

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TJAŠA ŠEGA
MAGISTRSKA NALOGA
ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2017

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TJAŠA ŠEGA

**PROUČEVANJE VPLIVA SESTAVE IN PROCESNIH SPREMENLJIVK
SUŠENJA Z RAZPRŠEVANJEM NA IZKORISTEK PROCESA IN LASTNOSTI
DELCEV**

**STUDY OF THE FORMULATION AND PROCESS PARAMETERS OF SPRAY
DRYING PROCESS ON PROCESS YIELD AND CHARACTERISTICS OF SPRAY
DRIED PARTICLES**

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2017

Diplomsko nalogo sem opravljala v podjetju Lek d.d., v enoti Razvojni center Slovenija na oddelku Farmaceutski razvoj in v laboratorijih Fakultete za farmacijo, pod mentorstvom prof. dr. Odonu Planinška, mag. farm., in somentorstvom dr. Zrinke Abramović, mag. farm.

Zahvala

Iskreno se zahvaljujem prof. dr. Odonu Planinšku, mag. farm., za mentorstvo in strokovno vodenje pri pisanju magistrske naloge.

Najlepša hvala tudi dr. Zrinki Abramović, mag. farm., za nasvete in pomoč pri načrtovanju in izvedbi poskusov in raziskovalnemu delu v laboratoriju. Hvala tudi za vse napotke in usmerjanje pri pisanju magistrske naloge.

Lepo se zahvaljujem tudi Tatjani Joksimović, skupini FT3 in ostalim sodelavcem RCS, Lek d.d., za ponujeno priložnost izdelave magistrske naloge ter vso deljeno znanje.

Posebna hvala moji družini, fantu Urbanu in prijateljem za razumevanje in vso izkazano podporo pri študiju.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko delo samostojno izdelala pod mentorstvom prof. dr. Odonu Planinška, mag. farm., in somentorstvom dr. Zrinke Abramović, mag. farm.

Tjaša Šega

KAZALO VSEBINE

1	UVOD.....	1
1.1	TRDNE DISPERZIJE.....	1
1.1.1	Vloga nosilca v trdnih disperzijah	2
1.1.2	Izdelava amorfnih trdnih disperzij.....	5
1.2	SUŠENJE Z RAZPRŠEVANJEM.....	7
1.2.1	Potek procesa.....	7
1.2.2	Kinetika sušenja.....	10
1.2.3	Vpliv spremenljivk na lastnosti delcev.....	11
1.3	EKSPERIMENTALNI NAČRT (<i>DESIGN OF EXPERIMENTS</i>)	14
2	NAMEN DELA	15
3	MATERIALI IN METODE	16
3.1	MATERIALI	16
3.1.1	Nosilci trdnih disperzij	16
3.1.2	Topilo	16
3.1.3	Druge uporabljene kemikalije	16
3.1.4	Oprema in naprave.....	16
3.2	METODE.....	18
3.2.1	Eksperimentalni del	18
3.2.2	Ugotavljanje porazdelitve velikosti delcev.....	20
3.2.3	Morfološke lastnosti delcev.....	22
3.2.4	Ugotavljanje pretočnih lastnosti	22
3.2.5	Ugotavljanje vlage in ostanka topil v vzorcu	24
3.2.6	Statistično načrtovanje eksperimentov in obdelava rezultatov.....	25
4	REZULTATI IN RAZPRAVA	26
4.1	OCENA PRIMERNOSTI RAZTOPINE ZA RAZPRŠEVANJE	26
4.2	DOLOČITEV PARAMETROV SUŠENJA Z RAZPRŠEVANJEM.....	27
4.3	EKSPERIMENTALNI NAČRT	30
4.3.1	Izhodna temperatura sušilnega plina	34
4.3.2	Vlaga in ostanki topil.....	36
4.3.3	Pretočne lastnosti.....	38
4.3.4	Izkoristki in izgube	41
4.3.5	Morfološke lastnosti delcev.....	44
4.3.6	Velikosti delcev	48
5	SKLEPI.....	57
6	LITERATURA	59

POVZETEK

Z razvojem novih zdravilnih učinkovin, ki jih uvrščamo v II. razred biofarmacevtske klasifikacije, se razvijajo tudi tehnološki pristopi za izboljšanje njihove topnosti. Ena od možnih izboljšav topnosti učinkovin je uporaba sušenja z razprševanjem, kjer najpogosteje nastanejo amorfne trdne disperzije.

V raziskovalnem delu magistrske naloge smo proučevali vpliv parametrov procesa sušenja z razprševanjem na lastnosti nastalih (mikro)delcev polivinilpirolidona in hidroksipropilmetilceluloznega acetata sukcinata. Ovrednotili smo lastnosti nastalih delcev polimerov kot modelnih sistemov za vrednotenje trdnih disperzij, saj ima v formulacijah trdnih disperzij polimer velik vpliv na njihove lastnosti. Z metodo statističnega načrtovanja poskusov smo izvedli dvonivojski delni faktorski načrt ter preučevali vplive sestave (tip polimera, topilo) in procesnih parametrov (temperatura in hitrost pretoka vhodnega plina, hitrost dovajanja disperzije za razprševanje ter aspirator) na lastnosti nastalih delcev.

Z metodo sipanja laserske svetlobe in z elektronsko-optično metodo ter elektronskim vrstičnim mikroskopom smo ovrednotili velikost nastalih delcev. Poleg tega smo posušenim prahovom ugotovili nasipni in zbiti volumen ter pretočne lastnosti, z metodo izgube pri sušenju in merjenjem vodne aktivnosti pa ostanek vode in drugih topil po sušenju.

Vsi nastali vzorci so imeli široko porazdelitev velikosti delcev. Po obeh metodah izmerjeni velikosti delcev sta med seboj primerljivi, pri obeh metodah smo dobili primerljiva modela vpliva spremenljivk na velikosti delcev. Največje velikosti delcev so dosegali vzorci pri eksperimentih z manjšim pretokom plina in večjo koncentracijo raztopine, a tudi pri teh razmerah nismo pripravili delcev s srednjo velikostjo $d(0,5)$, večjih od 40 μm . Vzorci imajo slabe pretočne lastnosti. Metoda nasipnega in zbitega volumna zaradi prevelike kohezivnosti izdelanih prahov ni primerna metoda za ugotavljanje pretočnih lastnosti. Kot bolj primerna se je izkazala metoda dinamičnega nasipnega kota. V modelih vpliva spremenljivk na izgubo mase pri sušenju in vodne aktivnosti so procesne parametre povsem zakrili vplivi tipov polimerov.

Najpomembnejši parametri, ki vplivajo na lastnosti nastalih delcev, so koncentracija in tip polimera v raztopini, hitrost razprševanja raztopine ter temperatura in hitrost dovajanja plina za razprševanje. V nadaljevanju bi bilo smiselno opraviti dodatni eksperimentalni načrt z enotno formulacijo, v katerem bi podrobneje opisali proces sušenja z razprševanjem.

Ključne besede: sušenje z razprševanjem, statistično načrtovanje eksperimentov, amorfne trdne disperzije.

ABSTRACT

With the development of new active substances, which are classified in Class II of the Biopharmaceutics Classification System, new technological techniques are being implemented to improve the solubility of substances. One of the possible improvements for better solubility of substances is the use of the spray drying process, in which amorphous solid dispersions are most commonly made.

In the research part of the Master's thesis, we have studied the impact of the spray drying process parameters on the properties of the (micro)particles of polyvinylpyrrolidone and hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate. The spray dried polymer particles are model systems for the evaluation of solid dispersions, since the polymer has a sizeable effect on the properties of dispersions in the formulation of solid dispersions. With the method of design of experiments we executed a two-level fractional factorial design and studied the impact of the formulation (type of polymer, solvent) and the process parameters (gas temperature and gas flow rate, sample feed rate and the aspirator) on the effects of the resulting particles.

Furthermore, we have evaluated the particle size of prepared particles using the scattering of laser light, the electro-optical method and a scanning electron microscope. In addition, we have also determined the bulk and tapped volume, the flow properties of spray dried powders and residual solvents and lag water with the loss on drying method and the measurement of water activity.

All the samples have shown a broad distribution of particle size. The measured sizes of the particles after both methods are comparable one with another. With both methods, comparable models of the effect of parameters on the particle size were produced. The particles of the largest size have been observed in the samples which were produced in the experiment with lower gas flow rate and higher concentration of the dispersion. In these conditions, we were not able to produce particles with the middle diameter $d(0.5)$ larger than 40 μm . The samples have poor flow properties. The bulk and tapped volume method is not suitable for determining flow properties because of the cohesive powders. The method of dynamic angle of repose has proven as a more suitable method. In the models, the effects of parameters on the loss on drying and water activity have been fully obscured by the influence of the types of polymers. The most important parameters for particle properties are the concentration and type of polymer in the dispersion, the solution feed rate and the temperature and drying gas flow rate. Further on, it would be advisable to

conduct an additional experiment with a fixed formulation, which would allow us to describe the spray drying process in more detail.

Key words: spray drying process, design of experiments, amorphous solid dispersions.

SEZNAM OKRAJŠAV

ZU zdravilna učinkovina

PVP polivinilpirolidon

HPMC-AS hidroksoipropilmetilcelulozni acetat sukcinat

T_g temperatura steklastega prehoda

T_v temperatura vrelišča

T_{in} vhodna temperatura sušilnega plina

T_{out} izhodna temperatura sušilnega plina

IPS izguba mase pri sušenju

A_w vodna aktivnost

UZ ultrazvok

ICH Mednarodna konferenca za harmonizacijo

$d(0,1)$ premer delcev, pod katerim je 10 volumskih % celotne pomejane porazdelitve delcev (90 volumskih % je nad tem premerom)

$d(0,5)$ premer delcev, pod katerim je 50 volumskih % celotne pomejane porazdelitve delcev (50 volumskih % je nad tem premerom)

$d(0,9)$ premer delcev, pod katerim je 90 volumskih % celotne pomejane porazdelitve delcev (10 volumskih % je nad tem premerom)

1 UVOD

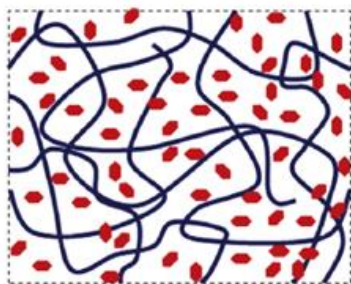
V zadnjih letih je z novimi pristopi v razvoju molekul večina na novo odkritih spojin z dobrim farmakodinamičnim delovanjem slabo topna v vodi in fizioloških tekočinah. Te učinkovine večinoma sodijo v skupino II. biofarmaceutskega klasifikacijskega sistema, so slabo topne v vodi in dobro permeabilne. Kljub dobri permeabilnosti skozi biološke membrane pa imajo slabo biološko uporabnost zaradi počasnega in omejenega sproščanja v gastrointestinalnem traktu, kar je posledica slabe topnosti (1), (2).

Ker ima veliko teh molekul dober potencial za varnost in učinkovitost, predstavljajo velik izziv za tehnologe v farmacevtski industriji, ki morajo izboljšati njihovo biološko uporabnosti (3), (4). Za povečanje topnosti in biološke uporabnosti poznamo vrsto kemijskih in tehnoloških pristopov, kot so priprava soli in predzdravil, zmanjšanje velikosti delcev – mikronizacija, vgrajevanje ZU v ciklodekstrine, micidele ter samoemulgirajoče sisteme, kompleksacija, priprava mikroemulzij, nanoemulzij in nanosuspenzij, uporaba sotopil in lipidov, načrtovanje formulacij s površinsko aktivnimi snovmi in priprava amorfnih oblik učinkovine v trdnih disperzijah (4), (5). Nazadnje omenjena priprava amorfnih trdnih disperzij je tema magistrske naloge.

1.1 TRDNE DISPERZIJE

Trdne disperzije so definirane kot disperzije ene ali več ZU v inertnem trdnem nosilcu. Sestava ni omejena na število ZU ali nosilcev. Nosilec je največkrat hidrofilni polimer, lahko pa je tudi majhna molekula. Trdne disperzije lahko tako delimo na več podvrst glede na število faz v sistemu ali glede na strukturo učinkovine ali nosilca. Tako lahko dobimo preproste evtektične zmesi (dvofazni sistemi dveh kristalnih snovi), kristalne ali steklaste trdne raztopine (enofazni sistemi, kjer je učinkovina dispergirana v kristalni ali amorfni obliki) in amorfne ali steklaste suspenzije (dvofazni sistemi, kjer je učinkovina v amorfni obliki) (6), (7).

Ko govorimo o trdnih disperzijah, imamo običajno v mislih trdne steklaste raztopine, kjer je učinkovina molekularno dispergirana v amorfem polimernem nosilcu. Učinkovina in nosilec se med sabo popolnoma mešata in tvorita molekularno homogeno zmes (slika 1) (2), (8), (9).



Slika 1: Shematski prikaz strukture amorfne trdne disperzije

Idealna struktura amorfne trdne disperzije, v kateri je učinkovina molekularno dispergirana v polimerni nosilec.

Heksagonalni simboli predstavljajo ZU, črte pa polimerne verige (10).

Proces pretvorbe učinkovine iz kristalne v amorfno obliko imenujemo amorfizacija. Pri pripravi trdnih disperzij je z vidika raztapljanja zaželeno, da je učinkovina v amorfni obliki. Amorfna oblika ima v primerjavi s kristalno večjo teoretično topnost, zaradi večje Gibbsove proste energije. Učinkovina v amorfni obliki ne potrebuje dodatne energije za razbitje kristalne rešetke, da lahko molekule učinkovine reagirajo z molekulami topila. Zaradi večje Gibbsove proste energije amorfne stanja so trdne disperzije termodinamsko nestabilne in sčasoma prehajajo v bolj stabilno kristalno obliko. Za inhibiranje kristalizacije je učinkovini dodan polimer, s katerim oblikujemo amorfne trdne disperzije (6), (11).

1.1.1 Vloga nosilca v trdnih disperzijah

Ključna vloga nosilca v trdni disperziji je vloga ogrodja oz. podlage učinkovine. Med nosilcem in učinkovino lahko pride do interakcij, ki so posledica vodikovih vezi ali hidrofobnih interakcij (2), (3), (4). Interakcije med učinkovino in polimerom so za nastanek trdnih disperzij zelo pomembne, saj vplivajo na proces izdelave, fizikalne lastnosti in stabilnost trdnih disperzij. Ob izbiri primerne nosilca, ki z učinkovino tvori močne interakcije, ta lahko poveča fizikalno stabilnost trdnih disperzij ter upočasni potek kristalizacije in fazne separacije med shranjevanjem farmacevtske oblike. Nosilec deluje tudi kot fizikalna bariera, ki prepreči združevanje molekul učinkovine in kristalizacijo. Nosilec ima lahko vlogo tudi v procesu raztapljanja učinkovine, kjer deluje kot močljivec, ali pa pomaga stabilizirati nasičeno raztopino učinkovine med raztapljanjem, tako da inhibira obarjanje učinkovine in s tem izboljšajo topnostni profil.

Kot nosilci so v trdnih disperzijah najpogosteje uporabljeni hidrofilni polimeri, vendar je bilo skozi zgodovinski razvoj uporabljenih več generacij trdnih disperzij z različnimi nosilci. Prvi nosilci so bile male molekule (sečnina, sladkorji (sorbitol, manitol)), ki so tvorile kristalne trdne disperzije, za katere je značilna relativno slaba topnost. Polimeri se

pojavijo šele v drugi generaciji trdnih disperzij, ko se začnejo razvijati amorfne trdne disperzije, v tretji generaciji pa so polimerom dodane še površinsko aktivne snovi, ki dodatno izboljšajo topnosti profil. Četrto generacijo polimernih nosilcev predstavljajo polimeri, ki omogočajo nadzorovano sproščanje (2), (8), (11).

Lastnosti polimera

Pri izbiri polimera za sestavo trdne disperzije so pomembne fizikalno-kemijske lastnosti polimera in kemijska kompatibilnost z učinkovino, topilom in drugimi pomožnimi snovmi. Z vidika stabilnosti amorfni trdnih disperzij je najpomembnejša lastnost polimera temperatura steklastega prehoda (T_g). Pri temperaturi nad polimerovo T_g so molekule gibljivejše in nagnjene k rekristalizaciji. T_g je odvisna tudi od relativne zračne vlage v okolju, saj lahko pride do absorpcije vlage iz okolja, ki deluje kot mehčalo in zniža T_g (12).

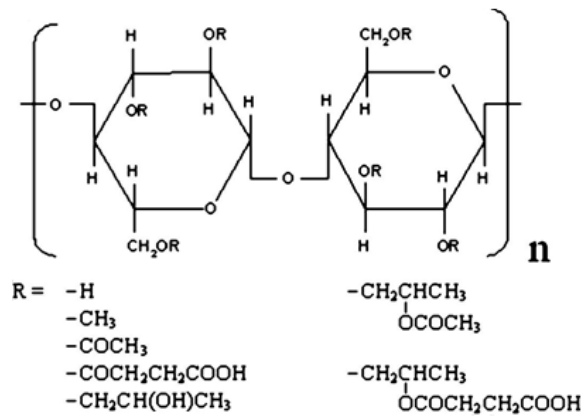
Druge pomembne fizikalno-kemijske lastnosti so ionizacijska konstanta polimera, termična stabilnost zaradi visokih procesnih temperatur ter prisotnost funkcionalnih skupin za zmožnost tvorbe vodikove vezi z učinkovino. Močne interakcije med učinkovino in polimerom so pomembne za nastanek enofaznih, homogenih trdnih disperzij (2), (11).

Hidroksipropilmetilcelulozni acetat sukcinat

HPMC-AS je polsintezen polimer, pridobljen iz celuloze. HPMC-AS je v celotnem fiziološkem območju pH ionizirajoč polimer. Je zmes estrov hidroksipropilmetilceluloze z očetno in jantarno kislino. Vsebuje substituirano metil-, hidroksipropil-, acetat- in sukcinatno skupino (slika 2). Glede na različna razmerja substitucije acetilne in sukcinilne skupine je HPMC-AS na voljo v treh različnih razredih: L (*low*), M (*medium*) in H (*high*), poimenovanje je vezano na območje pH, v katerem je polimer topen. V tabeli 1 so prikazane od pH odvisne topnosti. Acetilna skupina poveča hidrofobni značaj polimera, medtem ko je sukcinilna skupina hidrofilna (11), (12).

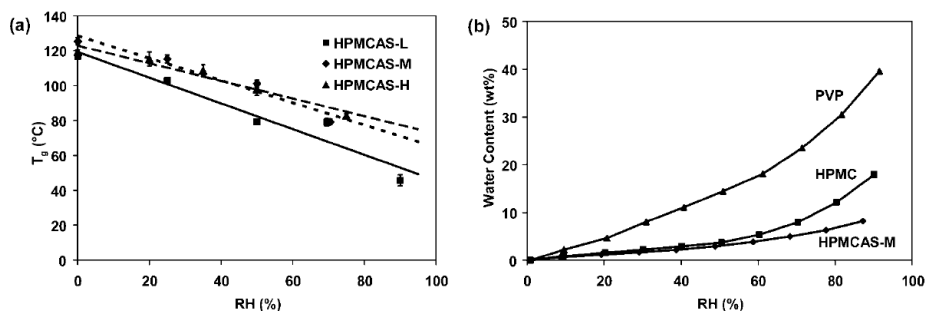
Tabela 1: Vpliv razmerja med acetilno in sukcinatno skupino na topnost (12)

Ime	Razmerje med substitucijo acetilne in sukcinilne skupine	Topnost
L majhna	8:15	pH \geq 5,5
M srednja	9:11	pH \geq 6,0
H velika	12:7	pH \geq 6,8



Slika 2: Strukturna formula HPMC-AS (13)

HPMC-AS je rumenobel malo higroskopen granulat (oznaka G) ali prašek (oznaka F) brez vonja. V neionizirani obliki ima visoko T_g (113 °C). V amorfni obliki absorbira vodo, zaradi hidrofobnih funkcionalnih skupin pa v primerjavi z vodotopnim polimerom PVP absorbira mnogo manj vode. Manj absorbirane vlage ima tudi manjši vpliv na T_g , saj T_g HPMC-AS ostane nad 70 °C tudi v ravnotežju s 75-odstotno relativno vlago zraka (slika 3) (4).



Slika 3: a) Vpliv relativne vlažnosti na T_g polimera; b) vsebnost absorbirane vlage polimerov PVP, HPMC IN HPMC-AS v odvisnosti od relativne vlage (4)

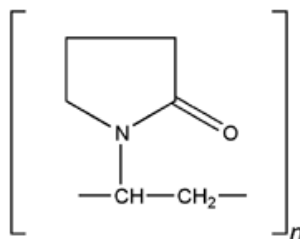
Netopen je v etanolu, heksanu, vodi in ksilenu. V acetonu ali v zmesi etanola in diklorometana lahko nastane bistra ali motna viskozna raztopina (11), (14). Pri višji temperaturi lahko hidrolizira. Hidroliza je glavna razpadna pot, nastanejo proste očetna in jantarna kislina (13).

V farmaciji se HPMC-AS uporablja v procesu oblaganja trdnih farmacevtskih izdelkov. Zaradi topnosti v bazičnem pH z uporabo obloge s HPMC-AS preprečimo sproščanje učinkovine v kislem pH želodca. Uporablja se tudi kot nosilec v trdnih disperzijah. Zaradi amfifilne narave ima dober potencial za tvorbo intermolekularnih interakcij s slabo topnimi

učinkovinami, ki reagirajo s hidrofobnimi deli polimera, hidrofilne skupine pa omogočajo ohranjanje koloidnih struktur med raztapljanjem (4), (14), (15).

Polivinilpirolidon

PVP je linearen sintetični polimer *N*-vinilpirolidona (slika 4). Komercialno dostopne polimere delimo v razrede PVP: K12, K17, K25, K30 in K90. K označuje viskoznost polimerne raztopine v vodi. Višji je K razred, večje so dolžina linearne verige, molekulska masa polimera, viskoznost v vodi in T_g . Polimer PVP K12 ima povprečno molekulska maso 4000 g/mol in T_g 120 °C. Je bel ali rumenobel higroskopen prah (11). Dobro je topen v vodi in etanolu, slabo topen je v acetonu, netopen pa v etru; pH 5-odstotne raztopine je med 3,0 in 7,0, odvisno od viskoznosti (16).



Slika 4: Strukturna formula PVP

PVP se v farmaciji najpogosteje uporablja kot vezivo pri granulaciji. V dermalnih farmacevtskih oblikah ter v oralnih suspenzijah in raztopinah se uporablja kot podlaga in stabilizator, saj poveča viskoznost v formulaciji. Dodatek PVP v formulacijo poveča topnost slabo topnih učinkovin (16).

Ker je dobro topen v več topilih, je PVP primeren polimer v procesu sušenja z razprševanjem. Slabost polimera je njegova velika higroskopsnost, saj lahko med shranjevanjem v vlažnih razmerah veže veliko vode, kar povzroči fizikalno nestabilnost (slika 3). V trdnih disperzijah izdelanih s sušenjem z razprševanjem so uporabni razredi K12, K25 in K30. Daljše verige tvorijo bolj viskozne raztopine, ki jih težje razpršujemo. Karbonilna skupina PVP je prejemnik vodikove vezi, zato ima zmožnost tvoriti močne vodikove interakcije z učinkovinami, ki so donorji vodikove vezi (17).

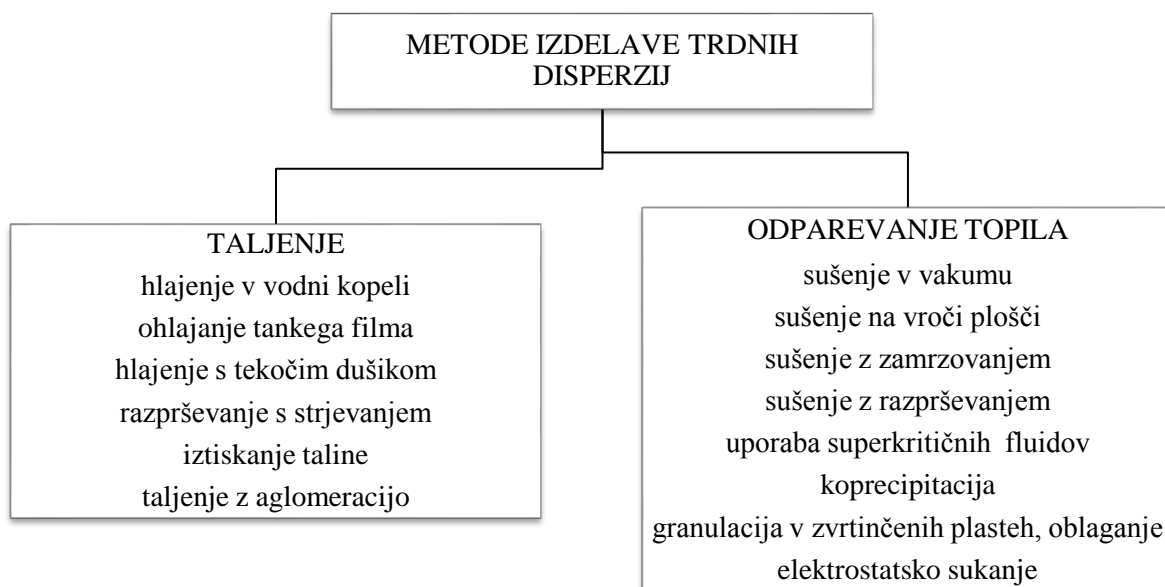
1.1.2 Izdelava amorfnih trdnih disperzij

Amorfne trdne disperzije lahko pripravimo s taljenjem ali z izparevanjem topila (tabela 2). Pri metodi taljenja nosilec in učinkovino stalimo, tekočino pa lahko nato ohladimo ali strdimo. Strjen produkt zmeljemo in presejemo na delce želene velikosti. Metoda ne

potrebuje topila, vendar pa mora imeti polimer podobne fizikalno-kemijske lastnosti kot učinkovina. Zaželeno je tudi, da ima čim nižjo temperaturo tališča, učinkovine, ki so primerne za ta proces, pa morajo biti termostabilne. Pogosto uporabljena polimera sta PEG in poloksamer. Daleč najbolj razširjena metoda taljenja je iztiskanje taline zaradi široke uporabnosti in možnosti izvedbe velikih proizvodnih serij (8).

Pri metodah z izparevanjem topila nastanejo trdne disperzije po hitrem izparevanju topila. Za razliko od metod taljenja lahko tu uporabimo polimere, ki imajo visoko temperaturo tališča. Nekatere postopke, npr. sušenje z ohlajanjem (angl. *freeze drying*), lahko izvedemo tudi pri nizki temperaturi, kar je zlasti primerno pri termolabilnih učinkovinah. Pomembno pri tej metodi je, da sta polimer in učinkovina topna v skupnem hlapnem topilu oz. sotopilu. Topila, ki jih najpogosteje uporabljamo, so metanol, etanol, etil acetat, metilen klorid, aceton in voda. Slabost metode z izparevanjem je, da se v procesu sušenja običajno ne odstrani vse topilo. Toksičnost zaradi ostanka organskih topil lahko zmanjšamo z uporabo zmesi topil. Druge slabosti metode so ekološki problemi, saj pri procesu nastane veliko odpadnih organskih topil, velik strošek v proizvodnji in majhne proizvodne serije. Poznamo veliko metod, ki omogočijo hitro izparevanje topila (tabela 2), najbolj uporabljana metoda pa je sušenje z razprševanjem (8).

Tabela 2: Shema procesov izdelave trdnih disperzij (6)



1.2 SUŠENJE Z RAZPRŠEVANJEM

Sušenje z razprševanjem je enostopenjski proces, v katerem tekočine (disperzije, raztopine, suspenzije, brozge, malo viskozne paste ali emulzije) pretvorimo v trden produkt. Prva uporaba je bila opisana že leta 1872 v patentu Percyja. Od takrat je bil dosežen velik napredek na področju izboljšave opreme in razumevanja samega procesa. Tako je sušenje z razprševanjem postalo vsestranski proces v številnih industrijskih panogah: v proizvodnji hrane in mlečnih izdelkov, keramike, barv, gnojil in detergentov ter v farmacevtski industriji (12).

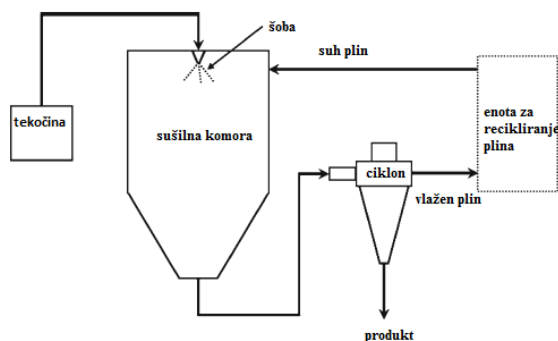
V farmacevtski industriji se sušenje z razprševanjem uporablja pri proizvodnji zdravilnih učinkovin in pomožnih snovi ter končnih farmacevtskih oblik. Tehnologija je uporabna v procesih enkapsulacije ter pri pripravi trdnih samoemulgirajočih sistemov in granulaciji. Prav tako je metoda uporabna pri sušenju nanosuspenzij za pripravo nanodelcev. Ker gre v procesu za hitro izparevanje topila, pa je primeren tudi za izdelavo amorfnih trdnih disperzij (12), (18).

1.2.1 Potek procesa

Metoda temelji na razbitju tekočine v drobne kapljice s procesom atomizacije. S pomočjo šobe tekočino konstantno razbijamo v zelo drobne kapljice v sušilno komoro, kjer pridejo kapljice v stik z vročim plinom. Kapljice imajo veliko razmerje med površino in volumnom, kar vodi do njihovega učinkovitega in hitrega sušenja. V sušilni komori se z izparevanjem topila kapljice posušijo in nastanejo suhi trdni delci. Ti delci se nato ločijo od vlažnega sušilnega plina v ločevalnem sistemu, navadno v ciklonu ali s filtrom.

Proces lahko razdelimo na štiri stopnje:

- oblikovanje kapljic – atomizacija tekočine,
- stik kapljic in plina v sušilni komori,
- sušenje kapljic (izparevanje topila) in nastanek delcev ter
- ločevanje trdnih delcev od sušilnega plina (18).



Slika 5: Shema procesa sušenja z razprševanjem (18)

Atomizacija – razprševanje tekočine

Razbitje tekočine v drobne kapljice dosežemo s pomočjo šobe, proces pa se imenuje atomizacija. V uporabi so različne vrste šob; delijo se glede na vrsto energije, ki je nujna za atomizacijo. V farmacevtski industriji se najpogosteje uporabljajo dvokanalne, tlačne, rotacijske in ultrazvočne šobe (2).

Rotacijske ali centrifugalne šobe kapljice tvorijo s pomočjo centrifugalne sile. Disperzijo razbijejo v kapljice s pomočjo diska ali kolesa, ki se okoli svoje osi vrti z visoko hitrostjo. Velikost kapljic je premo sorazmerna hitrosti diska ali kolesa (12), (18). Dvo- ali večkanalne oz. pnevmatične šobe delujejo na podlagi kinetične energije. Tok disperzije se pretvori v drobne kapljice ob stiku z drugo tekočino, navadno pod pritiskom zraka ali plina. Velikost kapljic je določena z razmerjem toka stisnjenega zraka in toka tekočine. Te šobe so uporabne zlasti v napravah z ozkimi sušilnimi komorami, saj ustvarijo dolg in ozek tok razpršenih kapljic (11), (12), (18).

Trokanalne šobe so primerne za viskozne tekočine. Princip delovanja je podoben kot pri dvokanalnih šobah, le da pride pri trokanalnih dvakrat do stika tekočine in plina. Prvič nastane osnovni oblak grobih kapljic, ki niso primerne za sušenje, drugi tok atomizacijskega plina pa popolnoma razbije primarni oblak kapljic (18). V novejšem času raziskave potekajo v smeri uporabe štirikanalne šobe. Deluje na enak način kot dvotekočinska šoba, le da ima dva kanala za tekočino in dva kanala za dovajanje stisnjenega zraka. Tako lahko v šobo hkrati dovajamo dve različni disperziji. Izdelamo lahko formulacijo, ki vsebuje dve učinkovini oz. učinkovino in nosilec, ki ju ni treba raztopiti v skupnem topilu. Tlačne šobe pretvorijo disperzijo v drobne kapljice s črpalko, ki pritiska tekočino skozi ozko odprtino šobe. Deluje po principu pretvorbe tlačne energije v kinetično. Ultrazvočne šobe pri procesu atomizacije uporabljajo zvočno energijo, s katero

nastanejo vibracije šobe. Velikost kapljic je odvisna od frekvence ultrazvočnih vibracij in oblike šobe (12), (18).

Vse zgoraj naštetе šobe proizvedejo polidisperzne kapljice. Monodisperzne šobe pa omogočajo nastanek monodisperznih kapljic, s katerimi lahko dobimo monodisperzno porazdelitev velikosti praškastih delcev. To so elektro-hidro-dinamične šobe. Disperzijo dovedemo skozi šobo, ki ima velik električni naboj ter omogoči nastanek kapljic z ozko porazdelitvijo velikosti. Ta tehnologija je novejšе generacije in prinaša napredek v razvoju procesa sušenja z razprševanjem (18).

Sušilna komora

Kapljice v sušilni komori stopijo v stik z vročim suhim sušilnim plinom. Glede na način stika disperzije in sušilnega plina poznamo različne tipe komor. Disperzijo in plin lahko uvajamo v enaki ali v nasprotni smeri, poznamo pa tudi kombinirane sisteme. V farmacevtski industriji je najbolj uporabljan sotočen tip komor, pri katerem sušilni plin in kapljice razpršene disperzije uvajamo v komoro v enaki smeri. Velikost in distribucija atomiziranih kapljic določa čas sušenja in zadrževanje v komori.

Kot sušilni plini se uporabljajo zrak ter inertni dušik, argon in ogljikov dioksid. Ti se razlikujejo po gostoti in specifični toplotni kapaciteti, kar vpliva na morfologijo, velikost in izkoristek nastalih delcev. Na primer delci, posušeni z dušikom, so manjši in imajo večjo gostoto od delcev, ki so posušeni s CO₂, saj ima N₂ manjšo gostoto od CO₂ (11).

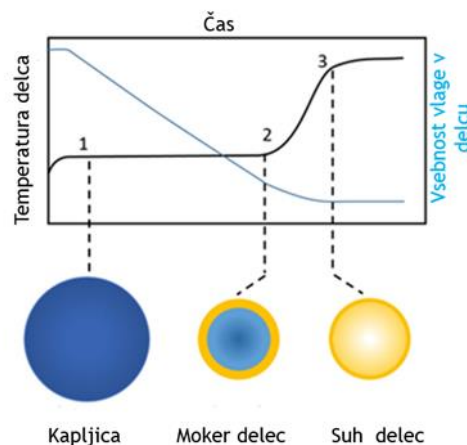
Ločevanje delcev od sušilnega plina

Ko posušeni delci zapustijo sušilno komoro, vstopijo v zadnjo fazo procesa sušenja z razprševanjem; treba jih je še ločiti od vlažnega sušilnega plina. Poznamo tri različne tipe sistemov, ki omogočajo ločitev plina in suhih delcev. Ciklon deluje po principu centrifugalne sile, filtrske vrečke delce od plina filtrirajo, lahko pa jih ločimo s postopkom elektrostatske precipitacije. Najbolj razširjen ločevalni sistem so cikloni. Plin, ki izstopa iz sušilne komore, vstopi v ciklon tangencialno na steno ciklona. V ciklonu zaradi centrifugalne sile nastane vrtinec, suhi delci pa ob steni ciklona zdrsijo v zbiralnik na dnu ciklona. Plin se po notranji strani vrtinca vrača na vrh ciklona in zapusti sistem kot izhodni plin, nasičen s topilom. Filtrske vreče so dodatek k ciklonu in so namenjene ločitvi zaostalih delcev iz nasičenega plina ter preprečujejo uhajanje teh delcev v okolje (18).

1.2.2 Kinetika sušenja

Sušenje je proces, s katerim iz razpršenih kapljic odstranimo topilo. Proces sušenja kapljic je sestavljen iz dveh delov: v prvem delu sušenje poteka s konstantno hitrostjo, ki v drugem delu upade. Pri konstantni hitrosti je sušenje podobno sušenju kapljice čistega topila. Prehajanje topila na površino kapljice poteče zaradi molekularne difuzije topila iz velike koncentracije v osrednjem delu kapljice do manjših koncentracij na površini, konvekcije vlage znotraj kapljice in z izhlapevanjem topila. Kapljični premer in površina se zmanjšujeta linearno. V tem delu sušenja ima kapljica konstantno temperaturo (11), (12).

Med izparevanjem topila se vsebnost topila v kapljici manjša in povečuje se viskoznost kapljice. Na površini kapljice nastaja trdna skorja/film (solidifikacija), ki ovira izparevanje tekočine iz kapljice. Na tej točki začne hitrost sušenja padati in temperatura delca naraste. V tretji fazi se delec posuši do konca (slika 6) (11).



Slika 6: Sušenje kapljice (11)

Na morfološke in fizikalne lastnosti nastalih delcev vpliva več dejavnikov. Osrednjo vlogo pri nastanku delcev ima hitrost sušenja. Hitrost sušenja oz. izparevanja topila je odvisna od lastnosti topila in procesne temperature (19). Velikost in morfologijo delcev lahko glede na sestavo disperzije predvidimo z računskim modelom sušenja kapljic. Z modelom lahko predvidimo distribucijo molekul znotraj kapljice med sušenjem, ki ima vpliv na morfološke lastnosti delcev. Model vključuje Peckletovo konstanto Pe_i .

Enačba 1

$$E_i = \frac{C_{s,i}}{C_{m,i}} = \frac{e^{0,5Pe_i}}{3\beta_i}$$

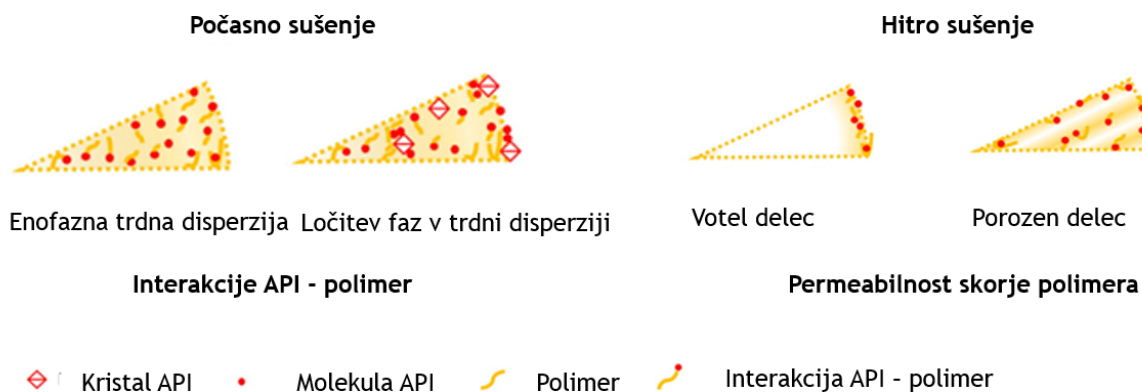
E_i je razmerje med koncentracijo komponente i na površini kapljice $C_{s,i}$ v odvisnosti od povprečne koncentracije komponente v kapljici $C_{m,i}$. β je funkcija profila.

Pe_i je Pecletovo število: razmerje med hitrostjo izparevanja topila κ in difuzijskim koeficientom komponente i v tekoči fazi D_i .

Enačba 2
$$Pe_i \approx \frac{\kappa}{8D_i}$$

Pri nižji hitrosti izparevanja topila in manjšem Pe topilo izpreva počasi, molekule znotraj kapljice imajo dovolj časa za prerazporeditev do izenačitve koncentracijskega gradienta. Interakcije med učinkovino in polimerom določajo bližino molekul učinkovine. Pri šibkih interakcijah učinkovina – polimer molekule učinkovine tvorijo kristale. Močne interakcije med učinkovino in polimerom so nujne za nastanek homogene amorfnе trdne disperzije (11), (12), (19).

Pri hitrem sušenju in $Pe > 1$ se topilo iz kapljice odstrani hitreje in tako molekule učinkovine nimajo časa, da bi se homogeno razporedile znotraj kapljice. Na površini delca nastane skorja. Neprepustna skorja na površini delca preprečuje izparevanje pare topila in znotraj delca pride do pritiska. Odvisno od moči, debeline skorje in notranjega pritiska lahko delec raznese (eksplodira), se napihne ali razpoči. Pri nastanku prepustne skorje pare topila prehajajo iz kapljice in nastanejo porozni delci z manjšo gostoto (slika 7) (11).



Slika 7: Shematski prikaz možnih nastalih delcev (11)

1.2.3 Vpliv spremenljivk na lastnosti delcev

Proces je na videz preprost, vendar predstavlja zaradi številnih procesnih in formulacijskih spremenljivk ter interakcij med njimi velik izziv pri načrtovanju formulacije in procesa za

nastanek ponovljivih vzorcev s primernimi lastnostmi nastalih delcev za nadaljnjo obdelavo do končne farmacevtske oblike.

S tehnološkega vidika želimo delce, ki so čim večji in enotni ter imajo dobre pretočne lastnosti, imajo dobro kompaktilnost in kompresibilnost, majhen ostanek zaostalih topil ter so fizikalno in kemijsko stabilni. Vendar imajo ponavadi nastali prahovi majhno velikost delcev in majhno gostoto, posledično pa tudi slabe pretočne lastnosti. Za izboljšanje pretočnih lastnosti jih pred nadaljnjim polnjenjem v kapsule ali stiskanjem v tablete še granuliramo ali briketiramo. Amorfnе trdne disperzije so termodinamsko nestabilne, zato izpostavljanje visokemu tlaku, temperaturi in vlagi pri procesih granulacije ali tabletiranja lahko povzroči rekristalizacijo (11).

Lastnosti topila

Topilo mora biti skupno vsem komponentam v sestavi: učinkovini, nosilcu in drugim pomožnim snovem. Biti mora dobro hlapno ter imeti nizko temperaturo vrelišča, da med sušenjem izhlapi. Pri izbiri topila moramo upoštevati smernice Mednarodne konference za harmonizacijo (ICH), ki definirajo toksičnost zaostalih topil. Zahteve za zaostala topila so navedene v smernici ICHQ3(R6). Uporabljajo se malo toksična topila v razredih 2 in 3. To so: voda, alkoholi (metanol, etanol, izopropanol), in nekatera druga organska topila (diklorometan, aceton, dioksan, tetrahidrofuran) (11), (12). Izbira topila je odvisna tudi od uporabljene naprave, saj so posamezne naprave namenjene izparevanju določenega topila (2).

Končna koncentracija formulacije mora imeti primerno viskoznost, ki še omogoča atomizacijo. V študijah, kjer so sušili delce iz raztopin različnih koncentracij, so dobili različne velikosti, gostoto ter morfologijo nastalih delcev. Z atomizacijo bolj koncentriranih raztopin so dobili večje kapljice ter delce s hrapavo površino in večjo gostoto, vendar pri višjih tlakih razprševanja koncentracija raztopine nima večjega vpliva na velikost kapljic. Razlika v koncentraciji raztopin pa vpliva tudi na fizikalno stabilnost. Raziskave vpliva viskoznosti na velikost in morfologijo delcev so naredili na trdnih disperzijah griseofuldina in PVP iz različnih zmesi topil. Zmes topil aceton/metanol je imela manjšo viskoznost od zmesi aceton/voda. Delci, nastali iz zmesi z manjšo viskoznostjo, so imeli zaradi hitrejšega izparevanja topila manjšo velikost (20).

Hitrost razprševanja

Hitrost razprševanja direktno vpliva na nasičenost izhodnega sušilnega plina, ki vpliva na izhodno temperaturo. Zgornja meja hitrosti razprševanja je dosežena, ko se kapljice posušijo, preden dosežejo steno sušilne komore. Pri povišani hitrosti razprševanja se T_{out} zniža, kar vpliva na delež zaostalih topil v vzorcu (12).

Vhodna in izhodna temperatura sušilnega plina

Vhodna temperatura sušilnega plina direktno vpliva na prenos toplote in mase iz sušeče kapljice. Hitrost izparevanja vpliva na velikost in morfologijo delca. V številnih raziskavah so imeli delci, nastali pri višjih T_{in} večjo velikost. Visoke temperature lahko tako močno segrejejo šobo in posušijo raztopino, še preden ta atomizirana preide v sušilno komoro, posledično pa lahko pride do zamašitve šobe (2).

T_{out} je temperatura, ki ji je delec izpostavljen na izhodu iz sušilne komore ter v ciklonu. Z vidika fizikalne stabilnosti in hitrosti rekristalizacije je pomembno, da T_{out} ne presega T_g delca, kajti pri višjih T_{out} so vzorci manj fizikalno stabilni in rekristalizacija poteče hitreje. V študiji razprševanja laktoze so delci, ki so imeli višjo T_{out} , hitreje rekristalizirali in imeli manjši izkoristek kot delci, sušeni pri nižji T_{out} . V raziskavah so še ugotovili, da sprememba T_{out} na velikost delcev ne vpliva. Sušenje pri nižjih T_{out} lahko povzroči nastanek večjega deleža zaostalih topil. Tak pojav je pogost pri hitrem sušenju, ko imamo velike pretoke razprševanja, saj se topilo ujame v kapljici, ki na površini tvori skorjo. Zato je pogosto nujno sekundarno sušenje nastalih prahov (11).

Hitrost pretoka sušilnega plina

Nižja hitrost sušilnega plina povzroči, da se kapljice dlje časa zadržujejo v sušilni komori, kar pomeni, da se kapljice bolj posušijo in imamo manjši ostanek zaostalih topil. Pri višjih hitrostih sušilnega plina lahko zaradi večje obremenitve delcev in krušenja delcev dobimo delce z manjšo velikostjo.

Tlak razprševanja

Najbolj uporabljane šobe za atomizacijo so dvotekočinske šobe. S hitrostjo pretoka plina in tekočine za razprševanje reguliramo velikost nastalih kapljic (12).

1.3 EKSPERIMENTALNI NAČRT (*DESIGN OF EXPERIMENTS*)

Poznamo več metod za načrtovanje poizkusov. Intuitiven način COST (angl. *changing one separate factor at a time*) načrtovanja eksperimentov, v katerem v enem poskusu spreminjamo le eno spremenljivko naenkrat in merimo odzive, močno poveča količino poizkusov, poleg tega pa na tak način ne dobimo informacij o interakcijah med parametri.

Eksperimentalni načrt (angl. *design of experiments – DoE*) je strukturirana in organizirana statistična metoda, s katero ugotavljamo vplive faktorjev (oz. parametrov) na opazovane spremenljivke. V DoE naenkrat proučimo vplive več faktorjev, z modelom pa lahko izračunamo tudi interakcije med faktorji. Tako lahko z DoE z manjšim številom eksperimentov dobimo več informacij o opazovanem sistemu. Z rezultati lahko predvidimo optimalne razmere, kritične faktorje, ki vplivajo na kritične lastnosti produkta, in izločimo tiste, ki nimajo vpliva na določeno lastnost (21). Uporablja se na področjih razvoja novih produktov in procesov ter izboljšavah že obstoječih produktov. Faktorji v proučevanju procesa z DoE so lahko formulacijski parametri (npr. velikost delcev učinkovine, količina posameznih pomožnih snovi ...) in procesni parametri (npr. tlak razprševanja, hitrost dovajanja tekočine), rezultati pa so kritične lastnosti produkta (v primeru trdnih disperzij npr. pretočne lastnosti nastalih prahov, porazdelitev velikosti delcev). Metoda je uporabna tudi pri načrtovanju izdelka pri prenosu tehnologije na višji nivo. V takih primerih je nujno pripraviti načrte s katerimi ugotovimo, kateri faktorji se v procesu spremenijo in so odvisni od velikosti serije (2), (22).

2 NAMEN DELA

Cilj magistrske naloge je proučiti vpliv sestave in procesnih spremenljivk sušenja z razprševanjem polimernih disperzij ter interakcij med njimi na izkoristek procesa, velikost in morfologijo nastalih delcev ter vlago v delcih.

Proces bomo proučevali na laboratorijskem nivoju z uporabo sušilnika z razprševanjem Spray Dryer Büchi. Raziskali bomo vpliv najbolj ključnih procesnih spremenljivk na lastnosti delcev. Te so: hitrost dovajanja disperzije, pretok sušilnega plina, temperatura sušilnega plina ter intenzivnost aspiratorja. Ker so v formulacijah trdnih disperzij polimeri prisotni v večjem deležu kot učinkovine in imajo večji vpliv na nastanek ter velikost in obliko delca, bomo za proučevanje nastanka delcev uporabili polimere same.

Modelni snovi, s katerima bomo proučevali proces, bosta polimera polivinilpirolidon in hidroksipropilmetilcelulozni acetat sukcinat. V prvi fazi bomo z vizualno oceno in na podlagi viskoznosti ocenili primernost polimerne disperzije v izbranem topilu za razprševanje na napravi Büchi. Ocenili bomo topnost obeh polimerov v acetonu in etanolu ter v zmesi organskih topil in vode. V naslednji fazi bomo ugotovili zgornje in spodnje meje vseh spremenljivk v procesu sušenja z razprševanjem, in ugotovili razmere, pri katerih na steni komore ne opazimo mokrih kapljic, torej razmere, pri katerih se kapljice posušijo, še preden trčijo ob steno.

Proučili bomo vpliv topila in koncentracije vhodne disperzije na lastnosti pripravljenih delcev. Te vplive in vplive procesnih spremenljivk bomo ovrednotili s pristopom načrtovanja eksperimentov (angl. *design of experiments – DoE*). Za pripravo eksperimentalnega načrta ter obdelavo rezultatov bomo uporabili računalniški program Modde, Umetrics.

Pripravljenim prahovom bomo ugotovili velikost in morfološke lastnosti delcev, izgubo pri sušenju in vodno aktivnost ter pretočne lastnosti na podlagi meritev nasipne in zbite gostote ter z meritvami v vrtečem bobnu, kjer bomo ugotovili dinamični nasipni kot. Na podlagi obdelanih rezultatov bomo postavili matematični model ter ocenili vpliv spremenljivk na lastnosti delcev.

3 MATERIALI IN METODE

3.1 MATERIALI

3.1.1 Nosilci trdnih disperzij

Za proučevanje procesa sušenja z razprševanjem smo uporabili same polimere – nosilce trdnih disperzij (placebo brez učinkovine).

Uporaba placeba (formulacija, v kateri imamo samo nosilec, brez učinkovine) je z vidika sestave primerna metoda za proučevanje sušenja ter lastnosti delcev trdnih disperzij, saj je količina polimera v formulaciji trdne disperzije običajno večja od 50 % v primerjavi z učinkovino, polimer ima večjo molekulsko maso ter večji vpliv na reološke lastnosti raztopine (viskoznost, površinska napetost) in tvori film, ki ima osrednjo vlogo pri sušenju kapljic (12).

Hidroksipropilmetilcelulozni acetat sukcinat

HPMC-AS MG, Aqoat MG, Shin-Etsu Chemical Co., ZDA

Polivinilpirolidon

PVP K12, ISP Technologies, ZDA

3.1.2 Topilo

Aceton, Sasol, Južna Afrika

Etanol 96 % (V/V) Győr Distillery & Refinery Co. Ltd., Madžarska

Demineralizirana voda

3.1.3 Druge uporabljene kemikalije

Za meritve velikosti delcev na napravi Malvern:

Silikonsko olje M 3, Carl Roth International, Nemčija

3.1.4 Oprema in naprave

Pri eksperimentalnem delu smo uporabili naslednje naprave:

- laboratorijska oprema (žličke, čaše različnih volumnov, tehtalni čolniki),
- precizna tehtnica Mettler Toledo XS2002S, Mettler Toledo, Švica,

- viskozimeter Vibro SV-10, A&D Company, Limited, Japonska,
- tehtnica SG16001 Mettler Toledo, Mettler Toledo, Švica,
- propelersko mešalo Ika-Werke, Eurostar digital, Švica,
- sušilnik Büchi Mini Spray Dryer B-290, Büchi, Švica,
- razvlaževalnik Büchi Dehumidifer B-296, Büchi, Švica,
- Büchi Inert Loop B-295, Büchi, Švica,
- ura Hanhart Stoppuhr Stopstar 2,
- Mastersizer S, Malvern Instruments Ltd., Velika Britanija,
- ultrazvočna kadička Branson 1510, Sigma-Aldrich, ZDA,
- Camsizer® XT, Retsch Technology GmbH, Nemčija,
- vrstični elektronski mikroskop, SEM Supra™ 35 VP, Zeiss, Nemčija,
- nasipni zbiti volumen, Erweka SVM 102, Erweka GmbH, Nemčija,
- 50 ml merilni valj, Iso lab GbmH, Nemčija,
- halogenski analizator vlage Mettler toledo HR73, Mettler Toledo, Švica,
- aparat za merjenje vodne aktivnosti Testo 650, Testo GmbH, Avstrija,
- ročne varilne klešče VIRO 450, Viro pakirni stroji, Slovenija,
- vrteči boben Dynamic angle tester, Gravo & PRB10, Slovenija,
- fotoaparat, Casio Exilium PRO EX-F1, Japonska,
- čopič,
- sušilnik las,
- vodna tehtnica, Tovarna meril Kovine, Slovenija,
- osvetlitev, Dehner led power pupply 100 LED, Nemčija,
- stativ Triopo, MT-3128 N6, Poljska,
- krogelna glava stativa, Triopo, NB-1S, Nemčija.

3.2 METODE

3.2.1 Eksperimentalni del

Ocena primernosti disperzij za razprševanje

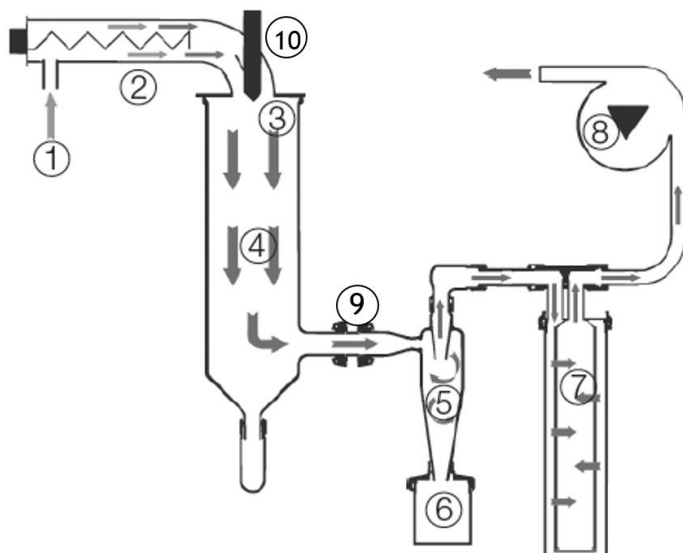
Najprej smo ugotovili primerna topila za raztapljanje polimerov HPMC-AS in PVP 2 % in 12 % masne koncentracije. Preverili smo topnost HPMC-AS in PVP v acetonu, zmesi acetona in 20 % vode, etanolu ter zmesi etanola in 20 % vode. Primernost disperzij smo ocenili vizualno in na podlagi izmerjenih viskoznosti. Disperzije smo pripravili tako, da smo ob mešanju v čaši na magnetnem mešalu v topila stresli vnaprej preračunano količino polimera. Viskoznost disperzij smo izmerili z vibracijskim viskozimetrom Visco SV-10. V čašo, primerno za merjenje viskoznosti, smo nalili od 35 ml do 45 ml raztopine in opravili meritve viskoznosti.

Priprava raztopine za razprševanje (sušenje)

Na tehtalni čolniček smo natehtali primerno količino polimera PVP ali HPMC-AS in ga raztopili v primerni količini topila, ki smo ga predhodno natehtali v čašo. Polimer smo v čašo s topilom stresli med mešanjem s propelerskim mešalom v digestoriju ter mešali do končne raztopitve, da se je ves polimer raztopil.

Predstavitev naprave za sušenje z razprševanjem

Disperzije smo posušili s procesom sušenja z razprševanjem, ki smo ga izvedli z aparatom Büchi Mini Spray Dryer B-290 (slika 8). Disperzijo za razprševanje smo v sušilno komoro dovajali s peristaltično črpalko, ki je del naprave. Uporabili smo cevko Tygon® MH 2075, primerno za aceton, notranjega premera 2 mm, zunanji \varnothing 4 mm. Za razprševanje raztopine v segreto sušilno komoro smo uporabili zračno dvokanalno šobo s širino razpršilnega dela 0,7 mm in navojnim delom z odprtino širine 1,5 mm. V sušilno komoro smo razprševali v sotočnem načinu, kjer sta šoba in tok sušilnega plina zgoraj. Sušili smo v zaprtem sistemu z dušikom (manj kot 6 % kisika v sistemu). Delci so bili v ciklonu ločeni od dušika, zbirali smo jih v zbirni posodi. Delce, ki se niso ločili v ciklonu, smo zbirali na filtru iz poliestra. Vse poskuse smo izvajali v nadzorovani zračni vlažnosti prostora $RH < 30 \%$, ker so uporabljeni polimeri higroskopni in smo želeli preprečiti vlaženje pripravljenih prahov.



Slika 8: Sestavni deli sušilnika z razprševanjem Büchi 290 (23)

- 1) dovod zraka oz. plina
- 2) grelec dovodnega zraka oz. plina
- 3) stik kapljic s sušilnim plinom
- 4) sušilna komora
- 5) ciklon
- 6) zbiralnik
- 7) filter za odstranjevanje majhnih delcev
- 8) aspirator
- 9) temperaturni senzor T_{out}
- 10) temperaturni senzor T_{in}



Slika 9: Sestavni deli Mini spray dryer Büchi (osnovna enota, inertizacijska enota, razvlaževalnik)

Elementi naprave so (na sliki 9 z leve proti desni):

- Osnovna enota za sušenje z zaščitnimi lamelami, ki jo sestavljajo sušilna komora, ciklon ter zbiralnik in filter.
- Inertizacijska enota (Inert loop B-295), ki omogoča delo z organskimi topili v zaprtem krogu. V tej enoti se plin, nasičen s topili, ohladi in topila kondenzirajo. Očiščen plin (dušik) potuje nazaj v grelec, in kot vroč plin znova vstopi v osnovno enoto za sušenje.
- Razvlaževalnik (Dehumidifier B-296), ki omogoča sušenje vstopnega plina in odstranjevanje topil iz izstopnega plina. V kombinaciji z inertizacijsko enoto razvlažuje izhodni plin, nasičen z vodo, preden le-ta vstopi v inertizacijsko enoto, kjer se kondenzirajo in odstranijo organska topila.

Glede na vrsto topila, ki ga uporabljamo, omogoča Spray Dryer Büchi več opcij namestitve ter principov delovanja:

1. Sušenje z zrakom za vodne raztopine/disperzije z manj kot 20 % organskih topil – angl. *open mode, suction mode*.
2. Sušenje z dušikom za raztopine/disperzije zmesi organskega topila ter vode (20–90 % organskega topila) – angl. *closed mode with dehumidifier, blowing mode*.
3. Sušenje z dušikom za raztopine/disperzije zmesi organskega topila ter vode (več kot 90 % organskega topila) – angl. *closed mode without dehumidifier, blowing mode* (24).

Procesni parametri, ki smo jih spreminjali in so bili od poskusa do poskusa različni, so bili:

- hitrost razprševanja, ki smo jo ugotovili tako, da smo s pomočjo ure in tehtnice izmerili, koliko raztopine razpršimo v 1 min,
- hitrost pretoka sušilnega plina,
- temperatura vstopnega zraka in
- delovanje aspiratorja.

3.2.2 Ugotavljanje porazdelitve velikosti delcev

Merjenje porazdelitve velikosti delcev smo opravili na dva načina, in sicer z lasersko difrakcijo na napravi Mastersizer S ter z napravo Camsizer XT, ki izmeri velikost delcev na podlagi dinamične slikovne analize (angl. *dynamic image analysis*). Obe metodi imata glede na proučevan produkt tako prednosti kot slabosti, zato smo vzorce analizirali z uporabo obeh metod in rezultate med sabo primerjali.

Metoda laserske difrakcije

Osnovni princip merjenja je sipanje laserske svetlobe na reprezentativnih delih vzorca primernih koncentracij. Delci sipajo svetlobo pod kotom, ki je obratno sorazmeren velikosti. Z detektorjem, občutljivim na svetlobo, merimo intenziteto razpršene svetlobe, ki pade nanj pod določenim kotom. Graf intenzitete razpršene svetlobe v odvisnosti od kota sipanja je primarni vir informacij, ki ga računalniški program s pomočjo optičnega modela ter lomnih količnikov delcev in disperzijskega medija preračuna v volumsko porazdelitev delcev. Algoritem predpostavlja, da so delci sferični, kar v realnih sistemih ne drži vedno.

To so izračunani deleži celotnega volumna, ki jih zavzamejo delci s premerom kroglice na določenem intervalu velikosti.

Z aparatom Mastersizer S lahko izmerimo velikosti in porazdelitve velikosti trdnih delcev v območju velikosti med 0,05 in 900 μm . Omogoča dispergiranje vzorca v zraku (uporaba stisnjenega zraka) ali v netopilu (v disperzijski posodi z volumnom cca 100 ml) (25).

Meritve smo izvedli z napravo v naslednjih razmerah: leča 300RF, enota za mešanje disperzije – 2000 vrtljajev na minuto. Za disperzijski medij smo uporabili silikonsko olje, v katerem se PVP in HPMC-AS ne raztapljata. Vzorce smo najprej v medij dispergirali z mešanjem s pomočjo steklene palčke, vendar so v mediju ostali aglomerati. Nato smo vzorec pred analizo za sekundo postavili v ultrazvočno kadičko, da smo se znebili aglomeratov. Disperzno celico smo napolnili s silikonskim oljem. Pred izvedbo meritve smo pomerili ozadje silikonskega olja. Dispergirani vzorec smo v disperzijsko celico dodali s pipeto do ustrezne zatemnitve in ga pomerili. Med posamezno meritvijo smo celico dvakrat spirali s silikonskim oljem. Opravili smo dve meritvi naključnega vzorca za polimera PVP in HPMC-AS.

Metoda dinamične slikovne analize

Naprava Camsizer XT je elektronsko-optična naprava za meritve in vrednotenje razporeditve velikosti delcev. Deluje na principu slikanja dispergiranih delcev, ki potujejo mimo dveh svetlobnih virov. Sence delcev ujameta dve digitalni kameri, ki sta v ravnini žarkov svetlobnih virov LED. Meritve delcev na napravi so mogoče v različnih načinih: gravitacijska disperzija (*X-Fall modul*, kjer delci padejo skozi vidno polje kamer pod vplivom gravitacije; primeren je za suhe, dobro pretočne snovi z delci v območju med 10 μm in 3 mm, npr. pelete), disperzija pod zračnim tlakom (*X-Jet modul*, kjer se delci pred vstopom v vidno polje kamer dispergirajo s pomočjo komprimiranega zraka; primeren je za suhe, slabo pretočne snovi z delci v območju med 1 μm in 1,5 μm in za aglomerirane prahove) in tekoča disperzija v vodi ali drugem ustreznem mediju (*X-Flow modul* omogoča dispergiranje delcev v tekočini; primeren je za snovi s finimi delci velikosti med 1 μm in 600 μm in aglomerate, ki jih razbijemo z UZ) (26).

Vzorce smo merili v modulu X-Jet kot disperzijo pod zračnim tlakom. Metoda je primerna za meritve vzorcev, saj lahko s komprimiranim zrakom (20-300 kPa) aglomerate razbijemo v primarne delce, še preden delci vstopijo v vidno polje kamer.

Meritve analiz smo opravili v različnih razponih tlaka (60-300 kPa), saj smo imeli različno kohezivne produkte, ki so za razbitje v primarne delce potrebovali različne nastavitve tlaka. Vzorce smo pomerili trikrat, za posamezno meritev smo potrebovali približno 1 g vzorca. Delci so imeli $d(0,1)$ pod 1 μm , zato meritve $d(0,1)$ niso relevantne in jih v rezultatih nismo upoštevali. Rezultate velikosti delcev smo podali kot $d(0,5)$ ter jih vnesli v statistični model vpliva spremenljivk na velikosti delcev in primerjavo z rezultati velikosti delcev $d(0,5)$, merjenih z metodo laserske difrakcije z napravo Malvern S.

3.2.3 Morfološke lastnosti delcev

Morfološke lastnosti delcev smo proučevali z vrstičnim elektronskim mikroskopom. Posušene naključne vzorce smo nalepili na dvostranski ogljikov lepilni trak, ki smo ga pričvrstili na kovinske nosilce za analizo in jih posneli z vrstičnim elektronskim mikroskopom Supra 35 VP pri pospeševalni napetosti 1,00 kV in z detektorjem sekundarnih elektronov.

3.2.4 Ugotavljanje pretočnih lastnosti

Zaradi majhnosti vzorcev, malih velikosti delcev in velike kohezivnosti med delci klasične farmakopejske metode ugotavljanja pretočnih lastnosti niso bile uporabne. Odločili smo se, da pretočne lastnosti ocenimo na dva načina: s Carrovim indeksom oz. stisljivostjo ter z dinamičnimi pretočnimi lastnostmi v vrtečem bobnu.

Carrov indeks

Carrov indeks je indirektna metoda ugotavljanja pretočnih lastnosti prahov. V Evropski farmakopeji so opisani možni postopki za izvedbo metode. Najdemo jih v poglavjih 2.9.36 *Powder flow*, 2.9.34 *Bulk density* in 2.9.15 *Apparent volume*. Osnovni princip metode je izmeriti nasipni volumen in po stresanju izmeriti še zbiti volumen. Pri nasipnem volumnu se delci uredijo tako, da imajo med sabo vse intra- in interpartikularne prostore prazne. Delci se ob stresanju uredijo tako, da zavzamejo minimalni prostor, čeprav so med njimi še vedno prisotni prazni prostori. Na podlagi mas vzorcev izračunamo tudi gostote, iz teh podatkov lahko izračunamo Carrov indeks.

$$\text{Enačba 3} \quad \text{Carrov indeks} = 100 \times \frac{V_{\text{nasipni}} - V_{\text{zbiti}}}{V_{\text{nasipni}}} = \frac{\rho_{\text{zbita}} - \rho_{\text{nasipna}}}{\rho_{\text{zbita}}}$$

Rezultati Carrovega indeksa nam povedo, kakšne lastnosti imajo proučevani prahovi. Večje so vrednosti Carrovega indeksa, slabše so pretočne lastnosti. V farmakopeji imamo

definiranih sedem tipov pretočnih lastnosti, ki so podane v tabeli 3. Za nadaljnje delo s prahovi ali granulati v proizvodnji so primerne sprejemljive pretočne lastnosti (Carrov indeks 21–25 %) ali manjše (27).

Tabela 3: Pretočne lastnosti prahov (27)

Carrov indeks	Pretočne lastnosti
1-10	Odlične
11-15	Dobre
16-20	Zmerne
21-25	Sprejemljive
26-31	Slabe
32-37	Zelo slabe
> 38	Zelo, zelo slabe

Zaradi majhnih vzorcev smo uporabili 50 ml valj. Vanj smo nasuli vzorec, odčitali volumen in stehali maso vzorca. Tako smo dobili nasipni volumen (ml/g). Valj smo nato stresali s 1250 udarci na napravi Erweka SVM 102 in ponovno odčitali volumen. Volumen po stresanju je zbiti (ml/g). Ob upoštevanju mase vzorcev dobimo nasipno in zbito gostoto (g/ml). Metoda je zelo občutljiva in nanjo vplivajo številni dejavniki (premer valja, število udarcev, vrtenje vzorca med stresanjem, masa vzorca), zato je pomembno, da vsako analizo opravimo pri enakih razmerah. Analizo smo opravili trikrat in rezultat podali kot povprečje meritev. Iz podatkov nasipnega in zbitega volumna smo izračunali Carrov indeks oz. stisljivost.

Vrteči bobnen

Vrteči bobnen omogoča merjenje dinamičnega nasipnega kota, s katerim lahko posredno ugotovimo kohezivnost sil med delci. Pri gibanju dinamičnih nasipnih kotov okoli ene vrednosti oz. pri majhnem raztrosu rezultatov, imamo manj kohezivne prahove z enakomernim pretokom. Predpostavimo lahko, da imajo večji delci manjše kote plazenja in boljše pretočne lastnosti v primerjavi z manjšimi delci (28).

Vrteči bobnen Dynamic angle tester je sestavljen iz dveh pogonskih valjev, kamor položimo bobnen. Bobnen je sestavljen iz kovinskega ohišja in stekla, ki omogoča vizualni nadzor praška v bobnu. Bobnen, ki smo ga uporabili pri meritvah, je imel premer 100 mm in višino 25,7 mm, uporabili smo steklo z ITO-prevleko (indij kositrov oksid), ki je napačena na

steklo in odvaja statično elektriko s stekla na obod bobna ter s tem preprečuje lepljenje prahov na steklo. Hitrost valja smo nastavili na 2 obrata na minuto. Za osvetlitev bobna smo uporabili svetilke LED (Dehner led power supply), ki so bile nameščene na belo steklo pleksi, debeline 3 mm, s čimer smo dosegli enakomerno razpršenost svetlobe. S kamero (aparatus Casio Exilim PRO EX-F1) smo posneli gibanje praška v bobnu. Meritev vsakega vzorca smo opravili enkrat. Vzorec v bobnu smo snemali približno 10 min. Posnetke smo uporabili za računalniško obdelavo v programu DRUM 022. Boben smo z vzorcem napolnili na 40 % celotnega volumna bobna. Med posameznimi meritvami smo boben očistili s čopičem. Postopek meritev je povzet po diplomski nalogi Roka Lobode, 2016 (28).

3.2.5 Ugotavljanje vlage in ostanka topil v vzorcu

Vlago in ostanek topil v vzorcu smo izmerili gravimetrično z metodo izgube pri sušenju s halogenskim vlagomerom Mettler Toledo, HR73. Analizo smo izvedli z dvema gramoma vzorca pri temperaturi 100 °C v času 20 min. Meritve smo opravljali pri temperaturi prostora 22 °C – 24 °C ter vlagi pod 30 %. Analiza temelji na segrevanju vzorca pri določeni temperaturi v določenem času. Pri tej metodi primerjamo masi vzorca pred in po segrevanju. Razlika v masi pred in po segrevanju je odstotek vlage v produktu. Pri segrevanju vzorca iz vzorca izhlapijo tako voda kot druge hlapne komponente vzorca, tudi ostanki topil v procesu izdelave vzorcev (29).

Enačba 4

$$\theta = \frac{m_{vlaga}}{m_{suh\ produkt}} = \frac{m_{vlaga} - m_{suh\ produkt}}{m_{vlaga}}$$

Z analizo vsebnosti vlage v vzorcu izmerimo celotno vsebnost vlage v vzorcu, ne moremo pa ločiti med posameznimi tipi vode. Voda v produktu je lahko prisotna v treh oblikah: prosta voda, adsorbirana voda in vezana voda. Prosta voda ima enake lastnosti kot čista voda, prisotna je v praznih prostorih med delci in v porah. Lahko povzroči rast mikroorganizmov in raztapljanje kristalnih sestavin. Adsorbirana voda je voda na površini delcev. Čeprav je vezana šibkeje kot vezana voda, ima drugačne lastnosti kot čista voda. Vezana voda pa je vezana z močnimi vodikovimi vezmi in ionskimi interakcijami. Prisotna je kot ena plast molekul vode na površini delca, medtem ko je adsorbirana voda lahko na površini v več plasteh. Voda je lahko prisotna tudi kot kristalohidrat.

Z ugotavljanjem vodne aktivnosti v vzorcu izmerimo nevezano, prosto vodo, ki vstopa v mikrobiološke ter kemijske reakcije in povzroča migracijo vlage. Pri amorfnih trdnih

disperzijah je vsebnost vlage v vzorcu še toliko bolj pomembna zaradi fizikalne stabilnosti trdnih disperzij. Povečana vsebnost vode vodi do znižanja T_g , kar povzroča fazno separacijo in kristalizacijo (30). Vrednosti vodne aktivnosti so med 0 (suh vzorec) in 1,0 (čista voda). Vodna aktivnost je definirana kot parni tlak vode (p) v vzorcu, v razmerju z parnim tlakom čiste vode (p_0) pri določeni temperaturi (29), (31).

Enačba 5

$$aw = \frac{p}{p_0}$$

Vodno aktivnost v vzorcih smo ugotovili z analizatorjem vlage Testo 650. Vzorec smo odmerili v prazno celico do dveh tretjin volumna, ga vstavili v napravo ter začeli z meritvijo. Meritve smo opravljali pri temperaturi prostora 22 °C–24 °C ter vlagi pod 30 %. Rezultat smo odčitali po 5 min merjenja.

3.2.6 Statistično načrtovanje eksperimentov in obdelava rezultatov

Eksperimente smo načrtovali z metodo statističnega načrtovanja eksperimentov v programu Modde – Modeling and Design, Umetrics. Naredili smo delni faktorski načrt s sedmimi faktorji (tako procesnimi kot tudi formulacijskimi) v dveh stopnjah (nizki in visoki) s tremi ponovitvami srednjih točk za oba polimera. V programu smo na podlagi algoritma večkratne linearne regresije izdelali tudi analizo vplivov parametrov na posamezen odziv.

4 REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1 OCENA PRIMERNOSTI RAZTOPINE ZA RAZPRŠEVANJE

Pripravili smo 2- in 12-odstotne raztopine polimerov v topilih (tabela 4). Izbrali smo topila aceton in etanol ter oba v zmesi z vodo (4 : 1). To so topila, za katera velja, da so varna in že uporabljana v farmacevtski industriji. Primerna so tudi za raztapljanje hidrofobnih učinkovin, saj je za izdelavo homogene amorfne trdne disperzije nujno topilo, v katerem sta topna tako učinkovina kot polimer. Vodo smo dodali, ker lahko v formulaciji raztopine izboljša topnost polimera, kar je pomembno za nastanek stabilnih trdnih disperzij. Voda tudi zveča površinsko napetost raztopine, pri razprševanju zato nastanejo večje kapljice in posledično večji delci (32).

Tabela 4: Sestava proučevanih disperzij za sušenje z razprševanjem z izmerjenimi viskoznostmi disperzij in ocenami primernosti za razprševanje (✓ – da, X – ne)

Polimer	Topilo	m/m (%)	Viskoznost (mPas)		Primernost
PVP	aceton	2	0,44	0,41	✓
	aceton	12	0,58	0,58	✓
	aceton/voda (4 : 1)	2	0,76	0,75	✓
	aceton/voda (4 : 1)	12	1,10	1,20	✓
	etanol	2	1,49	1,42	✓
	etanol	12	2,41	2,27	✓
	etanol/voda (4 : 1)	2	1,90	1,92	✓
	etanol/voda (4 : 1)	12	3,37	3,58	✓
HPMC-AS	aceton	2	1,00	0,97	✓
	aceton	12	46,6	51,5	✓
	aceton/voda (4 : 1)	2	2,93	4,51	✓
	aceton/voda (4 : 1)	12	120	112	✓
	etanol	2	8,4	7,44	✓
	etanol	12	239	268	X
	etanol/voda (4 : 1)	2	17,7	17,0	✓
	etanol/voda (4 : 1)	12	277	291	X

Primernost disperzije za razprševanje smo ocenili z merjenjem viskoznosti in vizualno glede na pretekle izkušnje v Lek, d.d. Ustrezne disperzije so homogene in imajo še dovolj majhno viskoznost, da so primerne za razprševanje na sušilniku Büchi (tabela 4). Zgornja meja viskoznosti raztopin, ki jih lahko sušimo s to napravo, je do 300 mPas (33). Kot neprimerne smo označili disperzije polimera HPMC-AS v etanolu, saj se raztopine pri večji koncentraciji že približajo zgornji meji 300 mPas in so preveč viskozne za razprševanje. Primerne so bile homogene disperzije PVP v acetonu, etanolu ter v zmesih z vodo in HPMC-AS v acetonu in zmesi aceton/voda. Disperzije PVP imajo v acetonu, etanolu in zmesih z vodo majhne izmerjene viskoznosti, PVP v etanolu in zmesi etanol/voda je bistra, brezbarvna raztopina. Disperzije HPMC-AS so motne, rumenkasto obarvane in imajo tudi večjo izmerjeno viskoznost ter so s tega vidika tudi bolj problematične za razprševanje. Kljub temu so bile bolj koncentrirane disperzije HPMC-AS v acetonu in zmesi acetona in vode, ki so imele viskoznosti v območju 47–120 mPas, še vedno primerne za razprševanje. Pri sušenju ni prihajalo do mašenja šobe in posušen prah je imel primerljive lastnosti, kot pri raztopinah manjših viskoznosti.

4.2 DOLOČITEV PARAMETROV SUŠENJA Z RAZPRŠEVANJEM

Na podlagi rezultatov izmerjenih viskoznosti in vizualne ocene primernosti disperzij za razprševanje smo se odločili, da bomo v eksperimentalni načrt vnesli le aceton ter zmes aceton/voda. Disperzije HPMC-AS v etanolu bi bile pri manjši koncentraciji polimerov sicer primerne za razprševanje, vendar pa večjih koncentracij polimera ne bi mogli postaviti v eksperimentalni načrt, ker so za razprševanje preveč viskozne. Izvedli smo preliminarne eksperimente, s katerimi smo ugotavljali parametrski prostor sušenja z razprševanjem na napravi Spray Dryer Büchi.

Pri določanju parametrskega prostora smo najprej upoštevati omejitve same naprave (tabela 5). Ta nam omogoča sušenje vodnih disperzij, zmesi organskih topil z vodo ter organskih topil. Poskuse smo izvedli pri sušenju z dušikom za raztopine/disperzije zmesi organskega topila ter vode (20–90 % organskega topila). Parametri, ki jih med procesom lahko spreminjamo in vplivajo na lastnosti delcev, so prikazani na panelni plošči (slika 10). Plošča služi nastavitvam parametrov in spremljanju procesa.



Slika 10: Kontrolna plošča Spray dryer Büchi (24)

Tabela 5: Omejitve naprave Büchi Spray-dryer (24)

Parameter delovanja	Oznaka na sliki	Omejitve
Vhodna temperatura	3	Maksimalna vhodna temperatura do 220 °C.
Delovanje aspiratorja	4	Naprava deluje v nastavitvi aspiratorja od 50 % do 100 %. Aspirator usmerja tok plina skozi sušilno komoro preko ciklona do filtra in vpliva na čas zadrževanja delcev v sušilni komori. Večje vrednosti aspiratorja pomenijo večje pretoke plina v sistemu in posledično hitrejšo sušenje ter krajši čas zadrževanja delcev v sušilni komori, zato vplivajo na izhodno temperaturo, vlago produkta ter izkoristek.
Pretok razprševanja raztopine (črpalka)	5	Nastavitev črpalke je lahko od 1 % do 100 %, odvisnost pretoka je poleg nastavitve črpalke odvisna tudi od lastnosti razprševane raztopine ter od uporabljene cevke. Masni pretok moramo določiti za vsako raztopino posebej.
Hitrost dovajanja plina	2	Nastavljamo na merilniku pretoka (angl. <i>flow-metru</i>). Povezava med pretokom dušika in nastavitvijo na merilniku pretoka je prikazana na sliki 11. Poleg tega na hitrost dovajanja plina vpliva tudi aspirator. Hitrost dovajanja plina vpliva na tlak na šobi in posledično na velikost kapljic.

Height (mm)	Liters/hour	Pressure drop (bar)	Actual volume flow (at standard temperature and pressure) in liters/hour
5	84		
10	138		
15	192		
20	246	0.15	283
25	301	0.18	355
30	357	0.23	439
35	414	0.3	538
40	473	0.41	667
45	536	0.55	831
50	601	0.75	1052
55	670	1.05	1374
60	742	1.35	1744
65	819	1.8	2293

Slika 11: Povezava med pretokom dušika ter nastavitvijo na merilniku pretoka (24)

Najprej smo preverili, pri katerih razmerah delovanja naprave nastanejo ustrezni – posušeni delci. Poskus je bil uspešen, če se šoba ni zamašila in so se atomizirane kapljice posušile dovolj hitro, da se niso pojavile na steni sušilne komore.

Z disperzijo večje koncentracije PVP in HPMC-AS, za katero smo zaradi večje viskoznosti pričakovali, da je lahko bolj kritična za atomizacijo, smo preverili parametre naprave pri kritičnih razmerah; to so velik pretok razprševanja disperzije, nižja temperatura sušenja, manjši pretok plina in manjše delovanje aspiratorja. Za nastanek suhih delcev je nujna pravilna kombinacija parametrov. Ugotovili smo, da sta kritična parametra za nastanek suhih delcev hitrost pretoka razprševanja raztopine in vhodna temperatura. Pri prenizki temperaturi sušenja oz. pri prevelikem pretoku razprševanja raztopine se kapljice niso posušile. Pri zelo majhnem pretoku plina (7,3 l/min, višina plinskega stolpca 30 mm) je najnižja še dosegljiva hitrost aspiratorja 60 %. Največji pretok razprševanja raztopine, ki smo ga dosegli s koncentrirano disperzijo HPMC-AS, je bil 22 g/min ob delovanju črpalke na 90 %. Ob tem pretoku dovajanja disperzije so se kapljice dovolj hitro posušile pri vhodni temperaturi 80 °C ali več. Nižjo hitrost dovajanje disperzije za razprševanje 5 g/min smo določili ob delovanju črpalke na 20 % s polimerom HPMC-AS večje koncentracije. Pri tej hitrosti razprševanja so nastali posušeni delci in se šoba ni mašila pri T_{in} 80 °C ali več. Tako smo postavili parametrski prostor naprave, znotraj katerega nastanejo posušeni delci (tabela 6).

Tabela 6: Parametrski prostor sušenja z razprševanjem; parametri, pri katerih nastanejo delci

	Spremenljivke	Parametrski prostor
Sestava raztopine	Vrsta polimera	PVP, HPMC-AS
	Koncentracija polimera v topilu	2 %–12 % m/m
	Topilo	acetone, acetone : voda (4 : 1)
Proces	Hitrost razprševanja	5 g/min–22 g/min
	Pretok plina	30–60 mm (7,3 l/min–29 l/min)
	Vhodna temperatura	80 °C–120 °C
	Delovanje aspiratorja	60 %–100 %

4.3 EKSPERIMENTALNI NAČRT

Eksperimentalni načrt smo umestili znotraj parametrskega prostora (tabela 6). Na lastnosti pripravljenih delcev lahko vplivajo procesne spremenljivke in sestava disperzije, zato smo v načrt vstavili spremenljivke tako procesnega dela kot tudi sestave raztopine. V načrt smo dodali oba polimera. Spremenljivke smo vnesli v program Modde, Umetrics.

Healy in sodelavci so v poskusih sušenja z razprševanjem ugotovili, da na velikost delcev in njihove lastnosti, kot so oblika in gostota, vplivajo tako procesne spremenljivke T_{in} , hitrost razprševanja, atomizacija raztopine, kot tudi viskoznost, površinska napetost in koncentracija raztopine. Ker gre v procesu za ogromno faktorjev, ki odločilno vplivajo na lastnosti delcev, je iskanje najboljše kombinacije vseh faktorjev v razvoju načrtovanja zelo kompleksno. Zato si pri proučevanju pomagamo z statističnimi metodami, kot so načrtovanje eksperimentov s faktorskim načrtovanjem eksperimentov. Z optimizacijo procesa sušenja z razprševanjem so se na podlagi faktorskih načrtovanj ukvarjali že Billon, Stähl, Al-Asheh in Tajber. Potrdili so, da je načrtovanje eksperimentov uporabno za razumevanje procesa, pri čemer prihranimo čas in znižamo stroške materiala. Na napravi Büchi Mini Spray dryer B-290 so že bili izvedeni eksperimentalni načrti. Eden takih je sušenje inzulina za inhalacije. Maltesen in sodelavci so proučevali vpliv procesa in sestave na izkoristek in lastnosti posušenih delcev. Ugotovili so, da na lastnosti proučevanih delcev vplivajo koncentracija inzulina, T_{in} ter pretok plina (34), (35).

Odločili smo se za izvedbo dvonivojskega delnega faktorskega načrta (angl. *fractional factorial design*) s tremi ponovitvami z obema polimeroma v centralni točki. Oblikovali smo eksperimentalni načrt, ki je obsegal 14 eksperimentov. Predstavljamo ga v tabeli 7.

Ponovitve na centralnih vzorcih smo izvedli za ugotavljanje ponovljivosti meritev. Eksperimenti od številke N01 do N08 so dvonivojski poskusi iz delne faktorske analize. Eksperimenti N09 do N14 so izvedeni na centralnih točkah z obema proučevanima polimeroma. Črka H za številko poskusa pomeni, da gre za polimer HPMC-AS, črka P pa, da smo poskus izvedli s PVP.

Tabela 7: Parametri delnega faktorskega načrta

C: koncentracija polimera v raztopini; % vode: masno/masni delež dodane vode v končni zmesi topil acetona/voda; PP: pretok plina; T_{in} : vhodna temperatura; V: hitrost razprševanja.

Poskus	Polimer	C (% w/w)	% vode	PP (mm)	aspirator (%)	T_{in} (°C)	V (g/min)
N01H	HPMC-AS	2	0	60	100	120	5
N02P	PVP	12	0	60	60	80	5
N03P	PVP	2	20	30	100	80	5
N04H	HPMC-AS	12	20	30	60	120	5
N05P	PVP	2	0	30	60	120	22
N06H	HPMC-AS	12	0	30	100	80	22
N07H	HPMC-AS	2	20	60	60	80	22
N08P	PVP	12	20	60	100	120	22
N09H	HPMC-AS	7	10	45	80	100	13,5
N10H	HPMC-AS	7	10	45	80	100	13,5
N11H	HPMC-AS	7	10	45	80	100	13,5
N12P	PVP	7	10	45	80	100	13,5
N13P	PVP	7	10	45	80	100	13,5
N14P	PVP	7	10	45	80	100	13,5

V dvonivojskem načrtu proučujemo vrednosti spremenljivk znotraj dveh nivojev; npr. hitrost razprševanja na spodnjem (5 g/min) in zgornjem nivoju (22 g/min). Delne faktorske načrte navadno uporabimo pri rešetanju (angl. *screening*), to je iskanju vpliva večjega števila faktorjev na rezultate eksperimentov, in za testiranje robustnosti, kjer testiramo občutljivost sistema na majhne spremembe kritičnih faktorjev. Primeren je za proučevanje procesov, kjer imamo pet in več faktorjev, ko postane število eksperimentov preveliko za izvedbo. Polni faktorski načrt za šest parametrov bi vseboval 64 poskusov, pri sedmih parametrih pa kar 2^7 , torej 128 poskusov. Z izvedbo delnih faktorskih eksperimentov zaradi manjšega števila izvedenih eksperimentov dobimo odzive, ki jih ne moremo ločiti drugega od drugega, saj se prekrivajo. Stopnja prekrivanja je odvisna od tega, kako okrnjeno je število eksperimentov, in jo izražamo kot resolucijo (angl. *resolution*). Najbolj reducirana stopnja se imenuje Resolucija III, kjer se glavni faktorji prekrivajo z

dvofaktorskimi interakcijami. Pri taki izvedbi delnega faktorkega načrta za sedem faktorjev dobimo 2^{7-4} , torej 8 eksperimentov (36).

Izbrani eksperimentalni načrt je bil res zelo okrnjen, zato z njim ovrednotimo samo zelo značilne vplive. O interakcijah in kvadratnih vplivih iz rezultatov tega modela ne moremo z gotovostjo sklepati. Za bolj poglobljeno vrednotenje opazovanega sistema bi morali izvesti večje število eksperimentov.

Pred izvedbo celotnega načrta smo naredili poskus z najbolj kritičnimi parametri z 12-odstotno koncentracijo HPMC-AS v acetonu (za to smo se odločili, ker je ta bolj viskozna od raztopine PVP, kar je bolj kritično z vidika razprševanja z dvokanalno šobo). Naredili smo poskus, s katerim smo preverjali kritične procesne parametre: višjo hitrost razprševanja 22 g/min pri nižji temperaturi 80 °C in pri majhnem pretoku plina (7,3 l/min, višina plinskega stolpca 30 mm). V poskusu so nastali posušeni delci, zato smo nadaljevali z izvedbo celotnega načrta.

Zbrane rezultate analiz izdelanih delcev smo kot odzive vnesli v program Modde in jih proučili. Rezultati analiziranih delcev so prikazani v tabelah 8 in 9. Program določi modele, ki predstavljajo zveze med odzivi (izkoristek, vsebnost vode, pretočnost ...) in spremenljivkami (vhodna temperatura, hitrost razprševanja, koncentracija vode ...). Iz zbranih rezultatov program izračuna koeficiente modela, na osnovi katerih ocenimo vplive faktorjev na odzive (36). Na začetku smo v modele odzivov vključili vse faktorje. Nato smo glede na izrisane regresijske koeficiente in intervale zaupanja koeficiente, ki so bili neznačilni, izključili iz modela. Tako smo model očistili neznačilnih vplivov.

Tabela 8: Zbrani podatki o lastnostih delcev za vzorce N01 do N08, poskusi so izvedeni pri robnih razmerah delnega faktorkega načrta

T_{out}: izhodna temperatura sušilnega plina; IPS: izguba mase pri sušenju; Aw: vodna aktivnost; CI: Carrov indeks; η: izkoristek razprševanja; brez UZ (UZ): meritve velikosti delcev z metodo laserske difrakcije brez predhodnega dispergiranja z UZ (z dispergiranjem z UZ); Camsizer: meritve velikosti delcev z metodo dinamične slikovne analize z napravo Camsizer.

	N01H	N02P	N03P	N04H	N05P	N06H	N07H	N08P
T _{out} (°C)	87	56	63	86	67	53	28	64
IPS (%)	1,30	4,15	2,50	1,55	4,95	1,99	1,55	3,40
Aw (%)	18,1	9,4	17,0	18,8	12,0	17,8	17,7	8,1
CI (%)	17,6	21,1	19,6	20,6	25,7	29,0	22,8	21,5
Dinamični nasipni kot (°)	52,7	59,1	92,4	106,9	117,9	112,7	62,7	84,2
η celotni (%)	48,7	63,3	70,0	92,0	88,0	96,3	69,4	82,0

η zbiralnik (%)	27,3	41,0	53,3	59,3	75,0	62,7	47,1	72,0
D(0,5) brez UZ (μm)	4,93	14,57	15,46	34,06	18,71	31,72	3,64	12,70
D(0,9) brez UZ (μm)	9,60	75,79	36,94	75,38	52,05	107,5	7,88	30,25
D(0,5) UZ (μm)	3,75	7,58	9,41	36,64	12,36	23,98	3,39	7,38
D(0,9) UZ (μm)	7,34	14,39	19,17	84,38	26,82	65,01	7,86	16,21
d(0,1) Camsizer (μm)	4,24	3,38	3,89	10,41	4,05	12,84	3,59	3,85
d(0,5) Camsizer (μm)	5,72	4,65	5,81	37,83	6,92	40,79	5,07	5,85
d(0,9) Camsizer (μm)	8,75	8,24	10,52	71,64	17,15	224,9	11,4	11,72

Tabela 9: Zbrani podatki o lastnostih delcev za vzorce N09 do N14, poskusi so izvedeni pri centralnih razmerah delnega faktorskega načrta

T_{out}: izhodna temperatura sušilnega plina; IPS: izguba mase pri sušenju; Aw: vodna aktivnost; CI: Carrov indeks; η: izkoristek razprševanja; brez UZ (UZ): meritve velikosti delcev z metodo laserske difrakcije brez predhodnega dispergiranja z UZ (z dispergiranjem z UZ); Camsizer: meritve velikosti delcev z metodo dinamične slikovne analize z napravo Camsizer.

	N09H	N10H	N11H	N12P	N13P	N14P
T_{out} (°C)	70	67	68	65	66	65
IPS (%)	1,40	1,35	1,45	4,94	4,78	4,18
Aw (%)	17,8	16,9	14,1	12,2	11,4	12,5
CI (%)	27,5	19,9	24,7	21,1	21,7	14,0
Dinamični nasipni kot (°)	90,9	90,9	95,1	102,6	99,2	93,9
η celotni (%)	76,0	89,3	74,7	83,3	82,3	85,0
η zbiralnik (%)	71,7	82,7	67,3	77,7	77,0	74,7
D(0,5) brez UZ (μm)	9,15	10,00	9,76	21,17	19,08	17,82
D(0,9) brez UZ (μm)	18,77	20,26	19,80	78,59	56,80	58,99
D(0,5) UZ (μm)	8,78	8,70	8,54	10,85	12,41	12,91
D(0,9) UZ (μm)	18,64	19,67	18,54	38,41	37,58	34,59
d(0,1) Camsizer (μm)	4,50	4,57	4,51	4,32	4,21	4,26
d(0,5) Camsizer (μm)	8,29	9,03	8,35	11,18	9,15	9,64
d(0,9) Camsizer (μm)	18,61	21,04	19,03	30,84	24,78	27,58

Kakovost modela vrednotimo s modelnimi parametri R^2 , Q^2 , veljavnostjo ter ponovljivostjo. R^2 je determinacijski koeficient, variacija, s katerim ocenimo prileganje modela regresijskemu modelu. Vrednosti R^2 so med 0 in 1. Večje vrednosti pomenijo ustrežnejši model. Gre za nujen, vendar ne zadosten pogoj za ustrezen model.

Q^2 je predvidljivost; napove nam moč modela, kako dobro lahko napovemo naslednje rezultate. Vrednosti Q^2 so lahko med negativno neskončno in 1. Čim večja vrednost je, tem boljše je napovedovanje modela. V ustreznem modelu R^2 ne sme presežati Q^2 za več kot 0,2–0,3. V nasprotnem primeru imamo model, ki dobro opisuje obstoječe podatke, a slabo napoveduje prihodnje točke (angl. *overfitting*). Manjši Q^2 lahko pomeni slabo ponovljivost ali slabo veljavnost modela.

Veljavnost in ponovljivost dobimo s ponovitvami poskusov pri enakih razmerah. Veljavnost modela (angl. *model validity*) nam pove, ali je bil izbran pravi tip modela (linearni, kvadratni, logaritemski, interakcijski ...). Model je ustrezen pri vrednostih ponovljivosti $> 0,25$. V primeru manjših vrednosti ponovljivosti in drugih modelnih parametrov lahko gre za napako modela na račun nepravilne izbire tipa modela. Pri manjših vrednosti veljavnosti ob velikih vrednostih R^2 , Q^2 ter ponovljivosti gre v modelu za lažno napako.

Ponovljivost (angl. *reproducibility*) ugotovimo s sipanjem odzivov analize rezultatov ponovljenih eksperimentov. Če je ponovljivost $< 0,5$, lahko gre za veliko napako pri izvedbi eksperimenta ali pa za slabo kontrolo eksperimenta. Kakovost modela je ustrezna, če velja: $Q^2 > 0,5$, $R^2 - Q^2 < 0,2-0,3$, veljavnost $> 0,25$ ter ponovljivost $> 0,5$ (36).

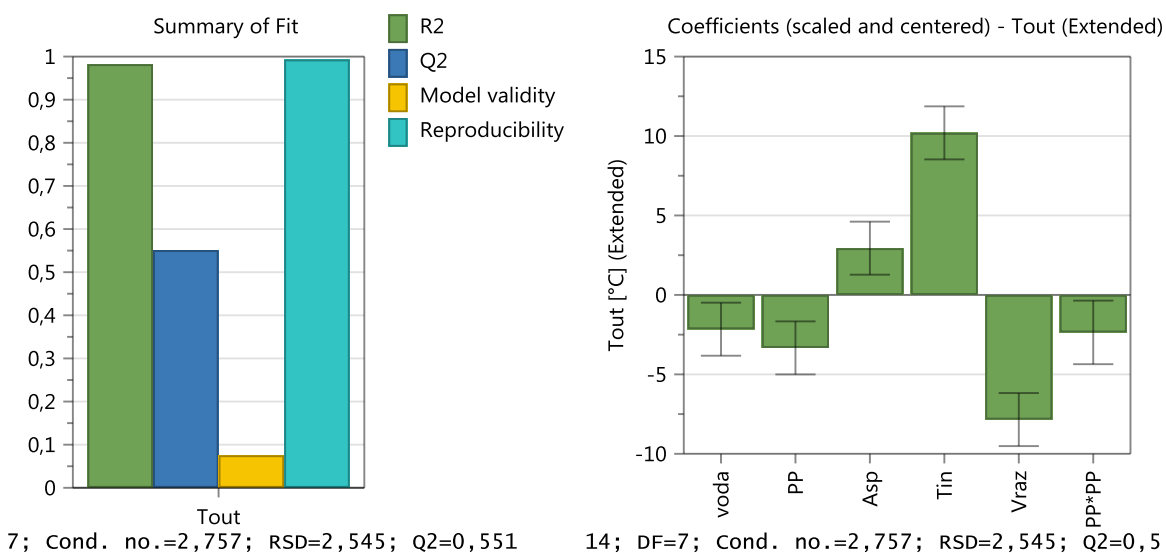
4.3.1 Izhodna temperatura sušilnega plina

T_{out} je temperatura, ki jo imajo delci ob izstopu iz sušilne komore. Senzor za merjenje T_{out} je nameščen na vmesniku med sušilno komoro in ciklonom. Vrednosti T_{out} se gibljejo od 28 °C pri vzorcu N07H do 87 °C pri vzorcu N01H. Vseh šest srednjih vzorcev ima konstantno T_{out} z razponom od 65 °C do 70 °C (tabeli 8 in 9).

Regresijski model vpliva spremenljivk na izhodno temperaturo sušilnega plina je prikazan na sliki 12. Model ima velika R^2 in Q^2 , kar nakazuje njegovo ustreznost. Nizka veljavnost lahko kaže na napako modela ali morebitno potrebo po kvadratnem členu. Lahko pa gre za lažno prenizko veljavnost, ker so drugi modelni kazalci (odvisnost določenih in

predvidenih vrednosti ter porazdelitev rezidualov, R^2 , Q^2 ter ponovljivost) ustrezni. Zato smo privzeli, da je model ustrezen.

Iz grafičnega prikaza koeficientov vpliva spremenljivk na izhodno temperaturo sušilnega plina (slika 12) povzamemo, da na izhodno temperaturo najbolj vplivata T_{in} in hitrost razprševanja. Hitrost razprševanja ima negativen vpliv, kar pomeni, da z višanjem hitrosti razprševanja dobimo nižjo T_{out} . Višja hitrost razprševanja tvori več par topila v sušilni komori, kar vodi v nižanje T_{out} . Pri višji T_{in} in delovanju aspiratorja, ki imata pozitiven vpliv, dobimo tudi višjo T_{out} . Pri višji T_{in} je v sušilni komori na voljo več energije za sušenje kapljic. Manj pomemben, a še vedno značilen vpliv imata pretok plina (negativen vpliv) in aspirator (pozitiven vpliv). Prisotnost vode v sestavi topila minimalno vpliva na izhodno temperaturo (jo zniža), kar nakazuje, da prisotnost vode (zlasti v večji količini) lahko vpliva na učinkovitost sušenja. Rezultati se v veliki meri skladajo z ugotovitvami proizvajalca opreme, ki navaja pozitiven vpliv aspiratorja in negativen vpliv pretoka plina na temperaturo izhodnega produkta ter povzema, da zamenjava vode z organskimi topili vodi k višjim izhodnim temperaturam (37). V modelu smo pustili tudi kvadratni člen, vendar le zato ker značilno izboljša model. Ne moremo trditi, da je kvadratni člen res prisoten in kateremu faktorju ga lahko pripišemo, saj smo izvedli okrnjen eksperimentalni načrt. Za podrobnejšo analizo prisotnosti kvadratnega vpliva bi bilo treba izvesti dodatne eksperimente.



Slika 12: Grafični prikaz parametrov (sposobnost prileganja, napovedovanja, veljavnosti ter ponovljivosti) za oceno regresijskega modela (levo) ter grafični prikaz regresijskih koeficientov za vpliv spremenljivk na izhodno temperaturo sušilnega plina (desno)

T_{out} je eden izmed kritičnih parametrov, ki napovejo ostanke topil v produktu. Vzorci z nižjimi T_{out} imajo večji delež zaostalih topil in manjši izkoristek (12). T_{out} je parameter, ki ga moramo spremljati pri prenosu iz laboratorijskega na proizvodni nivo. Za nastanek delcev na proizvodnem nivoju z enakimi lastnostmi kot na laboratorijskem nivoju je nujno ohranjanje konstantne T_{out} (38).

4.3.2 Vlaga in ostanke topil

Izguba mase pri sušenju

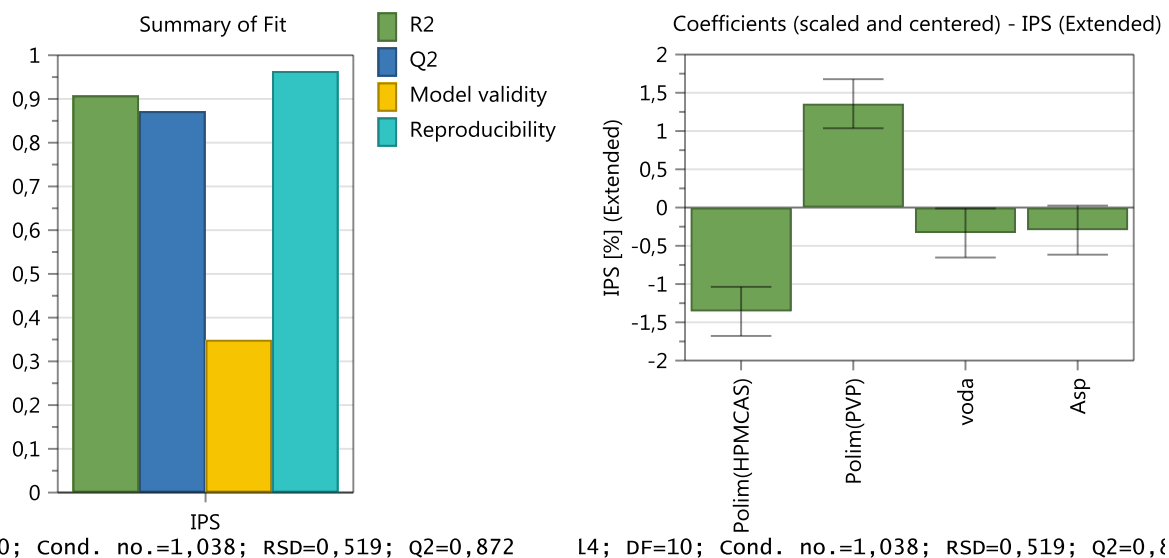
Z metodo ugotavljanja izgube mase pri sušenju izmerimo vlago in ostanek topila v vzorcu. To je poleg ugotavljanja A_w v vzorcih zlasti pomemben parameter pri karakterizaciji amorfnih trdnih disperzij, saj topila delujejo kot mehčalo in znižajo T_g vzorcev, kar poveča molekularno aktivnost in tako nastanek bolj stabilne kristalne oblike učinkovine. To pri amorfnih trdnih disperzijah ni zaželeno, saj molekule učinkovine v kristalni obliki dosežejo manjšo topnost.

Model ima ustrezna R^2 in Q^2 (obe vrednosti okoli 0,9) ter veliko ponovljivost, tudi veljavnost modela je večja od 0,25 (slika 13). Tako lahko zaključimo, da gre za ustrezen model. Iz grafičnega prikaza regresijskih koeficientov ugotovimo, da je IPS v našem modelu odvisen zlasti od sestave in samih polimerov v formulaciji in mejno značilno odvisen od procesnih parametrov. Polimera imata med sabo drugačno kemijsko strukturo in lastnosti. PVP je hidrofilen polimer in je zelo higroskopen. Te lastnosti so tako značilne, da so povsem prevladale v modelu in zakrile procesne spremenljivke. V modelu sicer opazimo mejno značilen negativen vpliv aspiratorja ter deleža vode v formulaciji topila, kar se ujema z ugotovitvami proizvajalca opreme (37), a bi morali zaradi mejne značilnosti za potrditev teh vplivov izvesti več eksperimentov s posameznim polimerom.

Tudi rezultati IPS samih polimerov (tabela 10), ki smo jih analizirali pred sušenjem, nam pokažejo, da je pri PVP že v osnovi večji IPS kot pri HPMC-AS. Pri rezultatih vseh vzorcev opazimo, da imajo vsi vzorci PVP večje vrednosti IPS kot vzorci HPMC-AS. IPS PVP se po procesu sušenja disperzij še poveča, razen v vzorcih N03P, kjer je IPS 2,50 %, medtem ko IPS pri vzorcih, pripravljenih z HPMC-AS, ostaja podoben začetnemu.

Tabela 10: Vrednosti IPS polimerov pred sušenjem

pred sušenjem	PVP	HPMC-AS
LOD (%)	3,36	1,54



Slika 13: Grafični prikaz parametrov (sposobnost prileganja, napovedovanja, veljavnosti ter ponovljivosti) za oceno regresijskega modela (levo) ter grafični prikaz regresijskih koeficientov za vpliv spremenljivk na izgubo mase pri sušenju (desno)

S proučevanjem procesnih spremenljivk z enakim polimerom v sestavi raztopine so Amaro in sodelavci ugotovili, da na ostanek topil v vzorcu najbolj vpliva temperatura vhodnega plina (35). Pri višji temperaturi je v komori na voljo več energije za sušenje kapljic, kar vodi v bolj učinkovito odstranjevanje topila in zmanjša delež zaostalih topil v vzorcih. Maury in sodelavci pa so dokazali, da je pri sušenju pri visokih hitrostih razprševanja v komori več pare topila, kar zniža izhodno temperaturo in privede do manj učinkovitega sušenja in večje vsebnosti zaostalih topil v vzorcu (39). V modelu nismo prišli do podobnih zaključkov, ker smo vanj vstavili dva polimera z različnimi lastnostmi, ki imajo večji vpliv na IPS kot procesne spremenljivke.

Aktivnost vode

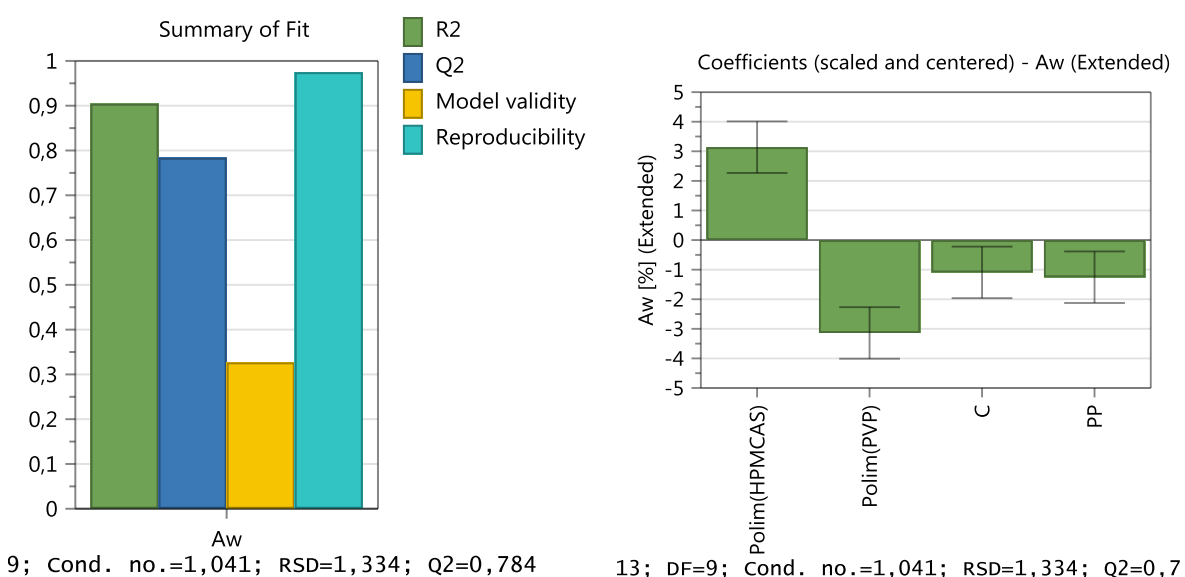
Z ugotavljanjem vodne aktivnosti smo analizirali prosto nevezano vodo v vzorcih. A_w smo izmerili polimerom pred postopkom sušenja z razprševanjem (tabela 11). PVP je imel manjšo vodno aktivnost kot HPMC-AS, kar je zanimivo, glede na to da je PVP hidrofilen in bolj higroskopen od HPMC-AS. S primerjavo A_w samih polimerov pred sušenjem in A_w vzorcev po sušenju lahko ugotovimo, da je pri vseh vzorcih po sušenju A_w manjša, razen pri vzorcu N03P, ki ima A_w 17,0 %.

Regresijski model za vpliv spremenljivk na vodno aktivnost je prikazan na sliki 14. Vsi parametri za oceno regresijskega modela so veliki, zato privzamemo, da je model ustrezen. Iz koeficientov regresijskega modela ugotovimo, da tudi na A_w najbolj vpliva tip polimera.

V enačbi smo od procesnih parametrov pustili le hitrost dovajanja plina in koncentracijo raztopine, ki sta mejno značilna. Imata negativni vpliv, kar pomeni, da se z višanjem hitrosti dovajanja plina in koncentracijo raztopine zmanjša A_w produkta. Pri višji hitrosti dovajanja plina se tekočina atomizira v manjše kapljice, ki se hitreje posušijo. Z večjo koncentracijo disperzije pa je v vzorcu manj topila, ki ga moramo odstraniti, zaradi česa lahko dobimo manjše vrednosti A_w . Zaključimo lahko, da imajo lastnosti samih polimerov večji vpliv na vodno aktivnost kot proces.

Tabela 11: Vrednosti vodne aktivnosti polimerov pred sušenjem

pred sušenjem	PVP	HPMC-AS
A_w (%)	15,4	23,5



Slika 14: Grafični prikaz parametrov (sposobnost prileganja, napovedovanja, veljavnosti ter ponovljivosti) za oceno regresijskega modela (levo) ter grafični prikaz regresijskih koeficientov za vpliv proučevanih spremenljivk na vodno aktivnost v vzorcih (desno)

4.3.3 Pretočne lastnosti

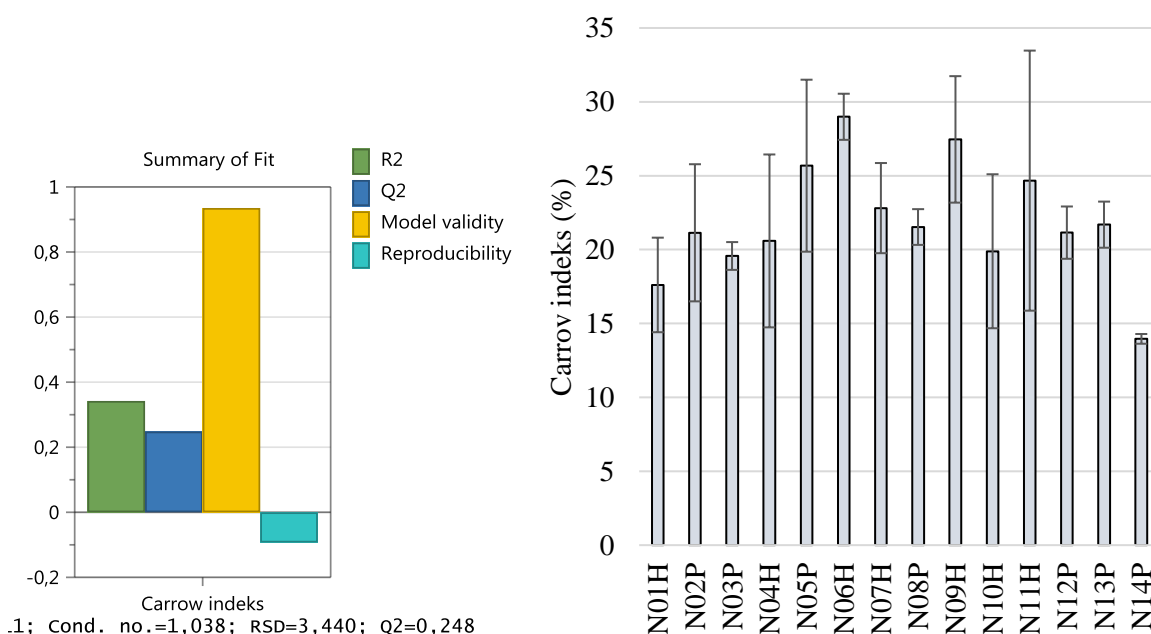
Carrov indeks

Meritve nasipnega in zbitega volumna smo na posameznem vzorcu opravili trikrat ter rezultat grafično prikazali kot povprečne vrednosti in standardno deviacijo posameznih izračunov Carrovega indeksa na sliki 15. Izvedba meritev je bila težavna, saj gre za zelo kohezivne prahove, v katerih delci niso stabilni in sami po sebi ne stečejo, ampak se združujejo v večje aglomerate. Delci so tudi statični in se zelo oprijemajo sten merilnega valja. Lahko rečemo, da smo napako storili že med odčitavanjem volumna v liju in

sipanjem prahu v lij; metoda nasipnega in zbitega volumna ni primerna metoda vrednotenja pretočnih lastnosti proučevanih vzorcev. Vrednosti Carrovega indeksa so se pri vzorcih gibale od 14,0 % pri vzorcu N14P do 27,5 % pri vzorcu N09H. Po farmakopeji sodijo vzorci v skupine z zmernimi, spremenljivimi in slabimi pretočnimi lastnostmi. Najboljše pretočne lastnosti sta imela vzorca N14P in N01H (tabela 8 in 9). Ker so to vzorci, ki so imeli manjše velikosti delcev, domnevamo, da so boljše pretočne lastnosti posledica nastanka aglomeratov, ki boljše tečejo.

Meritve posameznih vzorcev imajo velik standardni odklon. Tudi centralni vzorci od N09 do N14 so zelo slabo ponovljivi (slika 15 desno). Zaradi velike razpršenosti rezultatov srednjih vzorcev je ponovljivost v modelu vpliva spremenljivk na Carrov indeks negativna, tudi R^2 in Q^2 sta pod vrednostjo 0,5 (slika 15 levo). Modelni parametri so ostali nizki tudi po prečiščenju modela najmanj neznanih vplivov. Tako privzamemo, da model ni ustrezen. Posledično ne moremo zaključiti, kateri od proučevanih parametrov ima večji vpliv na pretočne lastnosti vzorcev.

Zaradi kohezivnih lastnosti izdelanih prahov lahko rečemo, da je njihova procesibilnost v nadaljnjih tehnoloških procesih (mešanja, stiskanja v tablete, polnjenja v kapsule) zelo zahtevna.

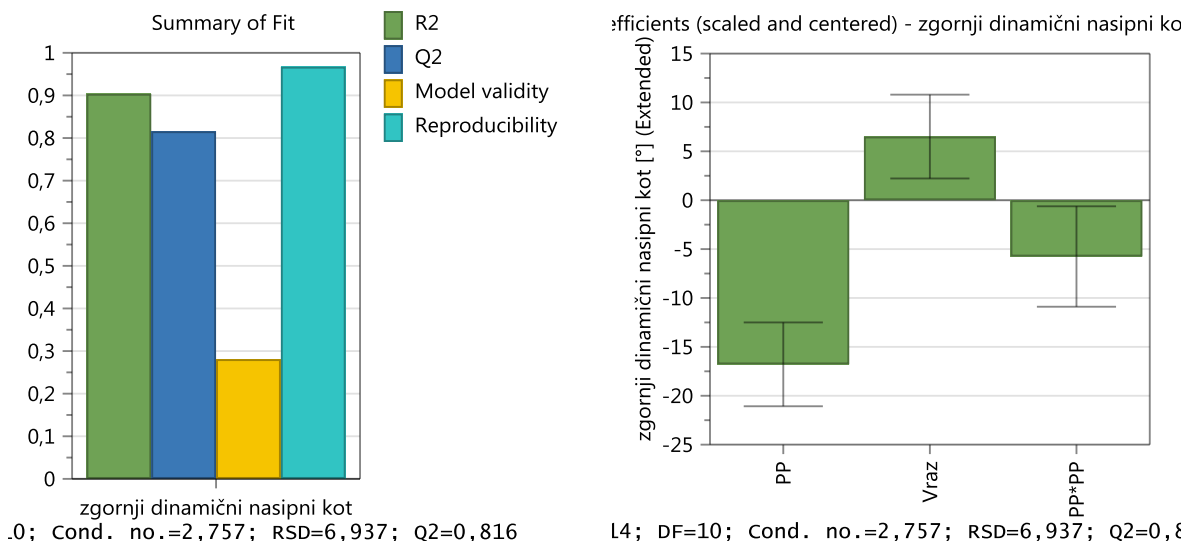


Slika 15: Grafični prikaz parametrov (sposobnost prileganja, napovedovanja, veljavnosti ter ponovljivosti) za oceno regresijskega modela vpliva spremenljivk na Carrov indeks (levo) in grafični prikaz izračunov Carrovega indeksa vzorcev (desno)

Dinamični nasipni kot

Vzorec ima dobre pretočne lastnosti, kadar je zgornji dinamični nasipni kot manjši. Praški z relativno majhnimi delci so zelo slabo pretočni. Boljše pretočne lastnosti in manjši zgornji dinamični nasipni kot imajo večji delci. Proučevani praškasti vzorci so imeli velikosti tudi pod mikrometrom, tako da smo pričakovali slabe pretočne lastnosti in velike vrednosti dinamičnega nasipnega kota. Izmerjene vrednosti zgornjega dinamičnega kota na proučevanih vzorcih so od 52° do 118° . Vrednosti pretočnega kota centralnih vzorcev PVP so od 94° do 102° , pri centralnih vzorcih HPMC-AS pa smo izmerili kot med 90° in 95° (tabeli 8 in 9).

Regressijski model vpliva spremenljivk na dinamični nasipni kot (slika 16) ima velika modelna parametra R^2 ($R^2 = 0,90$) in Q^2 ($Q^2 = 0,82$), veljavnost je še na meji ustreznega modela, ponovljivost je velika, tako da privzamemo, da gre za ustrezen model. Po prečiščenju modela neznačilnih koeficientov so v modelu ostali hitrost dovajanja plina, hitrost razprševanja in kvadratni člen. Največji vpliv na zgornji dinamični pretočni kot imata hitrost dovajanja plina, ki vpliva na velikost kapljic, in hitrost razprševanja. Hitrost dovajanja plina ima negativen vpliv in pomeni, da se z višanjem hitrosti zmanjša zgornji dinamični nasipni kot. Z višanjem hitrosti razprševanja pa se zveča zgornji dinamični nasipni kot. V modelu velikosti delcev (sliki 25 in 26) smo ugotovili, da hitrost pretoka plina vpliva tudi na velikost delcev. Večji delci nastanejo pri nižji hitrosti plina. Tako ne moremo potrditi dejstva, ki smo ga navedli zgoraj, da so prahovi z večjimi delci bolj pretočni. Tega za prahove pri sušenju z razprševanjem ne moremo trditi, z modelom smo celo nakazali nasproten trend. Vzrok bi lahko bila aglomeracija manjših delcev, ki so bolj kohezivni. Aglomerirani delci pa so bolj pretočni.



Slika 16: Grafični prikaz parametrov (sposobnost prileganja, napovedovanja, veljavnosti ter ponovljivosti) za oceno regresijskega modela (levo) ter grafični prikaz regresijskih koeficientov za vpliv proučevanih spremenljivk na dinamični nasipni kot (desno)

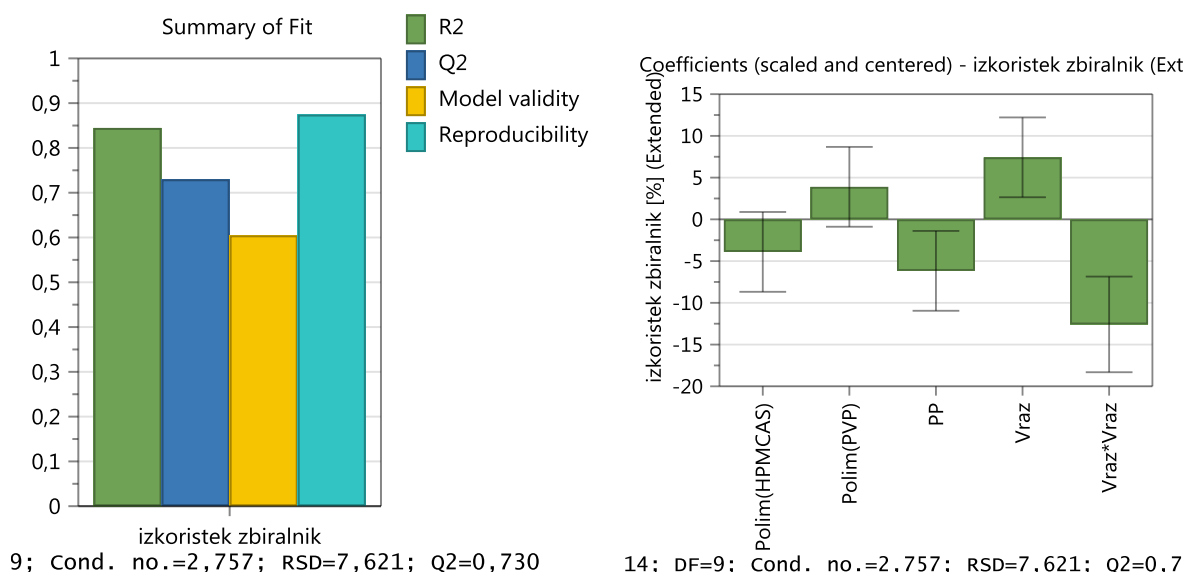
4.3.4 Izkoristki in izgube

Izkoristek zbiralnika

Izkoristek v zbiralniku smo definirali kot delež vseh delcev, ki so po končanem eksperimentu ostali v njem. Vrednosti se gibljejo od 27 % pri vzorcu N01H do 75 % pri N05H. Obema poskusoma sta skupni nizka koncentracija polimera v raztopini in visoka temperatura vhodnega plina v sistem (tabeli 8 in 9).

Odzivi rezultatov izkoristka so razpršeni po celotnem območju. Centralni vzorci polimera PVP so bolj ponovljivi od centralnih vzorcev HPMC-AS. Regresijski model vpliva spremenljivk na izkoristek v zbiralniku (slika 17) ima ustrezna R^2 ($R^2 = 0,85$) in Q^2 ($Q^2 = 0,7$), prav tako imamo velike vrednosti veljavnosti in ponovljivosti modela. Vsi modelni kazalniki imajo velike vrednosti, zato lahko zaključimo, da gre za ustrezen model. Po odstranitvi neznačilnih koeficientov v modelu ostanejo hitrost razprševanja, hitrost dovajanja plina, kvadratni člen in tip polimera. Hitrost razprševanja disperzije ima pozitiven vpliv, pretok sušilnega plina pa je negativen. Pri višji hitrosti razprševanja bo izkoristek večji, z nižanjem hitrosti pretoka plina pa dobimo manjši izkoristek. V modelu pustimo vpliv posameznih polimerov; čeprav so neznačilni, vplivajo na kazalnike modela. Model nakazuje, da imajo vzorci s polimerom PVP večje izkoristke. V njem nismo zaznali vpliva vhodne temperature na izkoristek. Pomemben koeficient v modelu je tudi kvadratni

člen, a zaradi okrnjenega eksperimentalnega načrta v tej analizi ne moremo ovrednotiti, katere interakcije so v tem modelu resnično pomembne.



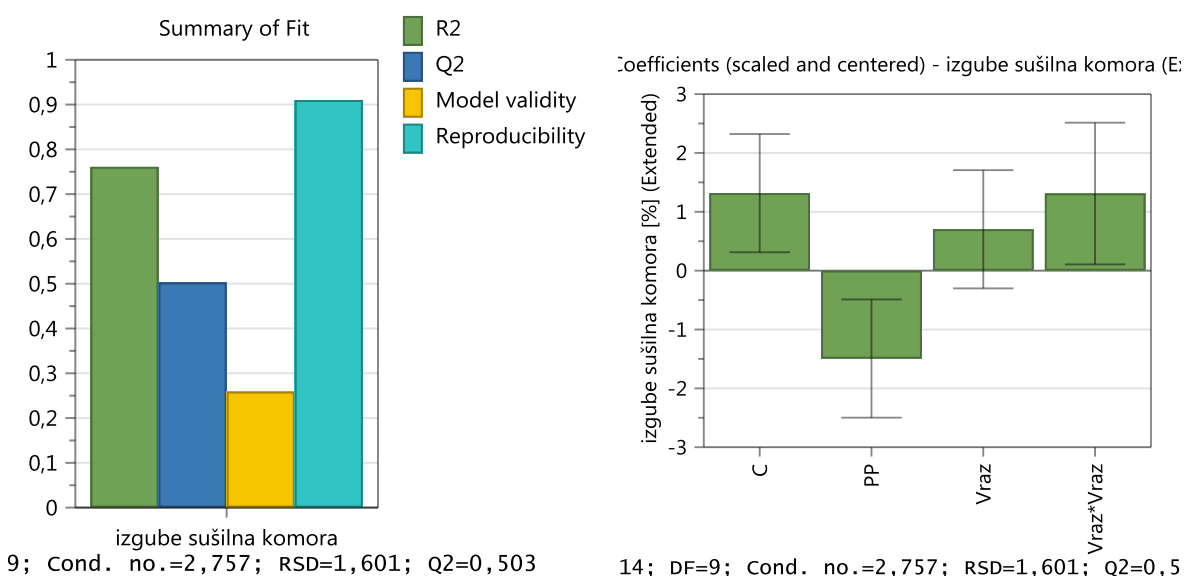
Slika 17: Grafični prikaz parametrov (sposobnost prileganja, napovedovanja, veljavnosti ter ponovljivosti) za oceno regresijskega modela (levo) ter grafični prikaz regresijskih koeficientov za vpliv spremenljivk na izkoristek v zbiralniku (desno)

Rezultati podobnih študij predstavljajo različne zaključke vpliva procesnih parametrov na izkoristek. Amaro in sodelavci so v 2^4 faktorskem eksperimentalnem načrtu izdelave nanoporoznih mikrodelcev rafinoze in trehaloze za inhalacijo proučevali vpliv procesnih parametrov na izkoristek. Največji vpliv na ta parameter je imel tlak razprševanja, pri višjem tlaku razprševanja so bili izkoristki večji. Povečevanje ali nižanje T_{in} na izkoristek ni imelo vpliva. V raziskavi Princa in Maltesena s sodelavci je imela koncentracija raztopine večji vpliv na izkoristek kot tlak razprševanja. Maury in sodelavci so ugotovili, da ima proces večji izkoristek pri višji T_{in} , saj se več delcev posuši, kar zmanjšuje nabiranje kapljic ter lepljenje delcev na steno sušilne komore (35), (39). V zbranih tehničnih podatkih naprave Büchi navajajo, da višja T_{in} preprečuje lepljenje produkta na stene sušilne komore, kar lahko privede do večjih izkoristkov (40).

Sušilna komora (izgube)

Nabiranje oz. lepljenje delcev na steno sušilne komore smo definirali kot izgube procesa. To so kapljice, ki so trčile ob steno komore, še preden so se uspele posušiti. Izguba v sušilni komori je razlika med maso komore, na kateri so ostale kapljice po koncu sušenja, in maso čiste komore.

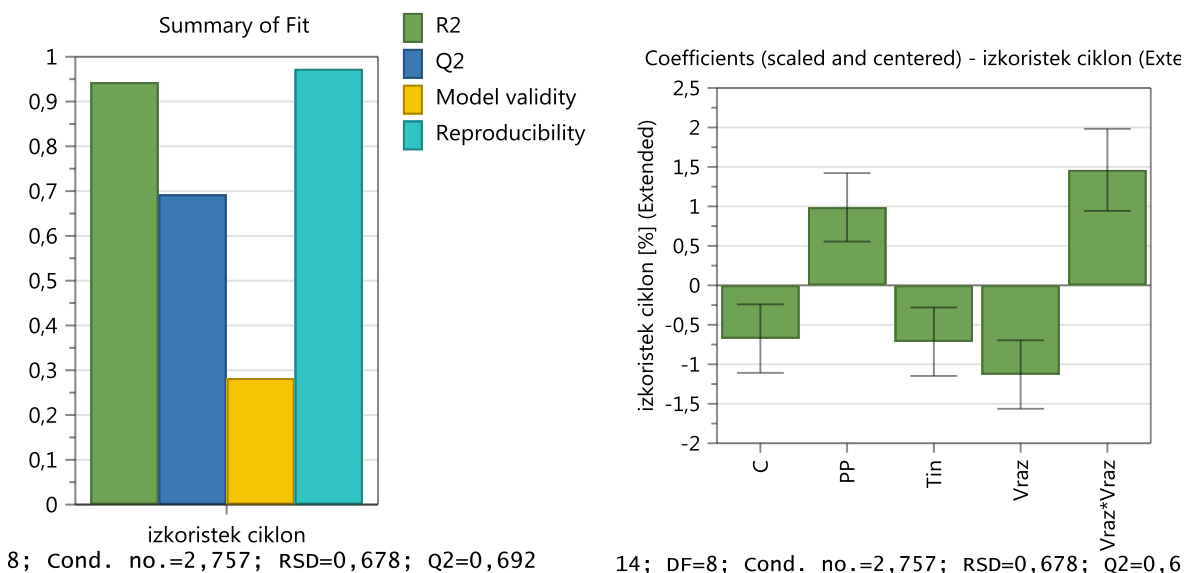
Regressijski model vpliva spremenljivk na izgube v sušilni komori ima mejno ustrezna R^2 in Q^2 ter veljavnost, tudi ponovljivost je ustrezna (slika 18). Modelni kazalniki so se izboljšali ob dodatku kvadratnega člena. Koeficienta, ki najbolj vplivata na delež izgub v sušilni komori, sta koncentracija raztopine in hitrost dovajanja plina (slika 18). Večja koncentracija ter nižja hitrost dovajanja plina sta povezani z večjimi izgubami na sušilni komori. Pri teh razmerah sicer nastanejo večje kapljice (in posledično večji delci), ki pa trčijo ob steno komore, še preden se uspejo posušiti. Tako lahko pri nastanku večjih kapljic (delcev) pričakujemo tudi večje izgube na sušilni komori. V modelu nista značilni niti hitrost razprševanja, niti vhodna temperatura.



Slika 18: Grafični prikaz parametrov (sposobnost prileganja, napovedovanja, veljavnosti ter ponovljivosti) za oceno regresijskega modela (levo) ter regresijskih koeficientov za vpliv proučevanih spremenljivk na izgube na sušilni komori (desno)

Prikazali bomo še regresijski model za ostanek delcev v ciklonu (slika 19). Ostanek delcev v ciklonu predstavljajo delci, ki so se prilepili na steno ciklona in se niso ločili v zbirno posodo. Modelni parametri (slika 19) so tako kot v modelu izgub na sušilni komori še ustrezni. Regresijski koeficienti v modelu vpliva spremenljivk na ostanek delcev v ciklonu imajo nasprotno vrednosti od koeficientov v modelu izgub na sušilni komori (slika 19). Spremenljivke, ki vplivajo na nastanek delcev v ciklonu, so koncentracija disperzije, hitrost razprševanja disperzije (negativen vpliv) ter pretok plina (pozitiven vpliv). Z večanjem koncentracije in hitrosti dovajanja disperzije pričakujemo manjši ostanek delcev v ciklonu na račun večjih izgub na sušilni komori, ki imata v modelu vpliva spremenljivk na izgube v sušilni komori pozitiven vpliv na izgube v sušilni komori. Enako lahko

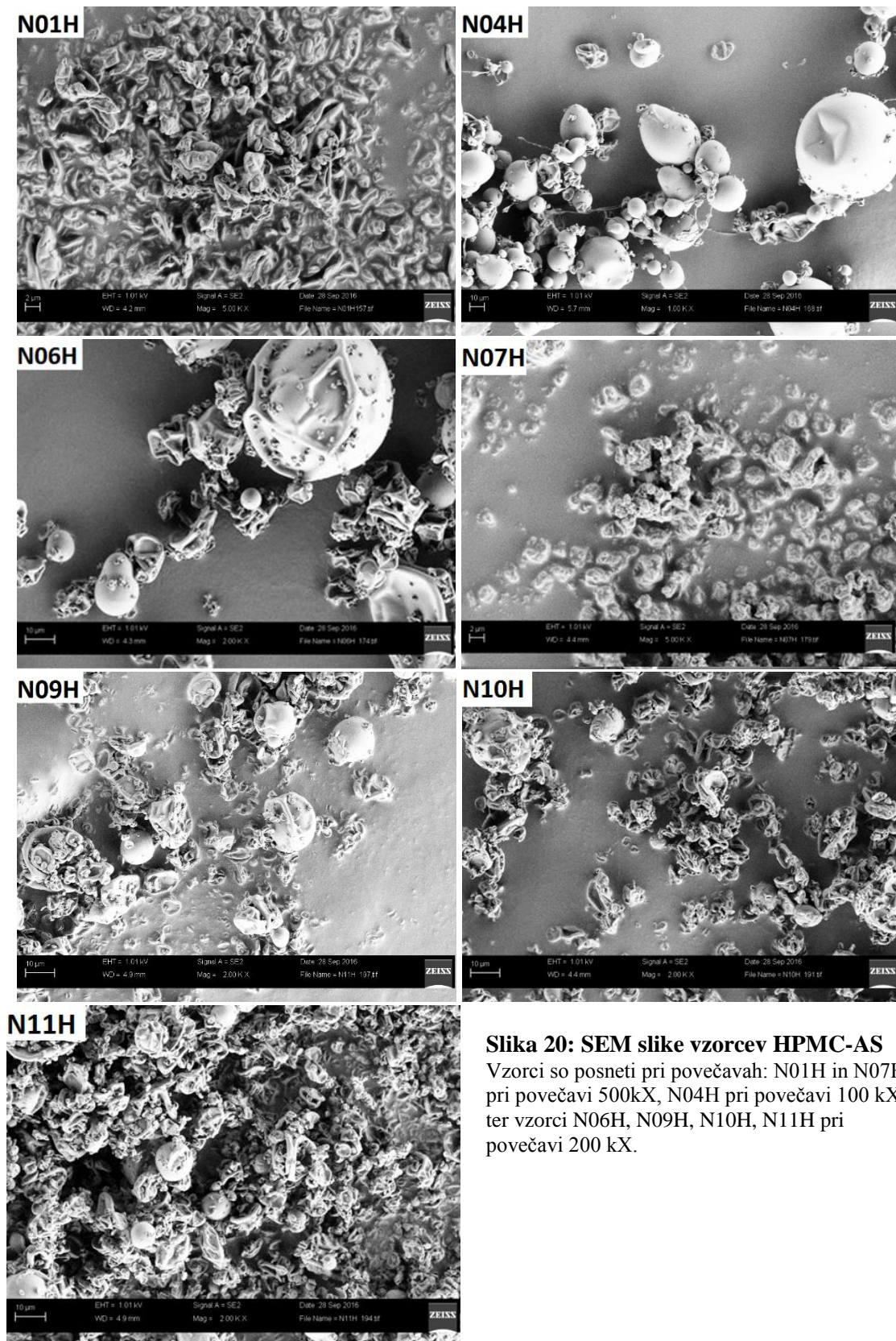
zaključimo za vpliv pretoka sušilnega plina, ki ima v modelu vpliva spremenljivk na izgube v sušilni komori negativen vpliv (slika 18). Model je izmed vseh modelov izkoristkov edini, kjer je T_{in} značilna. Ima negativen predznak, tako da se z višanjem T_{in} delež ostanka delcev v ciklonu zmanjša.



Slika 19: Grafični prikaz parametrov (sposobnost prileganja, napovedovanja, veljavnosti ter ponovljivosti) za oceno regresijskega modela (levo) ter grafični prikaz regresijskih koeficientov za vpliv proučevanih spremenljivk na ostanek delcev v ciklonu (desno)

4.3.5 Morfološke lastnosti delcev

Vse vzorce smo pregledali pod mikroskopom SEM. Posnetke vzorcev HPMC-AS predstavljamo na sliki 20, vzorce PVP pa na sliki 21. Opazili smo, da so vsi vzorci polidisperzni, saj imamo na posnetkih poleg večjih sferičnih delcev tudi manjše, nagubane delce. Vzorca N01H in N07H imata najmanjše velikosti delcev (tabela 8). Na slikah vzorcev N01H in N07H opazimo, da so delci zelo nagubani, sferičnih gladkih delcev ni opaziti. To sta tudi vzorca, ki sta imela najnižjo (N07H) in najvišjo (N01H) T_{out} , zato sklepamo, da na morfologijo delcev ni imela vpliva samo T_{out} ter da na morfologijo vplivajo tudi drugi parametri. Vzorca sta si podobna v tem, da sta imela manjšo, 2-odstotno koncentracijo polimera, ter visoko hitrost dovajanja plina (29 l/min, višina plinskega stolpca 60 mm), kar bi lahko pojasnilo majhno velikost delcev, saj hitrost plina vpliva na nastanek kapljic na šobi. Največje razlike med velikostjo in obliko delcev so vidne pri vzorcih N04H in N06H, kjer je bil uporabljen najmanjši pretok plina. Vzorca imata največje velikosti delcev $d(0,5)$, vendar sta polidisperzna in vsebujeta tudi manjše delce, ki aglomerirajo na večje delce (tabeli 8 in 9).

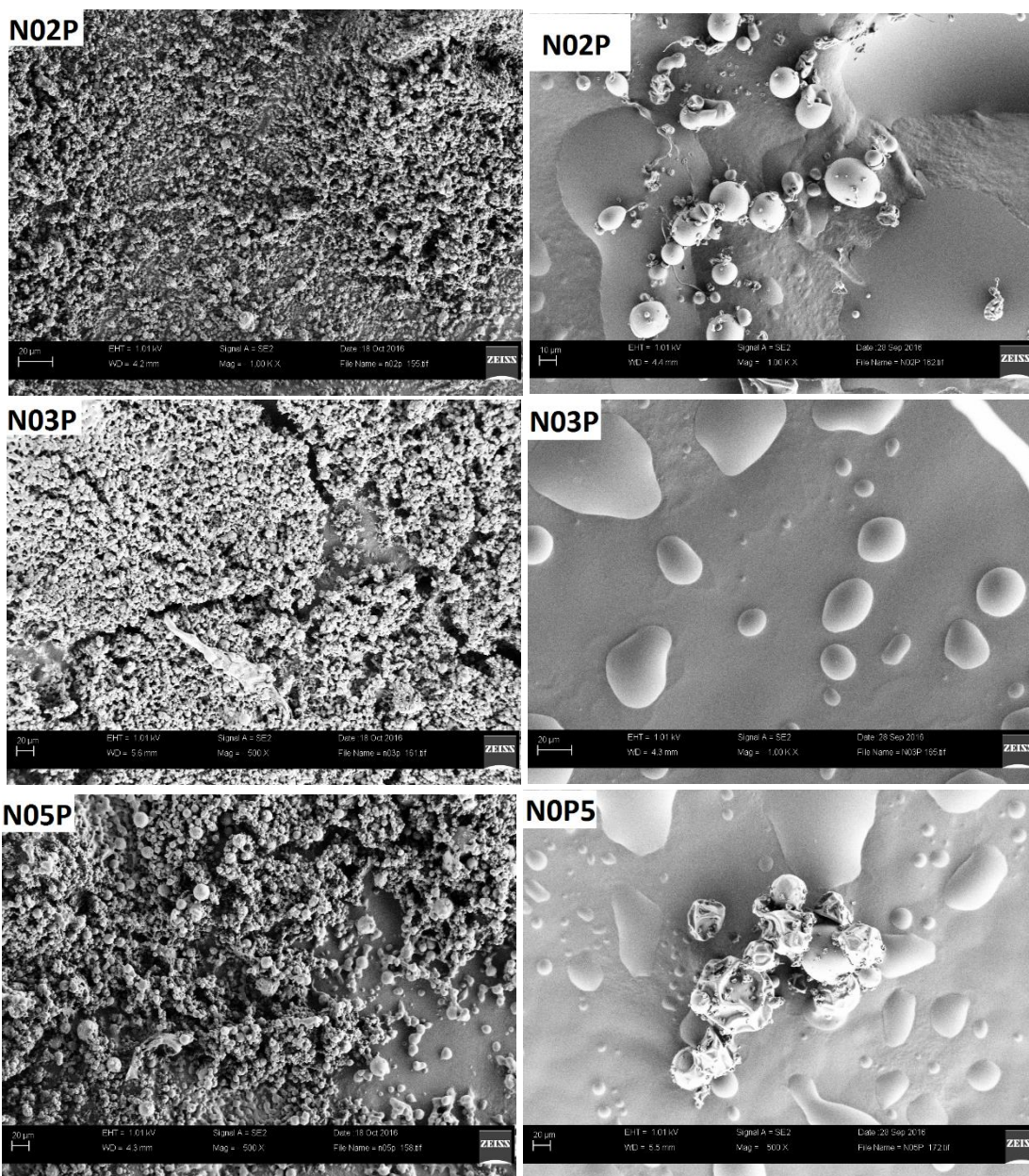


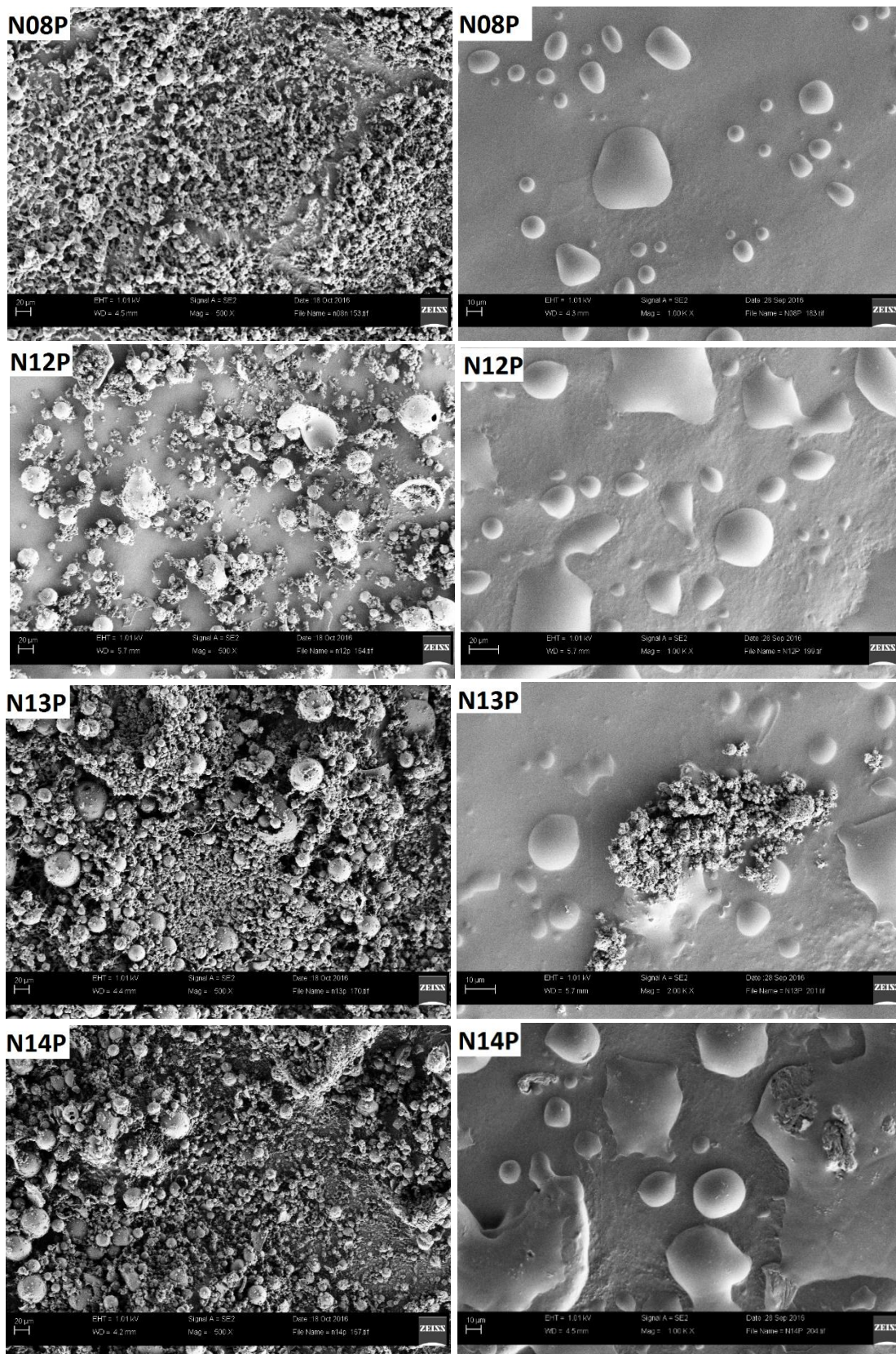
Slika 20: SEM slike vzorcev HPMC-AS
 Vzorci so posneti pri povečavah: N01H in N07H pri povečavi 500kX, N04H pri povečavi 100 kX ter vzorci N06H, N09H, N10H, N11H pri povečavi 200 kX.

Delci PVP so sferični in gladki (slika 21). Na slikah so vidni večji delci, na katerih je aglomeriranih več manjših. Tudi ti vzorci so polidisperzni. Srednji vzorci N12P, N13P in

N14P vsebujejo nekaj delcev, ki so videti počeni, z luknjo v skorji. To bi lahko bil znak hitrega sušenja.

Kot smo napisali že v uvodu, je znano, da je PVP higroskopen polimer. Higroskopsnost je zlasti izrazita pri manjših delcih, ki imajo veliko specifično površino. Na slikah delcev, ki smo jih za sedem dni izpostavili normalni relativni vlažnosti, smo opazili, da so se delci tako nasičili z vlago, da je bilo na slikah SEM videti, kot da so staljeni. Zato je zlasti pri polimeru PVP pomembno shranjevanje pri majhni relativni vlažnosti zraka, za ohranjanje fizikalne stabilnosti,.





Slika 21: Primerjava SEM slik vzorcev PVP, posnetih takoj po nanosu na lepilni trak (levo) ter 7 dni po nanosu na lepilni trak, izpostavljenih normalni zračni vlažnosti (desno)

Vzorci so posneti pri povečavah: N02P, N03P, N08P, N12P, N14P pri povečavi 100 kX, N05P pri 500 X ter N13P pri 200 kX.

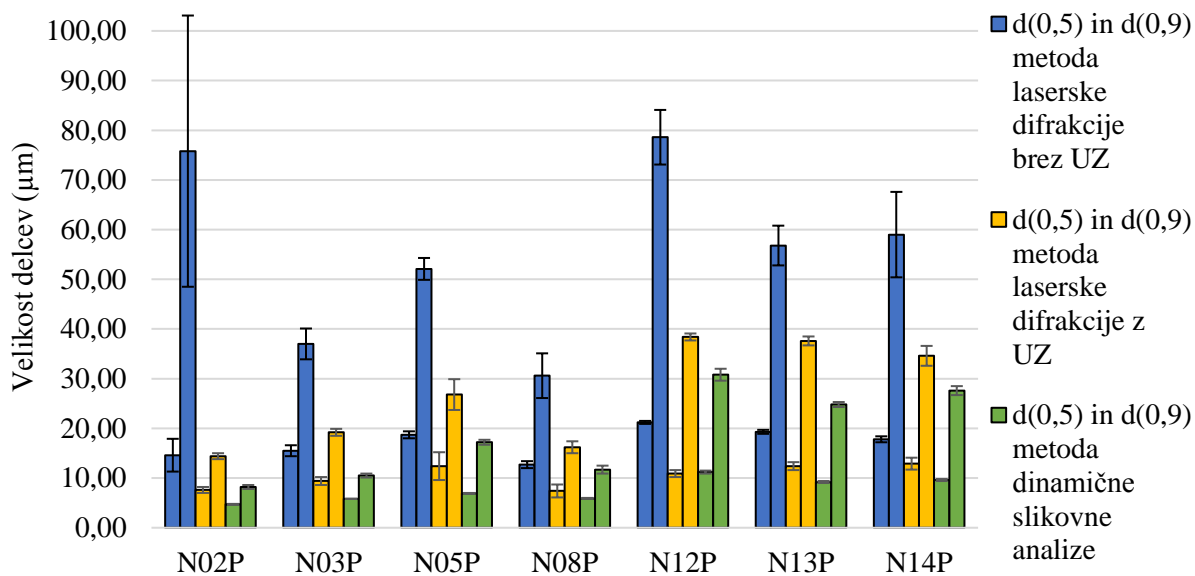
4.3.6 Velikosti delcev

Velikosti delcev smo ugotovili z meritvami naključnih vzorcev z metodo sipanja svetlobe z napravo Malvern ter z metodo dinamične slikovne analize z napravo Camsizer XT. Rezultate meritev smo predstavili kot vrednosti $d(0,5)$ na slikah 22 in 23. Izmerjene velikosti delcev $d(0,1)$ z lasersko difrakcijo niso dovolj natančne, ker imamo v polidisperznih vzorcih delce velikosti v skrajnem robu spodnjega merilnega območja ali pod njim. Prav tako rezultati porazdelitve velikosti $d(0,1)$, izmerjene z metodo dinamične slikovne analize niso pravilni, ker se najmanjši delci v vzorcih manjši od spodnjega merilnega območja. Vrednosti $d(0,5)$ in $d(0,9)$ so korelirane, zato smo predstavili le rezultate vrednosti $d(0,5)$. Parametra $d(0,9)$ nismo uporabili, zato ker smo na slikah SEM ugotovili, da je v nekaterih primerih porazdelitev velikosti delcev precej polidisperzna in veliki delci, v primeru ugotavljanja z metodo sipanja laserske svetlobe, lahko nesorazmerno povečajo vrednosti $d(0,9)$.

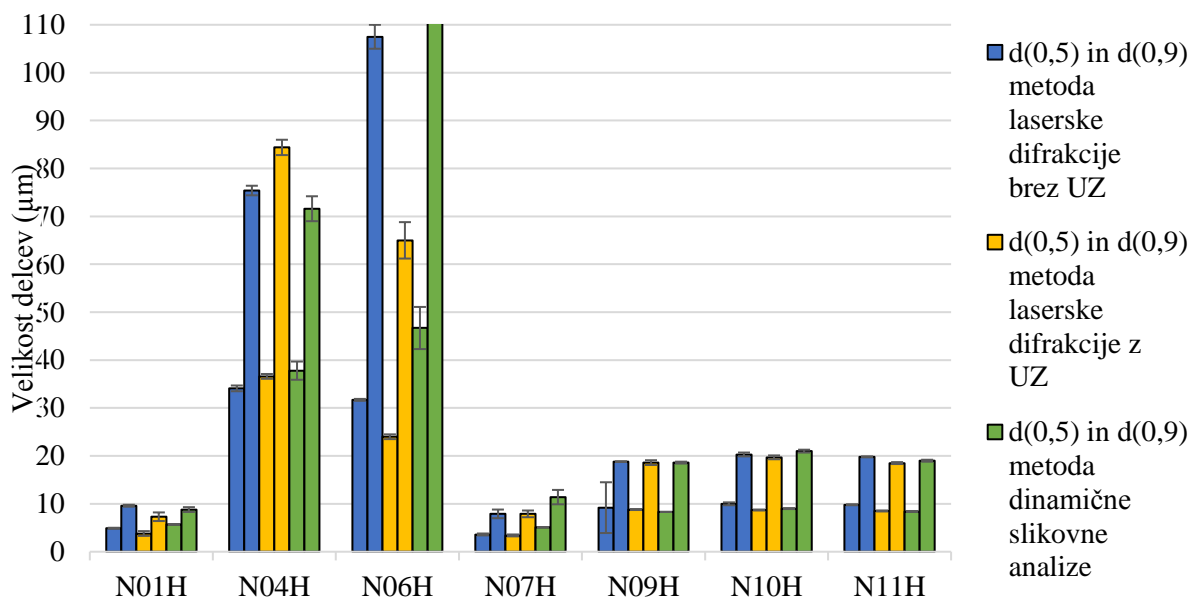
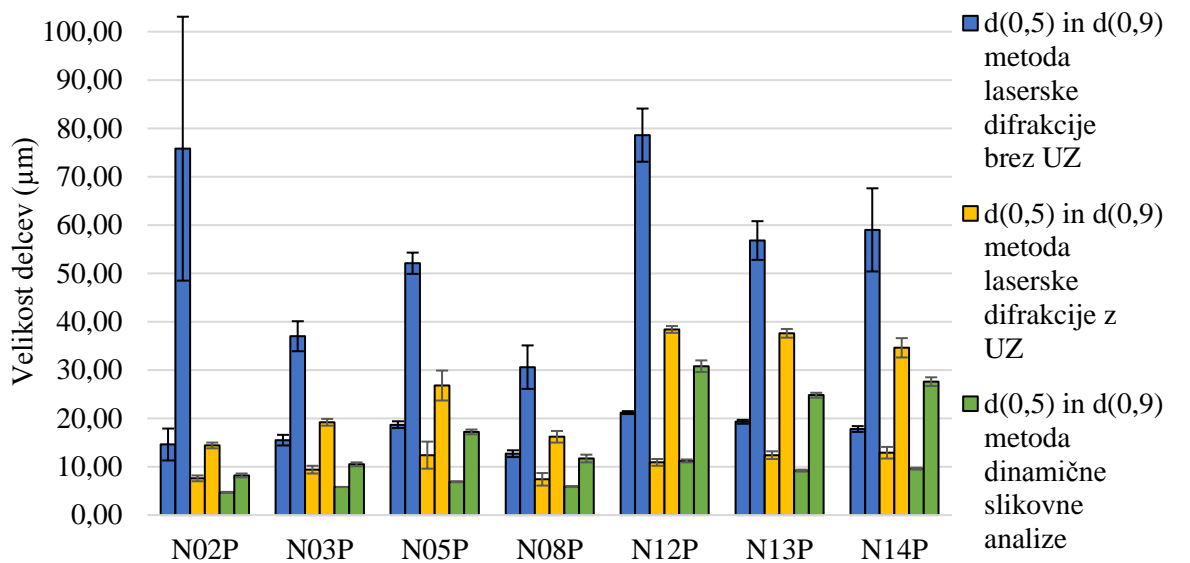
Z metodo laserske difrakcije smo delce analizirali v silikonskem olju z dispergiranjem s pomočjo steklene palčke. V mediju so ostali aglomerati, ki jih s stekleno palčko nismo mogli razbiti. Tako smo meritve ponovili in vzorce v medij dispergirali s pomočjo ultrazvočne kadi. Meritve z lasersko difraktometrijo z dispergiranjem z UZ smo opravili dvakrat in kot rezultat podali povprečne vrednosti volumske porazdelitve vzorcev. Kljub dispergiranju z UZ domnevamo, da nismo izbrali prave metode merjenja in nam meritve z metodo laserske difrakcije ne dajejo povsem točnih rezultatov, zlasti pri meritvah velikosti delcev PVP, ker bi se PVP lahko raztapljal v silikonskem olju. To se je pokazalo pri merjenju velikosti delcev v različnih časovnih točkah, ko je motnost v disperzijski celici padala, velikosti delcev pa so se pomikale k večjim vrednostim.

Velikosti delcev, izmerjenih z metodo laserske difrakcije brez dispergiranja z UZ, so pri vzorcih PVP večje kot pri dispergiranju z UZ (slika 22). Pri vzorcih HPMC-AS so razlike med obema izvedenima metodama dispergiranja (z UZ in brez UZ) manjše kot pri PVP (slika 23). Ugotovimo, da so vzorci PVP bolj kohezivni in za razbitje aglomeratov potrebujejo večjo silo. Pri vseh vzorcih je večji standardni odklon meritev pri merjenju z metodo laserske difrakcije brez UZ, razen pri vzorcu N06H, ki je bil težaven pri meritvi z metodo dinamične slikovne analize. $D(0,5)$ delcev vzorcev s polimerom PVP pri meritvah, izvedenih z metodo dinamične slikovne analize, je od 7 μm do 12 μm . Pri delcih HPMC-AS smo dosegli večje vrednosti $d(0,5)$ – pri vzorcih N04H (36 μm z metodo laserske

difrakcije z UZ) in N06H (25 μm z metodo laserske difrakcije z UZ). Vzorci HPMC-AS iz poskusov pri robnih razmerah imajo večje razlike od centralnih vzorcev kot vzorci PVP. Tudi v primeru polimera PVP so centralni vzorci d(0,5) dobro ponovljivi.



Slika 22: Primerjava velikosti delcev d(0,5) in d(0,9) vzorcev PVP, merjenih z metodo laserske difrakcije (dispergirane brez UZ in z UZ) ter z metodo dinamične slikovne analize d(0,5), d(0,9): premer delcev, pod katerimi je 50 (90) volumskih % celotne pomerjene porazdelitve delcev (50 (10) % leži nad).



Slika 23: Primerjava velikosti delcev d(0,5) in d(0,9) vzorcev HPMC-AS, merjenih z metodo laserske difrakcije (dispergiranje brez UZ in z UZ) ter z metodo dinamične slikovne analize d(0,5), d(0,9): premer delcev, pod katerimi je 50 (90) volumskih % celotne pomerjene porazdelitve delcev (50 (10) % leži nad).

Ker smo predvidevali, da zlasti pri delcih PVP v silikonskem olju prihaja do delnega dispergiranja/raztapljanja manjših delcev, smo velikost delcev izmerili tudi s suho metodo slikovne analize z napravo Camsizer XT. Aglomerate smo pri merjenju z napravo Camsizer XT razbili s pomočjo komprimiranega zraka, kjer smo variirali tlak od 70 do cca 300 kPa, dokler nismo dobili posamičnega delca brez aglomeratov. Meritev vsakega

vzorca smo izvedli pri 70 kPa. Če so v vzorcu še vedno ostali aglomerati, smo meritev ponovili pri višjem tlaku (150 do cca 300 kPa).

Vse vzorce PVP smo izmerili pri tlaku dispergiranja 70 kPa. Tudi vzorci HPMC-AS so bili izmerjeni s 70 kPa, razen vzorcev N01H in N06H, ki sta za dispergiranje potrebovala 300 kPa. Pri vzorcu N06H so tudi pri dispergiranju s 300 kPa še ostali aglomerati (tabela 12).

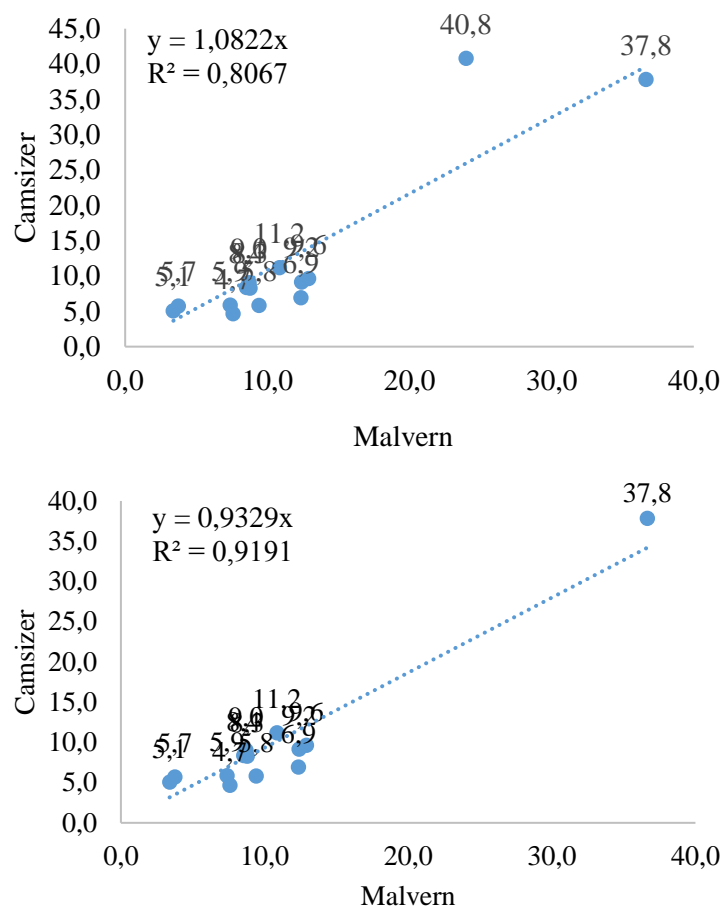
Tabela 12: Potek merjenja velikosti delcev vzorcev N01H in N06H

P: tlak dispergiranja vzorcev, d(0,5), d(0,9): premer delcev, pod katerimi je 50 (90) volumskih % celotne pomejane porazdelitve delcev (50 (10) % leži nad).

Upoštevali smo velikost delcev pri tlaku, poudarjenem s krepko pisavo.

	P	d(0,5) (µm)	d(0,9) (µm)
N01H	70 kPa	5,80 ± 0,95	38,58 ± 14,50
N01H	150 kPa	4,99	12,94
N01H	300 kPa	5,72 ± 0,03	8,75 ± 0,47
N06H	70 kPa	46,37 ± 8,27	283,79 ± 147,25
N06H2	150 kPa	43,16	252,28
N06H3	300 kPa	46,71 ± 4,37	329,79 ± 73,66

Rezultate meritev velikosti delcev d(0,5) z obema napravama smo prikazali s korelacijsko premico (slika 24). Korelacija med z napravo Malvern izmerjenimi velikostmi delcev in z napravo Camsizer izmerjenimi velikostmi delcev je razmeroma linearna ($R^2 = 0,81$). Najbolj od linearne premice odstopa vzorec N06H (točka 40,8), pri katerem z meritvami na Camsizerju nismo razbili aglomeratov tudi pri tlaku dispergiranja cca 300 kPa. Po odstranitvi vzorca N06H iz modela, se korelacija izboljša ($R^2 = 0,92$).

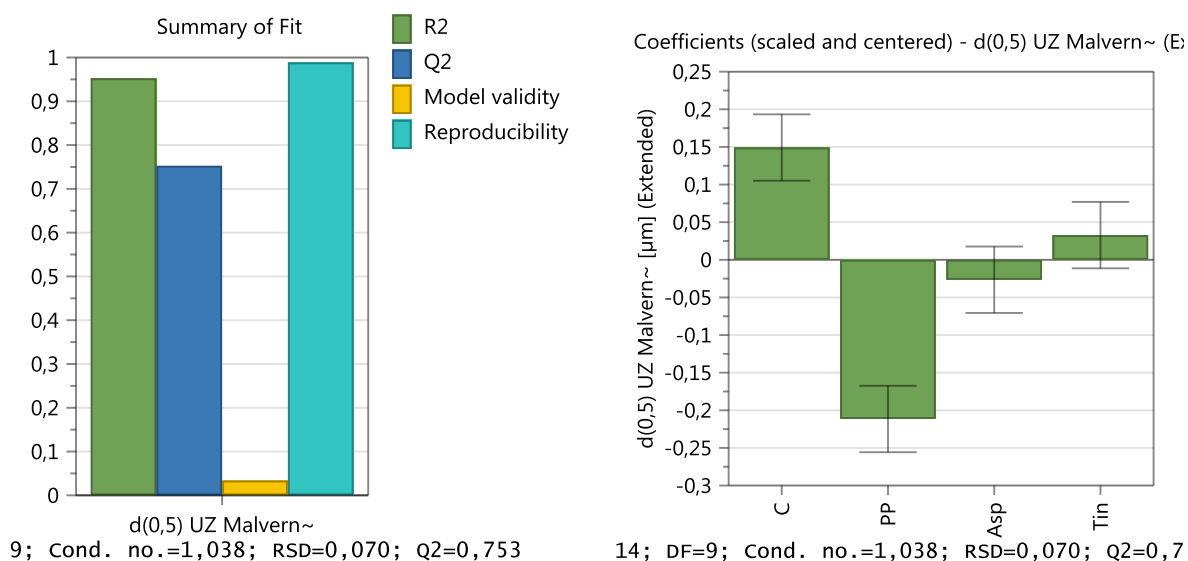


Slika 24: Korelacija med meritvami velikosti delcev, merjenih na napravah Malvern in Camsizer

Zgoraj: korelacija z vsemi točkami; spodaj: korelacija po odstranitvi točke N06H.

Z regresijskim modelom smo ovrednotili vpliv proučevanih parametrov na velikosti delcev, izmerjenih z metodo laserske difrakcije z UZ, saj model brez UZ ne bi bil dober zaradi nepravilnih rezultatov z meritvami aglomeratov (slika 25). Model ima ustrezna R^2 in Q^2 , ima tudi veliko ponovljivost, vendar je veljavnost modela pod 0,25. Ker so drugi modelni parametri ustrezni in so odzivi centralnih točk zelo dobri, lahko obravnavamo zelo nizke vrednosti veljavnosti modela kot lažno prenizke.

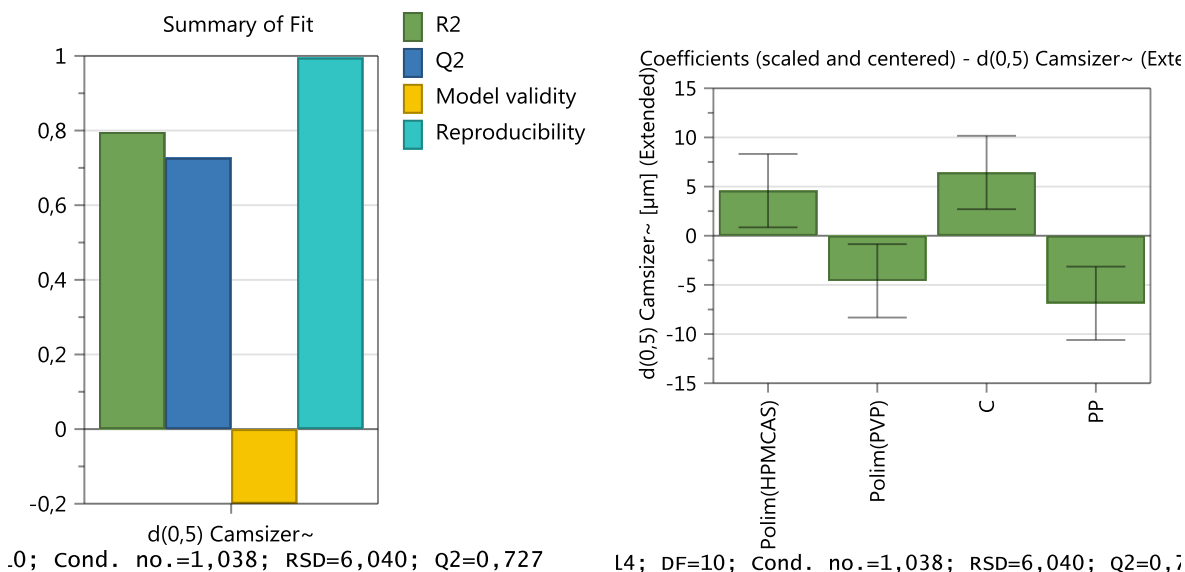
V modelu smo po odstranitvi neznačilnih koeficientov pustili štiri faktorje, a le dva sta značilna: največji vpliv na velikosti delcev imata koncentracija raztopine in hitrost dovajanja plina. Koncentracija ima pozitiven vpliv, vpliv hitrosti dovajanja plina pa je negativen. Velikost delcev se večja z večanjem koncentracije polimera v disperziji in z nižanjem hitrosti dovajanja plina. V modelu smo ohranili aspirator in vstopno temperaturo, vendar nimata značilnega vpliva na velikost delcev, temveč izboljšujeta modelne parametre.



Slika 25: Grafični prikaz parametrov (sposobnost prileganja, napovedovanja, veljavnosti ter ponovljivosti) za oceno regresijskega modela (levo) ter grafični prikaz regresijskih koeficientov za vpliv spremenljivk na velikost delcev d(0,5), izmerjenih z metodo laserske difrakcije in dispergiranju z UZ z napravo Malvern (desno)

Regresijski model za vpliv spremenljivk na velikosti delcev, analiziranih z metodo dinamične slikovne analize z napravo Camsizer, smo prikazali na sliki 26. Model ima še ustrezna R^2 in Q^2 ($R^2 = 0,8$, $Q^2 = 0,7$). Veljavnost modela je negativna, ponovljivost pa zelo velika. Veljavnost modela kaže na napako modela ali pa se nakazuje kvadratna odvisnost, ker imajo pri vzorcih, pripravljenih s polimerom PVP, centralne točke ravno najvišje vrednosti. Povsem mogoče je veljavnost lažno prenizka, ker so rezultati ponovitev preveč skupaj, drugi modelni parametri pa so še ustrezni.

Model vpliva spremenljivk na velikosti delcev, izmerjenih z metodo dinamične slikovne analize, nam da podoben rezultat kot model vpliva spremenljivk na velikosti delcev, izmerjenih z metodo laserske difrakcije z UZ. Največji vpliv na velikost delcev imata hitrost dovajanja plina in koncentracija raztopine. V modelu zaznamo vpliv posameznih polimerov na velikost delcev. Delci HPMC-AS imajo večjo velikost od delcev PVP. Vzrok bi lahko bila metoda merjenja.



Slika 26: Grafični prikaz parametrov (sposobnost prileganja, napovedovanja, veljavnosti ter ponovljivosti) za oceno regresijskega modela ter grafični prikaz regresijskih koeficientov za vpliv spremenljivk na velikost delcev $d(0,5)$, izmerjenih z metodo dinamične slikovne analize z napravo Camsizer

Rezultati naše raziskave so podobni rezultatom drugih študij velikosti delcev. Proizvajalec opreme Büchi Labortechnik v svojih raziskavah ugotavlja, da imata največji vpliv na velikost delcev hitrost dovajanja plina na šobi in koncentracija raztopine. Tudi drugi raziskovalci so prišli do podobnih zaključkov. Stahl, Al-Asheh in Tajbe so z raziskavami potrdili, da pri nižjem tlaku razprševanja raztopine nastanejo večji delci. Büchi v svojih raziskavah navaja, da imajo sicer manjši vpliv na velikost delcev tudi hitrost razprševanja in organsko topilo namesto vode. Pri večji hitrosti razprševanja so dobili večje delce, saj je v šobi naenkrat več tekočine za atomizacijo. Organsko topilo ima v primerjavi z vodo manjšo površinsko napetost in omogoča lažjo atomizacijo; dobimo manjše kapljice in posledično manjše delce (2), (32), (40).

Iz modelov smo izluščili ključne parametre, ki vplivajo na velikost delcev, in izvedli še štiri dodatne eksperimente, v katerih bi dobili večje delce in večji izkoristek. Odločili smo se, da bomo uporabili večjo koncentracijo raztopine, ki je poleg majhnega pretoka sušilnega plina ključna za nastanek večjih delcev in najbolj problematična z vidika razprševanja. Pri nižji T_{in} smo poskusili s razprševanjem 20-odstotne raztopine HPMC-AS, ki je na videz bolj viskozna od raztopine PVP in zato tudi bolj kritična za razprševanje. 20-odstotne raztopine zaradi mašenja šobe ni bilo mogoče razpršiti, pa tudi črpanje raztopine skozi cevko s črpalko je težavno. Zato smo poskusili z manjšimi koncentracijami. Pri koncentraciji 16 % se je raztopina ustrezno razpršila v kapljice, šoba se ni mašila, vendar je

pri polni hitrosti črpanja črpalka dosegla hitrost le 5 g/min. Pri 14 % pa se je raztopina lepo razprševala v drobne kapljice, črpalka pa je dosegla hitrost 15,5 g/min.

Koncentracija vode v topilu ni nikjer izstopala, a smo se zaradi priporočil proizvajalca opreme vseeno odločili, da jo v dodatnih eksperimentih povečamo na 30 %, saj smo predvidevali, da je bilo prvotno testirano območje preozko, da bi se pokazal vpliv topila na lastnosti delcev.

Izvedli smo štiri eksperimente, ki so opisani v tabeli 13. Le pri treh smo kot rezultat dobili suhe delce. Pri poskusu N17H so nastale dolge tanke zbite nitke, ki so se oprijele stene sušilne komore. V raziskovalnih člankih opisa takšnih primerov nismo našli, smo pa našli v patentu sušenja z razprševanjem želatine iz leta 1958, opis nastanka nitk pri izvajanju sušenja z razprševanjem raztopine želatine. Želatina se je posušila v obliki nitk, še preden je s pomočjo šobe prišlo do razbitja tekočine v kapljice, na račun velike viskoznosti in površinske napetosti, zaradi česar šoba ni atomizirala tekočine (41). Enak vzrok bi lahko pripisali tudi vzorcu N17H. Topilo ima v tem vzorcu 30 % dodane vode, ki zveča površinsko napetost (32).

Tabela 13: Eksperimentalni načrt z večjo koncentracijo polimera

C: koncentracija polimera v raztopini; % vode: masno/masni delež dodane vode v končni zmesi topil aceton/voda; PP: pretok plina; T_{in} : vhodna temperatura; V: hitrost razprševanja (g/min).

Poskus	Polimer	C (%)	% vode	PP (mm)	Aspirator (%)	T_{in} (°C)	V (g/min)
N15P	PVP	14	0	60	60	60	5
N17H	HPMC-AS	14	30	20	60	120	5
N19H1	HPMC-AS	14	0	20	100	60	15,5
N21P	PVP	14	30	60	100	120	22

Porazdelitev velikosti delcev smo analizirali z metodo dinamične slikovne analize in z metodo laserske difrakcije (tabela 14). Velikosti delcev $d(0,5)$ so sorazmerne in primerljive. Vsi nastali vzorci so bili tako kot v prvem sklopu poskusov polidisperzni. Največji delci so nastali v vzorcu N19H1 (36 μm pri meritvi z metodo laserske difrakcije z UZ in 53 μm pri meritvi z metodo dinamične slikovne analize), vendar tudi to niso največji delci, ki smo jih dobili v poskusih. Tudi vzorca N04H in N06H, pripravljena v eksperimentih znotraj prvotnega parametrskega prostora, sta imela podobne velikosti.

Tabela 14: Primerjava velikosti delcev, izmerjenih z napravama Malvern in Camsizer

UZ: meritve velikosti delcev z metodo laserske difrakcije z dispergiranjem z UZ; Camsizer: meritve velikosti delcev z metodo dinamične slikovne analize z napravo Camsizer XT.

	D(0,5) UZ (µm)	D(0,9) UZ (µm)	d(0,5) Camsizer (µm)	d(0,9) Camsizer (µm)
N15P	5,9	12,9	6,1	41,6
N19H1	35,6	65,4	52,6	121,5
N21P	7,7	15,6	7,2	13,5

Naprava in šoba imata določene omejitve in večjih delcev, sploh pa delcev enakomernih velikosti, ne moremo doseči. Glede na rezultate velikosti sklepamo, da je velikost delcev, ki jih lahko pripravimo na napravi Büchi, skladna z informacijami dobavitelja opreme. Premika k večjim delcem, ki bi morebiti zagotavljali boljše lastnosti pripravljene prahu (v smislu procesibilnosti), na tej napravi verjetno ni mogoče doseči.

5 SKLEPI

V magistrski nalogi smo raziskali proces sušenja z razprševanjem polimernih raztopin različnih formulacij s polimeroma PVP in HPMC-AS. Izdelali smo mikrodolge z različnimi lastnostmi in jih ovrednotili.

Preliminarni testi so dali naslednje ugotovitve:

- Sušenje disperzij proučevanih polimerov daje statične, lepljive delce, ki se oprijemajo sten zbiralnika in vsebnika.
- Večja koncentracija polimera daje po sušenju večje delce in je povezana s povečano viskoznostjo disperzije ter s tem z možnostjo njenega razprševanja.
- Drobnih suhih delcev nastanejo pri hitrosti razprševanja 5–22 g/min, T_{in} od 80 °C do 120 °C, hitrosti pretoka plina od 4,7 l/min do 29 l/min pri delovanju aspiratorja na 60 do 100 %.

Izvedba delnega faktorskega načrta, s katerim smo proučevali vpliv sestave in procesnih spremenljivk na lastnosti nastalih delcev, je dala naslednje ugotovitve:

- Koncentracija polimera v disperziji vpliva zlasti na velikost delcev ter na izgube v sušilni komori. Pri večji koncentraciji dobimo večje delce in manjše izkoristke.
- Lastnosti posameznih polimerov vplivajo zlasti na vsebnost vlage in drugih topil v vzorcu. Majhen vpliv tipa polimera zaznamo tudi pri velikostih delcev, delci polimera HPMC-AS so večji.
- Dodatek vode vpliva zlasti na izhodno temperaturo sušilnega plina. Večji delež vode v topilu zniža izhodno temperaturo sušilnega plina.
- Hitrost dovajanja disperzije vpliva na izhodno temperaturo sušilnega plina. Pri višjih hitrostih razprševanja se temperatura zniža.
- Vhodna temperatura sušilnega plina ima pozitiven vpliv na temperaturo izhodnega plina. Majhen negativen vpliv smo zaznali pri izkoristku ciklona. Na druge izkoristke oz. izgube in velikosti delcev ni imela vpliva.
- Delovanje aspiratorja ima pozitiven vpliv na izhodno temperaturo sušilnega plina. Vpliva na izkoristke in velikosti delcev nismo zaznali.

- Pretok plina ima poleg koncentracije disperzije največji vpliv na velikost delcev. Višja je hitrost pretoka plina, manjši delci nastanejo. Vpliva pa tudi na izhodno temperaturo sušilnega plina (negativen vpliv) ter na izkoristke (pozitiven vpliv na izkoristek v ciklonu ter negativen vpliv na izkoristek v zbiralniku in sušilni komori).

Ugotavljanje pretočnih lastnosti je zaradi majhnih, kohezivnih delcev izredno težavno. Metoda nasipnega in zbitega volumna ni primerna za ugotavljanje pretočnih lastnosti. Z vrtečim bobnom za merjenje dinamičnega nasipnega kota smo pri manjših delcih ugotovili boljše pretočne lastnosti, zaradi njihove aglomeracije.

Kritični lastnosti praškov sta tudi delež zaostalih topil in njihova higroskopsnost. Meritve IPS, ki določajo tudi zaostala topila v vzorcih, so bile pri vseh vzorcih večje, kot pri samih praških pred sušenjem, kar pomeni, da je prišlo v procesu do nezadostnega sušenja. Vpliv procesnih parametrov v modelu vpliva spremenljivk na IPS in A_w nismo zaznali, saj so imeli sami polimeri večji vpliv na IPS in A_w . Higroskopsnost je kritična zlasti pri hidrofilnih polimerih in majhnih delcih. V amorfni trdni disperziji lahko povzroči tudi fizikalno nestabilnost.

Delci so imeli široko porazdelitev velikosti, majhen delež delcev je bil tudi v nanometerskem območju. Največja velikost delcev, ki smo jo dosegli z meritvijo z metodo laserske difrakcije z UZ, pri vrednosti $d(0,5)$, je 36 μm . Večjih velikosti delcev nismo dobili niti v dodatnih poskusih z razprševanjem 14-odstotne disperzije polimera HPMC-AS.

V nadaljevanju bi bili smiselno opraviti dodatne eksperimente za bolj natančno vrednotenje procesnih parametrov, ki bi bili izvedeni na fiksni formulaciji (tip polimera in kombinacija topila).

6 LITERATURA

1. Amidon GL, Lennernas H, Shah VP, Crison JR: A theoretical basic for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res* 1995; 12: 413–420.
2. Patel BB, Patel KJ, Chakraborty S, Sukla D: Revealing facts behind spray solid dispersion technology used for solubility enhancement. *SPJ* 2015; 23: 352–365.
3. Ramundor CFA, Taylor SL: Effect of polymer hygroscopicity on the phase behavior of amorphous solid dispersions in the presence of moisture. *Mol Pharm* 2009; 7: 477–490.
4. Friesen TD, Shanker R, Crew M, Smithey TD, Curatolo JW, Nightingale ASJ: Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate-based spray-dried dispersions: an overview. *Mol Pharm* 2008; 5: 1003–1019.
5. Kawabata Y, Wada K, Nakatani M, Yamada S, Onoue S: Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications. *Int J Pharm* 2011; 420: 1–10.
6. Shah N, Sandhu H, Choi DS, Chokshi H, Malick AW: Amorphous solid dispersions: Theory and practice. Springer New York Heidelberg Dordrecht London, 2014: 35–91.
7. Planinšek O: Sodobni pristopi k izdelavi trdnih disperzij z izboljšano biološko uporabnostjo učinkovin. *Farmacevtski vestnik* 2009; 60: 169–176.
8. Le-Ngoc Vo C, Park C, Lee B: Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. *Eur J Pharm Biopharm* 2013; 85: 799–813.
9. Van Ngo H, Kien Hguen P, Van Vo T, Duan W, Tran V, Ha-Lein Tran P, Truong-Dinh Tran T: Hydrophilic-hydrophobic polymer blend for modulation of crystalline changes and molecular interactions in solid dispersion. *Int J Pharm* 2016; 315: 148–152.
10. Huang Y, Dai W: Fundamental aspects of sold dispersion technology for poorly soluble drugs. *Acta Pharm Sin B* 2014; 4: 18–25.
11. Singh A, Van den Mooter G: Spray drying formulation of amorphous solid disperions. *Adv Drug Deliv Rev* 2016, 100: 27–50.
12. Paudel A, Ayenew Worku Z, Meeus J, Guns S, Van den Mooter G: Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: Formulation and process considerations. *Int J Pharm* 2013, 453: 253–284.
13. Dong Z, Choi Soon D: Hydroxypropyl Methylcellulose Acetate Succinate: Potential Drug-Excipient Incompatibility. *AAPS PharmSciTech* 2008; 9: 991–997.
14. Roberts M, Ehtezazi T, Compennolle A, Amin K: The effect of spray drying on the compaction properties of hypromellose acetate succinate. *Drug Dev Ind Pharm* 2011, 37: 268–273.

15. Tanno F, Nishiyama Y, Kokubo H, Obara S: Evaluation of hypromellose acetate succinate (HPMCAS) as a carrier in solid dispersions. *Drug Dev Ind Pharm* 2004, 30: 9–17.
16. Bühler V: Polyvinylpyrrolidone excipients for pharmaceuticals. Springer Berlin Heidelberg New York 2005: 5–124.
17. Thybo P, Pedersen LB, Hovgaard L, Holm R, Müllertz A: Characterization and physical stability of spray dried solid dispersions of Probucof and PVP-K30. *Pharm Dev Technol* 2008, 13: 375–386.
18. Williams III RO, Watts AB, Miller DA: Formulating Poorly Water Soluble Drugs. *AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series* 2012: 363–441.
19. Dobry ED, Settell MD, Baumann MJ: A Model-Based Methodology for Spray-Drying Process Development. *J Pharm Innov* 2009; 4: 133–142.
20. Al-Obaldi H, Brocchini S, Buckton G: Anomalous properties of spray dried solid dispersions. *J Pharm Sci* 2009; 98: 4724–4737.
21. Yu LX: Pharmaceutical quality by design: product and process development understanding, and control. *Pharm Res* 2008; 25, 781–791.
22. Tye H: Application of statistical 'design of experiments' methods in drug discovery. *Drug delivery today* 2014; 9: 485–491.
23. Büchi Labortechnik AG: Training papers spray drying. 2002; brošura.
24. Büchi Labortechnik AG: Operation manual Mini spray dryer B-290. 2009; brošura.
25. Malvern Instruments Ltd: Manual: Mastersizer S & X getting started issue 1.3. 1997; brošura.
26. Retsch technology: Partical analyzer Camsizer XT. Partical size and partical shape measerment with dynamic analysis. 2012; brošura.
27. European Pharmacopoeia 9th Edition. EDQM, Strasbourg, 2017.
28. Loboda R: Vrednotenje metode vrtečega bobna za merjenje majhnih sprememb pretočnih lastnosti praškastih vzorcev. Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Diplomaska naloga; 2016.
29. Nielson J: Determination of water in powder (and other) materials. Danish Technological Institute 2015; prezentacija.
30. Harmon P, Li L, Marsac P, McKelvey C, Variankaval N, Xu W: Amorphous solid dispersions: analytical challenges and opportunities. *AAPS Newsmagazine* 2009; 12: 14–20.
31. Decagon devices: The role of water activity in ICH guidelines and QbD in the pharmaceutical market. 2010; Application note.
32. Enders S, Kahl H, Winkelmann J: Surface tension of the ternary system water + acetone + toluene. *J. Chem Eng Data* 2007; 52: 1072–1079.

33. Büchi Labortechnik AG: Best@buchi: Laboratory scale spray drying of inhalable drugs: a review. 2010/59; brošura.
34. Maltesen MJ, Bjerregaard S, Hovgaard L, Havelund S, van de Weert M: Quality by design - Spray drying of insulin intended for inhalation. *Eur J Pharm Biopharm* 2008, 70: 828–838.
35. Amaro MI, Tajer L, Corrigan O, Healy AM: Optimization of spray drying process conditions for sugar nanoporous microparticles (NPMPs) intended for inhalation. *Int J Pharm* 2011; 421: 99–109.
36. Umetrics Academy: Design of experiments and QbD. 2013; knjiga z izročki z izobraževanja.
37. Büchi Labortechnik AG: Process parameters. 2010; brošura.
38. Büchi Labortechnik AG: Scale-up from the Büchi Mini Spray Dryer B-290 to the Niro Mobile Minor™. 2008; brošura.
39. Maury M, Murphy K, Kumar S, Shi L, Lee G: Effect of process variables on the powder yield of spray-dried trehalose on a laboratory spray-dryer. *Eur J Pharm Biopharm* 2005; 59: 565–573.
40. Büchi Labortechnik AG: Training papers spray drying. 2002; brošura.
41. Huste A, Harvey SB, Boumas M, Laster R: Spray drying process. United States patent, Patent number US2824807 A, date of patent Feb 25, 1958.