

Uniforme poedermengsels: mengen beschouwd als een deeltjesverkleiningsproces

Tofan A. Willemsz^{ab*}, Tien Thanh Nguyen^{ab}, Ricardo Hooijmaijers^b en Kees van der Voort Maarschalk^{ac}

^a Afdeling Farmaceutische Technologie en Biofarmacie, Rijksuniversiteit Groningen.

^b Pharmaceutical Sciences and Clinical Supplies, Merck MSD, Oss.

^c Product and Process Technology, Corbion Purac, Gorinchem.

* Correspondentie: tofan.willemsz@merck.com.

Kernpunten

- De kwaliteit van een mengproces moet waarborgen dat in het eindproduct geen aggregaten voorkomen.
- Aggregaten slijten heel geleidelijk, vooral door botsingen met vulstof.
- De slijtagesnelheid van aggregaten is gecorreleerd met de verhouding tussen de arbeid voor breuk en de energiedichtheid van het bewegende poederbed.
- Aggregaatslijtage hangt af van de snelheid van poederdeeltjes en dus van de mengtijden.
- Een mengproces met cohesieve poeders moet meer als een deeltjesverkleiningsproces worden beschouwd dan als een randomisatieproces.

Inleiding

Een geneesmiddel is vrijwel altijd een geformuleerd product van een of meer actieve stoffen en een aantal hulpstoffen. Vooral voor vaste orale toedieningsvormen is goede menging van de poedervormige grondstoffen een belangrijke processtap. Om te kunnen garanderen dat iedere eenheid een nauw gespecificeerde hoeveelheid farmacon bevat, is het essentieel dat alle componenten uniform zijn verdeeld. Te grote variatie in samenstelling geeft risico's ten aanzien van werkzaamheid en veiligheid. Om deze reden besteden farmacopees veel aandacht aan de verdeling van vooral farmacon: "To ensure the consistency of dosage units, each unit of a batch should have an active substance content within a narrow range around the label claim" [1].

Impliciet veronderstellen de richtlijnen dat gehaltespreiding een randomisatie- of verdelingsprobleem is: dit is zichtbaar in de aanname dat de standaardafwijking van het gehalte een maat is voor de productkwaliteit [2]. Dit hoeft niet altijd de situatie te zijn. Regelmatig bestaan grondstoffen uit cohesieve deeltjes. Dergelijke deeltjes hebben een sterke neiging om aan elkaar te plakken, waardoor grotere aggregaten ontstaan [3]. Deze aggregaten zijn soms te zien in een poedermengsel (figuur 1). Wanneer het farmacon de

ABSTRACT

Uniform powder mixtures: blending as a particle size reduction process

OBJECTIVE

To identify the basic mechanisms of agglomerate breakage during powder blending. Presence of drug agglomerates in a blend poses a potential safety risk in e.g. pharmaceutical applications. Therefore, agglomerates need to be removed.

DESIGN AND METHODS

This study assessed the critical process parameters and rules that must be observed when scaling up a mixing process.

RESULTS

Experiments using so-called brittle calibrated test particles provided evidence that agglomerates reduce in size via an abrasion mechanism. The abrasion rate is not only influenced by the (mechanical) properties of agglomerates and process conditions, but also by the particle size distribution of the filler. A novel method to measure powder velocities enabled the development of a quantitative model that describes the relationships between powder motion during blending and agglomerate abrasion. A Stokes number (St_{abr}) defined as the ratio between the kinetic energy density of the bed and the work of fracture of agglomerates predicts the rate of agglomerate abrasion very well.

CONCLUSION

Particle velocity critically affects agglomerate abrasion and mixing time. Therefore mixing of a powder blend containing a cohesive material should be approached as a particle size reduction problem rather than a distribution issue.

Willemsz TA, Nguyen TT, Hooijmaijers R, van der Voort Maarschalk K. Uniforme poedermengsels: mengen beschouwd als een deeltjesverkleiningsproces.

PW Wetenschappelijk Platform. 2015;9:a1508.

neiging heeft aggregaten te vormen, zal een kluitje hoofdzakelijk uit farmacon bestaan en een dergelijk aggregaatje kan in principe terechtkomen in één toedieningsvorm, bijvoorbeeld een tablet. Het gevolg is dat de betreffende tablet zeer hoge farmaconconcentraties zal bevatten (figuur 2 laat zien dat dit mogelijk is).

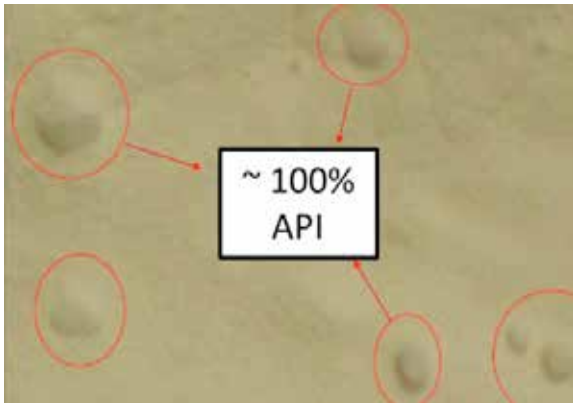
Menging van poeders is dus niet per definitie een randomisatieprobleem: de aggregaten moeten ook worden gebroken. Daarnaast zijn er analytisch-technische uitdagingen. Heel ruwe schattingen geven aan dat grofweg 1 op 1000 tot 10.000 eenheden (bijvoorbeeld tabletten of capsules)

een te hoog gehalte zal hebben. De ‘trekkans’ van een eenheid met te hoog gehalte is bij conventionele technieken te verwaarlozen, omdat dergelijke technieken maximaal enige tientallen eenheden in bewerking nemen. Met moderne procesanalysetechnieken (bijvoorbeeld nabij-infrarood- of Ramanspectroscopie) is het mogelijk de trekkans te vergroten [4-8]. Het beste wat zo’n techniek kan doen, is aangeven dat er mogelijk geen of zeker wel aggregaten in het product zitten. Hiermee wordt het product niet beter. Veel belangrijker is dat de kwaliteit van het mengproces waarborgt dat er geen aggregaten in het eindproduct kunnen zitten. Het onderzoek dat we in dit artikel samenvatten is gebaseerd op een promotieonderzoek dat plaats heeft gevonden

binnen het Top Instituut Pharma (project D6-203); de details zijn beschreven in vijf publicaties [9-13]. Vanwege de leesbaarheid zullen we niet elke keer naar deze artikelen verwijzen. Bij dit project was het uitgangspunt dat menging van poeders een deeltjesverkleiningsproces kan zijn wanneer een van de grondstoffen aggregaten vormt. Het onderzoek had tot doel om regels te definiëren die het ontwerp van het bereidingsproces ondersteunen.

Hiervoor wordt in dit artikel een model geïntroduceerd, het Stokes-getal. Het model bleek een nuttig instrument te zijn om aggregaatslijtage tijdens droge menging te voorspellen. We behandelen de ontwikkeling van het model, de belangrijkste variabelen die het model beschrijven en ten slotte de toepassing. Er wordt hier gesproken over de invloeden van poederdrag, verschillende mengprincipes en opschaaleffecten.

Figuur 1 Foto van aggregaten (rode cirkels) in een poedermengsel



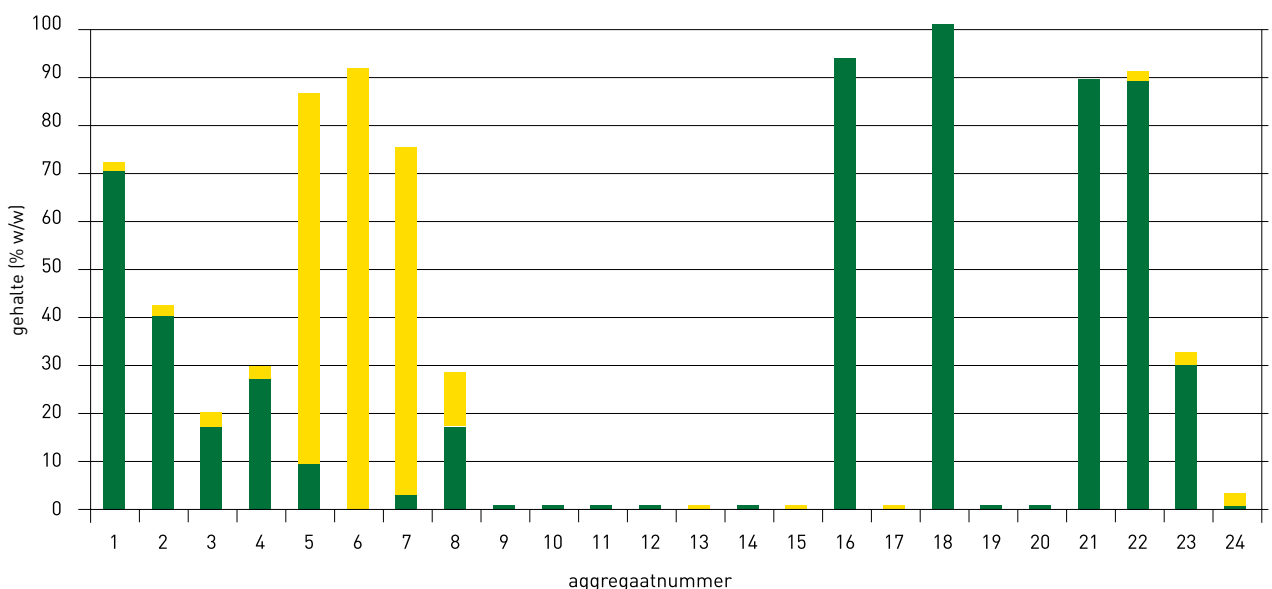
API: active pharmaceutical ingredient.

Methoden

Cohesieve poeders kunnen sterke aggregaten vormen; de harde klont in de bus poedersuiker is het klassieke huis-tuin-en-keuken-voorbeeld. Het is praktisch onmogelijk de sterkte van spontaan gevormde klonten goed te bepalen. Om het breukgedrag van aggregaten bij menging te bestuderen zijn daarom brosse testdeeltjes met bekende eigenschappen gemaakt. Dit zijn modelaggregaten, de zogenaamde *brittle calibrated test particles* (bCTP's).

Microkristallijne cellulose (Avicel PH101) is gecompriëerd tot een compact met een diameter van 11 mm en ongeveer gelijke dikte. De porositeit (d.w.z. de volumefractie lucht) van dit compact is bepaald. Vervolgens zijn van deze compacten bolletjes gemaakt door de testdeeltjes op een trillende zeef te laten slijten tot ronde bolletjes. Figuur 3 laat een typisch voorbeeld zien van een bCTP.

Figuur 2 Concentraties van twee typen farmacon (groene en gele balken) in combinatie met verschillende aggregaten



Figuur 3 Foto van een modelaggregaat van *brittle calibrated test particles*



De mechanische eigenschappen van de testdeeltjes, specifiek de elasticiteitsmodulus en de breuksterkte, zijn sterk afhankelijk van de porositeit. Door testdeeltjes met verschillende porositeit te maken is het mogelijk de mechanische eigenschappen te variëren. De elasticiteitsmodulus en de breuksterkte zijn als functie van porositeit gemeten.

Voor de mengtests zijn mixers met verschillende werkingsprincipes en groottes gebruikt onder verschillende condities. Voor deze studie waren dat mixers met een mengarm (convectieve mixers) en een tuilmixer (gravitatie-mixer).

Resultaten en beschouwing

Slijtage van bCTP's

Tijdens een mengproef werd een bCTP in een met lactose gevulde menger gedaan. Met regelmatige intervallen is het testdeeltje gezocht en zijn het gewicht en de diameter ervan bepaald. Te zien is dat aggregaten geleidelijk kleiner worden, maar wel sferische deeltjes blijven (figuur 4). Dit maakt het mogelijk de gewichtsverandering (of volumeverandering) van de testdeeltjes als functie van de mengtijd te volgen. Figuur 5 geeft een aantal voorbeelden hiervan.

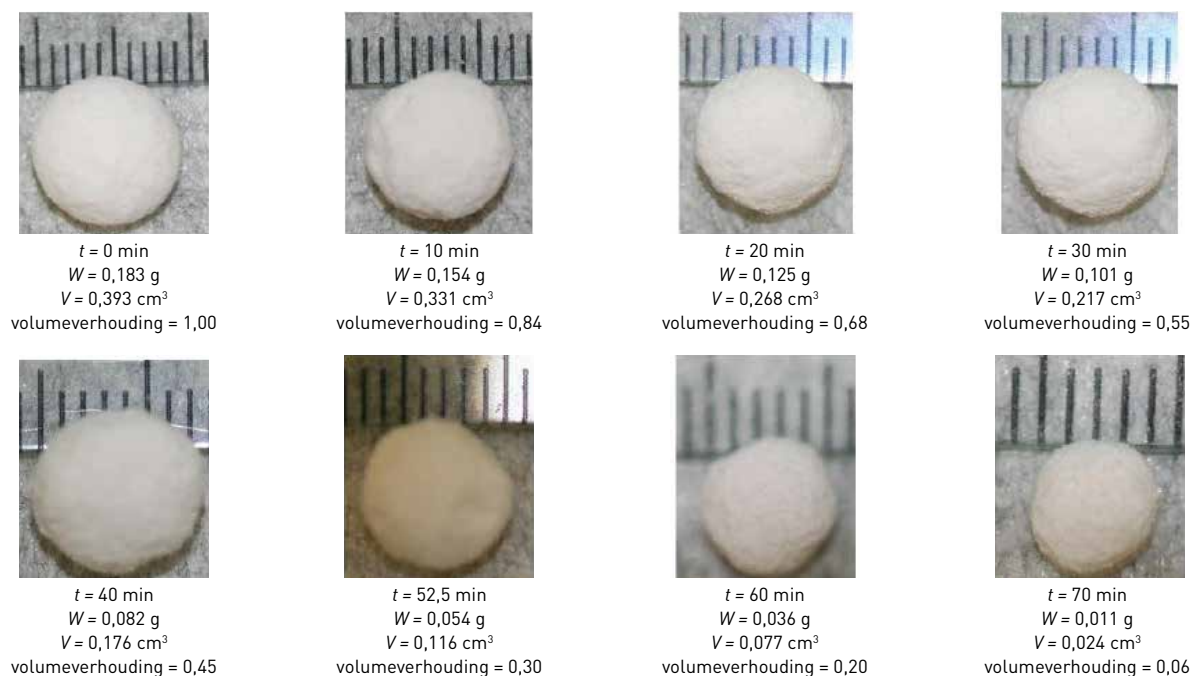
Figuur 5 laat zien dat de volumeverandering van de testdeeltjes exact hetzelfde is als de gewichtsverandering. Dit impliceert dat de bCTP's niet verdichten tijdens een proef; de porositeit blijft dus constant. Omdat de porositeit niet verandert, veranderen de mechanische eigenschappen van de deeltjes niet [14-18]. We kunnen daarom een snelheidsconstante definiëren die de verkleining van een bCTP onder bepaalde mengcondities beschrijft:

$$M(t)/M_0 = e^{-\xi_M t}$$

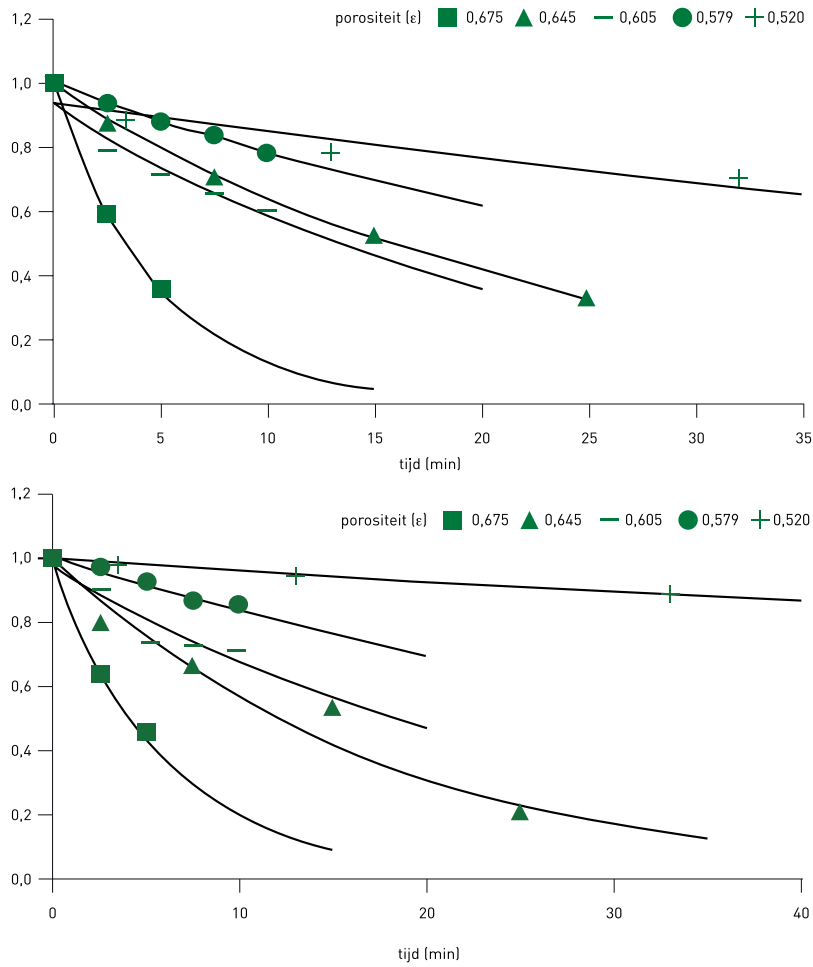
met $M(t)$ het bCTP-gewicht na een bepaalde meettijd, M_0 het begingewicht, ξ_M de snelheidsconstante die de slijtagesnelheid beschrijft en t de mengtijd.

Figuur 6 toont de slijtagesnelheden (ξ_M) van bCTP's als functie van de porositeit (ϵ) en de mengintensiteit. Wanneer deeltjes poreuzer (dus zwakker) zijn, slijten ze sneller. Ook wanneer de menger intensiever mengt, treedt snellere slijtage op.

Figuur 4 Een *brittle calibrated test particle* tijdens een mengproces

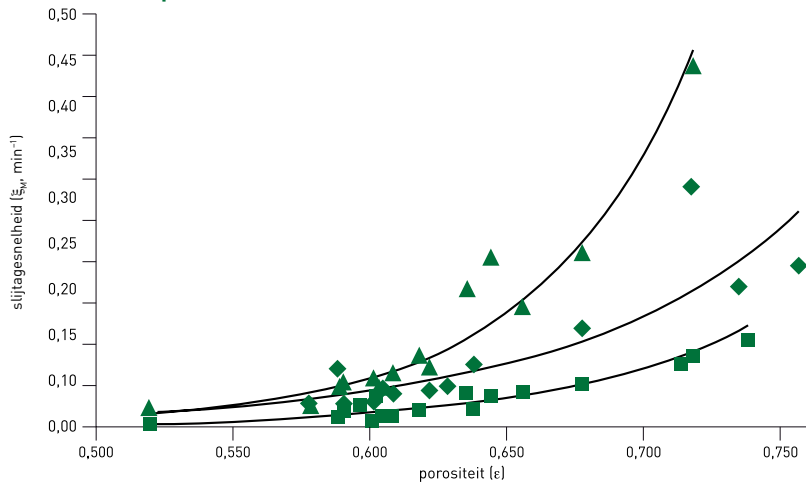


Figuur 5 Omvang van *brittle calibrated test particles* met verschillende porositeit als functie van de tijd



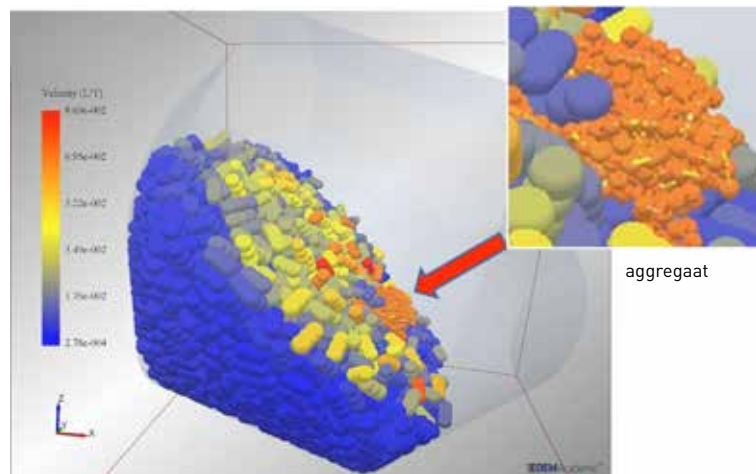
boven: gewicht als fractie van het begingewicht; onder: volume als fractie van het beginvolume

Figuur 6 Slijtagesnelheden van *brittle calibrated test particles* als functie van de porositeit (ϵ)



In dit voorbeeld is lactose 100 mesh ($d_{50} = 115 \mu\text{m}$) gebruikt als hulpstof. De rotatiesnelheden voor dit experiment waren 100 rpm (■), 200 rpm (◆) en 300 rpm (▲).

Figuur 7 *Distinct element analysis*-simulatie van een aggregaat dat drijft op een bewegend poederooppervlak in een gravitiemenger



Vrijwel alle metingen lieten zien dat de bCTP's geleidelijk kleiner worden: ze slijten af, maar breken niet. Dit is een sterke aanwijzing dat de deeltjes afslijten door (heel veel) botsingen met de vulstof. De kans op botsingen met onderdelen van de menger is veel kleiner, puur omdat de kans dat een testdeeltje vulstof tegenkomt veel groter is.

Om deze veronderstelling te toetsen hebben we met eindige-elementenanalyse (*distinct element analysis*, DEM) het mengproces gemodelleerd om te zien hoe aggregaten zich bewegen tijdens een mengproces. De meeste aggregaten zijn vrij poreus en hebben daardoor een lage dichtheid. Ze hebben daardoor een zekere neiging om te 'drijven' op het poederooppervlak (figuur 7). Dit hebben we bij onze experimenten ook gezien. Daarnaast laten de DEM-simulaties zien dat de kans op een botsing met de wand van de menger niet zo groot is [19]. Bovendien tonen de DEM-simulaties aan dat aggregaten afslijten. Heel zwakke aggregaten doen dit niet: deze breken.

De resultaten laten zien dat aggregaten geleidelijk afslijten door herhaalde botsingen met vulstofdeeltjes. Aggregaten 'zien' de menger dus niet (direct). Implicatie is dat de gedragingen van de bewegende vulstof samen met de eigenschappen van het aggregaat de slijtage moeten bepalen. Dit wordt in de volgende paragraaf besproken.

Mengcondities en deeltjesslijtage

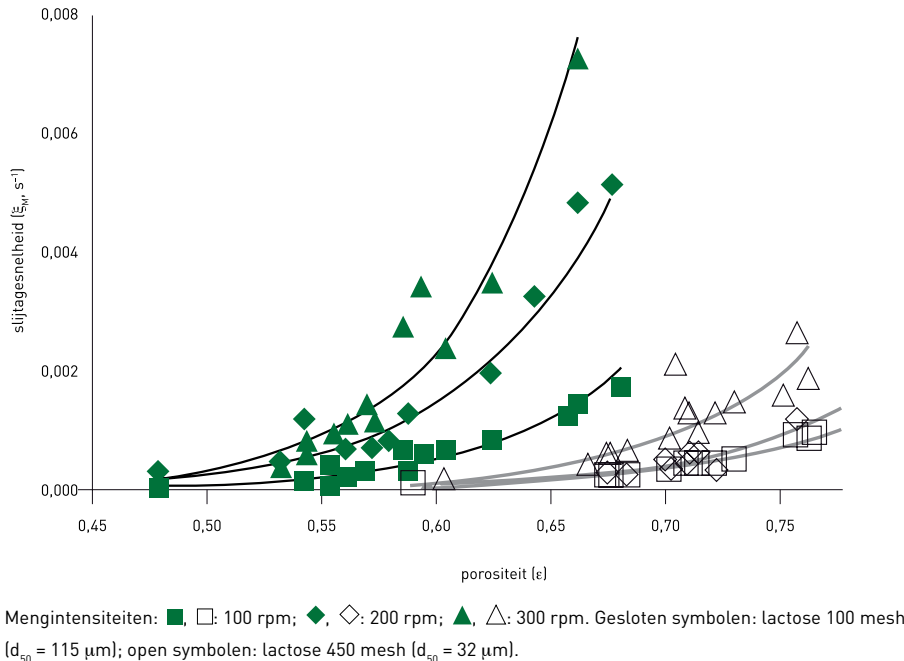
Zowel procescondities als de eigenschappen van het aggregaat zullen de slijtagesnelheid van aggregaten bepalen [20-22]. De slijtagesnelheden zijn bepaald in mixers met verschillende principes welke hebben gewerkt onder een groot aantal condities (tabel 1).

Het is niet de bedoeling alle resultaten in detail te bespreken. Figuur 8 laat een typische gegevensset zien. Hier is de slijtagesnelheid van bCTP's weergegeven als functie van porositeit van de aggregaten. Verder zijn de rotatiesnelheid van de mengarm en de deeltjesgrootte van de vulstof gevarieerd.

Tabel 1 Geteste variabelen

Variabele	Conditie
Menger	convectieve mixers met mengarmen: 25 en 50 L gravitiemenger: 10 L
Vulgraad van de menger	convectieve mixers: 8, 16, 27 en 37% (v/v) gravitiemenger: 40, 53, 67 en 80% (v/v)
Rotatiesnelheid van mengarm of mengvat	convectieve mixers: 100, 200 en 300 rpm gravitiemenger: 20, 30 en 40 rpm
Deeltjesgrootte van de vulstof	$d_{50} = 115 \mu\text{m}$ (lactose 100 mesh); $d_{50} = 32 \mu\text{m}$ (lactose 450 mesh)
Breksterkte van het testdeeltje	0,1-1 MPa

Figuur 8 Effect van porositeit van *brittle calibrated test particles* op de slijtagesnelheid onder verschillende condities



Om de gegevens in figuur 8 verder te kunnen interpreteren, is het nodig iets te weten over de snelheid waarmee de vulstof zich tijdens het mengen beweegt. De gebruikelijkste methode om poedersnelheden te meten is *particle image velocimetry* [23, 24]. Dit is een heel krachtige methode om snelheden (aan oppervlakken) te bepalen aan de hand van filmbeelden. Bij deze methode is toevoeging van gekleurde deeltjes nodig om de verplaatsing te kunnen volgen in de filmbeelden. Dit brengt als belangrijk praktisch bezwaar met zich mee dat deze gekleurde deeltjes in het mengsel zitten. Om redenen die met *Good Manufacturing Practices* te maken hebben, is het heel lastig proberen te doen onder productie-omstandigheden. Daarom is een alternatieve methode ontwikkeld: *powder surface velocimetry*. Hierbij is contrastverhoging niet nodig omdat deze methode gebruikmaakt van specifieke *fingerprint*-technieken; een techniek om structuren te herkennen en deze in films te volgen. Met deze methode zijn de poedersnelheden gemeten bij alle proeven die in tabel 1 zijn samengevat.

De volgende stap was het samenbrengen van de resultaten tot een aantal regels voor procesontwerp. Slijtage van aggregaten is een proces waarvoor arbeid moet worden verricht: bindingen tussen deeltjes aan het oppervlak en onderliggende deeltjes moeten worden verbroken. Dit lijkt erg op de arbeid die nodig is om aggregaten te breken. Daarnaast verricht een bewegend poederbed een hoeveelheid arbeid [25-27]. De verhouding tussen de benodigde arbeid voor breuk en de energiedichtheid van het bewegende poederbed zou (in principe) gecorreleerd moeten zijn aan de slijtagesnelheid van aggregaten. Deze verhouding

is een zogenaamd Stokes-getal (St) en hebben we als volgt gedefinieerd:

$$St_{\text{slijtage}} = \frac{E_{\text{pb}}}{E_{\text{br}}} = \frac{\rho_b \cdot v_p^2 \cdot Y}{\sigma^2}$$

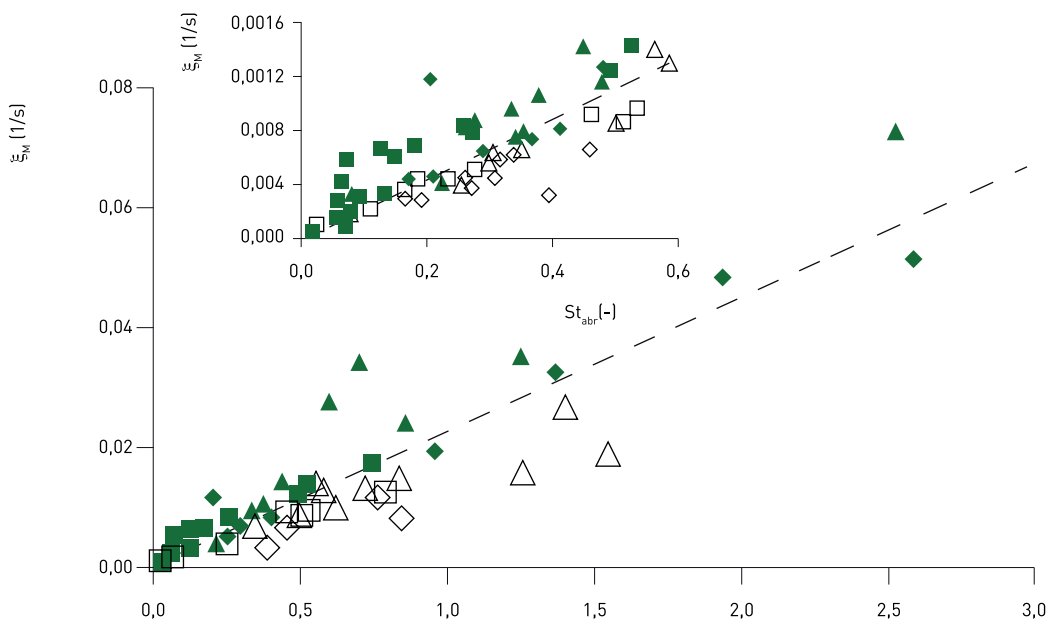
met St_{slijtage} het Stokes slijtagegetal, E_{pb} de energiedichtheid van het bewegend poederbed, E_{br} de energiedichtheid voor breuk van het aggregaat, ρ_b de dichtheid van het poederbed, v_p de snelheid van het bewegende poederbed, Y de elasticiteitsmodulus van een bCTP en σ de breuksterkte ervan.

Figuur 9 toont de correlatie tussen slijtagesnelheid van de bCTP's en het berekende Stokes-slijtagegetal, waarbij de deeltjesgrootte van de vulstof en de rotatiesnelheid van de mengarm zijn gevarieerd. Figuur 10 laat een soortgelijke figuur zien waarin mengergrootte, vulgraad en mengintensiteit zijn gevarieerd.

Het is mogelijk de relatie tussen slijtagesnelheid van bCTP's en het Stokes-getal te beschrijven met een simpel model voor lineaire regressie. De vergelijking beschrijft ongeveer 80% van de totale variantie, wat een redelijke waarde is. Bij een heel lage vulgraad (8% in figuur 10) is de kans groter dat een aggregaat tegen de mengarm botst. Het resultaat is dat de slijtagesnelheid toeneemt. Bovendien breken de aggregaten.

Wanneer de kans op botsingen met machineonderdelen klein is, bepalen botsingen van de vulstof met het aggregaat de slijtagesnelheid ervan. De slijtagesnelheid hangt erg af van de eigenschappen van het aggregaat en van de mengcondities. De parameter die de mengcondities samenvat is

Figuur 9 Correlatie tussen slijtagesnelheid van *brittle calibrated test particles* en het berekende Stokes-slijtagegetal bij verschillende deeltjesgrootten van de vulstof en rotatiesnelheden van de mengarm

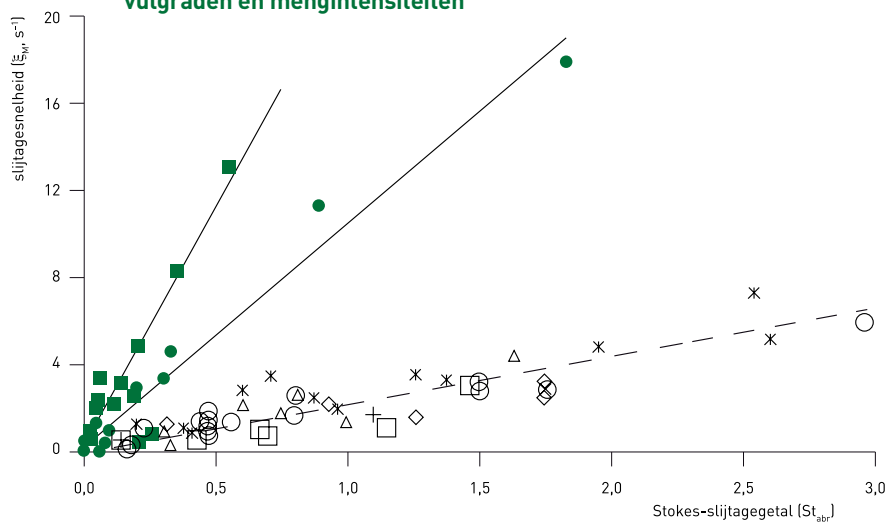


Rotatiesnelheden: ■ □: 2.14 m/s; ◆ ◇: 4.27 m/s; ▲ △: 6.41 m/s. Gesloten symbolen: lactose 100 mesh ($d_{50} = 115 \mu\text{m}$); open symbolen: lactose 450 mesh ($d_{50} = 32 \mu\text{m}$).

de deeltjessnelheid op het oppervlak van het poederbed. De deeltjessnelheid is goed op een niet-invasieve manier te meten, wat de praktische toepasbaarheid van de kennis vergroot.

Uit figuren 9 en 10 kunnen typische waarden worden geschat voor de snelheidsconstante die abrasiesnelheid beschrijft. Een typische ordegrrootte is 10^{-3} s^{-1} , of iets hoger.

Figuur 10 Correlatie tussen slijtagesnelheid van *brittle calibrated test particles* en het berekende Stokes-slijtagegetal bij verschillende mengergrootten, vulgraden en mengintensiteiten



De twee doorgetrokken lijnen tonen slijtagegegevens die afwijken van het regressiemodel (stippellijn) dat de beste correlatie beschrijft tussen ξ_M en St_{abr} . Vulgraad (v/v) 50 L mengergrootte bij verschillende mengintensiteiten (uitgedrukt in $Fr [= N^2 D/g]$, met N = rotatiesnelheid, D = containerdiameter en g = valversnelling): ○: 16%; □: 27%; +: 37%. Vulgraad (v/v) 25 L mengergrootte bij verschillende mengintensiteiten (uitgedrukt in Fr): ×: 16%; ◇: 27%; △: 37%; ●: 8% alleen bij $Fr = 0,12$; ■: 8% alleen bij $Fr = 1,04$. Alle tests zijn uitgevoerd bij drie verschillende mengintensiteiten ($Fr = 0,12, 0,46$ en $1,04$) tenzij anders vermeld.

Een aggregaat is meestal goed zichtbaar, dus zal het ongeveer 1 cm groot zijn. Deze aggregaten moeten worden verkleind tot deeltjes van ongeveer 100 μm . Dit leidt tot een ordegrootteschatting van de mengtijd van een uur of (aanzienlijk) langer. Dat is veel langer dan de tijd die typisch nodig is om een willekeurige verdeling van deeltjes te krijgen. De implicatie is dat procesontwerpers een mengproces met cohesieve poeders meer als een deeltjesverkleiningsproces moeten beschouwen dan als een randomisatieproces. Deze waarneming is in lijn met de validatiepraktijk: mengtijden zijn vaak onverwacht lang.

Farmaceutische implicaties

Deze nogal technische discussie heeft een aantal voor de farmacie relevante implicaties. Aggregaten vormen een veiligheidsrisico voor patiënten en mogen niet in het eindproduct zitten. Het mengproces moet daarom heel grote zekerheid bieden dat een poedermengsel geen aggregaten bevat. Omdat een aggregaat langzaam afslijt, is het moederdeeltje altijd het grootste deeltje en daarmee de veroorzaker van het risico. Wanneer het moederdeeltje voldoende in grootte is afgenomen, is het veiligheidsrisico gereduceerd tot een acceptabel niveau.

Kwantitatieve karakterisering van aggregaten is een bijna ondoenlijke taak en meestal ook niet nodig wanneer een proces eenmaal is gevalideerd. Vaak vinden proceswijzigingen plaats en het Stokes-getal geeft inzicht in effecten van de wijziging. Toepassing van het Stokes-getal maakt denken in scenario's mogelijk. We geven twee voorbeelden.

Wanneer een andere menger nodig is, is de snelheid van de vulstof van belang: een twee keer zo lage snelheid zorgt voor een verviervoudiging van de mengtijd. Het is dus wenselijk dat in de nieuwe menger de deeltjessnelheid vergelijkbaar is. Wanneer een vulstof met een andere deeltjesgrootte, of van andere leverancier wordt gekozen, heeft dit mogelijk gevolgen voor de deeltjessnelheid. Aanpassing van mengcondities of mengtijd kan het gevolg zijn.

Een ander voorbeeld doet zich voor wanneer het cohesieve farmacon van een andere leverancier komt en de aggregaten anders zijn. Dit kan behoorlijke consequenties hebben waarbij (her)validatie noodzakelijk is. Toepassing van het Stokes-getal kan (her)validatie behoorlijk vereenvoudigen.

Conclusie

Vrijwel alle metingen lieten zien dat de bCTP's geleidelijk kleiner worden: ze slijten af, maar breken niet.

Deze veronderstelling is bevestigd door met DEM het mengproces te modelleren. De resultaten impliceren dat de gedragingen van de bewegende vulstof samen met de eigenschappen van het aggregaat de slijtage moeten bepalen, puur omdat de kans dat een testdeeltje vulstof tegenkomt veel groter is dan de kans op botsingen met onderdelen van de menger.

Met behulp van een nieuwe methode om poedersnelheden te meten was het mogelijk een model te ontwikkelen dat

de relatie tussen poedergedrag en aggregaatslijtage kwantitatief beschrijft. De verhouding tussen de energiedichtheid van het bewegende bed en de arbeid die nodig is om aggregaten te breken, geeft een kwantitatieve voorspelling van de snelheid van aggregaatslijtage. Dit betekent dat aggregaatslijtage significant wordt beïnvloed door de snelheid van poederdeeltjes en dus ook door de mengtijden.

Het toepassen van het model bleek daarnaast een nuttig instrument te zijn om aggregaatslijtage tijdens droge menging te voorspellen bij gebruik van mengers met verschillende mengprincipes, wanneer een andere productielocatie wordt overwogen en/of wanneer vergroting van de productieschaal nodig is. Verder bleek het model in staat een overgangsfase zichtbaar te maken die bepaald wordt door het vulniveau.

Aan de hand van de resultaten van dit het onderzoek kan geconcludeerd worden dat vanuit het perspectief van procesontwerp het beter is om droge menging van cohesieve poeders te beschouwen als een maalproces.

Veel (ex-)collega's van MSD in Oss hebben bijgedragen aan de totstandkoming van dit werk. Een speciaal woord van dank aan Wim Oostra: hij was de inspiratiebron. Dit onderzoek werd mogelijk gemaakt door het Top Instituut Pharma (project D6-203).

Literatuur

- 1 Uniformity of dosage forms. In: European Pharmacopoeia 7.4; 2.9.40. Strasbourg: European Pharmacopoeia Convention; 2012.
- 2 Guidances (drugs). Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration. www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm. Geraadpleegd 2014 sep 18.
- 3 Kuwagi K, Horio M. A numerical study on agglomerate formation in a fluidized bed of fine cohesive particles. *Chem Eng Sci*. 2002 nov-dec;57(22-23):4737-44.
- 4 Hailey PA, Doherty P, Tapsell P, Oliver T, Aldridge PK. Automated system for the on-line monitoring of powder blending processes using near-infrared spectroscopy. Part I. System development and control. *J Pharm Biomed Anal*. 1996 mrt;14(5):551-9.
- 5 Sekulic SS, Wakeman J, Doherty P, Hailey PA. Automated system for the on-line monitoring of powder blending processes using near-infrared spectroscopy. Part II. Qualitative approaches to blend evaluation. *J Pharm Biomed Anal*. 1998 sep;17(8):1285-309.
- 6 Lyon RC, Lester DS, Lewis EN, et al. Near-infrared spectral imaging for quality assurance of pharmaceutical products: analysis of tablets to assess powder blend homogeneity. *AAPS PharmSciTech*. 2002;3(3):E17.
- 7 Popo M, Romero-Torres S, Conde C, Romañach RJ. Blend uniformity analysis using stream sampling and near infrared spectroscopy. *AAPS PharmSciTech*. 2002;3(3):E24.
- 8 El-Hagrasy AS, Delgado-Lopez M, Drennen JK 3rd. A process analytical technology approach to near-infrared process control of pharmaceutical powder blending: Part II: Qualitative near-infrared models for prediction of blend homogeneity. *J Pharm Sci*. 2006 feb;95(2):407-21.

- 9 Willemsz TA, Oostra W, Hooijmaijers R, et al. Blending of agglomerates into powders 1: Quantification of abrasion rate. *Int J Pharm.* 2010 mrt 15;387(1-2):87-92.
- 10 Willemsz TA, Tran TN, van der Hoeven M, et al. A statistical method for velocity detection in moving powder beds using image analysis. *AIChE J.* 2011 mrt;58(3):690-6.
- 11 Willemsz TA, Hooijmaijers R, Rubingh CM, et al. Kinetic energy density and agglomerate abrasion rate during blending of agglomerates into powders. *Eur J Pharm Sci.* 2012 jan 23;45(1-2):211-5.
- 12 Willemsz TA, Hooijmaijers R, Rubingh CM, Frijlink HW, Vromans H, van der Voort Maarschalk K. The Stokes number approach to support scale-up and technology transfer of a mixing process. *AAPS PharmSciTech.* 2012 sep;13(3):928-33.
- 13 Willemsz TA, Nguyen TT, Hooijmaijers R, Frijlink HW, Vromans H, van der Voort Maarschalk K. Quantitative characterization of agglomerate abrasion in a tumbling blender by using the Stokes number approach. *AAPS PharmSciTech.* 2013 mrt;14(1):183-8.
- 14 Mashadi AB, Newton JM. Assessment of the mechanical properties of compacted sorbitol instant. *J Pharm Pharmacol.* 1987;39 Suppl:67P.
- 15 Mashadi AB, Newton JM. The characterization of the mechanical properties of microcrystalline cellulose: a fracture mechanics approach. *J Pharm Pharmacol.* 1987 dec;39(12):961-5.
- 16 Yashima S, Kanda Y, Sano S. Relationships between particle size and fracture energy or impact velocity required to fracture as estimated from single particle crushing. *Powder Technol.* 1987 aug;51(3):277-82.
- 17 Roberts RJ, Rowe RC, York P. The relationship between Young's modulus of elasticity of organic solids and their molecular structure. *Powder Technol.* 1991 mrt;65(1-3):139-46.
- 18 Roberts RJ, Rowe RC, York P. The relationship between the fracture properties, tensile strength and critical stress intensity factor of organic solids and their molecular structure. *Int J Pharm.* 1995 okt 17;125(1):157-62.
- 19 Nguyen T, Willemsz T, Frijlink H, van der Voort Maarschalk K. Numerical study of agglomerate abrasion in a tumbling mixer. *Chem Eng Sci.* 2014 jul 26;114:21-9.
- 20 Loveday BK, Naidoo D. Rock abrasion in autogenous milling. *Miner Eng.* 1997 jun;10(6):603-12.
- 21 Flisyuk EV, Palechkin AV, Burakova MA, Markova LM, Sakanyan EI, Kotovskii BK. Modeling the process of abrasion of granules based on herbal extracts in fluidized bed. *Pharm Chem J.* 2005 jul;39(7):392-4.
- 22 Khanal M, Morrison R. Discrete element method study of abrasion. *Miner Eng.* 2008 okt;21(11):751-60.
- 23 Lueptow RM, Akonur A, Shinbrot T. PIV for granular flows. *Exp Fluids.* 2000 feb;28(2):183-6.
- 24 Nilpawar AM, Reynolds GK, Salman AD, Hounslow MJ. Surface velocity measurement in a high shear mixer. *Chem Eng Sci.* 2006 jul;61(13):4172-8.
- 25 Tardos GI, Khan MI, Mort PR. Critical parameters and limiting conditions in binder granulation of fine powders. *Powder Technol.* 1997 dec 15;94(3):245-58.
- 26 Iveson SM, Wauters PAL, Forrest S, Litster JD, Meesters GMH, Scarlett B. Growth regime map for liquid-bound granules: further development and experimental validation. *Powder Technol.* 2001 jun 4;117(1-2):83-97.
- 27 van den Dries K, de Vegt OM, Girard V, Vromans H. Granule breakage phenomena in a high shear mixer; influence of process and formulation variables and consequences on granule homogeneity. *Powder Technol.* 2003 jul 30;133(1-3):228-36.