Tekniikan kandidaatintyö

Hidastetun vapautumisen (Slow-release) partikkelien valmistus

Lappeenranta 2016

Olli Kauppinen

LAPPEENRANNAN TEKNILLINEN YLIOPISTO

LUT School of Engineering Science

Kemiantekniikan koulutusohjelma

Olli Kauppinen

HIDASTETUN VAPAUTUMISEN (SLOW-RELEASE) PARTIKKELIEN VALMISTUS

Kandidaatintyö

Työn tarkastaja: Prof. Tuomas Koiranen

Tiivistelmä

Lappeenrannan teknillinen yliopisto
School of Engineering Science
Kemiantekniikan koulutusohjelma

Olli Kauppinen

Hidastetun vapautumisen (Slow release) partikkelien valmistus

Kandidaatintyö
2016

37 sivua, 6 kuvaa, 9 taulukkoa

Työn tarkastaja ja ohjaaja: Prof. Tuomas Koiranen

Hakusanat: Tärkkelys, Ligniini, märkäjauhatus, liukenemismalli

Tämän työn tavoitteena oli valmistaa hidastetun vapautumisen partikkeleita uudenlaisella päällystysmenetelmällä sekä biohajoavilla polymeereillä. Käytettävällä menetelmällä sekä biohajoavilla polymeereillä voidaan vähentää päällystyksen kustannuksia ja ympäristölle aiheutuvaa kuormitusta.

Kirjallisessa osassa käytiin lävitse partikkeleiden valmistusmenetelmiä, käyttökohteita sekä partikkeleista tapahtuvan liukenemisen mekanismeja. Hidastetun vapautumisen partikkeleiden valmistuksessa käytettiin liukenevana malliaineena kaliumkloridia. Päällystykseen käytettiin ligniiniä, natiivia peruna – ja CGKT-1008-tärkkelyksiä, karboksimetyyliselluloosaa ja gelatiiniä. Partikkelit valmistettiin useilla polymeerin massaosuuksilla käyttäen yhtä polymeeriä. Lisäksi valmistettiin kahdella polymeerillä päällystettyjä partikkeleita. Partikkelit valmistettiin märkäjauhamalla liuottimeen liuotettu polymeeriä KCl:n kanssa, kunnes liuotin oli haihtunut.

30 % ligniinipäällysteisillä partikkeleilla liukeneminen hidastui 2,3-kertaisesti jauhettuun KCl:ään verrattuna. Tärkkelyspäällysteisillä partikkeleilla ei havaittu liukenemisen hidastumista. Ligniinillä sekä tärkkelyksellä päällystettyjen partikkeleiden liukeneminen hidastui, mutta hidastuminen oli kuitenkin vähäisempää kuin pelkällä ligniinillä päällystetyillä partikkeleilla. Tulosten perusteella partikkeleiden jauhamismenetelmällä sekä liuottimen haihtumisnopeudella on vaikutusta muodostuviin partikkeleihin.

Abstract

Lappeenranta University of Technology
School of Engineering Science
Degree Program in Chemical and Process Engineering

Olli Kauppinen

Preparation of slow-release particles

Bachelor's Thesis
2016

37 pages, 6 pictures, 9 tables

Examiner and instructor: Prof. Tuomas Koiranen

Keywords: Starch, Lignin, wet-milling, dissolution model

The purpose of this work was preparation of slow-release particles using a novel method and biodegradable polymers. The preparation method and use of biodegradable polymers can make more economical and less environment.

Different preparation methods, applications and models of diffusion were discussed in the theoretical part of the thesis. Slow-release particles were prepared using potassium chloride as a model dissolving agent. Lignin, two different starches, native potato starch and CGKT-1008 starch, gelatin and carboxymethyl cellulose were used to prepare dissolution barrier. Different coating thicknesses were used for coatings with one polymer. Particles coated with two different polymers were prepared as well. Coating was applied by dissolving the polymer in solution, followed by wet milling with KCl and subsequent drying.

30 % lignin coating slowed the dissolution time 2.3 times when compared with grinded KCl. No slowing of dissolution was observed with starch coated particles. Particles coated with both lignin and starch were observed to slow the dissolution although the dissolution times were shorter than those of lignin coated particles. In the light of these results, the method of milling and the time it takes the solvent to evaporate have effect on the particles formed.

Sisällys

1 Johdanto 6
2 Hidastetun vapautumisen partikkelit 7
3 Diffuusion teoria partikkeleista 8
3.1 Reaktiokinetiikka malli 9
3.2 Aktiivinen pinta malli 9
3.3 Geelikerrosmalli 11
4 Valmistustekniikoita 12
4.1 Spray-kuivaus 12
4.2 Sulapuristus 13
4.3 Päällystys 13
4.4 Polymeerisaostus 13
5 Sovelluksia 14
5.1 Lannoitteet 14
5.2 Lääkkeet 14
5.3 Kosmetiikka 15
5.4 Elintarvikkeet ja luontaistuotteet 15
5.5 Biologinen likaantuminen 15
6 Materiaalit ja menetelmät 16
6.1 Käytettävät materiaalit 16
6.2 Partikkelien valmistus 18
6.3 Liukenemisnopeuden analysointi 19
6.4 Mallien sovittaminen 20
6.5 Kustannusarvio 21
7 Tulokset ja niiden tarkastelu 23
7.1 Johtokykymittaukset 23
7.2 Mallien sovittaminen 30
8 Johtopäätökset 32
Lähdeluettelo 33

Symboliluettelo

a	pinnan aktiivisuus kerroin, [0,1]
A	partikkelin pinta-ala, m^2
c	KCl:n konsentraatio, mol/L
c_i	Mitattu datapiste
$c_{i,est}$	Mallista estimoitu datapiste
c_o	KCl:n alkukonsentraatio, mol/L
c_f	KCl:n loppukonsentraatio, mol/L
c_p	KCl partikkeleiden konsentraatio, mol/L
c_s	KCl liukoisuus veteen, kg/m^3
D_{eff}	efektiivinen diffusiviteetti geelikerroksessa, m^2/s
D_{ab}	KCl:n diffusiviteetti vedessä, m^2/s
D_0	muuttumaton geelikerroksen paksuus geelikerrosmallissa
e	diffusiviteetin efektiivisyyskerroin, [0,1]
h	diffuusiokerroksen paksuus, m
k_c	aineensiirtokerroin, m/s
k_r	kertalukumallin näennäinen liukenemisnopeusvakio, 1/s
n	datapisteiden lukumäärä
r	partikkeleiden säde, m
r_0	partikkeleiden säde alussa, m
R_0	geelikerroksen säde geelikerrosmallissa, m
t	aika
V	nesteen tilavuus, L
z	diffuusiokerroksen ja partikkelien alkuperäisen säteen suhde
Z	KCl partikkeleiden lukumäärä
ρ_p	KCl partikkeleiden tiheys

Lyhenneluettelo

CMC	Karboksimetyyliselluloosa
G	Gelatiini
GRAS	Generally Recogniced as Safe
KCl	Kaliumkloridi
L	Ligniini
NP	Natiivi peruna tärkkelys
T	Tärkkelys

1 Johdanto

Maailmanlaajuisesti on valloillaan trendi, joka pyrkii parantamaan tehokkuutta ja vähentämään ympäristön kuormitusta. Kemianteollisuudessa tähän voidaan vastata muun muassa optimoimalla prosesseja, pienentämällä laitteistoja ja vähentämällä syntyviä jätteitä. Prosessilaitteistojen tapauksessa optimoiminen voi tarkoittaa prosessin vaiheiden vähentämistä sekä viipymäaikojen lyhentämistä.

Prosessien optimoiminen tarkoittaa kemiallisten reaktioiden nopeuttamista tai aineensiirron tehostamista. Prosessien ja tuotteiden tehokkuutta voidaan parantaa myös hidastamalla esimerkiksi komponenttien liukenemisnopeutta. Hidastetun vapautumisen partikkeleilla on mahdollista tehostaa kemikaalien kulutusta, valmistaa halvempia tuotteita ja vähentää ympäristölle aiheutuvaa kuormitusta. Lääkkeiden annosmääriä voidaan vähentää, kun vaikuttavan komponentin liukenemista hidastetaan (Kolakovic et al. 2012). Pelloille levitettävien lannoitteiden käytön hyötysuhde paranee, kun lannoitteet eivät liukene esimerkiksi sateen mukana (Azeem et al., 2014).

Hidastetun vapautumisen partikkeleita valmistetaan pääsääntöisesti spray-kuivaamalla, sulapuristuksella tai polymeerisaostuksella. Kyseiset menetelmät sisältävät erillisiä liuotus-, lämmitys- ja dispergointivaiheita (Azeem et al., 2014). Päällystysprosessien tehokkuutta voidaan parantaa vähentämällä päällystyksen vaiheita. Prosessin kustannuksia ja ympäristölle aiheutuvaa kuormitusta voidaan pienentää myös käyttämällä päällystekomponenttina biohajoavia luonnonpolymeerejä. Biohajoavilla polymeereillä päällystettyjä hidastetun ja kontrolloidun vapautumisen partikkeleita on tutkittu paljon (Ammala 2013; He et al. 1999; Lahdenperä & Koiranen 2015; Martins et al. 2014; Sinha & Trehan 2003; Wu et al. 2008).

Tehostetuilla ja kustannustehokkailla päällystysprosesseilla voidaan valmistaa hinnaltaan kilpailukykyisiä lannoitteita laajemman käyttäjäkunnan saataville. Nykyisellään päällystettyjen lannoitteiden hinnat ovat moninkertaisia perinteisten lannoitteiden hintoihin nähden (IHS Inc., 2015). Tästä johtuen ne on otettu käyttöön lähinna marginaalisissa käyttökohteissa, kuten golfkentillä, kasvihuoneissa ja maisemoinnissa. Maatalous ei ole ottanut hidastettuja lannoitteita käyttöön suurissa määrin lähinnä niiden korkean hinnan takia. Hidastetun vapautumisen lannoitteiden osuuden lannoitteiden kokonaismyynnistä uskotaan kuitenkin kasvavan merkittävästi tulevaisuudessa. (Trenkel, 2010; IHS Inc., 2015)

Tämän kandidaatintyön tavoitteena on selvittää Lahdenperän ja Koirasen (2015) esittämällä menetelmällä valmistettujen partikkeleiden liukenemisnopeudet. Partikkeleiden päällystykseen käytettiin biohajoavia ja Yhdysvaltain elintarvike ja lääkeviraston ylläpitämälle yleisesti elintarvikekäyttöön hyväksyttyjen lisäaineiden GRAS (Generally Recogniced As Safe)-listalle (U.S. FDA 2015) kuuluvia polymeerejä. Työssä päällysteellä hidastettiin kaliumkloridin KCl liukenemista. Partikkelit valmistettiin märkäjauhamalla liuottimeen liuotettua polymeeriä kaliumkloridin kanssa, kunnes liuotin on haihtunut. Partikkeleiden liukenemisnopeutta mitattiin johtokykymittarilla ja liukenemisnopeuksia verrattiin jauhetun KCl:n liukenemisnopeuteen. Valmistettujen partikkelien liukenemista mallinnettiin numeerisesti liukenemisen mekanismin tutkimiseksi. Päällystyksen kustannuksista tehtiin alustava kustannusarvio kaikille valmistetuille partikkeleille.

2 Hidastetun vapautumisen partikkelit

Hidastetulla vapautumisella tarkoitetaan komponentin diffuusion hidastamista tai estämistä. Aktiivisen komponentin liukenemisnopeutta voidaan hidastaa päällystämällä partikkelit polymeerillä, joka muodostaa fyysisen esteen liukenemiselle.

Päällystetyistä partikkeleista tapahtuvan aktiivisen komponentin liukenemisen hidastuminen voi olla diffuusion, eroosion tai olosuhteiden hallitsemaa (Pal et al., 2013). Diffuusion hallitsema hidastuminen perustuu aktiivisen komponentin diffuusion hidastamiseen liukenemisnopeutta hidastavalla päällysteellä. Eroosion hallitsema diffuusion hidastuminen perustuu päällysteen kemialliseen tai fyysiseen hajoamiseen. Esimerkiksi päällystettyjen partikkeleiden sisälle voi syntyä osmoottinen paine veden diffuusiosta partikkeleihin, joka ylitettyään tietyn rajan puhkaisee päällysteen vapauttaen aktiivisen komponentin (Azeem et al., 2014). Partikkelit voidaan myös suunnitella vapauttamaan aktiivista komponenttia ympäristön olosuhteiden mukaan. Ympäristön parametreina voi olla esimerkiksi lämpötila, kosteus tai happamuus.

Pitkitetyn vapautumisen partikkelit voidaan jakaa hidastetun ja kontrolloidun liukenemisen partikkeleihin. Kontrolloidun liukenemisen partikkeleista tapahtuva diffuusio pystytään ennustamaan tarkkaan. Tällaisilla partikkeleilla pystytään valmistamaan esimerkiksi lannoit-

teita, jotka pystyvät vastaamaan pellon vuosikiertoon. Hidastetun vapautumisen partikkeleiden liukeneminen ei ole ennustettavissa ja liukenemisnopeus riippuu paljon ympäristön ominaisuuksista. (Azeem et al., 2014)

Partikkeleiden päällystäminen edullisilla ja laajasti saatavilla biohajoavilla polymeereillä vähentää niiden aiheuttamaa kuormitusta ympäristölle. Ne ovat myös turvallisempia kuin hajoamattomat polymeerit ihmisen käytössä reagoimattomuuden ja hajoamisen takia (Ammala, 2013). Taulukkoon I on koottu hidastetun vapautumisen partikkelien valmistukseen käytettyjä biohajoavia polymeerejä ja niiden käyttökohteita.

Taulukko I Hidastetun vapautumisen partikkelien valmistukseen käytettyjä biohajoavia polymeerejä

Polymeeri	Käyttökohteet	Lähteet
Ligniini	Lannoitteet	Azeem et al., 2014
Tärkkelys	Elintarvikkeet, lannoitteet, torjuntaaineet, lääkkeet	Madene et al., 2006; Lu et al., 209; Kumbar et al., 2001; Sinha & Trehan, 2003
gelatiini	Lääkkeet	Pal et al., 2013
Selluloosa ja sen johdannaiset	Lääkkeet	Sinha & Trehan, 2003
CMC	Lannoitteet	Azeem et al., 2014
Kitosaani	Lannoitteet, lääkkeet	Wu et al., 2008; He et al., 1999
Polylaktidi	Lääkkeet	Huang et al., 1997

3 Diffuusion teoria partikkeleista

Diffuusio on molekyylien liikettä puoliläpäisevän kalvon lävitse korkeamman konsentraation alueelta alemman konsentraation alueelle. Alueiden välinen konsentraatiogradientti toimii diffuusion ajavana voimana.

Diffuusio koostuu kahdesta vaiheesta. Ensimmäisessä vaiheessa partikkelin pinnalle muodostuu välittömästi pintafilmi, jossa vallitsee kyllästyskonsentraatio. Pintafilmi muodostuu kiintoaineen pinnasta irtoavista liuenneista molekyyleistä. Toisessa vaiheessa partikkelista liuenneet molekyylit diffundoituvat filmin lävitse liuottimeen. Molekyylien diffuusion filmin lävitse on liukenemisen nopeutta rajoittava tekijä. (Costa & Lobo, 2001)

Päällystykseen käytettävät polymeerit vaikuttavat partikkeleista tapahtuvan liukenemisen mekanismiin. Lahdenperä ja Koiranen (2015) havaitsivat suolan diffuusion tärkkelyksellä

päällystetyistä partikkeleista noudattavan geelikerrosmallia ja ligniinillä päällystettyjen partikkeleiden noudattavan aktiivisen pinnan mallia. Tärkkelyksen tapauksessa pinta oli kokonaan peittynyt ja ligniinillä vain osittain.

3.1 Reaktiokinetiikka malli

Reaktiokineettisessä mallissa KCl:n liukenemisen oletetaan olevan yhtenevä ensimmäisen kertaluvun reaktion kanssa

$$dc_p/\,dt = -k_R c_p \tag{1}$$

jossa c_p partikkelien konsentraatio liuoksessa

k_R näennäinen liukenemisnopeusvakio.

Yhtälöstä (1) saadaan yhtälö (2) kun partikkelit ovat liuenneet ja partikkeleiden konsentraatio c_p muutetaan liuoksen konsentraatioksi

$$(c_f - c)/(c_f - c_0) = \exp(-k_R t) \tag{2}$$

jossa c liuoksen konsentraatio

c_f lopullinen konsentraatio

c_0 alkukonsentraatio.

Lähteenperä ja Koiranen (2015) havaitsivat mallin olevan sopiva liukenemisnopeuden approksimointiin. Mallista saatavaa näennäistä liukenemisnopeusvakiota k_r voidaan käyttää erilaisten partikkelien liukenemisenvertailuun.

3.2 Aktiivinen pinta malli

Partikkelien diffuusiota voidaan mallintaa myös aktiivisen pinnan mallilla. Malli perustuu siihen, että koko partikkeli tai osia partikkelin pinnasta on diffuusiota hidastavan komponentin peitossa. Tällöin aineensiirtoa tapahtuu vain murto-osalta partikkelien pintaa. Muutoin malli noudattaa Wangin ja Flanaganin (1999) esittämää yleisen diffuusion mallia.

Nestefaasin konsentraation muutos h paksuisen kerroksen läpi aiheutuvan diffuusion vaikutuksesta noudattaa yhtälöä

$$dc/dt = (Z/V)Ak_c\Delta c \quad (3)$$

jossa Z KCl partikkeleiden lukumäärä

V Liuoksen tilavuus

A partikkelin pinta-ala

k_c aineensiirtokerroin

Δc konsentraatioero kerroksen lävitse.

Konsentraatio pintafilmissä partikkelin pinnalla on kyllästyskonsentraatio c_s, jolle on oletus $c_s >> c$, jolloin $\Delta c \approx c_s$. Nestefaasin konsentraation yhtälö saadaan selville myös integroimalla konsentraatiogradientti pinnan yli (Wang & Flanagan, 1999) jolloin saadaan yhtälö

$$dc/dt = A(Z/V)D_{ab}c_S(1/r + 1/h) \quad (3)$$

jossa D_{ab} KCl:n diffusiviteetti vedessä

r partikkelin halkaisija.

Merkitsemällä yhtälöt (3) ja (4) yhtä suuriksi, saadaan aineensiirtokertoimelle k_c yhtälöksi

$$k_c = D_{ab}(1/r + 1/h) \quad (5)$$

Liuoksen konsentraation muutos saadaan yhtälöllä

$$dc/dt = -dc_p/dt = -(Z/V)\rho_p Adr/dt \quad (6)$$

jossa ρ_p partikkeleiden tiheys.

Partikkeleiden määrän oletetaan pysyvän vakiona liukenemisen aikana, jolloin

$$Z/V = c_{p,0}/(\rho_p 4/3\pi r_0^3) \quad (7)$$

jossa $c_{p,0}$ partikkeleiden konsentraatio alussa

r_0 partikkeleiden halkaisija alussa.

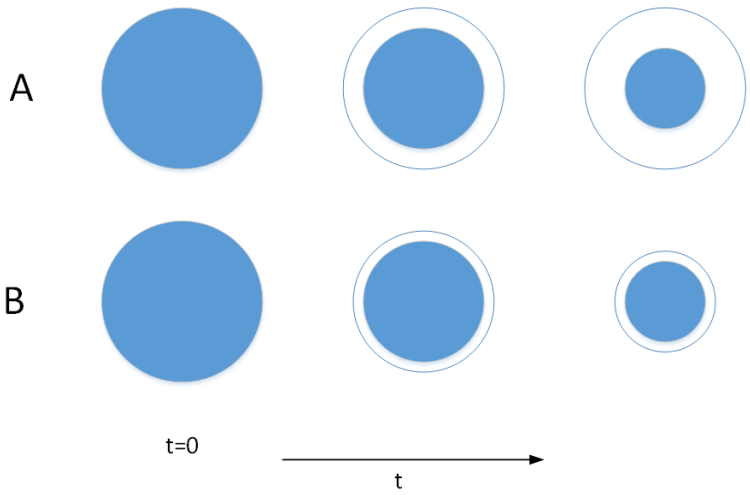
Koska aineensiirtoa tapahtuu vain murto-osalta partikkelien pintaa, liuoksen konsentraation muutos saadaan yhtälöstä

$$dc/dt = a(Z/V)Ak_c c_s \quad (8)$$

jossa a aktiivisen pinnan kerroin, saa arvoja väliltä [0,1].

3.3 Geelikerrosmalli

Mallissa oletetaan, että partikkelin pinnalle kehittyy tasainen diffuusiota hidastava geelikerros. Geelikerrosmallin mukaisesti tapahtuvan diffuusion on esitetty tapahtuvan joko kutistuva ydin – kutistuva partikkeli tai kutistuva ydin – vakio partikkelikokomallien mukaisesti (Safari et al., 2009; Cussler, 2009). Kuvassa X on esitetty näiden mallien diffuusiokerroksen käyttäytyminen liukenemisen aikana.



Kuva 1 Partikkeleiden pintakerroksen käyttäytyminen liukenemisen aikana. Kuvasarja A kuvaa kutistuva ydin – vakio partikkelikoko mallia ja B kutistuva ydin – kutistuva partikkeli mallia.

Safari et. al. (2009) on todennut kutistuvan partikkeli mallin olevan paikkansapitävä sinkkimalmin uuttamisprosessissa. Geelikerroksen kutistuminen johtuu sen fyysisestä pehmeydestä, jolloin se kuluu partikkelien keskinäisissä törmäyksissä. Partikkeleiden ympärillä kuitenkin pysyy vakiopaksuinen geelikerros. (Safari et al., 2009) Geelikerroksen viskositeetin on havaittu hidastavan diffuusiota sen läpi, mutta vaikutuksen mainitaan olevan marginaalinen (Ishikawa et al., 2000).

Mallissa on lisäksi oletuksena pyöreät partikkelit ja tasainen diffuusio partikkelien pinnalta.

Aineensiirtokerrointa voidaan mallintaa yhtälöllä

$$k_c = D_{eff}/(R_0 - r) = eD_{ab}/(R_0 - r) \tag{9}$$

Jossa D_{eff} efektiivinen diffuusiokerroin

e	diffusiviteetin efektiivisyyskerroin, saa arvoja väliltä [0,1]
R_0	geelikerroksen paksuus

Muutoin mallinnukseen käytetään kaavoja (4) ja (6).

4 Valmistustekniikoita

Hitaan vapautumisen partikkeleita voidaan valmistaa usealla eri tavalla. Menetelmistä spray-kuivaus, sulapuristus ja päällystys ovat fysikaalisia menetelmiä, joiden etuna on yksinkertaisuus. Ongelmina näissä menetelmissä on niistä saatava suhteellisen suuri partikkelikoko, jos partikkeleiden päällystekerros on homogeeninen. Tämä rajoittaa näiden menetelmien sovelluskohteita. Pienempi partikkelikoko on mahdollista saavuttaa, mutta tarvittavat mekaaniset voimat ovat niin suuria, että homogeeninen pinnoite hajoaa. (Kondo et al., 2013)

Jo olemassa olevat valmistusmenetelmät ovat monivaiheisia ja sisältävät kuivauksen ja dispergoinnin. Työssä käytetty Lahdenperän ja Koirasen (2015) esittämä metodi partikkeleiden valmistamiseen yhdistää useita valmistusvaiheita ja on yksinkertainen sekä helposti ylöspäin skaalattavissa.

4.1 Spray-kuivaus

Menetelmä perustuu kuivattavan materiaalin dispergointiin kuumaan kuivauskaasuun, jossa partikkelit kuivuvat nopeasti. Liuottimen haihtuminen tapahtuu nopeasti, jolloin muodostuu kiintoainepartikkeleita, jotka voidaan erottaa kuivauskaasusta.

Valmistettaessa hidastetun vapautumisen partikkeleita päällystykseen käytettävä polymeeri on liuotettu sopivaan liuottimeen. Päällystettävät partikkelit dispergoidaan joko kiintoaineena tai liuotetaan tähän liuokseen. Päällystyksessä liuotin haihtuu kaasuvirrassa, jolloin polymeeri saostuu kiintoainepartikkelien pinnalle tasaiseksi kalvoksi. (Sosnik & Seremata, 2015).

Menetelmän hyötyjä on sen sopivuus useanlaisille komponenteille sekä komponenttien seoksille. Kuivaimen syöttö voikin prosessissa olla nestemäistä, suspensiota, lietettä tai pastaa. Hyötynä on myös prosessin soveltuminen lämpöherkille komponenteille johtuen komponenttien lyhyistä viipymäajoista kuivauskaasussa.

Prosessin saanto riippuu suuresti laitteiden kokoluokasta; laboratoriomittakaavan laitteistoilla ongelmana on suuri häviö materiaalin tarttuessa kuivauskolonnin seinämille. Kasvatettaessa laitteiston kokoa tarttumisesta aiheutuva häviö kuitenkin vähenee kokonaistuotantomäärän kasvaessa. (Sosnik & Seremata, 2015)

4.2 Sulapuristus

Menetelmässä käytetään polymeerejä, joilla on termoplastisia ominaisuuksia. Prosessissa polymeerit lämmitetään suurimmaksi osin sekoituksesta aiheutuvan kitkan vaikutuksesta lämpötilaan, jossa ne sulavat tai notkistuvat ja muodostavat homogeenisen kiinteän dispersion hidastettavan komponentin kanssa (Breitenbach, 2002). Tämän jälkeen sekoituksella saatu dispersio puristetaan suulakkeen läpi haluttuun kokoon ja muotoon.

Menetelmässä ei käytetä erillisiä liuottimia polymeerien liuottamiseen, joka onkin sen suurin etu muihin menetelmiin nähden. Lisäksi menetelmä on jatkuvatoiminen ja helposti säädettävissä. Menetelmän heikkouksia on käytettävien komponenttien lämmönsieto sekä leikkausvoimienkestävyys. sekä prosessin skaalaaminen ylöspäin. (Breitenbach, 2002)

4.3 Päällystys

Menetelmässä päällystettävien partikkeleiden joukkoon sekoitetaan päällystykseen käytettävää polymeeriä esimerkiksi leijupedissä tai pyörivässä rummussa (Kondo et al., 2013). Polymeeri on näissä menetelmissä liuotettu liuottimeen, joka haihtuu prosessin aikana pois.

Leijupetipäällystyksessä partikkelit päällystetään niiden läpi puhallettavassa fluidivirrassa, johon on dispergoitu päällystykseen käytetty polymeeri. Polymeeri voidaan liuottaa joko liuottimeen tai sulattaa. Päällystäminen perustuu liuottimen haihtumiseen tai polymeerin jäähtymiseen partikkelien pinnalle (Pauli-Bruns et al., 2009). Leijupetisysteemissä on sisäinen luokitus ja partikkelit pysyvät reaktorissa, kunnes niiden massa kasvaa tietyn pisteen ylitse ja fluidivirta ei enää kannattele niitä. Syntyvien partikkelien ominaisuuksia voidaan säätää tarkasti halutuiksi säätämällä prosessin parametreja (Hemati et al., 2003).

4.4 Polymeerisaostus

Menetelmä perustuu polymeerin liukoisuuden muutoksiin eri liuoksissa. Saostuminen päällystettävän partikkelin pinnalle voidaan saada aikaan muun muassa pH:n muutoksella, kemiallisella reaktiolla tai lämpötilan muutoksella. Menetelmällä saadaan tasaisenkokoisia partikkeleita, joiden koko voi olla muutamasta mikrometristä muutamaan milliin. (Chan, et

al., 2011) Menetelmällä saadaan tasalaatuisia partikkeleita. Saostusmenetelmät ovat kuitenkin pääsääntöisesti panostoimisia, jolloin niiden kapasiteetti jää alhaiseksi ja skaalaaminen ylöspäin aiheuttaa ongelmia.

5 Sovelluksia

Hidastetun vapautumisen partikkeleilla on useita jo olemassa olevia ja mahdollisia käyttökohteita. Perinteisiä käyttökohteita ovat lannoitteet ja lääkkeet. Uusia sovelluksia hidastetun vapautumisen partikkeleille voi löytyä muun muassa rakennusteollisuudesta.

5.1 Lannoitteet

Hidastetun vapautumisen lannoitteilla saadaan seuraavia etuja verrattuna perinteisiin lannoitteisiin: pienemmät lannoitemäärät sekä harvempi levitysväli (Zhan et al., 2004). Tehokkaammilla lannoitteilla voidaan tuottaa enemmän maataloustuotteita ja näin vastata kasvavan ihmiskunnan tarpeisiin (Azeem et al., 2014). Päällystyksen kustannukset ovat kuitenkin korkeat ja nostavat hidastetun vapautumisen tuotteiden hinnat moninkertaisiksi perinteisiin lannoitteisiin verrattuna (Shaviv, 2000).

Päällysteellä voidaan myös parantaa lannoitteiden vedensitomiskykyä. Ominaisuus on hyödyllinen alueilla, joilla on vähäiset sademäärät ja veden saaminen ei ole turvattua. Polymeerisillä päällysteillä pystytäänkin sitomaan moninkertaisia määriä vettä partikkelien massaan nähden. (Wu et al., 2008)

5.2 Lääkkeet

Hidastetun vapautumisen partikkeleita käytetään lääkkeissä muun muassa hidastamaan vaikuttavan komponentin liukenemista elimistössä ja täten parantamaan lääkkeen käytön hyötysuhdetta (Tanaka et al., 2005). Lääkkeiden ja lisäaineiden, esimerkiksi vitamiinien, aktiivisia komponentteja voidaan päällystää myös ennenaikaisen hajoamisen ja liukoisuuden parantamiseksi (Sinha & Trehan, 2003; Tanaka et al., 2005). Tällöin ei kuitenkaan puhuta hidastetun vapautumisen partikkeleista, vaan heikosti liukenevan komponentin liukoisuuden parantamisesta.

Partikkeleiden valmistaminen mekaanisesti jauhamalla on kuitenkin ongelmallista kontaminaation, esimerkiksi jauhinkappaleista, ollessa ongelma (Shegokar & Müller, 2010). Päällystetyt lääkkeet valmistetaankin suurimmaksi osin polymeerisaostuksella (Sriamornsak &

Kennedy, 2008; Li et al., 2008) tai mekaanisen päällystyksen ja tabletoinnin yhdistelmällä (Tanaka et al., 2005).

5.3 Kosmetiikka

Kosmetiikassa hidastetun vapautumisen partikkeleita käytetään suojaamaan vaikuttavia komponentteja ennenaikaiselta hajoamiselta, vähentämään komponenteista aiheutuvia haitallisia vaikutuksia, esimerkiksi allergisointia, ja parantamaan komponenttien imeytymistä elimistöön (Martins et al., 2014; Ammala, 2013).

Biohajoavien polymeerien käyttämisen hyötynä kosmetiikan ja henkilökohtaisen hygienian tuotteissa on niiden reagoimattomuus ihmisruumiin kanssa ja niiden hajoaminen tai erittyminen ruuansulatuksessa. (Ammala, 2013)

5.4 Elintarvikkeet ja luontaistuotteet

Hidastetun vapautumisen partikkeleita voidaan käyttää elintarvikkeissa maskeeraamaan makua ja estämään pilaantumista (Madene et al., 2006). Makukomponentit ovat useimmiten pieniä yhdisteitä, joita suojataan hapettumiselta ja ennenaikaiselta haihtumiselta (Cussler, 2009). Elintarvikkeissa käytettävien päällysteiden tulisi ola halpoja ja turvallisia käyttää.

Polymeeripäällystystä voidaan käyttää myös nopeuttamaan komponenttien liukoisuutta, esimerkkinä hydrofobisten lääkeaineiden ja vitamiinien liukoisuuden parantaminen. Tällaiset partikkelit eivät sinällään ole hidastetun vapautumisen partikkeleita, vaan niissä huonosti veteen liukeneva komponentti on sidottu liukoisuutta parantavan polymeerin matriisiin.

Elintarvikkeissa hiukkaskoon tulee olla suhteellisen pieni riippuen hieman käyttötarkoituksesta. Esimerkiksi jäätelöissä ja jogurteissa käytettävien partikkeleiden tulisi olla partikkelikooltaan alle 30 µm. Tätä isompien partikkeleiden suutuntuma voi olla jauhemainen.

5.5 Biologinen likaantuminen

Biologinen likaantuminen (biofouling), esimerkiksi bakteerikasvustot, levät ja home, ovat ongelma julkiselle infrastruktuurille, teollisuudelle, laivaliikenteelle ja monelle muulle, jonka toimintaa pintojen ja rakenteiden likaantuminen rasittaa. Biologista likaantumista estetään yleisesti biosideilla. Näiden aiheuttama kuormitus on ympäristöongelma, komponenttien tarkan vapautumisen ja ennenaikaisen tuhoutumisen ollessa ongelma. Hidastetun vapautumisen partikkeleilla biosidien vapautumista voidaan hidastaa ja hallitta kapseloimalla komponentit polymeerisellä päällysteellä. (Trojer et al., 2015)

6 Materiaalit ja menetelmät

6.1 Käytettävät materiaalit

Partikkeleissa käytettiin malliaineena KCl:ää (Riedel-Häen, CAS 7447-40-7), joka on hyvin vesiliukoista. Sen liukenemista partikkeleista seurattiin johtokykymittarilla, jolla saadusta liuoksen johtokyvystä voitiin määrittää KCl: konsentraatio tiettynä ajanhetkenä (Atkins & de Paula, 2006).

Partikkelit päällystettiin biohajoavilla ja GRAS-listalle kuuluvilla polymeereillä. GRAS-lista on Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston ylläpitämä lista yhdisteistä, joiden turvallisuudesta on olemassa riittävä määrä näyttöä käytettäväksi ilman lisätutkimuksia. (U.S food and Drug Administration, 2015) Käytettyjä polymeerejä oli ligniini, karboksimetyylisellu-loosa, gelatiini ja Chemigate Oy:n natiivi peruna-, CGKT-1008- ja Raisamyl-80051 -tärkkelykset.

Polymeerien valinnassa tulee ottaa huomioon edellä mainittujen ominaisuuksien lisäksi polymeerien liukoisuus eri liuottimiin ja KCl:n liukenemisominaisuudet. Käytettävien polymeerien tulisi olla veteen liukenemattomia tai liukenemista ei saisi tapahtua huoneenlämpötilassa. Lisäksi käytettävän liuottimen määrän tulisi olla sellainen, ettei KCl:n liukenemista tapahdu.

Käytettävien liuottimien valinnassa huomioitiin niiden ympäristöystävällisyys, alhainen kiehumispiste sekä hinta. Ligniinille liuottimena käytettiin etanolia (puhtaus >99.5 p-%) ja muille polymeereille ionivaihdettua vettä.

6.1.1 Ligniini

Ligniini on selluloosan jälkeen maapallon toiseksi yleisin biopolymeeri. Sitä saadaan suuria määriä puunjalostusteollisuudesta sellunkeiton sivuvirtana. Nykyisellään suurin osa ligniinistä poltetaan energiaksi, mutta se voidaan erottaa myös omaksi sivuvirrakseen.

Partikkelien valmistuksessa ligniini (Aldrich Chemical company, CAS 8066-05-1) liuotettiin etanoliin. Ligniinin ja etanolin seos lämmitettiin 40 ^{o}C ligniinin osittaiseksi liuottamiseksi. Ligniinin ja etanolin massasuhde oli 1:1.

6.1.2 Tärkkelys

Tärkkelys on glukoosi molekyyleistä koostuva polysakkaridi, joka ei ole puhtaana liukoista kylmään veteen. Se on ihmisravinnon yleisin hiilihydraatti ja sitä onkin suuria määriä esimerkiksi perunassa ja viljoissa.

Työssä käytettiin Chemigate Oy:ltä hankittuja natiivi peruna – ja CGKT-1008 –tärkkelyksiä. Natiivi perunatärkkelys (NP) oli liuokoista veteen yli 60 ^{o}C lämpötilassa, jossa se muodosti geelin veden kanssa. Sen ja veden seosta lämmitettiin lämpökaapissa yli tämän lämpötilan geelin muodostamiseksi ennen partikkeleiden valmistamista. CGKT-1008 oli liukoista veteen jo huoneenlämmössä, eikä sitä lämmitetty ennen jauhamista KCl:n kanssa.

Molemmat tärkkelykset liuotettiin veteen massasuhteessa 1:1.

6.1.3 Gelatiini

Gelatiinia eli liivatetta käytetään hyytelöimiseen useissa käyttökohteissa. Sitä saadaan eläinten nahasta ja jänteistä liuottamalla niistä kollageeniä. Kokeissa käytettiin emäksisesti uutettua gelatiinia (Sigma-Aldrich, CAS 9000-70-8).

Gelatiinin liuottamiseen käytettiin vettä massasuhteessa 1:1.5. Se liukeni veteen jo huoneenlämpötilassa, eikä siten vaatinut muuta esikäsittelyä ennen jauhamista KCl:n kanssa.

6.1.4 Karboksimetyyliselluloosa

Karboksimetyyliselluloosa (CMC) on selluloosan kemiallisesti muokattu vesiliukoinen johdannainen. Karboksimetyyliselluloosalla on erinomainen kyky sitoa vettä ilman geeliytymistä.

Työssä käytettiin CP Kelcon Finnfix 50000 karboksimetyyliselluloosaa. Sen liuottamiseen käytettiin vettä massasuhteessa 1:1.

6.2 Partikkelien valmistus

Partikkelit valmistettiin märkäjauhamalla liuottimeen liuotettu polymeeri KCl:n kanssa. Jauhatukset suoritettiin laboratoriomittakaavassa huhmareella. Partikkelien jauhatusta jatkettiin, kunnes käytetty liuotin oli haihtunut kokonaan. Liuottimen haihtuminen varmistettiin punnitsemalla partikkelit ennen ja jälkeen jauhamisen.

Polymeerin ja liuottimen seos valmistettiin ennen jauhamista KCl:n kanssa. Valmistetuista seoksista punnittiin oikeat määrät polymeeriä jokaisten partikkelien valmistukseen.

Partikkelit jauhettiin huoneenlämpöisessä huhmareessa. Natiivin perunatärkkelyksen ja veden sekä ligniinin ja etanolin seokset jauhettiin KCl:n kanssa heti niiden lämmityksen jälkeen.

Tuplapäällysteiset partikkelit valmistettiin jauhamalla KCl ensin ligniinin kanssa. Tämän päällystyksen jälkeen partikkelit jauhettiin natiivi peruna – tai CGKT-1008 –tärkkelyksen kanssa. Partikkeleiden jauhaminen tehtiin samaan tapaan kuin yhdellä polymeerikerroksella päällystettyjen partikkeleiden.

Taulukossa II on esitetty valmistettujen yhdellä polymeerillä päällystettyjen partikkelien koostumukset.

Taulukko II Yhdellä polymeerillä päällystettyjen partikkeleiden koostumukset. Koe 1 oli jauhamaton KCl ja koe 2 jauhettu KCl. NP=natiivi perunatärkkelys, CMC=karboksimetyyliselluloosa.

Koe	Alku KCl konsentraa-tio	KCl massa, g	Polymeeri	Polymeerin massa, g	liuotin	Liuottimen massa, g
1	0,27	7.7	-	0	-	0
2	0,27	7.7	-	0	-	0
3	0.27	7.7	NP	0.77	vesi	0.77
4	0.27	7.7	NP	1.54	vesi	1.54
5	0.27	7.7	NP	2.31	vesi	2.31
6	0.27	7.7	CGKT 1008	0.77	vesi	0.77
7	0.27	7.7	CGKT 1008	1.54	vesi	1.54
8	0.27	7.7	Ligniini	0.77	Etanoli	0.77
9	0.27	7.7	Ligniini	1.54	Etanoli	1.54
10	0.27	7.7	Ligniini	2.31	Etanoli	2.31
11	0.27	7.7	CMC	0.77	vesi	0.77
12	0.27	7.7	CMC	1.54	vesi	1.54
13	0.27	7.7	Gelatiini	0.77	vesi	1.155
14	0.27	7.7	Gelatiini	1.54	vesi	2.31

Taulukossa III on esitetty kahdella polymeerillä päällystettyjen partikkeleiden koostumukset.

Taulukko III Kahdella polymeerillä päällystettyjen partikkelien koostumukset. Taulukossa ylempänä olevaa polymeeriä käytettiin ensimmäiseen päällystämiseen. NP=natiivi perunatärkkelys.

Koe	Alkukonsent-raatio KCl	m(KCl), g	Polymeerit	Polymee-rin määrä	liuotin	liuotti-men määrä, g
15	0.27	7.7	Ligniini NP	0.77 0.77	etanoli vesi	0.77 0.77
16	0.27	7.7	Ligniini CGKT	0.77 0.77	etanoli vesi	0.77 0.77

6.3 Liukenemisnopeuden analysointi

KCl:n liukenemista partikkeleista seurattiin johtokykymittarilla (Consort C3010). KCl:lle oli tehty kalibrointisuora ennen partikkelien johtokykymittauksia. Lisäksi jokaisen polymeerin johtokyky määritettiin pelkän KCl:n aiheuttaman johtokyvyn muutoksen selvittämiseksi. Mittaukset suoritettiin 250 ml dekantterilasissa, jossa oli magneettisekoittimella aikaansaatu

sekoitus. Sekoitusnopeus oli 700 rpm. Kokeet tehtiin 200 mL:aan 0,27 mol/L vahvuista standardiliuokseen

Liukenemisnopeuskokeisiin käytetyissä partikkeli massoissa oli 6 g KCl. 30 % ligniinipäällysteisille partikkeleilla kokeet tehtiin partikkelimäärällä, joissa oli 3 g KCl.

Ennen jokaista mittausta johtokykydetektori huuhdeltiin useasti ionivaihdetulla vedellä ja kokeissa käytetyllä 0.27 mol/L KCl -standardiliuoksella. Kokeet suoritettiin huoneenlämpötilassa 21.6–23.6 ^{o}C ja johtokykymittarin mittaama johtokyky korjattiin johtokykyyn 25 ^{o}C lämpötilassa.

6.4 Mallien sovittaminen

Partikkelien liukenemisnopeuskokeista saatuihin mittauspisteisiin sovitettiin numeerisesti geelikerros-, aktiivinen pinta – ja kertalukumallit MATLAB-ohjelmalla. Mallien sovittamiseen käytetyt KCl:n ominaisuudet on esitetty taulukossa IV.

Taulukko IV Mallinnuksessa käytetyt KCl:n fysikaaliset ominaisuudet.

Ominaisuus	Arvo	lähde
tiheys ρ	1998 kg/m^3	CRC, 2015
liukoisuus c_s	355 kg/m^3	CRC, 2015
Diffusiviteetti D_{ab}	$1.99 \cdot 10^{-9}$ m^2/s	Reid, et al., 1987

Sovitettujen mallien sopivuutta vertailtiin korrelaatiokertoimen R^2 arvoilla. Kerroin saa arvoja väliltä [0,1]. Arvon ollessa 1 sovitettu malli osuu täydellisesti dataan ja arvon ollessa 0 malli ei sovi dataan. Kerroin saadaan yhtälöstä

$$R^2 = 1 - SSR/SST \tag{10}$$

jossa SSR, eli neliöllinen ero datapisteiden ja sovitetun mallin välillä, saadaan yhtälöstä

$$SSR = \sum\left(c_i - c_{i,est}\right)^2 \tag{11}$$

jossa c_i mitattu arvo

$c_{i,est}$ mallista estimoitu arvo

ja SST, eli neliöllinen ero datapisteiden ja keskiarvon välillä, yhtälöstä

$$SST = \sum(c_i - \bar{c})^2 \tag{12}$$

jossa $\bar{c} = \sum c_i/n$.

6.5 Kustannusarvio

Kustannusarvioon otettiin mukaan polymeerien ja liuottimien materiaalikustannukset sekä alustava arvio prosessin sähkönkulutukselle.

Taulukkoon V on koottu päällystykseen käytettävien polymeerien ja liuottimien hintoja

Taulukko V Hidastetun vapautumisen partikkeleiden valmistukseen käytettävien polymeerien, liuottimien ja hyödykkeiden hinnat. [x]=yleissähkö, perusvoima., 1 vuoden määräaikainen sopimus.

	Hinta	Lähde
Ligniini Peruna tärkkelys CMC Gelatiini	300 €/t 1000-3000 $/t 2000-3000 $/t ~3500 $/t	Nyberg, 2014 Alibaba.com, 2016a Alibaba.com, 2016b Alibaba.com, 2016c
Vesi Etanoli	2.01 €/m^3 600 €/t,	Lappeenrannan energiaverkot oy, 2015 Korpi, 2011
Sähkö	4.1 snt/kWh[x]	Lappeenrannan energia Oy, 2016

Ligniinin hinta riippuu paljolti vaaditusta puhtaudesta, puhtaan ligniinin hinnan noustessa useisiin tuhansiin euroihin tonnia kohden.

Taulukossa VI on esitetty arviot päällystyksen kustannuksista. Polymeereille on laskettu arviot yksikössä €/ t päällystettä sekä yksikössä €/ t tuote, josta saadaan päällysteen tuoma hinnannousu päällystekerroksen paksuuden mukaan.

Taulukko VI Arvio hidastetun vapautumisen partikkeleiden päällystyksen kustannuksista. Arvioon on sisällytetty materiaalikustannukset polymeerille sekä liuottimelle.

		Kustannukset
Ligniini		900 €/t päällyste
	10 %	90 €/ t tuote
	20 %	180 €/ t tuote
	30 %	270 €/ t tuote
Peruna tärkkelys		1000 €/t päällyste
	10 %	100 €/ t tuote
	20 %	200 €/ t tuote
	30 %	300 €/ t tuote
CMC		2000 €/t päällyste
	10 %	200 €/t tuote
	20 %	400 €/t tuote
L+Tärkkelys		1900 €/t päällyste
	10 %	190 €/t tuote
	20 %	380 €/t tuote
	30 %	540 €/t tuote
Gelatiini		3500 €/t päällyste
	10 %	350 €/t tuote
	20 %	700 €/t tuote
	30 %	1050 €/t tuote

Kuulamyllyllä ominaisenergiaa kuluu 100 mikrometrin tuotteen saamiseksi noin 20 kWh/t (Jankovic, 2003). Tämä määrä energiaa kuluu vain tuotteen jauhamiseen, eikä sisällä liuottimen haihduttamiseen kuluvaa energiaa. Suurin osa myllyn energiankulutuksesta kuitenkin kuluu muuhun kuin partikkelien jauhamiseen, suurimman osan absorboituessa myllyyn. Jauhatukseen vaadittavan sähkön hinta on kuitenkin alhainen materiaalikuluihin verrattuna, eikä sitä ole huomioitu.

Perinteiset peltolannoitteet maksavat noin 500 €/t (Raision agro, 2016), jolloin 30 % ligniinipäällyste nostaa lannoitteen hinnan noin 1,5-kertaiseksi. 30 % perunatärkkelyksen päällystekustannukset ovat noin 300 €/t lannoitetta, jolloin lannoitetonnin hinta nousee 1,6-kertaiseksi päällystämättömään lannoitteeseen nähden.

Kirjallisuudessa on esitetty hidastetun vapautumisen partikkeleiden kustannusten olevan 2,4-10 –kertaiset perinteisiin lannoitteisiin verrattuna (IHS Inc., 2015). Arvioista saadut hinnat ovat tätä alhaisempia kustannusten ollessa 1,2 - 2,1 – kertaisia lukuun ottamatta gelatiinia. Arvioissa on huomioitu kuitenkin lähinnä vain materiaalikustannukset, eikä esimerkiksi prosessin työkustannuksia tai tarkkaa sähkönkulutusta ole huomioitu taikka määritetty.

7 Tulokset ja niiden tarkastelu

7.1 Johtokykymittaukset

Taulukossa VII on esitetty johtokykymittauksista saadut KCl:n liukenemisnopeudet eri polymeereille ja päällystekerroksien paksuuksille.

Taulukko VII Liukenemiskokeista saadut liukenemisajat KCl:n 10 %, 50 % ja 90 % liukenemiselle. Kokeet tehtiin 200 mL 0.27 mol/L KCl liuokseen 250 mL dekanterilasissa jossa oli sekoitus. Sekoitusnopeus oli 700 rpm. Kokeet suoritettiin huoneenlämpötilassa 21.6-23.6 ^{o}C. -=Jauhamaton KCl, J=Jauhettu KCl, L=ligniini, NP=natiivi peruna, CMC=karboksimetyyliselluloosa, G=gelatiini.

VA	Liukenemisaika, s		
Liuennut, %	10%	50%	90%
J	2	11	35
-	2	16	44
L 10%	5	25	61
L 20%	8	35	80
L 30%	9	37	86
NP 10%	2	14	36
NP 20%	4	15	39
NP 30%	3	21	106
CGKT 10%	3	14	33
CGKT 20%	3	16	44
CMC 10%	4	16	53
CMC 20%	4	20	78
G 10%	3	5	37
L+NP 10%	4	21	47
L+CGKT 10%	11	23	48

Liukenemiseen kulunut aika hidastui eniten 30% natiivi peruna tärkkelyksellä päällystetyillä partikkeleilla, 90% liuenneeseen KCl osuuteen kuluneen ajan oltua 3-kertainen jauhettuun KCl:ään nähden.

10% ja 20% natiivi peruna sekä 10% CGKT tärkkelyksillä päällystettyjen partikkelien liukenemisnopeuksissa ei ollut havaittavissa juurikaan hidastumista jauhettuun suolaan nähden. Tämä voi johtua, siitä ettei tärkkelys tarttunut KCl partikkeleihin. Tällöin KCl partikkeleiden pinnalle ei muodostunut liukenemista hidastavaa geelikerrosta. 30% natiivi peruna tärkkelys kuitenkin osoittautui liukenemista hidastavaksi.

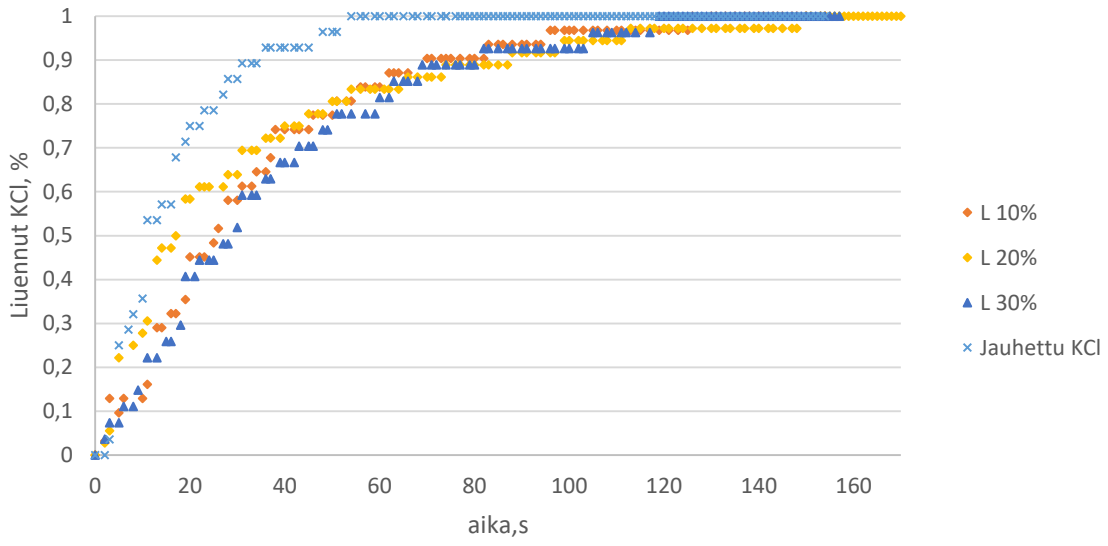
Ligniini päällysteisillä partikkeleilla liukeneminen hidastui jokaisella päällystekerroksen paksuudella. 90 % KCl:n liukenemiseen partikkeleista kului 10 % päällysteen paksuudella

1,7-kertainen aika, 20 % päällysteisillä 2,3-kertainen ja 30 % paksuisella päällysteellä 2,5-kertainen aika jauhettuun KCl:n verrattuna. Toisin kuin muilla partikkeleilla, ligniinipäällysteisillä partikkeleilla oli huomattavissa liukenemisen hidastumista heti kokeen alussa. KCl:n 10 % liukenemiseen partikkeleista kului 10 % päällysteelle 5 s, 20 % päällysteelle 8 s ja 30 % päällysteelle 9 s, liukenemisnopeuden ollessa tällöin jauhettuun suolaan verrattuna vastaavasti 2,5-, 4- ja 4,5- kertainen.

Mahdollisia virheitä ja syitä eroihin partikkeleiden valmistuksessa on partikkelien jauhamismenetelmä. Esimerkiksi huhmareen lämpötilalla voi olla merkitystä syntyvien partikkelien ominaisuuksiin. Liuottimen haihtumisnopeus voi olla olla vaikuttava tekijä polymeerin tarttumiseen KCl-partikkeleihin. Jos huhmare on esilämmitetty samaan lämpötilaan, esimerkiksi tärkkelyksen esikäsittelyn lämpötilaan 60 ^{o}C, käytetty liuotin haihtuu pois nopeammin. Tällöin partikkeleiden kokema mekaaninen rasitus jauhamisesta on vähäisempää ja Kondon (2013) esittämää mekaanisen rasituksen aiheuttamaa homogeenisen päällysteen hajoamista ei tapahdu. Liuottimen haihtumisnopeus ei ollut ongelma, kun liuottimena käytettiin etanolia. Etanoli haihtui jauhamisen aikana nopeasti jo huoneenlämpötilassa.

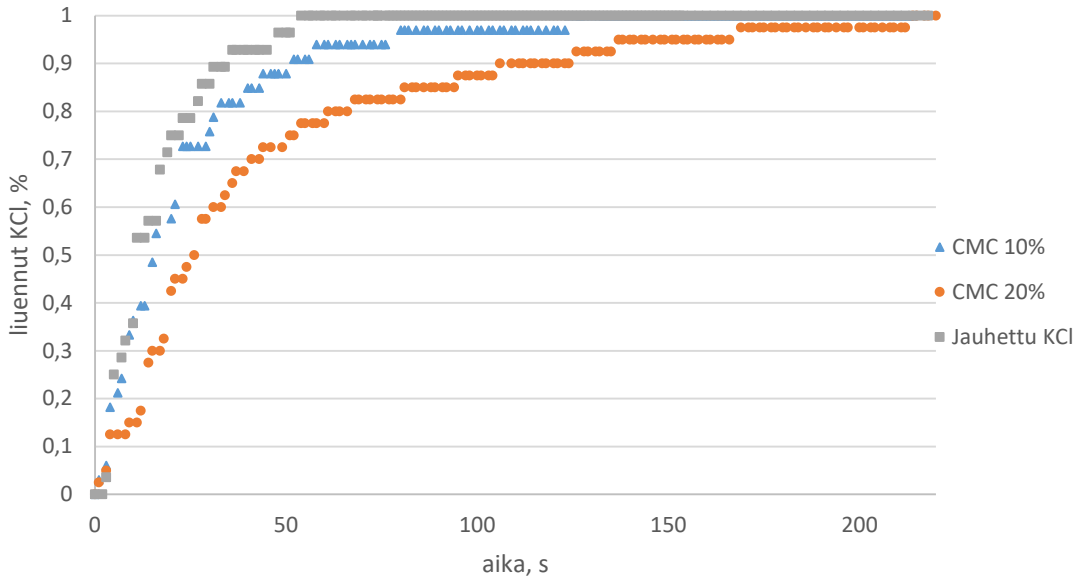
Johtokykymittauksissa virhelähteinä voi olla partikkelien lisäys mittauksen suoritusastiaan. Partikkelit yritettiin kaataa nopeasti sekoituksen synnyttämään pyörteeseen, jolloin ne olisivat olleet heti maksimaalisen sekoituksen alueella. Joissain kokeissa partikkelit jäivät kellumaan liuoksen päälle lisäyksen jälkeen, mikä vaikuttaa ainakin liukenemisen alkunopeuden mittaamiseen. Partikkeleiden dispergoiminen tasaisesti liuokseen oli myös ongelma. Jotkin partikkelit muodostivat agglomeraatteja, joista tapahtuva KCl:n liukeneminen oli marginaalista. Nämä ilmiöt voivat johtua kyseisten komponenttien ja partikkelien kastuvuusominaisuuksista.

Kuvissa 2-6 on esitetty johtokykymittauksista saadut mittaustulokset KCl:n liukenemiselle eri polymeerillä päällystetyistä partikkeleista.



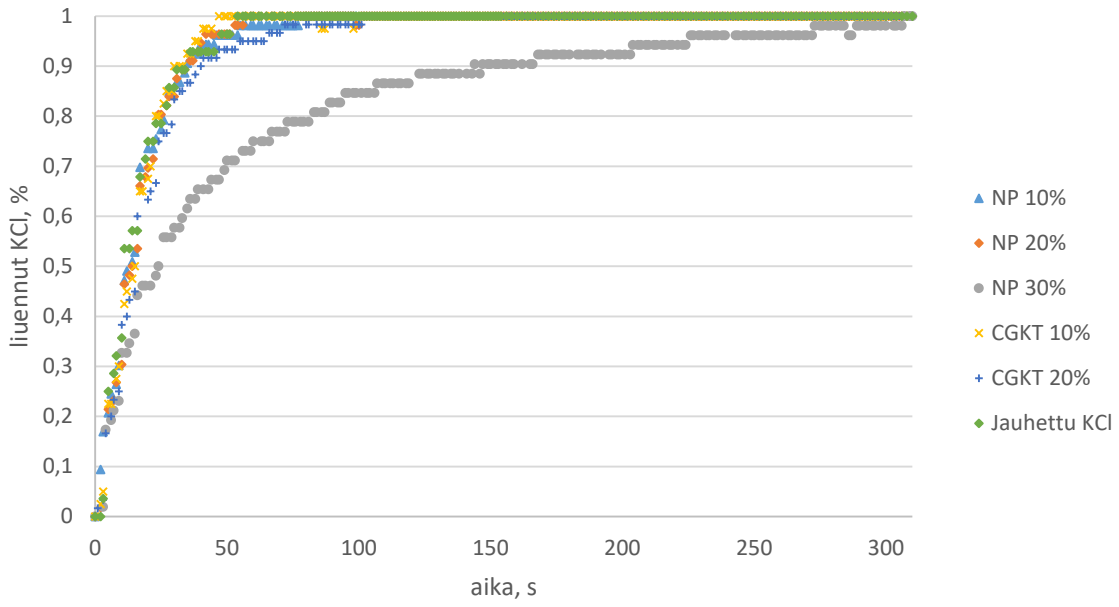
Kuva 2 Jauhetun KCl:n ja ligniinipäällysteisten partikkeleiden liukeneminen. Johtokyvynmittauskokeet tehtiin 200 mL:aan 0.27 mol/L KCl liuosta 250 mL dekanterilasissa, jossa oli sekoitus. Sekoitusnopeus oli 700 rpm ja kokeet suoritettiin huoneenlämpötilassa 21.6-23.6 ºC.

Johtokykydetektorin tukkeutuminen oli ongelma ligniinipäällysteisten partikkelien johtokykymittauksissa. Detektorin tukkeutuminen paheni ligniinipäällysteen suuruuden kasvaessa, ja 30% päällysteisillä partikkeleilla kokeita ei voinut enää suorittaa samalla partikkelimäärällä ilman tukkeutumista. 30% ligniini päällysteisten partikkelien liukenemisnopeuskokeet suoritettiin puolella siitä partikkelimäärästä, mitä muissa kokeissa, KCl:n määrän ollessa 3 g. Näiden partikkelien tulokset eivät siis ole täysin vertailukelpoisia muiden kokeiden kanssa.



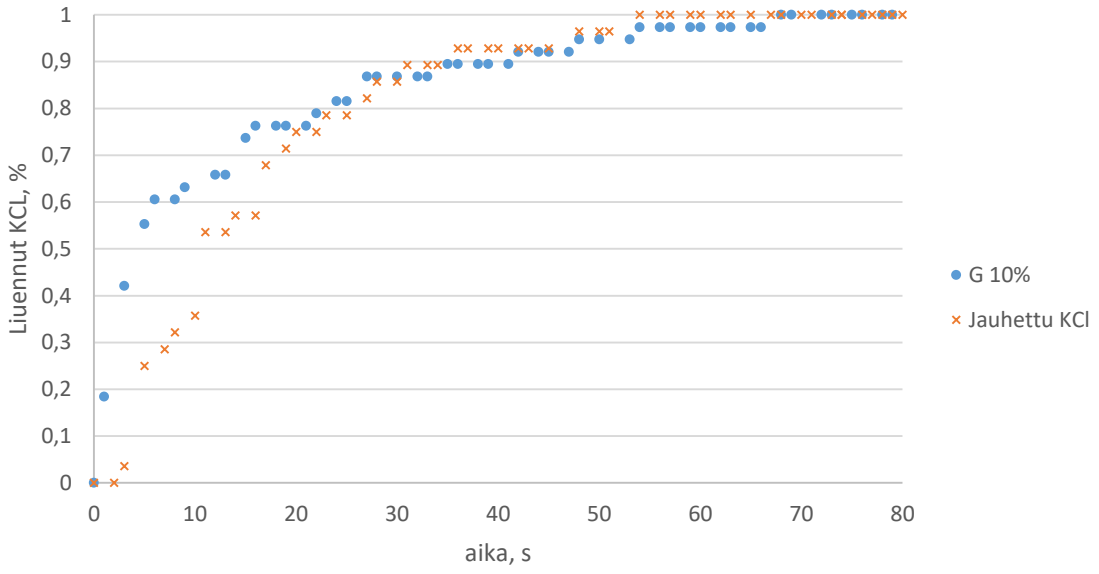
Kuva 3 Jauhetun KCl:n ja CMC päällysteisten partikkeleiden liukeneminen. Johtokyvynmittauskokeet tehtiin 200 mL:aan 0.27 mol/L KCl liuosta 250 mL dekanterilasissa, jossa oli sekoitus. Sekoitusnopeus oli 700 rpm ja kokeet suoritettiin huoneenlämpötilassa 21.6-23.6 ºC.

Karboksimetyylisellulooosalla päällystettyjen KCl partikkelien 90% liukenemiseen kulunut aika oli 1.5 kertainen 10% päällysteen paksuudella ja 2.2 kertainen 20% päällysteen paksuudella. Johtokykymittauksissa on kuitenkin suuri virheen mahdollisuus johtuen CMC:n vesiliuoksen viskositeetistä. 20% partikkeleilla tehdyssä liukenemisnopeuskokeessa liuoksen viskositeetti kasvoi niin suureksi, että sekoituksen aiheuttama pyörre katosi. Tämän johdosta sekoitusolosuhteet ovat olleet erilaiset muihin kokeisiin nähden ja saadut tulokset eivät ole täysin vertailukelpoisia. Sekoituksen heikkeneminen kuitenkin hidastaa KCl: liukenemista partikkeleista (Costa & Lobo, 2001).



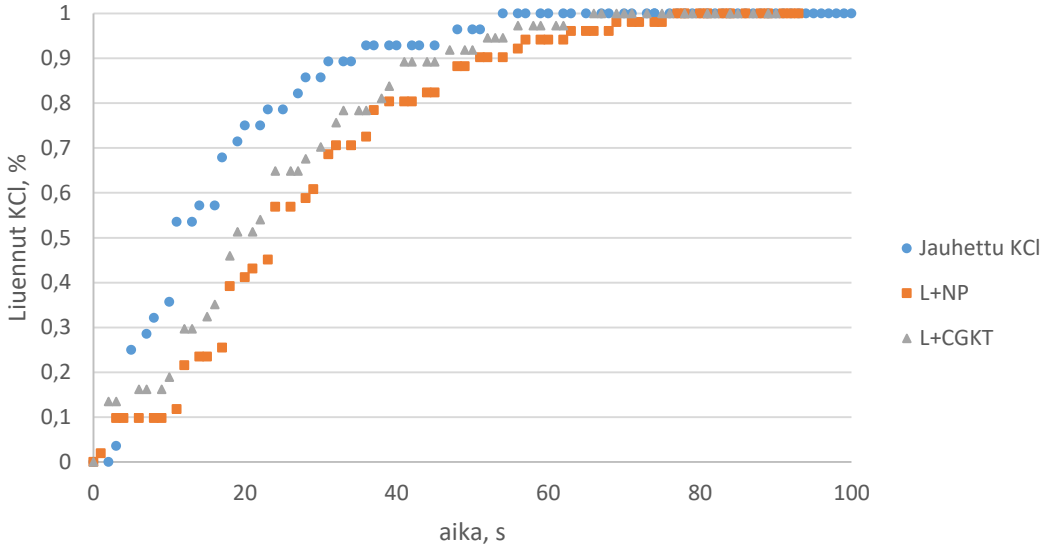
Kuva 4 Jauhetun KCl:n ja tärkkelyspäällysteisten partikkeleiden liukeneminen. Johtokyvynmittauskokeet tehtiin 200 mL:aan 0.27 mol/L KCl liuosta 250 mL dekantterilasissa, jossa oli sekoitus. Sekoitusnopeus oli 700 rpm ja kokeet suoritettiin huoneenlämpötilassa 21.6-23.6 ^{o}C.

Tärkkelyksillä päällystetyissä partikkeleissa ei ole tapahtunut liukenemisnopeuden hidastumista lukuun ottamatta 30 % natiivi perunatärkkelyksellä päällystettyjä partikkeleita. Hidastumisen puute johtunee siitä, ettei tärkkelys tarttunut valmistuksessa KCl-partikkeleihin. Tarttumattomuus voi johtua liuottimena käytetyn veden liian hitaasta haihtumisnopeudesta ja tästä seuranneesta pitkittyneestä jauhamisesta. Jauhatuksesta on voinut aiheutua liiallista mekaanista rasitusta, jolloin mahdollisesti jo osittain tarttunut tärkkelyskerros on hajonnut.



Kuva 5 Jauhetun KCl:n ja gelatiinipäällysteisten partikkeleiden liukeneminen. Johtokyvynmittauskokeet tehtiin 200 mL:aan 0.27 mol/L KCl liuosta 250 mL dekantterilasissa, jossa oli sekoitus. Sekoitusnopeus oli 700 rpm ja kokeet suoritettiin huoneenlämpötilassa 21.6-23.6 ^{o}C.

Gelatiini päällysteisillä partikkeleilla ei havaittu liukenemisnopeuden hidastumista. Kuvasta 5 nähdään, että liukoisuus oli jopa nopeampaa 80 % liuenneeseen KCl:ään asti. 50 % liukeneminen kesti gelatiini päällysteisillä partikkeleilla 5 s verrattuna jauhetun KCl:n 11 s:iin. Liukenemisnopeuden kasvaminen voi aiheutua gelatiini partikkeleiden valmistamiseen käytetyn veden määrästä. Suurempi määrä vettä polymeeri massaa kohden verrattuna muihin partikkeleihin on voinut aiheuttaa KCl:n osittaista liukenemista ja kiteytymistä jauhatuksen aikana.



Kuva 6 Jauhetun KCl:n ja ahdella polymeerillä päällystettyjen partikkelien liukeneminen. Johtokyvynmittauskokeet tehtiin 200 mL:aan 0.27 mol/L KCl liuosta 250 mL dekantterilasissa, jossa oli sekoitus. Sekoitusnopeus oli 700 rpm ja kokeet suoritettiin huoneenlämpötilassa 21.6-23.6 ºC.

Tuplapäällysteisten partikkelien liukenemisnopeudet olivat käytännössä samat, 90% KCl:n liukenemiseen kuluneen ajan oltua 47 s ligniinillä ja perunatärkkelyksellä päällystetyillä partikkeleilla ja 48 s ligniinillä ja CGKT-1008 päällystetyillä partikkeleilla. Molempien partikkelien liukenemisessa on havaittavissa nopea liukoisuus heti alussa ja sitä seuraava liukenemisen hetkellinen hidastuminen, jonka jälkeen liukenemisnopeus on tasaantunut. Liukenemisnopeuden hidastumiset voivat johtua johtokykymittauksen suorituksesta ja partikkelien kastumisominaisuuksista. Partikkelit lisättiin johtokykymittauksen suoritusastiaan nopeasti kerralla, jolloin osa partikkeleista on liuennut nopeasti ja muiden partikkeleiden keräännyttyä kasaan ennen kastumista ja sekoittumista.

7.2 Mallien sovittaminen

Taulukoissa IIX ja IX on esitetty mallinnuksesta saadut mallien tunnusluvut sekä korrelaatiokertoimen R^2 arvot.

Taulukko IIX Numeerisella mallinnuksella saadut mallien tunnusluvut. Mallinnus suoritettiin Matlab-ohjelmalla.

	Kertaluku	Aktiivinen pinta		Geelikerros	
koe	k_r, $10^{-3}s^{-1}$	a, %	$z=h/r_o$	e, %	D_0, µm
J	62	4.0	0.031	36.26	186
-	48	4.0	0.67	68.86	426
L 10%	31	4.0	0.54	38.26	276
L 20%	27	4.0	0.7	33.73	261
L 30%	27	4.0	4.3	23.91	186
NP 10%	59	4.0	0.73	35.49	186
NP 20%	41	53.1	1.1	100	619
NP 30%	22	-	-	8.57	94
CGKT 10%	62	7.5	4.3	36.52	186
CGKT 20%	52	52.4	0.66	100.0	555
CMC 10%	46	4.0	1.2	23.69	140
CMC 20%	31	4.0	4.3	16.82	124
G 10%	88	4.2	0.37	16.35	92
L+NP 10%	34	8.6	2.9	40.15	276
L+CGKT 10%	41	8.4	1.4	44.17	276

Taulukko IX Sovitettujen mallien korrelaatiokertoimen R^2 arvot. Mallien sovittaminen ja kertoimen määrittäminen tehtiin Matlab-ohjelmalla.

	Malli		
Koe	Kertaluku	Aktiivinen pinta	Geelikerros
J	0.9785	0.9762	0.9817
-	0.9761	0.9410	0.9880
L 10%	0.9787	0.9839	0.9827
L 20%	0.9698	0.9466	0.9668
L 30%	0.9879	0.9286	0.9907
NP 10%	0.9862	0.9865	0.9887
NP 20%	0.9590	0.9786	0.9577
NP 30%	0.9091	-	0.9897
CGKT 10%	0.9564	0.9901	0.9650
CGKT 20%	0.9797	0.9814	0.9747
CMC 10%	0.9916	0.9623	0.9879
CMC 20%	0.9857	0.9275	0.9838
G 10%	0.8865	0.7634	0.9884
L+NP 10%	0.9360	0.9762	0.9457
L+CGKT 10%	0.9598	0.9856	0.9687

Mallinnuksesta saatu kertalukumallin näennäisen liukenemisvakion k_r arvo ei käyttäytynyt täysin Lahdenperän ja Koirasen (2015) esittämällä tavalla. Kertaluvun arvo vastasi pääsääntöisesti aikaa joka partikkelien liukenemiseen meni, mutta vastaavuus ei kuitenkaan ollut täydellistä.

Taulukosta IX nähdään, että kertalukumallin sovituksen korrelaatiokertoimen R^2 arvossa on paljon vaihtelua, mikä aiheuttaa virhettä mallista saatuun näennäisen liukenemisnopeusvakion k_r arvoon.

Jauhamattoman ja jauhetun KCl:n mittausdataan sopi parhaiten geelikerrosmalli. Efektiivinen diffusiviteetti oli 36.26 % jauhetulle ja 68.86 % jauhamattomalle KCl:lle. Mallin mukainen liukeneminen voi johtua KCl:n huonosta vettyvyydestä ja aggregaattien muodostumisesta.

10 % ligniinin mittausdataan sopi parhaiten aktiivisen pinnan malli, efektiivisen pinnan ollessa 4.0 %. Diffuusiokerroksen ja partikkelien säteen kokeen alussa välinen suhde oli 0.54. Tulos selittyy sillä, ettei ligniini ole liukoista veteen eikä täten muodosta veden vaikutuksesta geelikerrosta partikkelien pinnalle. Tulokset tälle päällysteen paksuudelle vastaavat Lahdenperän ja Koirasen (2015) esittämiä tuloksia. Ero aktiivisen pinta – ja geelikerrosmallin sovituksen välillä on kuitenkin vähäinen, R^2 arvojen ollessa vastaavasti 0.9839 ja 0.9827. Geelikerrosmallin efektiivinen diffuusio oli 10 % ligniinille 38.26 %. Suuremman ligniinipitoisuuden partikkeleille sopi parhaiten geelikerrosmalli. Mallin efektiivinen diffusiviteetti oli 20 % päällysteisille partikkeleille 33.73 % ja 30 % partikkeleille 23.91 %. Geelikerrosmallin sopiminen näille partikkeleille voi johtua KCl partikkeleiden täydellisestä peittymisestä ligniiniin, jolloin KCl: diffuusio tapahtuu tasaisen ligniinikerroksen läpi. Efektiivisen diffusiviteetin pieneneminen johtuu päällystekerroksen paksuuden kasvamisesta.

Tärkkelyspäällysteisistä partikkeleista 10 % ja 30 % päällysteille parhaiten sopi geelikerrosmalli. 20 % partikkeleille aktiivisen pinnan malli oli sopivin. Geelikerrosmallin sopivuus johtuu tärkkelyksen turpoamisesta vedessä. Mallien sopivuus on kuitenkin kyseenalaista, kun huomioidaan mallien hyvyyden vaihtelu eri päällystekerroksilla ja se, ettei tärkkelyksellä saatu aikaiseksi liukenemisen hidastumista kuin 30 % partikkeleilla.

CMC päällysteisille partikkeleille sopii parhaiten geelikerrosmalli, joka johtunee sen hyvästä kyvystä sitoa vettä (lähde). 20% CMC partikkeleilla johtokykymittauskokeissa sekoitusastiaan syntyi agglomeroituneita partikkeleita, joissa oli silmin nähden havaittavissa partikkelin pinnalle muodostunut geelikerros.

Molemmille kahdella polymeerillä päällystetyille partikkeleille aktiivinen pinta malli oli sopivin. Tämä voi johtua siitä, ettei päällystykseen käytetyt tärkkelykset tarttuneet valmistusmenetelmän takia KCl partikkeleihin, jolloin vain ligniinipäällyste hidasti KCl:n liukenemista.

8 Johtopäätökset

Työssä selvitettiin erilaisilla biohajoavilla polymeereillä aikaansaatavat KCl:n liukenemisen hidastumiset. Partikkeleiden päällystykseen käytettiin neljää eri biohajoavaa polymeeriä sekä niiden yhdistelmiä eri päällysteen paksuuksilla. Partikkelit valmistettiin märkäjauhamalla päällystykseen käytetyt polymeerit KCl:n kanssa huhmareessa. Partikkeleiden kuivuminen tapahtui samanaikaisesti jauhamisen aikana. Työn tuloksina saatiin liukenemisnopeudet sekä numeerisella mallinnuksella liukenemisen mekanismit valmistetuille partikkeleille.

Kokeiden perusteella valmistusmenetelmällä oli suuri vaikutus valmistettujen partikkelien ominaisuuksiin. Tärkkelyspäällysteillä partikkeleilla ei aikaansaatu liukenemisen hidastumista johtuen partikkeleiden valmistusmenetelmästä. Mahdollisia syitä oli liuottimen haihtumisnopeus ja tästä aiheutunut pidempi jauhatusaika. Pitkittynyt jauhamiseen kulunut aika liuottimen haihduttamiseksi kasvatti mekaanisen rasituksen määrää, mikä johti homogeenisen päällysteen hajoamiseen.

Ligniinipäällysteisillä partikkeleilla aikaansaatiin liukenemisen hidastuminen. Näille partikkeleille liukenemiseen kulunut aika piteni päällysteen paksuuden kasvaessa.

Työhön liittyvää jatkotutkimusta voisi tehdä valmistusmenetelmän vaikutuksesta partikkeleiden muodostumiseen. Tarkemmin tähän liittyen voisi tutkia liuottimen haihtumisnopeuden ja jauhatusajan vaikutusta. Lisäksi päällysteiseen, niiden paksuuksiin ja liukenemisen mekanismiin liittyvää tutkimusta tulisi jatkaa. Päällysteisiin liittyen voisi selvittää menetelmällä valmistettavien partikkeleiden maksimaaliset päällystekerrokset ja valmistuksen parametrien muutosten vaikutukset niihin.

Lähdeluettelo

Alibaba.com, 2016. [Online] Available at: http://www.alibaba.com/showroom/gelatin-price.html [Haettu 7 Huhtikuu 2016].

Alibaba.com, 2016. *Carboxymethyl cellulose price.* [Online] Available at: http://www.alibaba.com/showroom/carboxymethyl-cellulose-price.html [Haettu 7 Huhtikuu 2016].

Alibaba.com, 2016. *potato starch price.* [Online] Available at: http://www.alibaba.com/showroom/potato-starch-price.html [Haettu 7 Huhtikuu 2016].

Ammala, A., 2013. Biodegradable polymers as encapsulation materials for cosmetics and personal care markets. *International Journal of Cosmetic Science,* Osa/vuosikerta 35, pp. 113-124.

CRC Handbook of Chemistry and Physics, 2015, 96. painos. Boca Raton, Fl: CRC.

Atkins, P. & de Paula, J., 2006. *Atkins' Physical Chemistry.* 8. painos toim. Oxford: Oxford University Press .

Azeem, B. ym., 2014. Review on materials & methods to produce controlled release coated urea fertilizer. *Journal of Controlled Release,* Osa/vuosikerta 181, pp. 11-21.

Breitenbach, J., 2002. Melt extrusion: from process to drug delivery technology. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,* Issue 54, pp. 107-117.

Chan, E.-S.ym., 2011. Effect of formulation of alginate beads on their mechanical behavior and stiffness. *Particuology,* Osa/vuosikerta 9, pp. 228-234.

Costa, P. & Lobo, J. S., 2001. Influence of Dissolution Medium Agitation on Release Profiles of Sustained-Release Tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy,* 27(8), pp. 811-817.

Cussler, E. L., 2009. *Diffusion: Mass Transfer in Fluid Systems.* 3. painos toim. s.l.:Cambridge University Press.

Hemati, M., Cherif, R., Saleh, K. & Pont, V., 2003. Fluidized bed coating and granulation: influence of process-related variables and physicochemical properties on the growth kinetics. *Powder Technology,* Osa/vuosikerta 130, pp. 18-34.

He, P., Davis, S. S. & Illum, L., 1999. Sustained release chitosan microspheres prepared by novel spray drying methods. *Journal of Microencapsulation,* 16(3), pp. 343-355.

Huang, Y.-Y., Chung, T.-W. & Tzeng, T.-w., 1997. Drug release from PLA/PEG microparticles. *Internatioanl Journal of Pharmaceutics,* Osa/vuosikerta 156, pp. 9-15.

IHS Inc., 2015. *Chemical Economics Handbook: Controlled- and Slow-Release Fertilizers.* [Online]
Available at: https://www.ihs.com/products/controlled-and-slow-release-chemical-economics-handbook.html
[Haettu 30 Maaliskuu 2016].

Ishikawa, T. ym., 2000. Effect of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) on the release profiles and bioavailability of a poorly water-soluble drug from tablets prepared using macrogol anf HPMC. *International Journal of Pharmaceutics,* Osa/vuosikerta 202, pp. 173-178.

Jankovic, A., 2003. Variables affecting the fine grinding of minerals using stirred mills. *Minerals Engineering,* Osa/vuosikerta 16, pp. 337-345.

Kolakovic, R. ym., 2012. Spray-dried nanofibrillar cellulose microparticles for sustained drug release. *International Journal of Pharmaceutics,* Osa/vuosikerta 420, pp. 47-55.

Kondo, K., Ito , N., Niwa , T. & Danjo, K., 2013. Design of sustained release fine particles using two-step mechanical powder processing: Particle shape modification of drug crystals and dry particle coating with polymer nanoparticle agglomerate. *International Journal of Pharmaceutics,* Issue 453, pp. 523-532.

Korpi, H., 2011. *Bioetanolista businesta - loppuraportti.* [Online] Available at: http://www.ilmajoki.fi/files/Tiedostot/Bioetanolista_businesta__Loppuraportti.pdf
[Haettu 10 Huhtikuu 2016].

Kumbar, S. G., Kulkarni, A. R., Dave, A. M. & Aminabhavi, T. M., 2001. Encapsulation Efficiency and Release kinetics of Solis and Liquid Pesticides Trough Urea Formaldehyde Crosslinked Starch, Guar Gum and Starch + Guar Gum Matrices. *Journal of Applied Polymer Science,* Osa/vuosikerta 82, pp. 2863-2866.

Lahdenperä, E. & Koiranen, T., 2015. *A novel manufacturing method for sustained release products and modelling dissolution,* Lappeenranta: Lappeenranta University of Technology.

Lappeenrannan energia Oy, 2016. *Sähkön myyntihinnasto - Määräaikainen sopimus, 1 vuotta, 22.2.2016 alkaen.* [Online] Available at: http://www.lappeenrannanenergia.fi/palvelut/LRE%20tiedostot/Hinnastot/160222-LRE-Sahkon-myyntihinnasto-maaraik-1v-web.pdf
[Haettu 29 Maaliskuu 2016].

Lappeenrannan energiaverkot oy, 2015. *Vesi- ja jätevesihinnasto.* [Online] Available at: http://www.lappeenrannanenergia.fi/palvelut/LRE%20tiedostot/Hinnastot/2015-LREV-A4-Vesi-ja-jatevesi-kayttomaksuhinnasto-web.pdf
[Haettu 29 Maaliskuu 2016].

Li, M., Rouaud, O. & Poncelet, D., 2008. Microencapsulation by solvent evaporation: State of the art for process engineering approaches. *International Journal of Pharmaceutics,* Osa/vuosikerta 363, pp. 26-39.

Lu, D. R., Xiao, C. M. & Xu, S. J., 209. Starch-based completely biodegradable polymer materials. *eXPRESS Polymer Letters,* 3(6), pp. 366-375.

Madene, A., Jacquot, M., Scher, J. & Desobry, S., 2006. Flavour encapsulation and controlled release - a review. *International Journal of Food Science and Technology,* Osa/vuosikerta 41, pp. 1-21.

Martins, I. M., Barreiro, M. F., Coelho, M. & Rodrigues, A. E., 2014. Microencapsulation of essential oils with biodegradable polymeric carriers for cosmetic applications. *Chemical Engineering Journal,* Osa/vuosikerta 245, pp. 191-200.

Nyberg, P., 2014. *Uudet metsäbiotalouden markkinalähtöiset liiketoimintamahdollisuudet.* [Online]

Available at: http://puunkaytto.lieksada.fi/userfile/files/seminaari/Nyberg_Uudet_metsabiotalouden_markkinalahtoiset_liiketoimintamahdollisuudet_20140521_(2).pdf
[Haettu 30 Maaliskuu 2016].

Pal, K., Paulson, A. T. & Rousseau, D., 2013. 14 Biopolymers in Controlled-Release Delivery Systems. Teoksessa: S. Ebnesajjad, toim. *Handbook of Biopolymers and Biodegradable Plastics.* s.l.:Elsevier Inc., pp. 329-363.

Pauli-Bruns, A., Knop, K. & Lippold, B. C., 2009. Preparation of sustained release matrix pellets by melt agglomeration in the fluidized bed: Influence of formulation variables and modeling of agglomerate growth. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,* Osa/vuosikerta 74, pp. 503-512.

Reid, C. R., Prausnitz, J. M. & Poling, B. E., 1987. *The properties of gases and liquids.* neljäs painos toim. USA: McGraw-Hill.

Safari, V., Arzpeyma, G., Raschi, F. & Mostoufi, N., 2009. A shrinking particle - shrinking core model for leaching of a zinc ore containing silica. *International Journal of Mineral Processing,* Osa/vuosikerta 93, pp. 79-83.

Shaviv , A., 2000. Advances in Controlled Release Fertilizers. *Advances in Agronomy,* Osa/vuosikerta 71, pp. 1-49.

Shegokar, R. & Müller, R. H., 2010. Nanocrystals: Industrially feasible multifunctional formulation technology for poorly soluble actives. *International Journal of Pharmaceutics,* Osa/vuosikerta 399, pp. 129-139.

Sinha, V. R. & Trehan, A., 2003. Biodegradabe microspheres for protein delivery. *Journal of Controlled Release,* Osa/vuosikerta 90, pp. 261-280.

Sosnik, A. & Seremata, K. P., 2015. Advantages and challenges of the spray-drying technology for the production of pure drug particles and drug-loaded polymeric carriers. *Advances in Colloid and Interface Science,* Issue 223, pp. 40-54.

Sriamornsak, P. & Kennedy, R. A., 2008. Swelling and diffusion studies of calcium polysaccharide gels intended for film coating. *International Journal of Pharmaceutics,* Issue 358, pp. 205-213.

Tanaka, N. ym., 2005. Development on novel sustained-release system, disintegration-controlled matrix tablet (DCMT) with solid dispersion granules of nilvadipine. *Journal of Controlled Release,* Osa/vuosikerta 108, pp. 386-395.

Trenkel, M. E., 2010. *Slow- and Controlled-Release and Stabilized Fertilizers: An Option hor Enhancing Nutrient Use Efficiency in Agriculture.* Toinen painos toim. Pariisi: International Fertilizer Industry Association.

Trojer, M. A. ym., 2015. Use of microcapsules as controlled release devices for coatings. *Advances in Colloid and Interface Science,* Issue 222, pp. 18-43.

U.S food and Drug Administration, 2015. *Generally Recognized as Safe (GRAS).* [Online] Available at: http://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/default.htm [Haettu 7 Helmikuu 2016].

Wang, J. & Flanagan, D. R., 1999. General solution for Diffusion-Controlled Dissolution of Spherical Particles. 1. Theory. *Journal of Pharmaceutical Sciences,* 88(7), pp. 731-738.

Wang, J. & Flanagan, D. R., 2002. General Solution for Diffusion-Controlled Dissolution of Spherical Particles. 2. Evaluation of Experimental Data. *Journal of Pharmaceutical Sciences,* 91(2), pp. 534-542.

Vehring, R., 2008. Pharmaceutical Particle Engineering via Spray Drying. *Pharmaceutical Research,* 25(5).

Wu, L., Liu, M. & Liang , R., 2008. Preparation and properties of a double-coated slow-release NPK compound fertilizer with superabsorbent and water-retention. *Bioresource Technology,* Osa/vuosikerta 99, pp. 547-554.

Zhan, F., Liu, M., Guo, M. & Wu, L., 2004. Preparation of Superabsorbent Polymer with Slow-Release Phosphate Fertilizer. *Journal of Applied Polymer Science,* Osa/vuosikerta 92, pp. 3417-3421.