstruktuur in mikro-konsentrasiemengsels

te voorspel moet 'n vermengingsmeganisme gepostuleer word. Deur die eienskappe van die komponent in mikro-konsentrasiemengsels in berekening te bring is 'n meganisme, waarin daar voorsiening gemaak is vir interaksiekragte tussen die komponentdeeltjies, gepostuleer.

Hoofstuk 3.

Om die gepostuleerde vermengingsmeganisme en die mengselstruktuur te ondersoek is reserpien as mikro-en laktose as draercomponent gebruik. Deur gebruik te maak van 'n klein mengertjie was dit moontlik om die komponenteienskappe tot 'n hoë mate konstant te hou. Verder is dit ook makliker om die totale mengsel te analiseer.

Die mengers, die voorbereiding van die komponente en die monstervermengingsproses is bespreek.

Die eienskappe van die komponente soos byvoorbeeld, die deeltjegrootte, deeltjievorm en vloeibaarheid is gemeet.

'n Spektrofotometriese metode is gebruik om die konsentrasie van die reserpien in die monsters te meet. Die noukeurigheid en die herhaalbaarheid van die metodes is bepaal.

Hoofstuk 4.

Die vermenging van 0,1% reserpien en laktose in 'n 9-liter V-menger is ondersoek. Slegs 8 monsters is na die verloop van 'n bepaalde mengtyd uit die mengsel onttrek vir die bepaling van die mengselkwaliteit. Die mengselkwaliteit, as funksie van die mengerspoed, is by 10, 15 en 25 opm gemeet. Geen gevolgtrekking kon uit die resultaat gemaak word nie omdat te min monsters geanaliseer is en die mengselstruktuur nie bekend was nie.

Vervolgens is 0,1% reserpien en laktose in 'n klein silindriese tuimelmenger vermeng. Om die gepostuleerde vermengingsmeganisme en mengselstruktuur te toets is mengsels gemaak waarin die gemiddelde deeltjiegrootte van die reserpien en die laktose onderskeidelik 7,62 en 356,5 μm was. Na die verloop van 30 mengsekondes kon die mengselstruktuur beskryf word in terme van twee kenmerkende eienskappe : die gemiddelde grootte van die geadsorbeerde agglomerate en die fraksie geadsorbeerdes. Na die verloop van 600 mengsekondes is al die reserpien geadsorbeer en was die afskuur van die geadsorbeerde agglomerate snelheidsbepalend.

Die vermengingstempo, in terme van die gemiddelde grootte van die geadsorbeerde agglomerate en die fraksie geadsorbeerdes, as funksie van die komponenteieskappe is ondersoek. Vir draerdeeltjies (laktose) met 'n gemiddelde grootte van 249,9; 201,5 en 194,9 μm is in al die gevalle gebruik en omdat die snelheidsbepalende

stappe die gevolg van die eienskappe van die mikrokomponent (reserpien) was is die vermengingstempo, by die drie vlakke van draerdeeltjiegroottes, ongeveer dieselfde. In die eksperimente met reserpiendeeltjies met 'n gemiddelde grootte van $45,04 \mu\text{m}$ kon die kenmerkende struktuureienskappe nie waargeneem word nie. By 'n hoër konsentrasie van die mikrokomponent (1,0%) was die adsorpsie en die afskuurstap snelheidsbepalend.

Mengsels van reserpien (0,1 en 1,0%) en laktose, wat volgens 'n partiële vermengingsproses, in 'n vysel vermeng is bevestig die bestaan van agglomerate in die tuilmengermengsels.

Na mengtye van 1 200 sekondes en langer was die variansie van die monsters uit die 0,1%-mengsels van reserpien ($7,62 \mu\text{m}$) en laktose ($356,5 \mu\text{m}$) so goed soos wat met die analisemetode aangetoon kon word. Die variansie het ook nie betekenisvol van die teoretiese variansie van die eindtoestand verskil nie. Een van hierdie mengsels is aan 'n segregasietoets in 'n sweefbed onderwerp. Na 900 sekondes was die gemiddelde reserpienfraksie van 'n aantal monsters nog $\pm 75\%$ van die fraksie voor die toets. Hierdie resultaat dui op die bestaan van interaksiekragte tussen die reserpien- en die laktosedeeltjies.

SUMMARY

Chapter 1.

The general theory of mixing and the factors which affect the process were discussed. The mixture quality and the rate of mixing must be evaluated during the mixing process. The theoretical models which may be used to describe the quality and the mixing rate were reviewed.

The necessity to differentiate between micro concentration mixtures and mixtures with more favourable mixing ratios of the components was discussed. In some cases of micro concentration mixing interaction between the components exists. These interactions alter the characteristics of the mixing process.

The mixing of powders is an important process in the pharmaceutical industry and it is related to the content uniformity as well as the physical properties of the dosage forms which are manufactured from powder mixtures.

Chapter 2.

The characteristics properties of powders must be borne in mind when existing mixing theories are applied to micro concentration mixing. The general properties of powders for example the flow properties and cohesion

were discussed.

The application of the quality model for predicting the final state of a micro concentration mixture was outlined. The unique properties of powders complicate the application of the quality models to micro concentration mixing. It is difficult to estimate the number of particles in a sample and the powder properties which affect this estimation were pointed out.

The important factors in the experimental determination of the mixing quality of powder mixtures for example the volume and the mass of the samples, the number of samples and the importance of the analytical method were discussed. A complicating factor is encountered in the fact that the state of an intermediately mixed mixture cannot be completely characterised by the variance between a number of samples.

The general quality model of Kristensen was discussed. According to this model it is obvious that knowledge of the structure of the mixture is a necessary requirement for assessing the quality of a mixture.

The problems encountered when the Kristensen model is applied to a micro concentration mixture were discussed.

Chapter 3.

The mixing of reserpine (micro component) and lactose (carrier) was done in a small cylindrical tumbling mixer. A small mixer was chosen because it is easier to control the properties of the components and the whole mixture could be analysed without increasing the number of samples to the extent that it would be impossible to analyse all the samples.

The mixers, the preparation of the components and the sampling techniques were discussed.

The properties of the components for example the particle size, shape and flow properties were determined.

The reserpine concentration in the samples was determined by a spectrophotometrical method. The precision and the variance of the analytical method was estimated.

Chapter 4.

The mixing of 0,1% reserpine, with a mean particle size of 7,62 μm , and lactose (356,5 μm) was carried out in a small cylindrical tumbling mixer to investigate the postulated mixing mechanism and the structure of the mixture. After 30 seconds of mixing the structure of the mixture could be expressed in terms of two characterising properties i.e. the mean size of the absorbed reserpine agglomerates and the adsorbed

fraction. After 600 seconds all the reserpine was adsorbed on the lactose and the rate determining step was the attrition of the adsorbed agglomerates.

The mixing rate, expressed in terms of the mean size of adsorbed agglomerates and the adsorbed fraction, as a function of the properties of components was investigated. Lactose with mean particle sizes of 249,9 μm , 201,5 μm and 194,9 μm was mixed with reserpine (7,62 μm). It was found that the disintegration of the reserpine agglomerates and the attrition of the adsorbed agglomerates was rate determining. The mixing rate, using the three different particle sizes of the lactose, was therefore determined by the properties of the reserpine.

Mixtures (0,1% and 1,0% reserpine) were made by triturating lactose and reserpine in an agate mortar. The results supported the existence of agglomerates in the mixtures that were made in the tumbling mixer.

After 1 200 seconds the mixture qualities in the cylindrical mixer were the same as the quality of the complete randomised state for mixtures of 0,1% reserpine (7,62 μm) and lactose (356,5 μm). Better qualities could have been obtained but it could not be proved as a result of the variance of the analytical method. One of the mixtures was subjected to a segregation test in a fluid-bed. Samples withdrawn after the test had a content of $\pm 75\%$ of the original between the reserpine and the lactose particles.

BIBLIOGRAFIE

- Allen, T.A., Particle size measurement, Chapman and Hall, London, (1974).
- Ampolsuk, C., Mauro, J.V., Nyhuis, A.A., Shah, N. & Jorowski, C.J., Influence of dispersion method on dissolution rate of Digoxin-Lactose and Hydrocortisone-Lactose Tritrations I, J. Pharm. Sci., 63, 117-118 (1974).
- Ashton, M.D. & Valentin, F.H.H., The mixing of powders and particles in Industrial Mixers, Trans., Inst. Chem. Engrs., 44, T166-T188 (1966).
- Asker, A.F., Helal, M.A. & Motawi, M.M., Light stability of some parenteral solutions of Reserpine, Die Pharmazie, 26, 90-92 (1971).
- Bolhuis, G.K., Lerk, C.F., Zijlstra, H.T. & De Boer, A.H., Film formation by magnesiumstearate during mixing and its effect on tableting, Pharm. Weekblad, 110, 317-325 (1975).
- Bourne, J.R., Variance-sample size relationships for incomplete mixtures, Chem. Engng. Sci., 22, 693-700 (1967).
- Bridgwater, J., Fundamental powder mixing mechanisms, Powder Technol., 15, 215-236 (1976).

- British Pharmacopoeia, The Pharmaceutical Press,
London, (1973).
- Brothman, J. et al., Chem. Met. Eng., 52, 102 (1945).,
In Shah, A.C. & Mlodozieniec, A.R., J. Pharm.
Sci., 66, 1377 - 1382 (1977).
- Buslik, D., Mixing and sampling with special reference
to multisized granular material, ASTM Bull., 66,
66-73 (1950).
- Carstensen, J.T., Theory of Pharmaceutical Systems
Volume II, Heterogenous Systems, Academic Press,
New York, (1973).
- Carstensen, J.T., The Pharmaceutics of solids and
solid dosage forms, John Wiley & Sons, New York,
(1977).
- Carstensen, J.T. & Patel, M.R., Blending of
irregularly shaped particles, Powder Technol.,
17, 273-282 (1977).
- Carter, S.J., Ed., Cooper & Gunn's Tutorial Pharmacy,
Sixth Edition, Pitman Medical, (1972).
- Chaudry, I.A. & King, R.E., Migration of potent drugs
in wet granulations, J. Pharm. Sci., 61, 1121-
1125 (1972).
- Cook, P. & Hersey, J.A., Evaluation of a *Nauta*
mixer for preparing a multi component mixture,
Powder Technol., 9, 257-261 (1974).

- Coulson, J.M. & Maitra, N.K., Ind. Chem. Mfr., 26, 26-55(1950). In Rose, H.E., Trans, Instn. Chem. Engrs., 37, 47-64, (1959).
- Crooks, M.J., Manufacture and Quality Control of Microdose Drug Delivery Systems, Austr. J. Pharm. Sci., NS5(1), 25-31(1976).
- Crooks, M.J. & Ho, R., Ordered mixing in direct compression of tablets, Powder Technol., 14, 161-167(1976).
- Dankwerts, P.V., The definition and measurement of some characteristics of mixtures, Appl. Sci. Res. (Haque), A3, 279(1952).
- Dannish, F.Q. & Parrot, E.L., Flow rates of solid particulate pharmaceuticals, J. Pharm. Sci., 60, 548-553(1971).
- Dixon, W.J., Ed. B.M.D.P., Biomedical Computer Programms, University of California Press, Berkley, (1975).
- Dukes, J.A., (1962), In Kristensen, H.G., Arch. Pharm. Chem. Sci. Ed., 1, 145-163(1973c).
- Dürrheim, H.H., Vermenging van vaste stowwe, M.Sc.-verhandeling, P.U. vir C.H.O., (1974).
- Dürrheim, H.H. & Van der Watt, J.G., The mixing of pharmaceutical powders, S.A. Pharmaceutical Journal, 43 (5), 156-159(1976).

- Fan, L.T. & Wang, R.H., On mixing Indices, Powder Technol., 11, 27-32 (1975).
- Farley, R. & Valentin, F.H.H., Effects of particle Size on the strength of Powders, Powder Technol., 1, 344-354 (1967).
- Ganderton, D., The Effect of distribution of magnesium stearate on the penetration of a tablet by water, J. Pharm. Pharmac., 21, 9S-18S (1969).
- Garret, E.R. & Olsen, E.C., Selection, evaluation, and control of the assay of the pharmaceutical product II, J. Pharm. Sci., 51, 764-766 (1962).
- Guitard, P., Leuenberger, H. & Sucker, H., Maximal zulässige partikelgrose von Hilfsstoffen in Mischugen für Arzneiformen, Pharm. Ind. 37(5), 357-360 (1975).
- Hersey, J.A., Sampling and assesment of powder mixtures for cosmetics and pharmaceuticals, J. Soc. Cosmetic. Chemists, 21, 259-269 (1970).
- Hersey, J.A., Ordered mixing: A new concept in powder mixing practice, Powder Technol., 11, 41-44 (1975).
- Hersey, J.A., Powder Mixing : Theory and practice in Pharmacy, Powder Technol., 15, 149-153 (1976).

Hogg, R., Chan, D.S., Healy, T.W. & Fuerstenau, D.W.,
Diffusional mixing in an ideal system, Chem. Engng,
Sci., 21, 1025-1038 (1966).

Indemans, A.W.M., De "Content Uniformity" van tablet=
ten, I en II, Pharm. Weekblad, 108, 641-645 en
785-786 (1973).

Johnson, M.C.R., Particle size distribution of the
active ingredient for solid dosage forms of low
dosage, Pharm. Acta Helv., 47, 546-559 (1972).

Johnson, M.C.R., The effect of particle size upon
mixture homogeneity, Pharm. Acta Helv., 50, 60-
63 (1975).

Jones, T.M. & Pipel, N., The flow properties of granu=
lar magnesia, J. Pharm. Pharmac., 18, 81-93 (1966).

Kammerl, E. & Mutschler, E., Überprutung der Einzeld=
dosierung in der Arzneimittel qualitätskontrolle,
dem Content Uniformity Test (USP. XVIII), Pharm.
Acta Helv., 50(9), 269-274 (1975).

Kata, M., Wayer, M. & Szotor, J., The mixing of powders
with very low amounts of active substances. Part 1.,
Acta Pharm. Technol., 23(1), 53-62 (1977).

Kristensen, H.G., Statistical properties of random and non-random mixtures of dry solids. Part I. A general expression for the variance of the composition of samples, Powder Technol., 7, 249-257 (1973a).

Kristensen, H.G., Statistical properties of random and non-random mixtures of dry solids. Part III. Theory of mixture correlograms, Arch. Pharm. Chem. Sci. Ed., 1, 102-118 (1973b).

Kristensen, H.G., Statistical properties of random and non-random mixtures of dry solids. Part V. A general model expressing the state of a non-random mixture, Arch. Pharm. Chem. Sci., Ed., 1, 145-163 (1973c).

Kristensen, H.G., Comparison of models for the characterization of solids mixtures, Chem. Engng. Sci., 33, 555-559 (1978).

Krupp, H., Sandstede, G. & Schramm, K.H., Dechema Monogr., 38, 115 (1960)., In Moser, S. & Sommer, K., Calculation of Van der Waals forces in adhering systems, Powder Technol., 17, 191-195, (1977).

Lacey, P.M.C., The mixing of solid particles, Trans. Instn. Chem. Engrs., 21, 53-59 (1943).

Lachman, L. & Sylwestrowicz, Z., Experiences with unit-to-unit variations in tablets, J. Pharm. Sci., 53, 1234-1242(1964).

Langenbucher, F., Statistical analysis of the USP XVIII Content uniformity sampling plan for tablets, Pharm. Acta Helv., 47, 142-152(1972).

Massimilla, L. & Donsi, G., Cohesive forces between particles of fluid-bed catalysts, Powder Technol., 15, 253-260(1976).

The Merck Index, Ed. Stecher, P.G., 7th Edition, Merck & Co., Inc., Rahway, U.S.A., (1968).

Miller, J.H. McB., Single tablet assays, Proc. Soc. Analyt. Chem., 11, 291-294(1974).

Moser, S. & Sommer, K., Calculation of Van der Waals forces in adhering systems, Powder Technol., 17, 191-195(1977).

Murthy, K.S. & Samyn, J.C., Effect of shear mixing of *in vitro* drug release of capsule formulations containing lubricants, J. Pharm. Sci., 66, 1211-1215(1977).

Orr, N.A. & Shotton, E., The mixing of cohesive powders. The Chemical Engineer, No. 269 (Jan.), 12-18 (1973).

Perry, R.H. & Chilton, C.H., Chemical Engineers' Handbook, McGraw Hill Book Company, New York, (1973).

Polderman, J. & De Blaey, C.J., Mengproblemen, Pharm. Weekblad, 106, 773-789 (1971).

Poole, K.R., Taylor, R.F. & Wall, G.P., Mixing of powders to fine scale homogeneity : Studies of batch mixing, Trans. Inst. Chem. Engrs., 42, T305-T315 (1964).

Pötter, H. & Voigt, R., Beiträge zur Analytic des Reserpins sowie seiner Oxydations-, Epimerisierungs- und Hydrolysenprodukte, Die Pharmazie, 21, 291 - 295, (1966).

Rippie, E.G., Olsen, J.L. & Faiman, M.D., Segregation kinetics of particulate solid systems II, J. Pharm. Sci., 53, 1360-1363 (1964).

Rumpf, H., Stuab, 19, 5 (1959)., In Moser, S. & Sommer, K., Calculation of Van der Waals forces in adhering systems, Powder Technol., 17, 191-195 (1977).

Rumpf, H. & Sommer, K. Chem. Ing. Tech., 46, 257 (1974)., In Schofield, C., The definition and

assesment of mixture quality in mixtures of particulate solids, Powder Technol., 15, 169-180 (1976).

Rogers, A.R. & Clements, J.A., The examination of segregation of granular materials in a tumbling mixer, Powder Technol. 5, 167-178(1971/72).

Rose, H.E., A suggested equation relating to the mixing of powders and its application to the study of the performance of certain types of machine, Trans. Instn. Chem. Engrs. 37, 47-64(1959).

Samyn, J.C. & Murthy, K.S., Experiments in powder blending and unblending, J. Pharm. Sci., 63, 370-375(1974).

Schofield, C., The definition and assesment of mixture quality in mixtures of particulate solids, Powder Technol., 15, 169-180(1976).

Scholtz, W.P., Geoutomatiseerde bepaling van die eenvormigheid van genalte van enkele tablette wat klein dosisse geneesmiddel bevat, M.Sc.- verhandeling, P.U. vir C.H.O., Potchefstroom, (1972).

Scholtz, W.P. & Goossens, A.P., Automated determination of the content uniformity of promethazine and chlorpromazine tablets, S.A. Journal of Sci., 69, 248-249(1973).

- Scott, A.M. & Bridgwater, J., The characterization of patchy mixtures, Chem. Engng. Sci., 29, 1789-1800 (1974).
- Setnikar, L., The USP content uniformity test. Analysis and proposals, Pharm. Acta Helv., 49, 302-303 (1970).
- Shah, A.C. & Mlodozieniec, A.R., Mechanism of surface lubrication: Influence of duration of lubricant - exipient mixing on processing characteristics of powders and properties of compressed tablets, J. Pharm. Sci., 66, 1377 - 1382 (1977).
- Shimamoto, T. & Tsubota, Y., Theoretical considerations on dosage variation, Chem. Pharm. Bull., 16(6), 965-971 (1968).
- Shotton, E. & Ridgway, K., Physical Pharmaceutics, Clarendon Press, Oxford, (1974).
- Snedecor, G.W. & Cochran, W.G., Statistical Methods, Sixth Ed., Ames, Iowa, The Iowa State University Press, (1976).
- Stange, K., Die Mischgüte einer Zutallsmischung als Grundlage zur Beurteilung von Mischversuchen, Chem. Ing. Tech. 26, 331-337 (1954).

- Tawashi, R. & Speiser, P., Accurate dosage of potent drugs in tablets, *Pharm. Acta Helv.*, 39, 734-740 (1964).
- Thiers, R.E., Meyn, J. & Wilderman, R.F., Use of a computer program to correct for sampling inter= action, *Clin. Chem.*, 16, 832-839 (1970).
- Torud, Y., Calculation of data from automated systems of analysis, *Pharm. Acta Helv.*, 46, 248-256 (1971).
- Train, D., Pharmaceutical aspects of mixing solids, *Pharm. J.*, 185, 129- 134 (1960).
- United States Pharmacopoeia, (USP XVIII), Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1970, p 930.
- Van Oudtshoorn, M.C.B., Bioavailability of Digoxin, *The Lancet*, Nov. 25, 1153 (1972).
- Van Wyk, J.J., Tegnieise aspekte van medisynevervaardig= ing in 'n middelslaggrootte farmaseutiese fabriek in Suid-Afrika, D.Sc.-proefskrif, P.U. vir C.H.O., Potchefstroom, 1977, p. 44.
- Walker, W.H.C., In Furman, W.B., Chapter 7 (Theoretical aspects), Continuous flow analysis : Theory and practice, Marcel Dekker, Inc., New York, 1976, p 207-220.
- Wallace, V., Correction for cross-contamination in Auto Analyzer analysis, *Anal. Biochem.*, 20, 517-524 (1967).

Whitaker, H. & Spring, M.S., The effects of solubility and method of drying on the drug content of various size fractions of granules, J. Pharm. Pharmac., 29, 191-192 (1977).

Williams, J.C., The properties of non-random mixtures of solid particles, Powder Technol., 3, 189-194 (1969/70).

Williams, J.C., The mixing of solid particles, Pharma Int., 6, 5-11 (1972).

Williams, J.C. & Khan, M.I., The mixing and segregation of particulate solids of different particle size, The Chemical Engineer, No. 269 (Jan.), 19-25 (1973).

Yip, C.W. & Hersey, J.A., Perfect powder mixtures, Powder Technol., 16, 189-192 (1977).

Zar, J.H., Biostatistical Analysis, Prentice Hall, Englewood Cliffs, N.J., 1974.

BEDANKINGS

My hartlike dank aan die vele gewillige persone wat op een of ander wyse van hulp was. In die besonder my hartlike dank aan die volgende persone.

My promotor professor H.G.J. Potgieter vir sy vriendelike en gewillige bystand, en Dr. H.A. Koeleman (hulp-promotor) wat nooit 'n steen onaangeraak sou laat om my te help nie.

Dr. H.S. Steyn (Senior Navorsingswetenskaplike) van die departement Statistiek vir sy raad en hulp om my meer vertrouwd te maak met die statistiek; en sy hulp met die rekenaar.

My kollegas van die departement Farmaseutika en Farmaseutiese Chemie, met wie baie, vrugbare besprekings gehou is.

Mej. Albie Roodt vir die vele monstertjies wat sy van dag tot dag geanaliseer het, en al die opdragte wat sy getrou uitgevoer het. Mev. A. Coetzee wat aan die begin van die ondersoek behulpsaam was met die eksperimentele werk.

Mev. R. Harford vir die moeite met die tikwerk, Mev. S. De Wet-Postma vir die hulp met die tekenwerk en Henk Malan vir die taalkundige versorging.

Alle onkoste in verband met apparaat en chemikalieë is goedgegunstiglik gedra deur die departement Farmaseutika en Farmaseutiese Chemie waarvoor dank ver=skuldig is aan die departementshoof professor A.P.G. Goossens.

Elsa-marie wat so veel moes opoffer en wie noodwendig afgeskeep moes word. Ook aan my familie my dank en waardering vir hul belangstelling.

Vir die suksesse; om 'n mens tot dankbaarheid te dwing, en die mislukkings; om 'n mens nederig te hou - aan Hom die dank.

BYLAAG

Bylaag 1. Die relatiewe frekwensie van monsters met samestellings tussen grense. (Verwys : Figure 19 en 20).

Samestellingsinterval $P_A \times 10^3$	Middelpunt van die interval $P_A \times 10^3$	Relatiewe frekwensie, %						Gemiddelde kumulatiewe relatiewe frekwensie, %	
		Mengtyd, 30 sekondes			Mengtyd, 600 sekondes			30 sekondes	600 sekondes
		(i)	(ii)	Gemiddeld	(i)	(ii)	Gemiddeld		
>3,3	5,3	6,60	0	3,30	-	-	-	100,00	
2,21 ⁺ - 2,25	2,225	0	3,86	1,93	-	-	-	96,70	
1,61 - 1,66	1,625	2,20	1,28	1,74	-	-	-	94,77	
1,56 - 1,60	1,575	0	1,28	0,64	-	-	-	93,03	
1,46 - 1,50	1,425	1,10	0	0,55	-	-	-	92,39	
1,36 - 1,40	1,375	2,20	1,28	1,74	0	0	0	91,84	
1,21 - 1,25	1,225	0	2,56	1,28	0	0	0	90,10	
1,16 - 1,20	1,175	0	1,28	0,64	0	0	0	88,85	100,00
1,11 - 1,15	1,125	0	1,28	0,64	1,10	2,25	1,68	88,21	100,00
1,06 - 1,10	1,075	1,10	0	0,55	5,49	4,49	4,99	87,57	98,33
1,01 - 1,05	1,025	0	0	0	38,46	38,20	38,33	87,02	93,34
0,96 - 1,00	0,975	2,20	2,56	2,38	31,87	46,06	38,97	87,02	55,01
0,91 - 0,95	0,925	0	0	0	15,38	8,99	12,19	84,64	16,04
0,86 - 0,90	0,875	1,10	1,28	1,19	7,69	0	3,85	84,64	3,85
0,81 - 0,85	0,825	2,20	2,56	2,38	0	0	0	83,45	
0,76 - 0,80	0,775	3,30	1,28	2,29	-	-	-	81,07	
0,71 - 0,75	0,725	1,10	5,13	3,12	-	-	-	78,79	
0,66 - 0,70	0,675	5,49	3,85	4,67	-	-	-	75,66	
0,61 - 0,65	0,625	10,99	12,82	11,92	-	-	-	70,99	
0,56 - 0,60	0,575	24,18	14,10	19,14	-	-	-	59,07	
0,51 - 0,55	0,525	34,07	20,51	27,29	-	-	-	39,93	
0,46 - 0,50	0,475	2,20	20,51	11,36	-	-	-	12,64	
0,40 - 0,45	0,425	0	2,56	1,28	-	-	-	1,28	
< 0,40									
Totale aantal monsters	-	91	78	-	91	89	-		

Bylaag II. Die frekwensie van monsters met samestellings kleiner as 0,00074 reserpienfraksie na 30 sekondes mengtyd. (Kyk figure

Samestellings= interval	Middelpunt van die interval; $P_A \times 10^3, (x_1)$	Frekwensie; aantal monsters (f_1)		Kumulatiewe frekwensie; aantal monsters (F_1)		Relatiewe kumulatiewe frekwensie	
		Mengsel (i)	Mengsel (ii)	Mengsel (i)	Mengsel (ii)	(i)	(ii)
0,45 - 0,47	0,46	1	8	1	8	1,33	7,75
0,48 - 0,50	0,49	1	10	2	18	2,67	29,03
0,51 - 0,53	0,52	15	11	17	29	21,92	46,77
0,54 - 0,56	0,55	22	7	39	36	52,00	58,06
0,57 - 0,59	0,58	13	7	52	43	68,58	69,35
0,60 - 0,62	0,61	8	8	60	51	80,00	82,26
0,63 - 0,65	0,64	9	3	69	54	92,00	87,10
0,66 - 0,68	0,67	3	3	72	57	96,00	91,94
0,69 - 0,71	0,70	3	3	75	60	100,00	96,77
0,72 - 0,74	0,73	0	2	75	62	100,00	100,00

Bylaag III(1)

Die berekening van die gemiddelde en die variansie van 'n aantal waarnemings.

Die gemiddeld is bereken met die volgende vergelyking: (Snedecor & Cochran, 1976, p. 42)

$$\bar{X} = (\sum X_i) / n$$

Die variansie is bereken met die volgende vergelyking: (Snedecor & Cochran, 1976, p. 44)

$$S^2 = \frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n - 1}$$

Waar X_i die i - de waarneming en n die aantal waarnemings is.

Al hierdie berekeninge is uitgevoer met programmeerbare *Hewlet Packard*-rekenmasjiene, modelle 33E en HP 25

Bylaag III (2)

Toets vir Normaliteit volgens die metode van
D'Agostino (x_i , f_i en F_i is verkry uit bylae II)

Die toets-statistiek, D word bereken met behulp van
die volgende vergelykings.

$$D = T / \sqrt{n^3 \cdot V}$$

$$T = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^k f_i (F_{i-1} + F_i - n) x_i$$

$$V = \frac{\sum_{i=1}^k f_i x_i^2}{n} - \left(\frac{\sum_{i=1}^k f_i x_i}{n} \right)^2$$

As voorbeeld word die berekening van D vir die gege=
wens van mengsel (ii) uit bylae II gebruik.

T:

Term

1	8(0 + 8 - 62) 0,46	= - 198,72
2	10(8 + 18 - 62) 0,49	= - 176,40
3	11(18 + 29 - 62) 0,52	= - 85,80
4	7(29 + 36 - 62) 0,55	= 11,55
5	7(36 + 43 - 62) 0,58	= 69,02
6	8(43 + 51 - 62) 0,61	= 156,16
7	3(51 + 54 - 62) 0,64	= 82,56
8	3(54 + 57 - 62) 0,67	= 98,49
9	3(57 + 60 - 62) 0,70	= 115,50
10	2(60 + 62 - 62) 0,73	= 87,60

$$2T = 159,96$$

$$V = 0,3419$$

$$\therefore D = 79,98 / \sqrt{62^3 \times 0,3419}$$

$$= 0,2802$$

Uit die tabelwaarde is die waarskynlikheid, p ,
dat die verspreiding normaal is: $0,20 > p > 0,10$

Bylaag III(3) Die F -toets.

Die F -toets kan gebruik word om te toets of die variansies S_1^2 en S_2^2 van die metings in twee onafhanklike toetse, van mekaar verskil (Snedecor & Cockran, p 116, 1976). Die verhouding S_1^2/S_2^2 word bereken en met 'n tabelwaarde vergelyk (Snedecor & Cochran, tabel A14, p 560, 1976), indien die verhouding kleiner as die tabelwaarde by 'n bepaalde sekerheidspeil is, kan afgelei word dat die variansies gelyk is.

Die toets is gebruik om te bepaal of die variansie van die reserprienfraksie S_m^2 , verskil (kyk 4.5.3) van die variansie van die analise-metode, S_a^2 . Die resultate word in die onderstaande tabel aangetoon.

Eksperiment	F^* (bereken)	Tabelwaardes	
		$F_{0,05}$	$F_{0,10}$
AA ₁	1,07	1,63	
AA ₂	1,50	1,61	
AA ₃	1,45	1,61	
AA ₄	2,26	1,63	2,00
AA ₅	1,81	1,63	2,00
AA ₆	1,00	1,61	

$$*F = S_m^2/S_a^2 \text{ indien } S_m^2 > S_a^2, \text{ en}$$

$$F = S_a^2/S_m^2 \text{ indien } S_a^2 > S_m^2$$

waar

$$S_a^2 = 2,9854 \times 10^{-10} \text{ met 43 vryheidsgrade. (tabel XI)}$$

Volgens die F -toets is daar op 'n 5% peil ($F_{0,05}$) geen rede om te vermoed dat die variansie van die reserpien=fraksie en mengsels AA_1 , AA_2 , AA_3 en AA_6 verskil van die variansie van die analisemetode.

Bylaag III(4) Die χ^2 -toets.

Die χ^2 -toets kan gebruik word om te bepaal of die variansie, S^2 van 'n aantal metings verskil van die teoretiese variansie, σ^2 van die totale populasie (Cochran & Snedecor, p 76, 1976).

χ^2 word soos volg bereken:

$$\chi^2 = \frac{fS^2}{\sigma^2}$$

waar f die aantal vryheidsgrade is.

Die berekende waarde word vergelyk met 'n tabelwaarde om te bepaal of die variansies gelyk is.

Die χ^2 -toets is gebruik om te bepaal of die variansie van die analise-metode, S_a^2 verskil van die teoretiese variansie, σ_R^2 van die eindtoestand by volledige vermenging (kyk 4.7.3.)

$$\begin{array}{lcl} \text{Uit tabel XIV is : } S_a^2 & = & 2,9854 \times 10^{-10} \\ \text{en } f & = & 43 \end{array}$$

$$\text{en } \sigma_R^2 = 2,116 \times 10^{-10} \quad (\text{kyk 4.3.2})$$

$$\begin{aligned} \therefore \chi^2 &= \frac{43 \times 2,9854 \times 10^{-10}}{2,116 \times 10^{-10}} \\ &= 60,667 \end{aligned}$$

Volgens die tabelwaarde (Snedecor & Cochran, tabel A5, p 550, 1976) is:

$$\chi^2_{0,05} = 79,08 \text{ by } 50 \text{ vryheidsgrade.}$$

Daar kan dus op 'n 5%-peil aanvaar word dat die variansie van die analisemetode en die teoretiese variansie van die eindtoestand gelyk is.

Bylaag III(5)

Die berekening van die gemiddelde grootte van die ge-adsorbeerde agglomerate.

Vergelyking 1.3 is gebruik (kyk 1.2.1).

$$\begin{aligned}\sigma_R^2 &= \frac{p_A(1 - p_A) w_e}{W} \\ w_e &= \frac{\rho^4}{\rho_A^2 \rho_B} [p_A \bar{w}_B + (1 - p_A) \bar{w}_A] \\ \rho &= \frac{\rho_A \rho_B}{p_A \rho_B + (1 - p_A) \rho_A},\end{aligned}\tag{1.3}$$

En kan vereenvoudig word

omdat $p_A \ll 1$ is,

$$\therefore (1 - p_A) \approx 1$$

$$\text{en } p_A(1 - p_A) \approx p_A$$

$$\therefore \sigma_R^2 = \frac{p_A w_e}{W},\tag{1}$$

$$\text{en } \rho = \rho_B\tag{2}$$

$$\text{en} \quad \therefore \quad \text{is} \quad w_e = \frac{\rho_B^2}{\rho_A^2} \left[p_A \bar{w}_B + \bar{w}_A \right] \quad (3)$$

Indien aanvaar word dat die deeltjies rond is, is:

$$\bar{w}_A = \frac{\pi d_A^3 \rho_A}{6} \quad \text{en} \quad (4)$$

$$\bar{w}_B = \frac{\pi d_B^3 \rho_B}{6} \quad (5)$$

waar d_A en d_B die gemiddelde deursnee in cm, van die deeltjies is.

As voorbeeld word die berekening van die gemiddelde grootte van die geadsorbeerde agglomerate na 30 sekondes mengtyd gegee (4.2.3.2.1(2)). Die eksperimentele gegewens in 4.2.1 is die volgende:

$$\rho_A = \text{digtheid van die reserprien} = 1,326$$

$$\rho_B = \text{digtheid van die laktose} = 1,547$$

$$d_B = \text{gemiddelde grootte van die laktose} = 356,5 \mu\text{m}$$

$$\therefore \text{ is } \bar{w}_B = 3,673 \times 10^{-5} \text{ gram,}$$

$$\rho_B^2 / \rho_A^2 = 1,361$$

$$\text{en } \bar{w}_A = 0,6943 d_A^3$$

Vervanging van vergelykings 1, 2, 3, 4, 5 en die eksperimentele waardes, in vergelyking 1.3 gee:

$$\begin{aligned} \sigma_R^2 &= \frac{\bar{p}_A}{\bar{w}} \times 1,361 \left[\bar{p}_A \times 3,673 \times 10^{-5} + 0,6943 d_A^3 \right] \\ &= \frac{\bar{p}_A}{\bar{w}} \left[\bar{p}_A (4,990 \times 10^{-5}) + 0,9449 d_A^3 \right] \quad (6) \end{aligned}$$

Vergelyking 6 is aangepas vir die variansie van die analisemete, s_a^2 en die fraksie geadsorbeerdes, $\bar{p}_r$ om vergelyking (7) te gee. d_A in vergelyking (6) is met d_r en σ_R^2 met die variansie van die normaalverdeelde monsters, σ_r^2 vervang.

$$\therefore \sigma_r^2 - s_a^2 = \frac{\bar{p}_r}{\bar{w}} \left[\bar{p}_r (4,990 \times 10^{-5}) + 0,9449 d_r^3 \right] \quad (7)$$

Die eksperimentele waardes vir die mengsels na 30 sekondes is: (kyk 4.2.3.2.1(2))

$$\sigma_r^2 = 3,898 \times 10^{-9}$$

$$s_a^2 = 2,592 \times 10^{-10} \quad (\text{kyk tabel X1})$$

$$\bar{p}_r = 0,000565$$

$$W = 0,262 \text{ gram}$$

$$s_a^2 \text{ is bepaal vir } \bar{p}_A = 0,001$$

$$\therefore \text{ vir } \bar{p}_r = 0,000565 \text{ is,}$$

$$s_a^2 = \frac{0,000565}{0,001} \times 2,592 \times 10^{-10}$$

$$= 1,465 \times 10^{-10}$$

Vervanging van hierdie waardes in vergelyking 7 gee:

$$d_r = 0,01223 \text{ cm}$$

$$= 122,3 \text{ } \mu\text{m}$$

Bylaag IV. Frekwensieverspreiding van die samestelling van die monsters (deeltjiegrootte; laktose 194,9 μm , reserpien 7,62 μm). (Kyk figuur 24).

Samestellingsinterval, $P_A \times 10^3$	Middelpunt van interval, $P_A \times 10^3$	Frekwensie, aantal monsters					Relatiewe frekwensie, %				
		EE ₁	EE ₂	EE ₃	EE ₄	EE ₅	EE ₁	EE ₂	EE ₃	EE ₄	EE ₅
0,40 - 0,44	0,42	0	1	0	0	0	-	1,96	-	-	-
0,45 - 0,49	0,47	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-
0,50 - 0,54	0,52	0	2	3	0	0	-	3,93	7,32	-	-
0,55 - 0,59	0,57	1	3	8	0	0	1,89	5,88	19,51	-	-
0,60 - 0,64	0,62	1	2	4	0	0	1,89	3,93	9,76	-	-
0,65 - 0,69	0,67	3	1	7	0	0	5,66	1,96	17,07	-	-
0,70 - 0,74	0,72	3	5	9	0	0	5,66	9,80	21,95	-	-
0,75 - 0,79	0,77	8	2	5	2	0	15,09	3,92	12,20	3,85	-
0,80 - 0,84	0,82	10	7	2	4	2	18,87	13,73	4,88	7,69	3,85
0,85 - 0,89	0,87	9	3	0	12	3	16,98	5,88	-	23,08	5,77
0,90 - 0,94	0,92	7	4	0	9	10	13,21	7,84	-	17,31	19,23
0,95 - 0,99	0,97	0	2	0	14	23	-	3,92	-	26,92	44,23
1,00 - 1,04	1,02	2	5	1	5	5	3,77	9,80	2,44	9,62	9,62
1,05 - 1,09	1,07	1	3	0	3	4	1,89	5,88	-	5,77	7,69
1,10 - 1,14	1,12	0	3	0	2	2	-	5,88	-	3,85	3,85
1,14 - 1,19	1,17	1	6	0	0	0	1,89	11,76	-	-	-
1,20 - 1,24	1,22	0	2	0	1	0	-	3,92	-	1,92	-
1,25 - 1,29	1,27	1	0	0	0	1	1,89	-	-	-	1,92
1,30 - 1,34	1,32	0	0	0	0	2	-	-	-	-	3,85
1,35 - 1,39	1,37	1	0	1	0	0	1,89	-	2,44	-	-
1	1										
1,55 - 1,59	1,57	1	0	0	0	0	1,89	-	-	-	-
1,60 - 1,64	1,62	1	0	0	0	0	1,89	-	-	-	-
1	1										
1,80 - 1,84	1,82	1	0	0 ⁽¹⁾	0	0	1,89	-	0 ^(2,44)	-	-

(¹) Die reserpienfraksie van 1 monster was $15,94 \times 10^{-3}$ in vergelyking met die teortiese $1,00 \times 10^{-3}$

Bylaag IV. Frekwensieverspreiding van die samestelling van die monsters
(deeltjiegrootte; laktose 249,9 μm , reserpien 7,62 μm).

Samestellingsinterval, $P_A \times 10^3$	Middelpunt van interval, $P_A \times 10^3$	Frekwensie, aantal monsters				Relatiewe frekwensie, %			
		DD ₁	DD ₂	DD ₃	DD ₄	DD ₁	DD ₂	DD ₃	DD ₄
0,20 - 0,24	0,22	3	0	0	0	6,38	-	-	-
0,25 - 0,30	0,27	2	0	0	0	4,26	-	-	-
0,32 - 0,34	0,32	2	0	0	0	4,26	-	-	-
0,35 - 0,34	0,37	1	0	0	0	2,13	-	-	-
0,40 - 0,44	0,42	3	0	0	0	6,38	-	-	-
0,45 - 0,49	0,47	0	0	0	0	-	-	-	-
0,50 - 0,54	0,52	2	0	0	0	4,26	-	-	-
0,55 - 0,59	0,51	0	0	0	0	-	-	-	-
0,60 - 0,64	0,62	3	0	0	0	6,38	-	-	-
0,65 - 0,69	0,67	4	2	0	0	8,51	4,26	-	-
0,70 - 0,74	0,72	0	2	1	0	-	4,26	1,64	-
0,75 - 0,79	0,77	1	4	3	0	2,13	8,51	4,92	-
0,80 - 0,84	0,82	1	6	13	2	2,13	12,77	21,31	4,26
0,85 - 0,89	0,87	3	8	10	15	6,38	17,02	16,39	31,91
0,90 - 0,94	0,92	2	5	11	22	4,26	10,64	18,03	46,81
0,95 - 0,99	0,97	6	4	12	3	12,77	8,51	19,67	6,38
1,00 - 1,04	1,02	2	6	4	3	4,26	12,77	6,56	6,38
1,05 - 1,09	1,07	3	2	1	1	6,38	4,26	1,64	2,13
1,10 - 1,14	1,12	0	3	2	0	-	6,38	3,28	-
1,15 - 1,19	1,17	2	2	1	1	4,26	4,26	1,64	2,13
1,20 - 1,24	1,22	3	1	1	0	6,38	2,13	1,64	-
1,25 - 1,29	1,27	2	0	0	0	4,26	-	-	-
1,30 - 1,34	1,32	1	0	0	0	2,13	-	-	-
1,35 - 1,39	1,37	-	-	-	-	-	-	-	-
1,40 - 1,44	1,42	0	1	0	0	-	2,13	-	-
1									
1,65 - 1,69	1,67	1	0	1	0	2,13	-	1,64	-
1									
2,15 - 2,19	2,17	0	1	1	0	-	2,13	1,64	-

Bylaag IV. Frekwensieverspreiding van die samestelling van die monsters
(deeltjiegrootte; laktose 201,5 μm , reserpien 7,62 μm).

Samestellingsinterval, $P_A \times 10^3$	Middelpunt van interval, $P_A \times 10^3$	Frekwensie, aantal monsters					Relatiewe frekwensie, %				
		CC ₁	CC ₂	CC ₃	CC ₄	CC ₅	CC ₁	CC ₂	CC ₃	CC ₄	CC ₅
0,20 - 0,24	0,22	1	0	0	0	0	2,13	-	-	-	-
0,25 - 0,29	0,27	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-
0,30 - 0,34	0,32	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-
0,35 - 0,39	0,37	5	0	0	0	0	10,64	-	-	-	-
0,40 - 0,44	0,42	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-
0,45 - 0,49	0,47	0	4	0	0	0	-	8,51	-	-	-
0,50 - 0,54	0,52	4	0	0	0	0	8,51	-	-	-	-
0,55 - 0,59	0,57	0	3	0	0	0	-	6,38	-	-	-
0,60 - 0,64	0,63	2	4	0	0	0	4,26	8,51	-	-	-
0,65 - 0,69	0,67	1	4	1	0	0	2,13	8,51	2,13	-	-
0,70 - 0,74	0,72	4	4	1	1	0	8,51	8,51	2,13	2,13	-
0,75 - 0,79	0,79	2	6	1	8	1	4,26	12,77	2,13	17,02	2,13
0,80 - 0,84	0,82	0	4	4	13	2	-	8,51	8,51	27,66	4,26
0,85 - 0,89	0,87	2	7	13	18	10	4,26	14,89	27,66	38,30	21,28
0,90 - 0,94	0,92	1	3	10	1	19	2,13	6,38	21,28	2,13	40,43
0,95 - 0,99	0,97	1	0	9	5	13	2,13	-	19,14	10,64	27,66
1,00 - 1,04	1,02	1	2	2	0	0	2,13	4,26	4,26	-	-
1,05 - 1,09	1,07	1	1	2	0	1	2,13	2,13	4,26	-	2,13
1,10 - 1,14	1,12	3	2	1	0	0	6,38	4,26	2,13	-	-
1,15 - 1,19	1,17	10	1	1	0	0	21,28	2,08	2,13	-	-
1,20 - 1,24	1,22	6	0	0	0	0	12,77	-	-	-	-
1,25 - 1,29	1,27	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-
1,30 - 1,34	1,32	0	0	1	0	0	-	-	2,13	-	-
1,35 - 1,39	1,37	0	1	0	0	0	-	2,13	-	-	-
1											
1,75 - 1,80	1,77	0	0	1	1	0	-	-	2,13	2,13	-
1,80 - 1,84	1,82	2	0	0	0	0	4,26	-	-	-	-
1,85 - 1,89	1,87	1	0	0	0	0	2,08	-	-	-	-
1,90 - 1,95	1,92	0	1	0	0	1	-	-	-	-	2,13

Bylaag V. Die frekwensieverspreiding van die monsters van die eksperimente waarin die deeltjiegrootte van die reserpien 45,04 μm was.

Samstellingsinterval, $p_A \times 10^3$	Middelpunt van die interval, $p_A \times 10^3$	Frekwensie, aantal monsters					Relatiewe frekwensie, %				
		FF_1	FF_2	FF_3	FF_4	FF_5	FF_1	FF_2	FF_3	FF_4	FF_5
0,25 - 0,29	0,27	0	1	0	0	0	-	2,17	-	-	-
0,30 - 0,34	0,32	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-
0,35 - 0,39	0,37	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-
0,40 - 0,44	0,42	1	0	0	0	0	2,22	-	-	-	-
0,45 - 0,49	0,47	1	1	0	0	0	2,22	2,17	-	-	-
0,50 - 0,54	0,52	0	4	0	0	0	-	8,70	-	-	-
0,55 - 0,59	0,57	2	6	0	0	0	4,44	13,04	-	-	-
0,60 - 0,64	0,62	4	6	1	0	0	8,88	13,04	2,18	-	-
0,65 - 0,69	0,67	7	6	0	0	0	15,56	13,04	-	-	-
0,70 - 0,74	0,72	6	6	0	2	8	12,77	13,04	-	4,26	21,05
0,75 - 0,79	0,77	7	0	2	3	10	15,56	-	4,35	6,38	26,32
0,80 - 0,84	0,82	1	4	2	14	9	2,22	8,70	4,35	29,79	23,68
0,85 - 0,89	0,87	1	2	22	13	6	2,22	4,35	47,83	27,66	15,79
0,90 - 0,94	0,92	4	4	12	14	0	8,88	8,70	26,09	29,79	-
0,95 - 0,99	0,97	3	2	5	0	2	6,67	4,35	10,86	-	5,26
1,00 - 1,04	1,02	5	1	2	0	1	11,11	2,17	4,35	-	2,63
1,05 - 1,09	1,07	1	1	0	1	0	2,22	2,17	-	2,13	-
1,10 - 1,14	1,12	1	1	0	0	1	2,22	2,17	-	-	2,63
1,15 - 1,19	1,17	1	0	0	0	0	2,22	-	-	-	-
1,20 - 1,24	1,22	0	1	0	0	1	-	2,17	-	-	2,63

Bylaan VI. Die frekwensieverspreiding van die samestelling van die monsters (reserpienfraksie 0,01). (Kyk figuur 26).

Samestellingsinterval, $P_A \times 10^2$	Middelpunt van interval $P_A \times 10^2$	Frekwensie, aantal monsters			Relatiewe frekwensie, %		
		BB ₁	BB ₂	BB ₃	BB ₁	BB ₂	BB ₃
0,30 - 0,34	0,32	1	0	0	2,17	-	-
0,35 - 0,39	0,37	0	0	0	-	-	-
0,40 - 0,44	0,42	2	0	0	4,35	-	-
0,45 - 0,49	0,47	3	0	0	6,52	-	-
0,50 - 0,54	0,52	3	0	0	6,52	-	-
0,55 - 0,59	0,57	1	0	0	2,17	-	-
0,60 - 0,64	0,62	5	1	0	10,87	2,22	-
0,65 - 0,69	0,67	2	4	0	4,35	8,89	-
0,70 - 0,74	0,72	2	5	0	4,35	11,11	-
0,75 - 0,79	0,77	3	1	0	6,52	2,22	-
0,80 - 0,84	0,82	6	4	1	13,04	8,89	1,61
0,85 - 0,89	0,87	3	9	7	6,52	20,70	11,29
0,90 - 0,94	0,92	5	12	52	10,87	26,67	83,87
0,95 - 0,99	0,97	2	7	2	4,35	15,56	3,23
1,00 - 1,04	1,02	3	2	0	6,52	4,44	-
1,05 - 1,09	1,07	0	0	0	-	-	-
1,10 - 1,14	1,12	0	0	0	-	-	-
1,15 - 1,19	1,17	1	0	0	2,17	-	-
1,20 - 1,24	1,22	1	0	0	2,17	-	-
1,25 - 1,29	1,27	0	1	0	-	2,22	-
1,30 - 1,34	1,32	1	0	0	2,17	-	-
1,35 - 1,39	1,37	1	0	0	2,17	-	-

Bylaag VII

Die gegewens waarmee die gemiddelde grootte van die geadsorbeerde agglomerate bereken is.

Die gemiddelde grootte is bereken met behulp van vergelyking 7 (bylaag III(5)), en die gegewens wat hieronder in tabelvorm gegee word. Die betekenis van die simbole is die volgende:

- $\bar{p}_r$ = gemiddelde reserprienfraksie van die monsters wat normaal verdeel is (alle monsters met reserprienfraksies laer as 0,000120).
- σ_r^2 = variansie van die normaal verdeelde monsters.
- n_r = aantal monsters.
- w = monstermassa.
- d_r = berekende gemiddelde grootte van die geadsorbeerde agglomerate.

Eksperiment	Mengtyd, s	n_r	σ_r^2 $\times 10^9$	$\bar{p}_r$	w	d_r , μm
DD ₂	120	44	17,23	0,000899	0,2694	175,12
DD ₃	240	57	13,39	0,000911	0,2693	159,94
DD ₄	480	46	2,60	0,000851	0,2736	92,19
CC ₂	120	38	17,69	0,000720	0,2715	190,95
CC ₃	240	41	9,03	0,000911	0,2739	140,61
CC ₄	480	46	3,80	0,000847	0,2714	106,20
CC ₅	960	45	2,17	0,000917	0,2715	83,76
EE ₁	60	42	7,767	0,000809	0,2697	138,37
EE ₃	120	39	10,00	0,000656	0,2683	161,89
EE ₄	240	51	6,69	0,000929	0,2715	125,57
EE ₅	480	49	3,45	0,000965	0,2721	97,79

Gemiddelde deeltjiemassa, in gram, van die draerdeel=
tjies (laktose): ($\bar{W}_B$ in vergelyking 6 bylaag III(5)).

DD $12,641 \times 10^{-6}$

CC $6,624 \times 10^{-6}$

EE $5,997 \times 10^{-6}$