Utjecaj protoka komprimiranog zraka i ulazne temperature na svojstva alginatnih mikročestica pripravljenih sušenjem raspršivanjem

Svetec, Monika

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:151502

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Monika Svetec

Utjecaj protoka komprimiranog zraka i ulazne temperature na svojstva alginatnih mikročestica pripravljenih sušenjem raspršivanjem

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Novi terapijski sustavi Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmaceutsku tehnologiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc Anite Hafner.

Zahvaljujem mentorici, izv. prof. dr. sc. Aniti Hafner na prijateljskom pristupu, stručnom vodstvu i pomoći tijekom izrade ovog rada. Također veliko hvala asistentici Sabini Keser na pomoći i savjetima tijekom izrade praktičnog dijela rada. Hvala Marieti Duvnjak Romić na pomoći oko statističke analize rezultata i provedbe TGA analize. Hvala Matiji Gretiću na pomoći oko provedbe SEM analize.

Najveće hvala mojim roditeljima na svim odricanjima kojima su mi omogućili da danas budem ovdje gdje jesam. Hvala na ljubavi, vjeri i podršci koju mi svakodnevno pružaju. Hvala seki Jeleni koja je sa mnom proživljavala sve teške, ali i radosne trenutke života i studiranja.

Hvala mojim dragim kolegicama i prijateljicama, Petri, Maji, Dajani i Božici uz koje su svi ispiti, kolokviji i vježbe bili lakši i zabavniji. Hvala Doris koja je uvijek navijala za mene. Hvala i svim ostalim prijateljima koji su bili uz mene tijekom studiranja. Hvala mojim sestričnama Suzani i Lidiji na velikoj podršci i prijateljstvu.

Hvala mom Martinu koji je uvijek tu, beskrajno vjeruje u mene i podržava me u svemu.

Sadržaj

1. UVOD 1
1.1. Sušenje raspršivanjem 1
1.2. Atomizacija i atomizacijski uređaji 2
1.2.1. Atomizacijski uređaji 2
1.3. Kinetika sušenja 3
1.3.1. Period konstantne brzine sušenja 4
1.3.2. Period u kojem brzina sušenja pada 5
1.3.3. Pecletov broj 5
1.4. Kritični procesni i formulacijski parametri procesa sušenja raspršivanjem 6
1.4.1. Vrsta plina koji se koristi za atomizaciju 6
1.4.2. Tlak plina koji se koristi za atomizaciju 7
1.4.3. Gustoća, viskoznost i površinska napetost otopine uzorka 7
1.4.4. Brzina protoka uzorka 8
1.4.5. Svojstva medija koji se koristi za sušenje 8
1.5. Molliereov dijagram 10
2. OBRAZLOŽENJE TEME 13
3. MATERIJALI I METODE 15
3.1. Materijali 15
3.2. Dizajn eksperimenta 15
3.3. Priprema mikročestica 15
3.4. Određivanje veličine mikročestica 16
3.5. Morfološka karakterizacija mikročestica 16
3.6. Analiza sadržaja ostatne vlage u mikročesticama 17
4. REZULTATI I RASPRAVA 18
4.1. Statistički dizajn eksperimenta 18

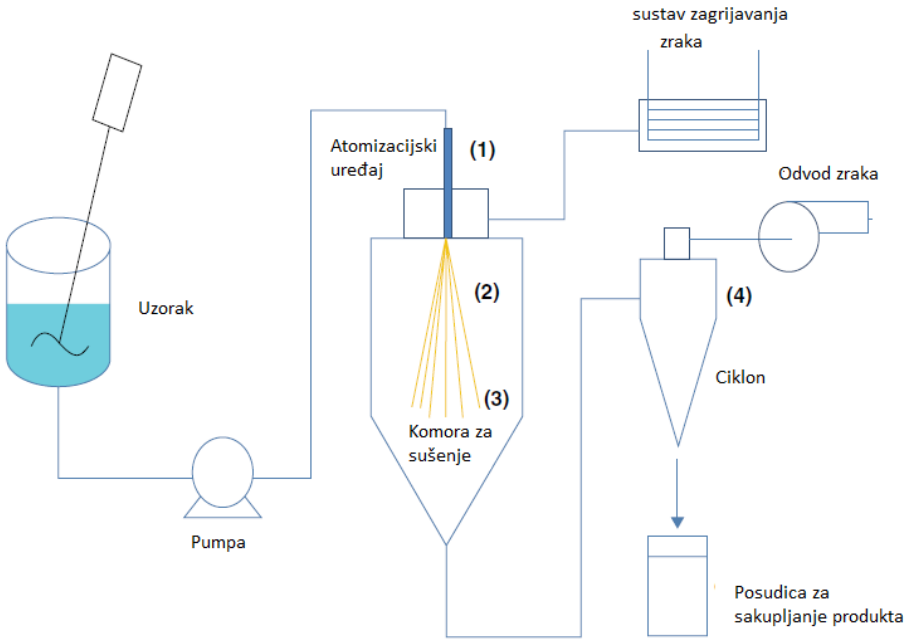
4.2. Iskorištenje procesa 20
4.3. Srednji promjer čestica i raspodjela veličina čestica dobivenih procesom sušenja raspršivanjem 21
4.4. Morfologija mikročestica 24
4.5. Sadržaj ostatne vlage u produktu 26
5. ZAKLJUČCI 29
6. LITERATURA 30
7. SAŽETAK / SUMMARY 33
TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD

1. UVOD

1.1. Sušenje raspršivanjem

Sušenje raspršivanjem je često korištena metoda za uklanjanje vode, odnosno otapala, iz raspršene tekućine (otopine, emulzije ili suspenzije) kako bi se kao produkt dobile suhe čestice amorfne strukture i uskog raspona veličina (Singh i Van den Mooter, 2015). Najčešće se koristi u kemijskoj industriji, prehrambenoj industriji, industriji keramike i polimera te u farmaceutskoj industriji (Vehring i sur., 2007).

Proces sušenja raspršivanjem obuhvaća četiri uzastopna procesa. Najprije dolazi do atomizacije uzorka pomoću sapnice, zatim do kontakta atomiziranog uzorka sa vrućim zrakom i isparavanja otapala, odnosno sušenja, na izlasku iz sapnice. Slijedi formiranje čestica, te konačno, na kraju procesa sušenja, odvajanje nastalih čestica od medija za sušenje pomoću ciklona i sakupljanje produkta u posudicu (Schafroth i sur., 2012; Garsallaoui i sur., 2007). Navedeni procesi zajedno s glavnim dijelovima uređaja za sušenje raspršivanjem prikazani su na Slici 1.



Slika 1. *Dijelovi uređaja za sušenje raspršivanjem i proces sušenja raspršivanjem. (1) – Atomizacija; (2) – Kontakt raspršene tekućine s vrućim zrakom; (3) – Isparavanje otapala (sušenje); (4) – Odvajanje produkta od struje zraka*

(Preuzeto i prilagođeno prema Anandharamakrishnan i Ishwarya, 2015)

Iskorištenje procesa i konačna svojstva produkta dobivenog sušenjem raspršivanjem, kao što su veličina i oblik čestica te sadržaj vlage, uvelike ovise o svojstvima korištenog materijala, korištenoj opremi te parametrima sušenja (Anandharamakrishnan i Ishwarya, 2015).

1.2. Atomizacija i atomizacijski uređaji

Atomizacija je prvi proces koji se događa tijekom sušenja raspršivanjem. Tekućina se pomoću atomizacijskog uređaja raspršuje na velik broj sitnih kapljica te se na taj način povećava površina s koje se u kasnijoj fazi procesa odvija isparavanje otapala, odnosno sušenje. Primjerice, od jednog kubičnog metra tekućine nastaje otprilike 2×10^{12} kapljica veličine oko 100 mikrona, čija ukupna površina prelazi 60 000 m². Tako velika površina tekućine olakšava prijenos topline s medija za sušenje na atomiziranu tekućinu i isparavanje otapala s površine kapljica, odnosno prijenos mase na medij za sušenje. Atomizacija utječe na oblik, strukturu i raspodjelu veličina kapljica tekućine, te posredno i na svojstva suhog produkta (Cal i Sollohub, 2010; Elversson i sur., 2003).

1.2.1. Atomizacijski uređaji

Atomizacijski uređaj je ključna komponenta svakog uređaja za sušenje raspršivanjem, te je zbog toga njegov pravilan izbor ključan za uspjeh procesa sušenja raspršivanjem. Izbor atomizacijskog uređaja ovisi o prirodi i viskoznosti uzorka te o željenim svojstvima konačnog suhog produkta (Garshallaoui i sur., 2007; Patel BB i sur., 2014). Postoje uvjeti koje bi trebao zadovoljiti svaki atomizacijski uređaj. Trebao bi raspršivati tekućinu u sitne kapljice koje se dobro distribuiraju i miješaju s vrućim zrakom unutar komore za sušenje, a kapljice koje nastaju bi trebale biti takve veličine da se mogu dobro osušiti (ne prevelike), a da se pritom ne pregriju (ne premale). Postoje različite vrste atomizacijskih uređaja, od kojih su najčešći rotirajući atomizatori i atomizatori sa sapnicama. Noviji tipovi atomizacijskih uređaja su ultrazvučni i elektrohidrodinamički atomizatori (Patel RP i sur., 2009).

Rotirajući atomizatori konstruirani su u obliku horizontalnog diska do kojeg se dovodi uzorak. Ovaj tip atomizatora za atomizaciju uzorka u velik broj kapljica koristi centrifugalnu silu. Kako bi se postigla što bolja kontrola nad svojstvima konačnog produkta, mnogi rotirajući atomizatori imaju urezane žljebove na površini. Žljebovi mogu biti ravni ili zakrivljeni, ovisno o željenim svojstvima produkta (Cal i Sollohub, 2009). Promjer kapljica koje nastaju ovom vrstom atomizacije izravno je proporcionalan brzini dotoka i viskoznosti uzorka, te obrnuto proporcionalan promjeru i brzini vrtnje diska. Prednost ovakvog tipa atomizatora je da se ne

začepljuje te su kapljice koje nastaju uskog raspona veličina. Također, kod ove vrste atomizatora nije potrebna primjena visokog tlaka jer je energija potrebna za atomizaciju osigurana rotacijom diska. Ograničenja su poteškoće koje nastaju kod raspršivanja viskoznih uzoraka i adhezija uzorka na stijenke komore za sušenje (cilindra) (Anandharamakrishnan i Ishwarya, 2015).

Kod hidrauličnih atomizatora, tekućina se pod visokim tlakom protiskuje kroz otvor sapnice i na taj način raspršuje u sitne kapljice. Promjer otvora sapnice može biti od 0,4 do 4 mm, a kut atomizacije varira od uređaja do uređaja, ali najčešće je između 40 i 160°, što omogućuje korištenje uskih cilindara. Kapljice koje nastaju su širokog raspona veličina. Ovakav tip atomizatora nije pogodan za tekućine visoke viskoznosti jer postoji opasnost od začepljenja otvora sapnice. Promjer kapljica proporcionalan je brzini dotoka i viskoznosti tekućine, a obrnuto proporcionalan tlaku atomizacije (Cal i Sollohub, 2009).

Atomizatori s bifluidnom sapnicom najčešće su korišten tip atomizatora u farmaceutskoj industriji (Singh i Van den Mooter, 2015). Kao energiju atomizacije koriste kinetičku energiju, te rade na principu raspršivanja tekućine u kapljice pomoću komprimiranog zraka ili nekog drugog plina velike brzine. Komprimirani plin proizvodi polje smicanja koje raspršuje tekućinu u kapljice širokog raspona veličina. Ovakav tip atomizatora prikladan je za raspršivanje tekućina velike viskoznosti. Promjer nastalih kapljica proporcionalan je brzini dotoka tekućine i viskoznosti, a obrnuto proporcionalan tlaku atomizacije. Kapljice nastale ovim tipom atomizatora su homogenije i manje veličine od kapljica nastalih pomoću hidrauličnih atomizatora (Anandharamakrishnan i Ishwarya, 2015).

1.3. Kinetika sušenja

Nakon procesa atomizacije, slijedi kontakt raspršene tekućine s medijem za sušenje. Obično je to isti plin koji se koristi za atomizaciju. Najčešće je u uporabi odvlaženi zrak, koji se koristi za većinu sustava koji kao otapalo sadrže vodu, ili inertni plinovi poput dušika i helija koji se posebno preporučuju za sušenje sustava osjetljivih na oksidaciju pri povišenim temperaturama (Paudel i sur., 2013). Sušenje se odvija u komori za sušenje, odnosno cilindru. Omjer duljine i promjera cilindra može varirati između 5:1 i 2:1 (Singh i Van den Mooter, 2015). Tijekom procesa sušenja dolazi do brzog i ujednačenog isparavanja vlage s površine kapljica. Kako bi to bilo moguće, vrlo je važan ujednačen protok plina koji se koristi za sušenje u svim dijelovima cilindra (Anandharamakrishnan i Ishwarya, 2015).

Protok plina koji se koristi za sušenje raspršenog uzorka može biti istosmjeran ili protusmjeran. Kod istosmjernog protoka zagrijani plin i raspršeni uzorak kreću se unutar uređaja za sušenje raspršivanjem u istom smjeru, dok se kod protusmjernog protoka kreću u suprotnim smjerovima. U praksi se najčešće koristi istosmjerni protok. Iako tako raspršene kapljice uzorka dolaze u kontakt s medijem za sušenje pri ulaznoj temperaturi koja je visoka - između 120 i 220 °C, dolazi do trenutačnog isparavanja otapala te posredno do hlađenja kapljica. Zbog toga je najviša temperatura na koju se uzorak zagrije između 50 i 80°C te ne dolazi do termalne razgradnje produkta. S druge strane, protusmjerni protok se koristi samo kod sušenja uzoraka otpornih na visoke temperature jer tijekom sušenja dolazi do njihova zagrijavanja na temperaturu gotovo jednaku ulaznoj temperaturi medija za sušenje (Singh i Van den Mooter, 2015; Gharsalloui i sur., 2007).

Isparavanje vlage s površine raspršenih kapljica tijekom procesa sušenja raspršivanjem najkritičniji je korak procesa koji određuje morfologiju konačnog produkta. Može se podijeliti u dvije faze: period konstantne brzine sušenja i period u kojem brzina sušenja pada (Anandharamakrishnan i Ishwarya, 2015).

1.3.1. Period konstantne brzine sušenja

Kad se kapljice raspršenog uzorka izlože visokoj temperaturi, dolazi do njihova zagrijavanja do konstantne vrijednosti, odnosno do ravnotežne temperature isparavanja. Kad se ta temperatura postigne, transfer mase s atomiziranog uzorka na plin koji se koristi za sušenje može se usporediti s transferom mase s raspršenih kapljica čistog otapala. Migracija otapala na površinu kapljice posredovana je s nekoliko procesa – molekulskom difuzijom otapala s mjesta više koncentracije (unutrašnjost kapljice) na mjesto niže koncentracije (površina kapljice), zatim konvekcijom molekula otapala unutar kapljice, isparavanjem molekula otapala s površine kapljice te transportom plinovitog otapala iz krute čestice difuzijom, konvekcijom i kapilarnim protokom (Singh i Van dan Mooter, 2015). Nevezano otapalo isparava s površine čestice konstantnom brzinom te zbog toga temperatura same čestice ostaje prilično niska i konstantna. Brzina difuzije otapala s unutrašnjosti čestice na njenu površinu također je konstantna i jednaka brzini isparavanja otapala s površine čestice (Gharsallaoui i sur., 2017). Taj period naziva se periodom konstantne brzine sušenja, a temperatura *„wet bulb“* temperaturom. Taj izraz označava temperaturu na kojoj je plin koji se koristi za sušenje zasićen parama otapala. Zbog isparavanja otapala s površine, promjer kapljice se linearno smanjuje od početnog promjera (d_o) do promjera d_t u nekom vremenu t. Tu tvrdnju opisuje sljedeća jednadžba:

$$d_t^2 = d_0^2 - \kappa * t$$

d_o označava početni promjer kapljice, d_t označava promjer kapljice u vremenu t, a κ je brzina isparavanja otapala (Singh i Van den Mooter, 2015).

1.3.2. Period u kojem brzina sušenja pada

S vremenom dolazi do postizanja kritičnog sadržaja vlage i povećanja viskoznosti raspršenih kapljica te konačno do zasićenja otopljene tvari na njihovoj površini i do formiranja čvrste kore. Brzina sušenja se zbog toga smanjuje i sada ovisi o brzini difuzije otapala kroz koru koja je formirana na površini (Gharsallaoui i sur., 2017). Tada dolazi do zagrijavanja čestica, no one su već u najhladnijem dijelu uređaja za sušenje raspršivanjem, gdje je temperatura vrlo blizu ili jednaka izlaznoj temperaturi – T_{out} i zbog toga tijekom procesa sušenja raspršivanjem nikada ne dolazi do zagrijavanja čestica iznad izlazne temperature (Anandharamakrishnan i Ishwarya, 2015).

Kad čestice postignu temperaturu izlaznog zraka (T_{out}), proces sušenja je završen (Gharsallaoui i sur., 2017).

1.3.3. Pecletov broj

Brzina isparavanja u periodu konstantne brzine sušenja može se opisati već navedenim „d^2 zakonom“, koji se temelji na činjenici da je isparavanje otapala s površine kapljice promjera d proporcionalno površini te kapljice. Na temelju tog zakona izvedena je jednadžba koja opisuje Pecletov broj, glavni kontrolni parametar procesa sušenja, odnosno formiranja čestica:

$$\frac{\partial C}{\partial r} = Pe * C$$

C označava masenu koncentraciju otopljene tvari, r polumjer kapljice, dok je Pe Pecletov broj – omjer brzine isparavanja otapala (κ) i brzine difuzije otopljene tvari (D) (Anandharamakrishnan i Ishwarya, 2015).

$$Pe = \frac{\kappa}{D}$$

Pecletov broj ovisi o svojstvima otopljene tvari i otapala, ali i o procesnim parametrima.

Kod Pecletovog broja manjeg od 1, brzina difuzije otopljene tvari veća je od brzine isparavanja otapala. Otopljena tvar je zbog toga ravnomjerno raspoređena u kapljici tijekom isparavanja te ne dolazi do stvaranja zasićenja na površini kapljice. Ako je otopljena tvar dobro topljiva u otapalu, potrebno je dugo vremena da se postigne koncentracija zasićenja na površini

te ne dolazi do formiranja kore. U takvim procesima sušenja nastaju čestice čija je gustoća slična početnoj gustoći suhe otopljene tvari. Tipične tvari s Pecletovim brojem manjim od 1 su krute saharidne čestice sušene na niskim ili srednje visokim temperaturama.

U slučaju Pecletovog broja većeg od 1, isparavanje otapala s površine kapljice je brže od difuzije otopljene, odnosno suspendirane tvari. To rezultira nakupljanjem otopljene tvari na površini kapljice. Kako sve veća količina otapala isparava s površine kapljice, dolazi do povećanja viskoznosti, te otopljena tvar postiže koncentraciju zasićenja i dolazi do formiranja tankog čvrstog omotača na površini čestice koji se naziva korom. Ona usporava proces isparavanja otapala. Tako nastale čestice mogu biti različite morfologije, ovisno o veličini i svojstvima nastale kore. Može doći do formiranja šupljih sfera, ako je nastala kora rigidna, ili pak dolazi do savijanja te su nastale čestice naborane ili uvrnute površine. Tipični primjeri tvari kod kojih dolazi do formiranja čestica s velikim Pecletovim brojem su proteini, peptidi i polimeri.

U stvarnim sustavima najčešće dolazi do promjene, to jest, do porasta Pecletova broja tijekom procesa sušenja raspršivanjem. Difuzijski koeficijent tvari ovisi o koncentraciji i sastavu otapala. Na početku procesa sušenja difuzijski koeficijent može biti visok što rezultira vrijednošću Pecletovog broja manjom od 1. Zbog smanjenja difuzijskog koeficijenta napredovanjem isparavanja otapala, raste Pecletov broj, pogotovo u sustavima s više otapala u kojima jedno otapalo isparava brže od ostalih. Također, do promjene Pecletova broja može doći kod faznih prijelaza tvari – npr. kod kristalizacije nakon što je postignuta kritična koncentracija komponente na površini čestice. Tipični ekscipijensi kod kojih dolazi do promjene Pecletova broja su slabo topljive aminokiseline i mali peptidi kod kojih često dolazi do procesa kristalizacije ili formiranja tekućih kristala (Vehring, 2008, Vehring i sur., 2007).

1.4. Kritični procesni i formulacijski parametri procesa sušenja raspršivanjem

1.4.1. Vrsta plina koji se koristi za atomizaciju

Za proces atomizacije mogu se koristiti razni plinovi. Najčešće su to zrak, dušik, argon ili ugljikov dioksid. Različiti plinovi imaju različita fizikalna svojstva kao što su gustoća i specifični toplinski kapacitet pa zbog toga vrsta korištenog plina utječe na veličinu i morfologiju kapljica dobivenih atomizacijom. Primjerice, čestice dobivene atomizacijom pomoću dušika čija je gustoća 1,1233 kg/m³ manje su od čestica dobivenih atomizacijom pomoću ugljikovog dioksida čija gustoća iznosi 1,7730 kg/m³. Morfologija tako dobivenih

čestica se također razlikuje. Zbog različite veličine, oblika i kristalnog oblika čestica sušenih pomoću različitih plinova, razlikuju se i njihova svojstva sorpcije (Singh i Van den Mooter, 2015).

1.4.2. Tlak plina koji se koristi za atomizaciju

Na veličinu kapljica nastalih atomizacijom utječe i tlak plina koji se koristi za atomizaciju. Primjenom većeg tlaka plina, pri korištenju istog tipa sapnice i istog uzorka smanjuje se veličina dobivenih kapljica. Jednadžba koja opisuje ovu tvrdnju glasi:

$$\frac{D2}{D1} = (\frac{p2}{p1})^{-0.2}$$

D1 i D2 označavaju promjere nastalih čestica, a p1 i p2 primijenjene tlakove plina (Anandharamakrishnan i Ishwarya, 2015).

Kod rotirajućih atomizatora, umjesto tlaka atomizacije, na promjer nastalih kapljica utječe brzina rotacije diska i njegov promjer. Što je brzina vrtnje diska veća i veći njegov promjer, nastale kapljice bit će manje veličine (Singh i Van den Mooter, 2015).

1.4.3. Gustoća, viskoznost i površinska napetost otopine uzorka

Na veličinu kapljica nastalih atomizacijom utječu gustoća i viskoznost uzorka koje su povezane s koncentracijom uzorka. Povećanjem koncentracije uzorka, rastu i gustoća i viskoznost. Pri većoj viskoznosti uzorka i istoj energiji atomizacije primijenjenoj na sapnicu, kapljice koje nastaju atomizacijom su veće nego kod uzorka manje viskoznosti. Jednadžba koja opisuje ovisnost viskoznosti uzorka i veličine kapljica glasi:

$$\frac{D2}{D1} = (\frac{\mu 2}{\mu 1})^{-0,2}$$

D1 i D2 označavaju promjere nastalih kapljica, dok μ1 i μ2 predstavljaju vrijednosti viskoznosti uzoraka.

Na istom principu može se objasniti i veza gustoće uzorka s veličinom nastalih kapljica.

Još jedan od parametara koji utječu na veličinu kapljica nastalih atomizacijom jest površinska napetost tekućine. Da bi se postigla atomizacija, atomizacijski uređaj treba prevladati površinsku napetost tekućine. Zbog toga je tekućinu s većom površinskom napetošću teže raspršiti. Kako bi se olakšao proces atomizacije, često se koristi metoda pripreme emulzija, koristeći emulgatore koji smanjuju napetost površine te tako olakšavaju provođenje procesa atomizacije (Anandharamakrishnan i Ishwarya, 2015).

1.4.4. Brzina protoka uzorka

Pri konstantnom tlaku atomizacije, povećanje brzine protoka uzorka uzrokuje povećanje veličine nastalih kapljica, zbog toga što isti iznos hidraulične energije atomizatora treba atomizirati veću količinu tekućine u istom vremenu. Zbog toga pri većoj brzini protoka uzorka nastaje manji broj kapljica koje su većeg promjera. Brzina protoka uzorka ovisi o postavkama peristaltičke pumpe koja dovodi uzorak do atomizatora.

Brzina protoka uzorka primarno određuje vrijeme tijekom kojeg se čestica zadržava u komori za sušenje i ciklonu tijekom procesa sušenja raspršivanjem. Kako brzina protoka uzorka direktno utječe na stupanj zasićenja izlaznog zraka otapalom, utječe i na izlaznu temperaturu. Zbog toga se gornja granica protoka za određeni uzorak namješta tako da se postigne dovoljna suhoća čestica produkta prije njihova sakupljanja.

1.4.5. Svojstva medija koji se koristi za sušenje

Za uklanjanje otapala iz raspršenih kapljica vrlo su važne karakteristike medija koji se koristi za sušenje. To su vrsta plina, njegova temperatura, vlažnost i brzina protoka preko površine kapljice.

O vrsti plina ovisi transfer mase i topline tijekom procesa sušenja raspršivanjem. Primjerice, ugljikov dioksid osigurava bolji transfer mase od zraka i dušika. Iskorištenja procesa također mogu varirati ovisno o plinu koji je korišten za sušenje. Na primjer, iskorištenje procesa sušenja laktoze pomoću ugljikovog dioksida i dušika iznosilo je 40%, dok je iskorištenje sušenja pomoću zraka iznosilo oko 70% zbog niže apsolutne vlažnosti zraka. Također, korištenjem inertnog plina kao što je dušik, može se izbjeći oksidacija produkta, pogotovo ako se radi o tvarima osjetljivim na oksidaciju (Singh i Van den Mooter, 2015; Paudel i sur., 2013).

Glavna termodinamička sila koja pokreće isparavanje otapala je razlika u kemijskom potencijalu otapala, odnosno u slučaju da je otapalo voda, o aktivitetu vode, u kapljici koja se suši i plinu koji se koristi za sušenje.

Ako uzmemo za primjer kapljicu čiste vode, brzina isparavanja može se opisati na ovaj način:

$$brzina\ isparavanja\ \propto\ (p_{pure}^{sat} - p_{w,air})$$

Gornji izraz pokazuje da je brzina isparavanja proporcionalna razlici tlaka para čiste vode (p_{pure}^{sat}) i parcijalnog tlaka vode u plinovitoj fazi koja se koristi za sušenje ($p_{w,air}$). Isparavanje otapala traje dok se ne izjednače parcijalni tlakovi otapala u čvrstoj fazi (čestici koja se suši) i u plinovitoj fazi (plinu koji se koristi za sušenje) (Singh i Van den Mooter, 2015).

Iduće važno svojstvo medija za sušenje je njegova ulazna temperatura. Ona određuje unutarnju strukturu gotovog produkta. Uz sastav uzorka i brzinu dotoka uzorka, optimizacija ulazne temperature važna je za održavanje adekvatne vrijednosti Pecletova broja te dostizanje željene izlazne temperature. S obzirom da vrijednost ulazne temperature utječe na kinetiku sušenja raspršenih kapljica uzorka, o njoj ovisi sadržaj ostatnog otapala u gotovom produktu (Paudel i sur., 2013). Također, visoke vrijednosti ulazne temperature rezultiraju većim promjerom čestica - brže nastaje kora na površini čestica i otapalo ostaje zarobljeno unutar čestice. Isparavanjem otapala dolazi do pucanja nastale kore te dolazi do promjene morfologije čestica. Kod viših ulaznih temperatura također dolazi do povećane aglomeracije čestica što rezultira povećanjem veličine čestica (Singh i Van den Mooter, 2015). Ulazna temperatura utječe i na duljinu trajanja procesa sušenja. Što je ona viša, otapalo brže isparava i skraćuje se vrijeme procesa sušenja (Patel RP i sur., 2009; Singh i Van den Mooter, 2015). Ulazna temperatura često se povezuje s termalnom efikasnošću uređaja za sušenje raspršivanjem te su tako više vrijednosti ulazne temperature povoljnije u smislu postizanja veće efikasnosti procesa sušenja (Anandharamakrishnan i Ishwarya, 2015). S druge strane, visoke vrijednosti ulazne temperature mogu uzrokovati promjenu fizičko – kemijskih svojstava produkta ili njegovu termalnu razgradnju, osobito kod produkata osjetljivih na povišenu temperaturu (Patel RP i sur., 2009).

Temperatura zraka na ulazu u ciklon naziva se izlaznom temperaturom. To je zapravo najviša temperatura koju postignu čestice produkta tijekom procesa sušenja raspršivanjem. Ona je rezultat transfera mase i energije unutar cilindra i zbog toga se ne može regulirati. Ovisi o ulaznoj temperaturi i brzini protoka medija za sušenje te entalpiji isparavanja otapala u uzorku. Izlazna temperatura određuje konačni sadržaj vlage u produktu i svojstva površine čestica produkta (Singh i Van den Mooter, 2015). Kod nižih vrijednosti izlazne temperature (nižih od točke vrenja otapala) nastaje produkt s relativno visokim sadržajem vlage i lošim svojstvima tečenja. Visok sadržaj vlage u produktu može utjecati na njegovu dugoročnu stabilnost. Zbog toga se, kako bi se uklonilo zaostalo otapalo i vlaga iz produkta, često koristi proces sekundarnog sušenja.Također, na temelju eksperimenata zaključeno je da kod nižih vrijednosti izlaznih temperatura nastaju sferične čestice glatke površine, bez šupljina u unutrašnjosti, za razliku od čestica koje su sušene na višim izlaznim temperaturama i često su šuplje unutrašnjosti. To je tako zbog toga što isparavanje otapala na nižim temperaturama uzrokuje manji unutarnji tlak od isparavanja na visokim temperaturama i otapalo isparava bez stvaranja pukotina na površini čestica (Patel BB i sur., 2014).

Cjelokupna efikasnost procesa sušenja raspršivanjem ovisi o omjeru vrijednosti ulazne i izlazne temperature medija za sušenje.

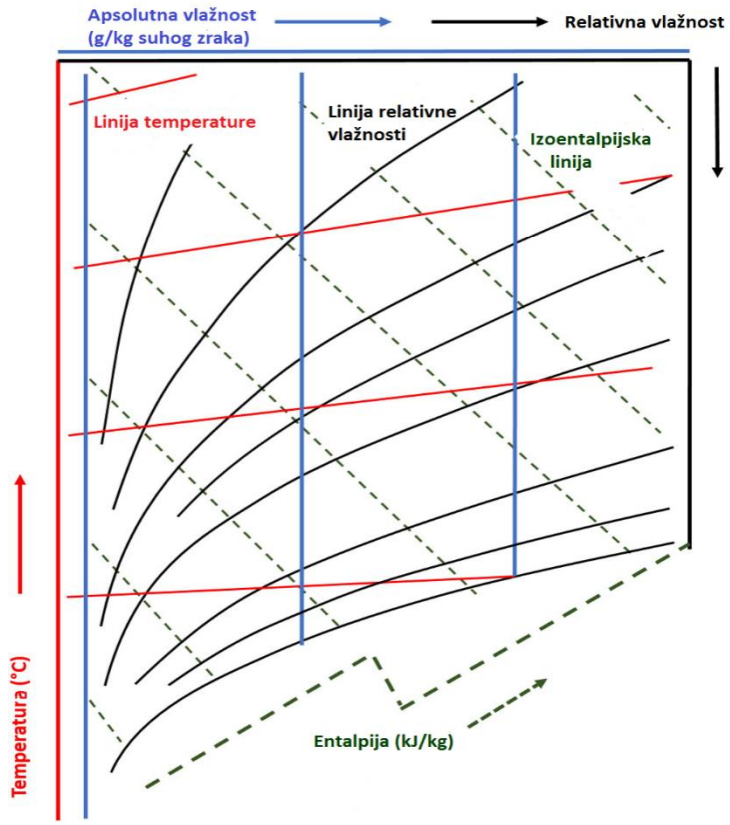
Brzina protoka plina koji se koristi za sušenje također određuje konačna svojstva nastalog produkta. Manja brzina protoka plina u cilindru rezultira duljim zadržavanjem čestica u cilindru i samim time duljim sušenjem što smanjuje sadržaj vlage u produktu. Kod većih brzina protoka plina nastaju čestice manje veličine zbog većeg trenja između čestica i plina (Paudel i sur., 2013).

1.5. Molliereov dijagram

Iako se kapacitet sušenja plina povećava s povišenjem njegove temperature, treba uzeti u obzir i mogućnost termalne razgradnje produkta pri visokim temperaturama te s obzirom na to prilagoditi temperaturu sušenja. Također, sušenje je dinamičan proces te tijekom njegova provođenja dolazi do promjene vlažnosti medija za sušenje.

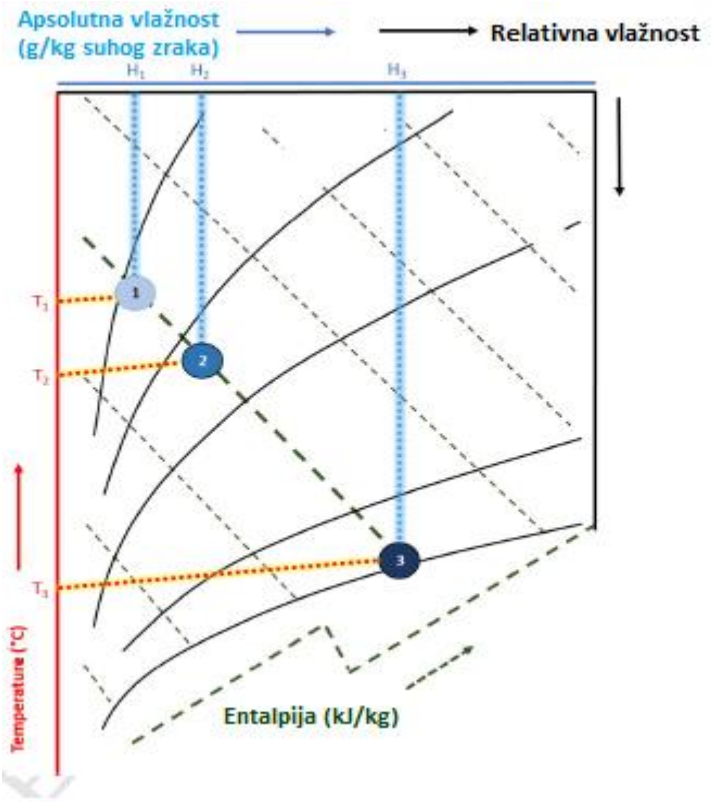
Kako je vlažnost zraka ključna za učinkovito provođenje sušenja raspršivanjem, potrebno je njome učinkovito upravljati. Molliereov dijagram je koristan alat koji pokazuje vezu između sadržaja topline i vlage u zraku. Kao što se može vidjeti na Slici 2, Molliereov dijagram povezuje temperaturu i vlažnost zraka s entalpijom. Za određenu kombinaciju procesnih parametara, pomoću Molliereovog dijagrama mogu se odrediti *„wet bulb“* temperatura, temperatura na kojoj otapalo isparava te količina uklonjenog otapala i količina izmjenjene topline u procesu sušenja. Na temelju tih podataka mogu se procijeniti kapacitet sušenja uređaja za sušenje raspršivanjem, temperatura na koju se zagrijavaju kapljice, odnosno čestice, te svojstva zraka koji se koristi za sušenje. Te informacije su vrlo bitne za proces sušenja, pogotovo kod sušenja tvari osjetljivih na povišenu temperaturu i povišen sadržaj vlage (Singh i Van den Mooter, 2015).

Na Slici 3, prikazan je primjer Mollierova dijagrama, te se može vidjeti kako se proces sušenja provodi pri konstantnoj vrijednosti entalpije – duž izoentalpijske linije.



Slika 2. *Molliereov dijagram – crvene linije predstavljaju izoterme, zelene isprekidane linije su izoentalpijske linije. Apsolutna vlažnost zraka prikazana je plavim vertikalnim linijama, dok je relativna vlažnost zraka prikazana crnim zakrivljenim linijama. Tlak vlažnog zraka utječe na karakteristike dijagrama, pa je svaki Molliereov dijagram napravljen tako da prikazuje uvjete pri jednoj specifičnoj vrijednosti tlaka zraka.*

(Preuzeto i prilagođeno prema Singh i Van den Mooter, 2015)



Slika 3. *Primjer Molliereovog dijagrama.*

Atomizacija se provodi pri vrijednosti temperature plina T1 i relativne vlažnosti H1. Kao rezultat atomizacije, temperatura pada (T2) a relativna vlažnost zraka raste do vrijednosti H2. Na vrijednosti relativne vlažnosti H3 parcijalni tlak otapala u mediju za sušenje izjednači se s parcijalnim tlakom otapala u raspršenoj tekućini.

(Preuzeto i prilagođeno prema Singh i Van den Mooter, 2015)

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Sušenje raspršivanjem je metoda koja se u farmaceutskoj industriji upotrebljava već više od stoljeća, no zbog stalne potrebe za razvijanjem novih, sofisticiranijih terapijskih sustava, metoda je i dalje vrlo popularna i primjenjiva u praksi (Vehring i sur., 2007). Sušenje raspršivanjem ima prednost pred drugim metodama sušenja, jer omogućuje optimiranje svojstava čestica u suhom produktu. Prašci dobiveni sušenjem raspršivanjem imaju bolja svojstva od krutih ishodnih tvari – čestice su homogenije, amorfne su strukture čime im se povećava topljivost te imaju bolja morfološka svojstva i svojstva tečenja, odnosno aerodinamička svojstva (Cal i Sollohub, 2009; Singh i Van den Mooter, 2015). Sušenje raspršivanjem je u početku korišteno za dobivanje suhih ekstrakata aktivnih sastojaka iz biljaka. Metoda se pokazala dobrom jer je bilo moguće osušiti i vrlo termolabilne tvari bez straha da će tijekom procesa sušenja doći do njihove razgradnje. Od tada je metoda mnogo napredovala, te se danas primjenjuje za pripremu složenih terapijskih sustava.

Sušenje raspršivanjem se danas vrlo često koristi kako bi se ubrzalo otapanje i povećala bioraspoloživost lijekova netopljivih ili slabo topljivih u vodi. To je vrlo važno, zato što je oko 40% novootkrivenih lijekova slabe topljivosti u vodi. Poboljšana topljivost se postiže smanjenjem veličine čestica te promjenom kristaličnosti tvari. Bolja topljivost se također može postići i mikrokapsuliranjem ili pripremom samoemulgirajućih sustava (Cal i Sollohub, 2009). Ovaj proces također je vrlo bitan kod izrade terapijskih sustava s produljenim ili odgođenim oslobađanjem, kojima se može ostvariti jednostavnija primjena lijekova te poboljšati terapijski ishod uz minimiziranje nuspojava. Takve terapijske sustave predstavljaju složene mikročestice u čijoj su pripravi korišteni polimeri poput alginata ili kitozana (Li i sur., 2010). Također, velik značaj ove metode je u pripremi biofarmaceutika, kao što su proteinski lijekovi ili cjepiva. Njihovim skladištenjem u obliku prašaka postiže se veća stabilnost nego u obliku otopine, te se osigurava i njihova jednostavnija primjena (Cal i Sollohub, 2009).

U razvoju prethodno navedenih terapijskih sustava tehnologijom sušenja raspršivanjem, primjenjuje se koncept kakvoće utemeljene kroz dizajn (engl. *Quality by design,* QBD). Takav pristup je vrlo važan jer omogućava pripravu ciljnog produkta s ugrađenom kvalitetom uz uštedu vremena i uloženih sredstava. On započinje definiranjem ciljeva i omogućuje razumijevanje utjecaja procesnih i formulacijskih parametara na svojstva konačnog produkta (Rathore i Winkle, 2009).

Cilj ovog rada bio je ispitati utjecaj protoka komprimiranog zraka o kojem ovisi tlak na sapnici i ulazne temperature sušenja kao procesnih parametara sušenja raspršivanjem, na svojstva dobivenih alginatnih mikročestica - iskorištenje procesa, veličinu čestica i sadržaj ostatne vlage. Primjerice, poznato je da se variranjem tlaka na sapnici uređaja za sušenje raspršivanjem i promjenom koncentracije otopine može utjecati na veličinu čestica produkta. S druge strane, variranjem ulazne temperature može se utjecati na morfologiju dobivenih čestica i sadržaj ostatne vlage u produktu, a time i na iskorištenje procesa (Rathore i Winkle, 2009; Vehring i sur, 2007; Anandharamakrishnan i Ishwarya, 2015).

Statistički dizajn eksperimenta primijenjen je kao temelj QBD koncepta, a s ciljem vrednovanja i razumijevanja utjecaja procesnih parametara na svojstva osušenog produkta – alginatnih mikročestica. Primijenjen je puni faktorijalni dizajn pri kojem su varirana dva procesna parametra (ulazna temperatura te protok komprimiranog zraka) na tri razine.

Specifični ciljevi:

- Definirati razine procesnih parametara (ulazna temperatura, protok komprimiranog zraka)
- Pripraviti sve uzorke alginatnih mikročestica prema statističkom dizajnu eksperimenta
- Provesti karakterizaciju dobivenih uzoraka alginatnih mikročestica s obzirom na:
    - iskorištenje
    - srednji promjer i raspodjelu veličina čestica
    - sadržaj ostatne vlage
    - morfologiju čestica

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Materijali

U izradi ovog rada korišten je natrijev alginat Protanal CR 8223 proizvođača FMC Biopolymer (Philadelphia, SAD).

3.2. Dizajn eksperimenta

Primijenjen je statistički dizajn eksperimenta kao temelj QBD koncepta, a s ciljem vrednovanja i razumijevanja utjecaja procesnih parametara na svojstva osušenog produkta – alginatnih mikročestica. Primijenjen je puni faktorijalni dizajn pri kojem su varirana dva procesna parametra (ulazna temperatura te protok komprimiranog zraka) na tri razine. Najviše, srednje te najniže razine variranih parametara određene su eksperimentalno.

Ispitan je utjecaj procesnih parametara na iskorištenje procesa, srednji promjer te sadržaj vlage alginatnih mikročestica.

Eksperimentalni dizajn i analiza rezultata provedena je statističkim software-om JMP 13.1. (SAS Institute, Cary, North Carolina, SAD).

3.3. Priprema mikročestica

Korištena je 0,5%-tna (*m*/*V*) otopina natrijevog alginata, pripremljena otapanjem polimera u pročišćenoj vodi pri sobnoj temperaturi, miješanjem na magnetskoj mješalici. Tako pripremljena otopina raspršivana je korištenjem uređaja za sušenje raspršivanjem Büchi 190 mini spray dryer (Flawil, Švicarska) opremljenog bifluidnom sapnicom veličine otvora od 0,5 mm. Postavke aspiratora i peristaltičke pumpe bile su iste kod svih uzoraka (aspirator = 50% kapaciteta, pumpa/brzina dotoka uzorka ~ 3,9 g/min), dok su se ulazna temperatura i protok komprimiranog zraka mijenjali, kao što je prikazano u Tablici 1.

Svaki postupak sušenja raspršivanjem proveden je u duplikatu, na 50 ml pripravljene otopine natrijeva alginata.

Iskorištenje procesa izračunato je kao omjer mase dobivenog produkta i mase izvaganog natrijevog alginata korištenog za pripremu otopine.

Tablica 1. Parametri koji su varirani u procesu sušenja raspršivanjem otopine natrijeva alginata (0,5%, *m*/*V*) i njihove razine

Parametar	najniža razina	srednja razina	najviša razina
1 – ulazna temperatura	120 °C	140 °C	160 °C
2 – protok komprimiranog zraka	550 NL/h	600 NL/h	700 NL/h

3.4. Određivanje veličine mikročestica

Srednji promjer i raspodjela veličina čestica određeni su svjetlosnim mikroskopom Olympus BH-2, spojenim na kameru (CCD kamera ICD-42E; Ikegami Tsushinki Co., Tokio, Japan) i programom za analizu slike Optomax V (Cambridge, Velika Britanija). Kod svakog mjerenja određena je veličina najmanje 1500 čestica.

Uzorci su pripremljeni jednoličnim dispergiranjem male količine produkta dobivenog procesom sušenja na čistom i suhom predmetnom stakalcu pomoću metalne špatule.

3.5. Morfološka karakterizacija mikročestica

Morfologija mikročestica istražena je pretražnom elektronskom mikroskopijom (engl. *Scanning electron microscopy*, SEM) pomoću uređaja Tescan Vega 3 SEM na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.

Prije analize morfologije, izvršena je priprema uzorka. Uzorak se nanosi na vodljivu vrpcu te fiksira na metalni nosač, koji se zatim stavlja u komoru naparivača (engl. *sputter coater*) Quorum SC7620 u atmosferu inertnog plina (Ar). Radna komora mora biti pod tlakom $< 10^{-2}$ mbar, koji se ostvaruje uključivanjem rotacijske pumpe. Katoda, omotač komore, građena je od platine i rodija i služi za oblaganje uzorka ovim metalima. Kada se elektrode priključe na visoki napon (800 – 1200 V), električno polje ionizira argon te njegovi ioni udaraju u katodu i izbijaju atome platine i rodija koji oblažu uzorak čime on postaje vodljiv i spreman za analizu.

3.6. Analiza sadržaja ostatne vlage u mikročesticama

Sadržaj ostatne vlage u produktu određen je termogravimetrijski, pomoću instrumenta TGA Q5000 (TA Instruments, New Castle, DE, SAD) u Plivi Hrvatska d.o.o. Uzorak praška približne količine od 5 mg zagrijavan je u platinastoj posudici u temperaturnom rasponu od 25 °C do 500 °C, brzinom zagrijavanja od 10 °C/min, u struji dušika od 35 ml/min.

4. REZULTATI I RASPRAVA

Sušenje raspršivanjem sve je zastupljeniji tehnološki proces u razvoju pažljivo dizajniranih terapijskih sustava koji osiguravaju jednostavniju primjenu, veću stabilnost, optimirani farmakokinetički profil i terapijski učinak uklopljenog lijeka. Razvoj navedenih terapijskih sustava tehnologijom sušenja raspršivanjem, s ugrađenom kvalitetom, a uz uštedu uloženih sredstava i vremena, postiže se primjenom QBD koncepta. Takav pristup počinje definiranjem ciljeva, te omogućuje razumijevanje međuovisnosti proizvodnog procesa i svojstava proizvoda (Rathore i Winkle, 2009).

Korištenje statističkog dizajna eksperimenta u razvoju proizvodnog procesa olakšava razumijevanje učinaka ispitivanih parametara i njihovih kombinacija/interakcija na svojstva dobivenog produkta te omogućava dobivanje maksimalnog broja informacija iz minimalnog broja eksperimenata.

4.1. Statistički dizajn eksperimenta

U ovom diplomskom radu istraživan je utjecaj dvaju procesnih parametara - ulazne temperature i protoka komprimiranog zraka, na svojstva alginatnih mikročestica pripravljenih sušenjem raspršivanjem - iskorištenje procesa, srednji promjer te sadržaj ostatne vlage. Cilj je optimiranje procesnih parametara prema ciljnim svojstvima konačnog produkta.

Prije izvođenja eksperimenata, određene su tri razine variranih procesnih parametara. Za najniže razine protoka komprimiranog zraka (550 Nl/h) i ulazne temperature (120°C) odabrane su najmanje vrijednosti pri kojima je postignuto dostatno raspršivanje otopine natrijevog alginata odnosno nastajanje suhog produkta, pri dotoku otopine natrijevog alginata brzinom od 3,9 g/min, uz postavku aspiratora na 50% punog kapaciteta. Kao najviša razina protoka komprimiranog zraka kroz sapnicu odabrana je najviša vrijednost protoka koju je moguće postići korištenim uređajem (700 Nl/h). Najviša ulazna temperatura (160°C) određena je prema dostupnim literaturnim podacima o sušenju raspršivanjem otopina natrijevog alginata (Santa-Maria i sur., 2012; Benchabane i sur., 2007). Kao srednje razine variranih parametara odabrane su srednje vrijednosti najviše i najniže razine (600 Nl/h i 140 °C).

U Tablici 2. prikazani su varirani parametri i dobiveni rezultati na temelju kojih su u statističkom programu JMP 13.1. uspostavljeni regresijski modeli odnosa između procesnih parametara i odgovora sustava - iskorištenje procesa, veličina čestica te sadržaj ostatne vlage.

Dobivene jednadžbe i vrijednosti koeficijenta R^2 za svaku jednadžbu prikazani su u Tablici 3. Vrijednost R^2 govori o preklapanju eksperimentalnih i modelom predviđenih vrijednosti odgovora. U dobivenim jednadžbama pozitivan koeficijent parametra znači da se povećanjem vrijednosti parametra povećava i vrijednost odgovora, dok negativna vrijednost koeficijenta procesnog parametra znači da se s povećanjem vrijednosti parametra smanjuje vrijednost odgovora. Također, apsolutna vrijednost koeficijenta je važan podatak, zbog toga što je ona mjerilo koliko je određeni parametar relevantan, odnosno u kojoj mjeri njegova vrijednost utječe na vrijednost odgovora. Što je apsolutna vrijednost koeficijenta nekog parametra veća, veći je i utjecaj promatranog parametra na vrijednost odgovora.

Tablica 2. Prikaz svih uzoraka s vrijednostima variranih procesnih parametara i dobivenim rezultatima

Uzorak	Tin/°C	p/NL/h	iskorištenje/%	promjer čestica/μm	sadržaj vlage/%
U1	120	550	33,2±3,2	3,57±1,37	10,59±1,16
U2	120	600	35,5±0,7	3,35±2,13	10,76±0,07
U3	120	700	44,3±0,0	3,55±1,46	11,63±0,21
U4	140	550	43,7±3,7	3,50±1,39	10,34±0,21
U5	140	600	39,6±5,2	3,42±1,32	10,76±0,11
U6	140	700	43,5±0,4	3,39±1,29	11,27±0,45
U7	160	550	34,5±0,8	3,59±1,50	10,13±0,01
U8	160	600	45,6±0,2	3,29±1,16	10,40±0,13
U9	160	700	50,8±2,7	3,57±1,46	11,26±1,05

Prikazana je srednja vrijednost ± standardna devijacija, n=2

Tablica 3. Regresijski modeli odnosa između procesnih parametara (ulazna temperatura i protok komprimiranog zraka) i odgovora sustava - iskorištenja procesa, veličine čestica te sadržaja ostatne vlage

Regresijska jednadžba	R^2
Iskorištenje (%) = -14, 31 + 0,13 Tin + 0,06 p + ((Tin - 141,67) × (p - 616,67) × 0,00068)	0,601
Srednji promjer (µm) = 3,54 – 0,000084 Tin – 0,000085 p + ((Tin - 141,67) × (p - 616,67) × 2,51×e^{-6})	0,002
Sadržaj vlage (%) = 7,67 - 0,009 Tin + 0,007 p + ((Tin - 141,67) × (p - 616,67) × 0,00001)	0,577

Vrijednosti R^2 pokazuju koliko teorijske vrijednosti odgovaraju eksperimentalno dobivenim vrijednostima odgovora

4.2. Iskorištenje procesa

Vrijednosti iskorištenja procesa sušenja raspršivanjem kretale su se između 33,2% i 50,8%. Primijećeno je da kod većine uzoraka s povećanjem ulazne temperature raste i iskorištenje procesa. Također, s povećanjem protoka komprimiranog zraka dolazi do porasta u iskorištenju procesa. To pokazuje i regresijska jednadžba iz Tablice 3. koja opisuje iskorištenje procesa i u kojoj su koeficijenti temperature i protoka komprimiranog zraka kroz sapnicu pozitivni.

Signifikantnost utjecaja svakog od parametara iz jednadžbe na iskorištenje procesa prikazana je na Slici 4.

Može se zaključiti da vrijednost protoka komprimiranog zraka signifikantno utječe na iskorištenje procesa. S povišenjem vrijednosti protoka komprimiranog zraka dolazi do porasta tlaka na sapnici uređaja za sušenje raspršivanjem, te procesom atomizacije nastaju manje kapljice, što znači da je veća površina s koje se odvija sušenje. Pri takvim uvjetima dolazi do boljeg sušenja i posredno manjeg sadržaja vlage u produktu. Produkt nije ljepljiv i ne prianja

za stijenke uređaja za sušenje raspršivanjem, pa je zbog toga iskorištenje procesa veće (Amaro i sur., 2011; Stähl i sur., 2001).

Source	LogWorth	Pvalue
p	2.719	0.00191
Tin	1.536	0.02909
p*Tin	0.356	0.44094

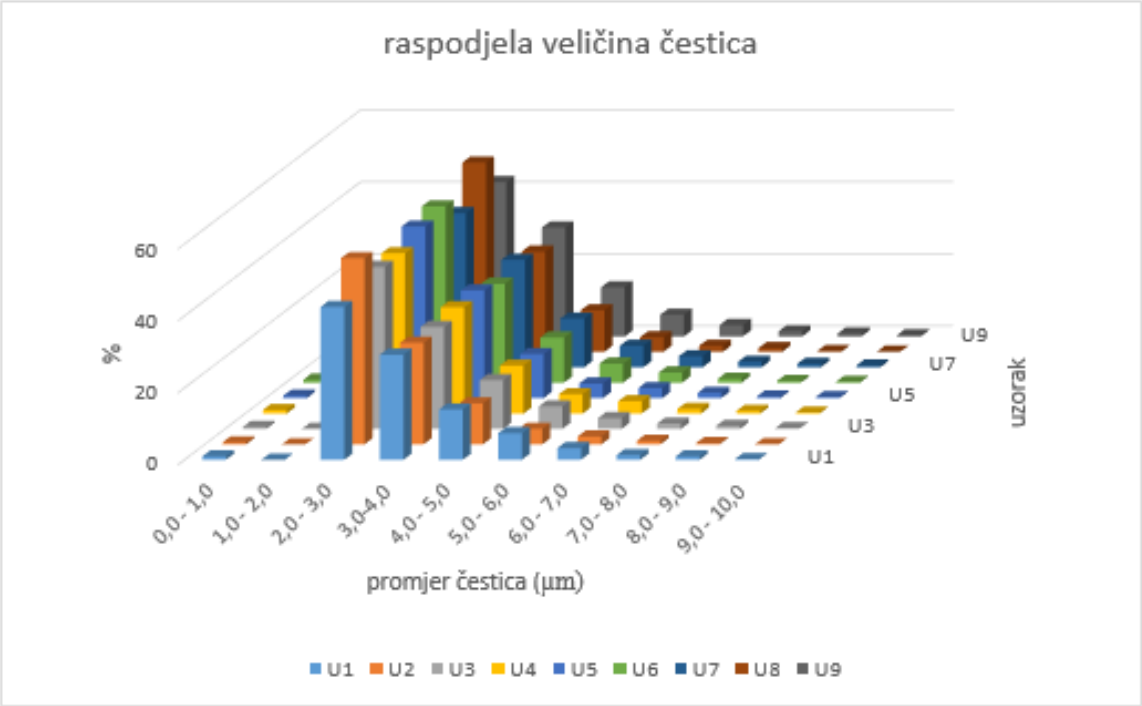
Slika 4. *Signifikantnost utjecaja protoka komprimiranog zraka kroz sapnicu (p), ulazne temperature (Tin) i njihove kombinacije (p*Tin) na iskorištenje procesa sušenja raspršivanjem otopine natrijeva alginata (0,5%, m/V). Isprekidana plava okomita linija predstavlja granicu signifikantnosti (P<0,01)*

Iako statističkom analizom podataka u ovom istraživanju nije dokazan signifikantan utjecaj ulazne temperature na iskorištenje procesa, iz dobivenih rezultata može se vidjeti kako postoji određeni trend, odnosno da s povišenjem ulazne temperature dolazi do povećanja iskorištenja procesa sušenja raspršivanjem. Takvi rezultati u skladu su s ostalim literaturnim podacima na ovu temu. S povišenjem ulazne temperature dolazi do većeg zagrijavanja zraka koji se koristi za sušenje i smanjenja njegove relativne vlažnosti te zbog toga i dobiveni produkt ima manji sadržaj vlage. Produkt s niskim sadržajem vlage nije toliko ljepljiv te u manjoj mjeri prianja za stijenke uređaja za sušenje raspršivanjem i prihvatne posude te je zbog toga iskorištenje procesa sušenja veće (Aundhia i sur., 2011; Patel BB i sur., 2014; Patel AD i sur., 2014).

4.3. Srednji promjer čestica i raspodjela veličina čestica dobivenih procesom sušenja raspršivanjem

Srednji promjer dobivenih čestica varirao je između 3,29 ± 1,16 i 3,59 ± 1,50 μm. Na Slici 5. prikazana je raspodjela veličina čestica za svaki uzorak dobiven procesom sušenja raspršivanjem. Kod svih uzoraka može se primijetiti slična raspodjela veličina čestica. Najveći postotak čestica ima promjer u rasponu od 2 do 3 μm.

Promjer čestica(µm)	U1	U2	U3	U4	U5	U6	U7	U8	U9
					%				
0,0 - 1,0	0,95	0,55	0,55	1	0,7	0,85	0,85	0,55	0,85
1,0 – 2,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2,0 – 3,0	42,5	51,75	45,05	44,55	47,7	49	42,85	52,6	42,9
3,0 – 4,0	29,2	28,25	28,35	29,55	29,95	27,5	29,85	27,85	30,3
4,0 – 5,0	14	11,4	13,6	13,3	12,25	12,55	13,55	11,55	13,7
5,0 – 6,0	7,4	4,3	6,25	5,35	4,05	5,3	6	4,05	6,05
6,0 – 7,0	3,25	2,2	3	3,45	2,8	2,85	3,05	1,7	3,15
7,0 – 8,0	1,3	1	1,5	1,3	1,45	1,1	1,55	1,05	1,45
8,0 – 9,0	0,95	0,35	0,9	0,75	0,45	0,5	1	0,25	0,8
9,0 – 10,0	0,2	0,05	0,25	0,3	0,3	0,25	0,55	0,05	0,35



Slika 5. – *Raspodjela veličina čestica svih uzoraka alginatnih mikročestica dobivenih procesom sušenja raspršivanjem*

U jednadžbi iz Tablice 3. koja opisuje ovisnost srednjeg promjera čestica o variranim parametrima mogu se vidjeti izrazito male vrijednosti koeficijenata protoka komprimiranog zraka kroz sapnicu i temperature te njihove kombinacije.

Slika 6. pokazuje signifikantnost utjecaja protoka komprimiranog zraka kroz sapnicu, ulazne temperature i njihove kombinacije na srednji promjer čestica.

Source	LogWorth	Pvalue
p	0.048	0.89503
Tin*p	0.026	0.94295
Tin	0.013	0.96941

Slika 6. *Signifikantnost utjecaja protoka komprimiranog zraka kroz sapnicu (p), ulazne temperature (Tin) i njihove kombinacije (Tin*p) na srednji promjer alginatnih mikročestica. Isprekidana plava okomita linija predstavlja granicu signifikantnosti (P<0,01)*

Statističkom analizom dobivenih rezultata nije utvrđen signifikantan utjecaj ni jednog od ispitivanih parametara (protok komprimiranog zraka i ulazna temperatura), kao ni njihove kombinacije, na srednji promjer čestica.

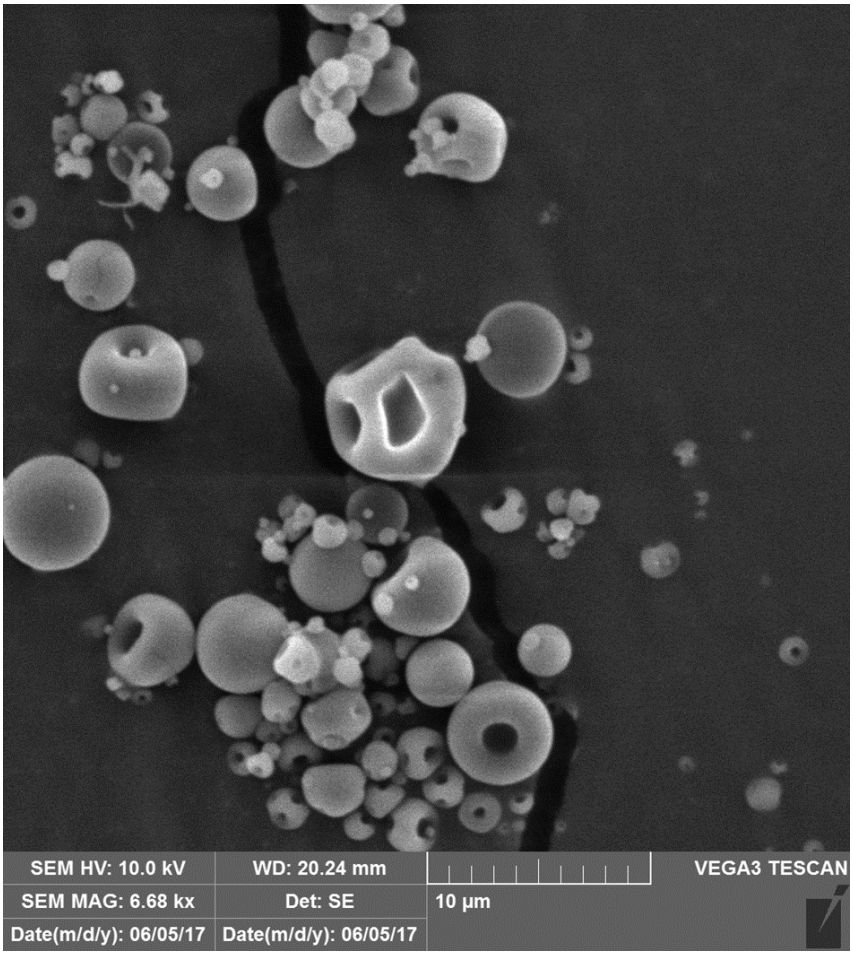
Iz prethodno provedenih istraživanja u kojima je ispitivan utjecaj tlaka na sapnici i ulazne temperature na srednji promjer čestica zaključeno je da je pri većim vrijednostima tlaka na sapnici uređaja za sušenje raspršivanjem veći i iznos atomizacijske energije, te atomizacijom nastaju kapljice manjeg promjera, što u konačnici rezultira i manjim promjerom čestica suhog produkta. U literaturi je također zamijećeno povećanje promjera čestica pri višoj temperaturi. To se može objasniti bržim nastajanjem čvrste kore na površini čestica te aglomeracijom čestica pri višim ulaznim temperaturama (Stähl i sur., 2001.).

U ovom istraživanju očekivani utjecaj protoka komprimiranog zraka i ulazne temperature na srednji promjer čestica nije primijećen. To može biti posljedica nedostatne pouzdanosti odabrane metode određivanja veličine čestica u slučaju prašaka koje je teško dispergirati na predmetnom stakalcu do te mjere da su čestice, obilježene u vidnom polju, pojedinačne. Kako bi se ocijenila prikladnost mikroskopske analize slike za određivanje veličine alginatnih mikročestica, veličina čestica odabranog uzorka (U1 – sušen pri temperaturi od 120 °C i protoku komprimiranog zraka od 550 Nl/h) određena je i pretražnom elektronskom mikrografijom. Podaci o veličini čestica dobiveni pretražnom elektronskom mikrografijom razlikovali su se od podataka dobivenih mikroskopskom analizom slike. Primjerice, iako mikroskopskom analizom veličine čestica nisu pronađene čestice čiji je promjer između 1 i 2 µm (Slika 5.), takve se čestice mogu vidjeti na SEM mikrografijama odabranog uzorka (Slika 7. i 8.). Nezastupljenost alginatnih čestica veličine od 1 do 2 µm u raspodjeli dobivenoj mikroskopskom analizom slike može biti posljedica adhezije navedenih čestica na čestice većeg

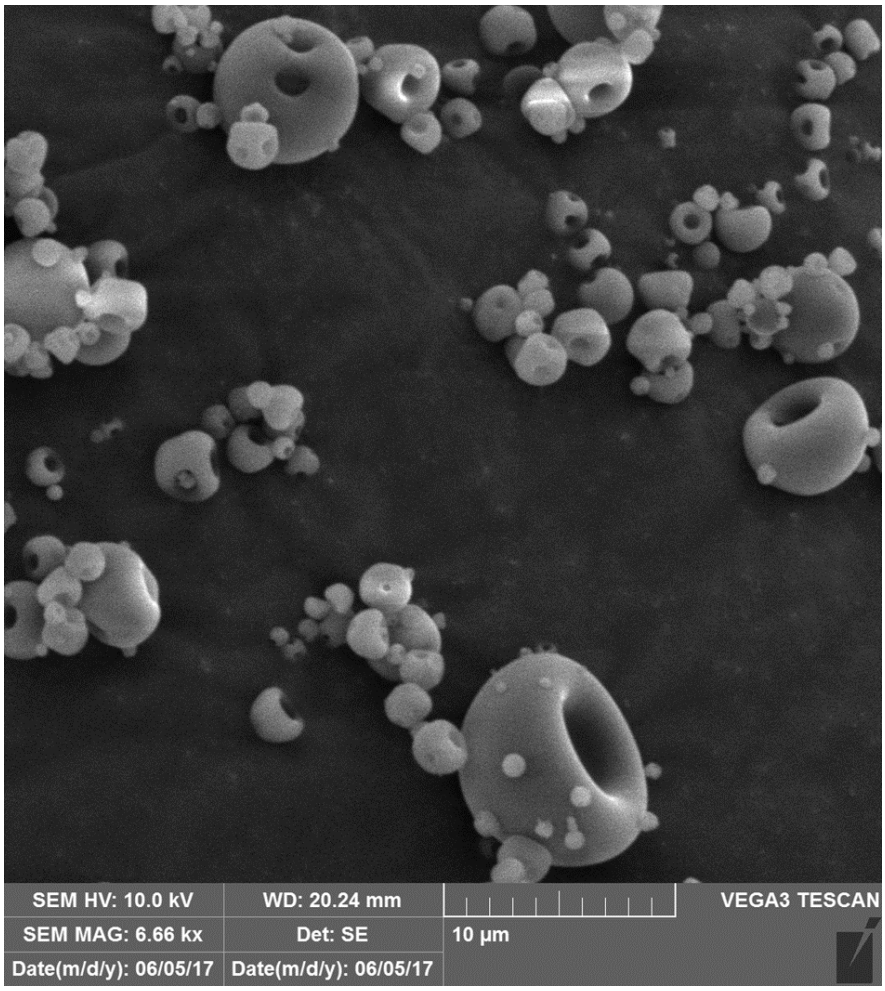
promjera, zbog čega ih je nemoguće izdvojiti kao pojedinačne opisanim postupkom nanošenja praškastog uzorka na predmetno stakalce. Adhezija čestica veličine između 1 i 2 µm razvidna je i na SEM mikrografijama odabranog uzorka. Opisani izostanak korelacije rezultata dviju metoda određivanja veličina čestica, upućuje na nedostatnu prikladnost mikroskopske analize slike u određivanju veličine alginatnih mikročestica.

4.4. Morfologija mikročestica

Prikazi morfologije čestica snimljene skenirajućim elektronskim mikroskopom vidljivi su na Slikama 7. i 8.



Slika 7. *SEM mikrografija alginatnih mikročestica dobivenih sušenjem raspršivanjem otopine natrijeva alginata (0,5%, m/V) pri temperaturi od 120 °C i protoku komprimiranog zraka od 550 Nl/h (povećanje 6 680 ×)*



Slika 8. *SEM mikrografija alginatnih mikročestica dobivenih sušenjem raspršivanjem otopine natrijeva alginata (0,5%, m/V) pri temperaturi od 120 °C i protoku komprimiranog zraka od 550 Nl/h (povećanje 6 660 ×)*

Na Slikama 7. i 8. može se vidjeti kako je većina nastalih čestica glatke, uvrnute površine. Čestice slične morfologije dobivene su i u istraživanju koje su proveli Santa – Maria i suradnici (2012), sušenjem 2%- tne otopine alginata pri ulaznoj temperaturi od 150 °C, protoku komprimiranog zraka od 1770 Nl/h, brzini dotoka uzorka od 7 ml/min i radu aspiratora na 100% kapaciteta. Takva morfologija mikročestica može se objasniti Pecletovim brojem, koji je u slučaju polimernih otopina sušenih raspršivanjem veći od 1. Za takvu vrijednost Pecletova broja, brzina isparavanja s površine raspršenih kapljica veća je od difuzijskog gibanja otopljenih tvari što rezultira ukoncentriravanjem otopljene tvari na površini čestice i nastajanjem čvrste ovojnice nakon što se postigne kritična koncentracija otopljene tvari na površini. Izrađene čestice su manje gustoće i mogu biti različite morfologije koja ovisi o njihovoj veličini te

debljini i fleksibilnosti nastale ovojnice. Navedena svojstva ovojnice ovise o početnoj koncentraciji otopljene tvari i temperaturi sušenja (Vehring, 2008).

Također, na slikama se može vidjeti kako su manje čestice (promjera 0,5 do 1,5 μm) adherirane na čestice većeg promjera (5 do 8 μm). Isto tako, mogu se vidjeti i aglomerati čestica. Tijekom procesa sušenja raspršivanjem dolazi do isparavanja otapala i posredno do povećanja viskoznosti raspršenih kapljica. Kada kapljice dosegnu kritičnu vrijednost viskoznosti, postaju ljepljive te dolazi do formiranja viskoznih mostova i stvaranja aglomerata. Aglomerati mogu nastati povezivanjem dviju čestica, ali i međusobnim povezivanjem mnogo većeg broja čestica (Vehring, 2008; Anandharamakrishnan i Ishwarya, 2015).

4.5. Sadržaj ostatne vlage u produktu

Sadržaj ostatne vlage u alginatnim mikročesticama varirao je između 10,13 i 11,63%, kao što se može vidjeti u Tablici 2. Iz dobivenih rezultata vidi se da je sadržaj vlage u dobivenim produktima visok u usporedbi sa sadržajem vlage alginatnih mikročestica u ranije provedenim istraživanjima. Ceschan i suradnici (2016) su u svojim istraživanjima pripremali mikročestice iz 1%-tne otopine natrijeva alginata, pri ulaznoj temperaturi od 140 °C, protoku komprimiranog zraka od 601 Nl/h, brzini dotoka uzorka od 6 ml/min te je sadržaj ostatne vlage iznosio 7,24%. Gallo i suradnici (2016) su u svojim istraživanjima sušili 1%-tnu otopinu alginata pri temperaturi od 110 °C, protoku komprimiranog zraka od 600 Nl/h i brzini dotoka uzorka od 6 ml/min te je dobiveni sadržaj vlage iznosio manje od 7,2%.

Vjerojatan razlog visokom sadržaju vlage u alginatnim mikročesticama pripravljenim u ovom radu je adsorpcija vlage iz okoliša prilikom prikupljanja produkta u uvjetima koji nisu kontrolirani. Tome u prilog govori i činjenica da nije uočen signifikantan utjecaj ulazne temperature sušenja na sadržaj vlage u alginatnim mikročesticama (Slika 9.), iako je uočena značajna razlika u izlaznoj temperaturi procesa sušenja raspršivanjem, vođenih pri različitim ulaznim temperaturama uz konstantne ostale procesne parametre (Tablica 4.). Naime, pri istoj vrijednosti protoka komprimiranog zraka, brzini dotoka uzorka i kapaciteta rada aspiratora, povećanje ulazne temperature rezultiralo je povećanjem izlazne temperature (Tablica 4.) uslijed čega je očekivan manji sadržaj vlage u uzorcima sušenim pri višim ulaznim temperaturama.

Tablica 4. Prikaz izlaznih temperatura (Tout) u procesu sušenja raspršivanjem alginatne otopine (0,5%, *m*/*V*) pri brzini dotoka uzorka od 3,9 g/min i kapacitetu rada aspiratora od 50%, ovisno o protoku komprimiranog zraka kroz sapnicu (p) i ulaznoj temperaturi (Tin)

Uzorak	p/Nl/h	Tin / °C	Tout / °C
U1	550	120	75,5
U2	600	120	73
U3	700	120	71
U4	550	140	85
U5	600	140	89
U6	700	140	83
U7	550	160	106
U8	600	160	99
U9	700	160	98

Lusina Kregar (2016) je u svom doktorskom radu pripravila kitozanske mikročestice sa sadržajem vlage od 6,5 – 6,7 % koji se nije smanjivao s porastom ulazne temperature sušenja (110-140°C), te provela sekundarno sušenje u trajanju od 24 sata u vakuum sušnici pri temperaturi od 30 °C i tlaku od 10 mbar. No, sadržaj vlage dobiven termogravimetrijskom analizom je i nakon sekundarnog sušenja bio jednako visok, iako je tim procesom uklonjena gotovo sva vlaga. Zbog toga se može pretpostaviti da je i nakon sekundarnog sušenja pri izlaganju uzorka ambijentalnim uvjetima došlo do readsorpcije vlage iz atmosfere. Slično su zaključili i Maa i suradnici (1998) u slučaju proteinskih praškastih pripravaka. Na temelju svega navedenog može se zaključiti da je visok sadržaj ostatne vlage u produktima dobivenim u ovom radu posljedica higroskopnosti alginata i posredno adsorpcije atmosferske vlage na alginatne mikročestice.

Iz statističke analize razvidno je da protok komprimiranog zraka kroz sapnicu uređaja za sušenje raspršivanjem signifikantno utječe na sadržaj vlage u produktu (Slika 9.).

Source	LogWorth	Pvalue
p	2.974	0.00106
Tin	0.788	0.16297
Tin*p	0.040	0.91195

Slika 9. *Signifikantnost utjecaja protoka komprimiranog zraka kroz sapnicu (p), ulazne temperature (Tin) i njihove kombinacije (Tin*p) na sadržaj ostatne vlage u alginatnim mikročesticama. Isprekidana plava okomita linija predstavlja granicu signifikantnosti (P<0,01)*

Signifikantnost utjecaja protoka komprimiranog zraka na sadržaj vlage u produktu mogla bi se objasniti preko veličine nastalih čestica pri različitim tlakovima. Tako pri većem protoku komprimiranog zraka nastaju čestice manje veličine te je ukupna površina izložena atmosferskim uvjetima veća i čestice adsorbiraju više vlage iz zraka te je sadržaj vlage dobiven analizom veći.

5. ZAKLJUČCI

- Metodom sušenja raspršivanjem pri različitim postavkama ulazne temperature (120 do 160°C) i protoka komprimiranog zraka (550 do 700 Nl/h) kroz sapnicu uređaja za sušenje raspršivanjem te pri konstantnom protoku uzorka i medija za sušenje (zraka) priređene su alginatne mikročestice.

- Iskorištenje procesa sušenja raspršivanjem iznosilo je od 33,2 do 50,8% te je značajno ovisilo o protoku komprimiranog zraka kroz sapnicu uređaja za sušenje raspršivanjem. Povećanje protoka komprimiranog zraka rezultiralo je porastom iskorištenja procesa.

- Mikroskopskom analizom slike utvrđen je srednji promjer alginatnih nanočestica u rasponu od 3,29 ± 1,16 i 3,59 ± 1,50 μm. Najveći broj nastalih čestica u svim produktima ima promjer između 2 i 3 μm. Adhezija manjih čestica na veće utjecala je na preciznost mjerenja veličine čestica mikroskopskom analizom slike.

- U ispitivanom rasponu promatranih parametara nije uočena ovisnost srednjeg promjera alginatnih mikročestica o ulaznoj temeperaturi i protoku komprimiranog zraka.

- Alginatne mikročestice pripravljene sušenjem raspršivanjem pri protoku komprimiranog zraka od 550 Nl/h i ulaznoj temperaturi od 120 °C su glatke i uvrnute površine.

- Sadržaj vlage dobivenih čestica je relativno visok i uskog je raspona – između 10,13 i 11,61%, čemu je vjerojatan uzrok adsorpcija atmosferske vlage na higroskopne alginatne mikročestice prilikom sakupljanja produkta iz prihvatne posude.

6. LITERATURA

Anandharamakrishnan C, Ishwarya, PS. Spray Drying Techniques for Food Ingredient Encapsulation. Chichester, John Willey & Sons, Ltd, 2015, str. 1-32.

Aundhia CJ, Raval JA, Patel MM, Shah NV, Chauhan SP, Sailor GU, Javia AR, Mahashwari RA. Spray Drying in the Pharmaceutical Industry – A Rewiew. *Indo Am J pharm res,* 2011, 2(1), 125-138.

Amaro MI, Tajber L, Corrigan OI, Healy AM. Optimisation of spray drying process conditions for sugar nanoporous microparticles (NPMPs) intended for inhalation. *Int J Pharm,* 2011, 421, 99-109.

Benchabane S, Subirade M, Vandenberg GW. Production of BSA-loaded alginate microcapsules: Influence of spray dryer parameters on the microcapsule characteristics and BSA release. *J Microencapsul,* 2004, 24(7), 647–658.

Cal K, Sollohub K. Spray Drying Technique. I: Hardware and Process Parameters. *J Pharm Sci,* 2010, 99, 575–586.

Ceschan NE, Bucalá V, Ramírez-Rigo MV, Smyth HDC. Impact of feed counterion addition and cyclone type on aerodynamic behavior of alginic-atenolol microparticles produced by spray drying. *Eur J Pharm Biopharm,* 2016, 109, 72–80.

Dobry DE, Settell DM, Baumann JM, Ray RJ, Graham LJ, Beyerinck RA. A Model-Based Methodology for Spray-Drying Process Development. *J Pharm Innov,* 2009, 4, 133-142.

Elversson J, Millqvist – Fureby A, Alderborn G, Elofsson U. Droplet and Particle Size Relationship and Shell Thickness of Inhalable Lactose Particles during Spray Drying. *J Pharm Sci,* 2003, 92, 900–910.

Gallo L, Bucála V, Ramírez-Rigo MV. Formulation and Characterization of Polysaccharide Microparticles for Pulmonary Delivery of Sodium Cromoglycate. *AAPS Pharm Sci Tech,* 2016.

Garsallaoui A, Roudaut G, Chambin O, Voilley A, Saurel R. Applications of spray-drying in microencapsulation of food ingredients: An overview. *Food Res Int,* 2007, 40, 1107–1121.

Lebrun P, Krier F, Mantanus J, Grohganz H, Yang M, Rozet E, Boulamger B, Evrard B, Rantanen J, Hubert J. Design space approach in the optimization of the spray-drying process. *Eur J Pharm Biopharm*, 2012, 80, 226–234.

Li X, Anton N, Arpagaus C, Belleteix F, Vandamme TF. Nanoparticles by spray drying using innovative new technology: The Büchi Nano Spray Dryer B-90. *J Control Release*, 2010, 147, 304–310.

Lusina Kregar, M. Razvoj in vitro metode za ispitivanje oslobađanja djelatnih tvari iz polimernih mikročestica za topičku primjenu, doktorska disertacija, 2016.

Maa YF, Nguyen PA, Andya JD, Dasovich N, Sweeney TD, Shire SJ, Hsu CC. Effect of spray drying and subsequent processing conditions on residual moisture content and physical/biochemical stability of protein inhalation powders. *Pharm Res*, 1998, 15, 768-774.

Patel AD, Agrawal A, Dave RH. Investigation of the effects of process variables on derived properties of spray dried solid-dispersions using polymer based response surface model and ensemble artificial neural network models. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, 86, 404-417.

Patel RP, Patel MP, Suthar AM. Spray drying technology: an overview. *Indian J Sci Technol*, 2009, 2(10)

Patel BB, Patel JK, Chakraborty S, Shukla D. Revealing facts behind spray dried solid dispersion technology used for solubility enhancement. *Saudi Pharm J*, 2014.

Paudel A, Worku ZA, 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.

Rathore AS, Winkle H. Quality by design for biopharmaceuticals. *Nat Biotechnol*, 2009, 27, 26-34.

Santa-Maria M, Scher H, Jeoh T. Microencapsulation of bioactives in cross-linked alginate matrices by spray drying. *J Microencapsul*, 2012, 29(3), 286–295.

Singh A, Van den Mooter G. Spray drying formulation of amorphous solid dispersions. *Adv Drug Deliv Rev*, 2015.

Schafroth N, Arpagaus C, Jadhav UY, Makne S, Douroumis D. Nano and microparticle engineering of water insoluble drugs using a novel spray-drying process. *Colloid Surfaces B,* 2012, 90, 8– 15.

Stähl K, Claesson M, Lilliehorn P, Lindén H, Bäckström K. The effect of process variables on the degradation and physical properties of spray dried insulin intended for inhalation., *Int J Pharm,* 2002, 233, 227–237.

Vehring R, Foss WR, Lechuga – Ballesteros D. Particle formation in spray drying. *J Aerosol Sci Tech,* 2007, 38, 728 – 746.

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

7. SAŽETAK

Sušenje raspršivanjem je metoda koja se koristi za uklanjanje otapala iz raspršene tekućine (otopine, suspenzije ili emulzije). Kao produkt sušenja raspršivanjem nastaju suhe čestice amorfne strukture i uskog raspona veličina. U području istraživanja i razvoja lijekova, sušenje raspršivanjem sve je zastupljeniji tehnološki proces u razvoju pažljivo dizajniranih terapijskih sustava koji osiguravaju jednostavniju primjenu, veću stabilnost, optimirani farmakokinetički profil i terapijski učinak uklopljenog lijeka. Proces sušenja raspršivanjem obuhvaća nekoliko uzastopnih procesa – atomizaciju, kontakt atomizirane tekućine s vrućim zrakom, zatim sušenje i formiranje čestica, te na kraju odvajanje čestica od struje zraka i sakupljanje produkta. Konačna svojstva produkta, kao što su veličina i oblik čestica, sadržaj vlage i iskorištenje procesa ovise o korištenoj opremi, parametrima sušenja i svojstvima otopljenih/dispergiranih tvari u raspršivanom uzorku.

U ovom diplomskom radu istraživan je utjecaj dvaju procesnih parametara - ulazne temperature i protoka komprimiranog zraka o kojem ovisi tlak na sapnici, na svojstva alginatnih mikročestica pripravljenih sušenjem raspršivanjem - iskorištenje procesa, srednji promjer te sadržaj ostatne vlage. Iskorištenje procesa sušenja raspršivanjem iznosilo je od 33,2% do 50,8%, ovisno o uvjetima sušenja. Iskorištenje je značajno ovisilo o protoku komprimiranog zraka kroz sapnicu uređaja za sušenje raspršivanjem. Povećanje protoka komprimiranog zraka rezultiralo je porastom iskorištenja procesa. Srednji promjer dobivenih čestica varirao je između 3,29 ± 1,16 i 3,59 ± 1,50 μm. U svim uzorcima, najveći broj čestica bio je promjera između 2 i 3 μm. Adhezija manjih čestica na veće utjecala je na preciznost mjerenja veličine čestica mikroskopskom analizom slike. U ispitivanom rasponu promatranih parametara nije uočena ovisnost srednjeg promjera alginatnih mikročestica o ulaznoj temepraturi i protoku komprimiranog zraka kroz sapnicu uređaja za sušenje raspršivanjem. Sadržaj vlage u produktima iznosio je između 10,13% i 11,63% i značajno je ovisio o protoku komprimiranog zraka kroz sapnicu uređaja za sušenje raspršivanjem. Visok sadržaj vlage objašnjen je adsorpcijom atmosferske vlage na higroskopne alginatne mikročestice prilikom sakupljanja produkta iz prihvatne posude.

SUMMARY

Spray-drying is a process used to remove solvent from atomized liquid (solution, suspension or emulsion). Dry particles made by spray-drying have amorphous structure and narrow particle size distribution. In the field of pharmaceutical research and development, spray-drying is frequently used technology in development of carefully designed drug delivery systems enabling simple administration, higher stability, optimised pharmacokinetic profile and therapeutic outcome of encorporated drug. Spray drying process comprises several consecutive processes: atomization, contact of sprayed droplets with the drying gas, drying and formation of particles, particle separation and collecting of the product. The properties of the spray-dried product, such as size and morphology of the particles, residual moisture content, and process yield, depend on the equipment used, spray-drying process parameters and properties of dissolved/dispersed constituents of the spray dried liquid sample.

The aim of this work was to investigate the influence of two process parameters – inlet temperature and compressed air flow rate determining nozzle pressure, on the properties of alginate microparticles made by spray-drying, namely process yield, mean diameter and residual moisture of the spray-dried product.Process yield was in range from 33,2% to 50,8%, and was significantly dependent on the compressed air flow rate. Increasing the compressed air flow rate resulted in increased process yield. Mean particle diameter was in range from 3,29 ± 1,16 to 3,59 ± 1,50 μm. The highest number of particles had diameter ranging between 2 and 3 μm. Adhesion of smaller particles to the bigger ones influenced on the precision of particle size measurement by microscopic image analysis. In the investigated range of parameters, no significant influence of the inlet temperature and compressed air flow rate on the particle mean diameter was observed. The moisture content of the spray-dried microparticles was in range from 10,13% to 11,63%, and it depended on the compressed air flow rate. The high moisture content has been ascribed to the adsorption of atmospheric moisture on hygroscopic alginate microparticles during the process of microparticle collecting from the product vessel.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za farmaceutsku tehnologiju
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

UTJECAJ PROTOKA KOMPRIMIRANOG ZRAKA I ULAZNE TEMPERATURE NA SVOJSTVA ALGINATNIH ČESTICA PRIPRAVLJENIH SUŠENJEM RASPRŠIVANJEM

Monika Svetec

SAŽETAK

Sušenje raspršivanjem je metoda koja se koristi za uklanjanje otapala iz raspršene tekućine (otopine, suspenzije ili emulzije). Kao produkt sušenja raspršivanjem nastaju suhe čestice amorfne strukture i uskog raspona veličina. U području istraživanja i razvoja lijekova, sušenje raspršivanjem sve je zastupljeniji tehnološki proces u razvoju pažljivo dizajniranih terapijskih sustava koji osiguravaju jednostavniju primjenu, veću stabilnost, optimirani farmakokinetički profil i terapijski učinak uklopljenog lijeka. Proces sušenja raspršivanjem obuhvaća nekoliko uzastopnih procesa – atomizaciju, kontakt atomizirane tekućine s vrućim zrakom, zatim sušenje i formiranje čestica, te na kraju odvajanje čestica od struje zraka i sakupljanje produkta. Konačna svojstva produkta, kao što su veličina i oblik čestica, sadržaj vlage i iskorištenje procesa ovise o korištenoj opremi, parametrima sušenja i svojstvima otopljenih/dispergiranih tvari u raspršivanom uzorku.

U ovom diplomskom radu istraživan je utjecaj dvaju procesnih parametara - ulazne temperature i protoka komprimiranog zraka o kojem ovisi tlak na sapnici, na svojstva alginatnih mikročestica pripravljenih sušenjem raspršivanjem - iskorištenje procesa, srednji promjer te sadržaj ostatne vlage. Iskorištenje procesa sušenja raspršivanjem iznosilo je od 33,2% do 50,8%, ovisno o uvjetima sušenja. Iskorištenje je značajno ovisilo o protoku komprimiranog zraka kroz sapnicu uređaja za sušenje raspršivanjem. Povećanje protoka komprimiranog zraka rezultiralo je porastom iskorištenja procesa. Srednji promjer dobivenih čestica varirao je između 3,29 ± 1,16 i 3,59 ± 1,50 μm. U svim uzorcima, najveći broj čestica bio je promjera između 2 i 3 μm. Adhezija manjih čestica na veće utjecala je na preciznost mjerenja veličine čestica mikroskopskom analizom slike. U ispitivanom rasponu promatranih parametara nije uočena ovisnost srednjeg promjera alginatnih mikročestica o ulaznoj temepraturi i protoku komprimiranog zraka kroz sapnicu uređaja za sušenje raspršivanjem. Sadržaj vlage u produktima iznosio je između 10,13% i 11,63% i značajno je ovisio o protoku komprimiranog zraka kroz sapnicu uređaja za sušenje raspršivanjem. Visoki sadržaj vlage objašnjen je adsorpcijom atmosferske vlage na higroskopne alginatne mikročestice prilikom sakupljanja produkta iz prihvatne posude.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 34 stranica, 9 grafičkih prikaza, 4 tablice i 25 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Sušenje raspršivanjem; Alginatne mikročestice; Ulazna temperatura; Protok komprimiranog zraka; Terapijski sustav

Mentor: **Dr. sc. Anita Hafner**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Anita Hafner**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Mario Jug, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Dubravka Vitali Čepo, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: lipanj, 2017.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Pharmaceutical Technology
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

INFLUENCE OF THE COMPRESSED AIR FLOW RATE AND INLET TEMPERATURE ON THE PROPERTIES OF SPRAY-DRIED ALGINATE MICROPARTICLES

Monika Svetec

SUMMARY

Spray-drying is a process used to remove solvent from atomized liquid (solution, suspension or emulsion). Dry particles made by spray-drying have amorphous structure and narrow particle size distribution. In the field of pharmaceutical research and development, spray-drying is frequently used technology in development of carefully designed drug delivery systems enabling simple administration, higher stability, optimised pharmacokinetic profile and therapeutic outcome of encorporated drug. Spray drying process comprises several consecutive processes: atomization, contact of sprayed droplets with the drying gas, drying and formation of particles, particle separation and collecting of the product. The properties of the spray-dried product, such as size and morphology of the particles, residual moisture content, and process yield, depend on the equipment used, spray-drying process parameters and properties of dissolved/dispersed constituents of the spray dried liquid sample.

The aim of this work was to investigate the influence of two process parameters – inlet temperature and compressed air flow rate determining nozzle pressure, on the properties of alginate microparticles made by spray-drying, namely process yield, mean diameter and residual moisture of the spray-dried product. Process yield was in range from 33,2% to 50,8%, and was significantly dependent on the compressed air flow rate. Increasing the compressed air flow rate resulted in increased process yield. Mean particle diameter was in range from 3,29 ± 1,16 to 3,59 ± 1,50 μm. The highest number of particles had diameter ranging between 2 and 3 μm. Adhesion of smaller particles to the bigger ones influenced on the precision of particle size measurement by microscopic image analysis. In the investigated range of parameters, no significant influence of the inlet temperature and compressed air flow rate on the particle mean diameter was observed. The moisture content of the spray-dried microparticles was in range from 10,13% to 11,63%, and it depended on the compressed air flow rate. The high moisture content has been ascribed to the adsorption of atmospheric moisture on hygroscopic alginate microparticles during the process of microparticle collecting from the product vessel.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 34 pages, 9 figures, 4 tables and 25 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Spray-drying; Alginate microparticles; Inlet temperature; Compressed air flow rate; Drug delivery system

Mentor: **Anita Hafner**, **Ph.D.** *Associate Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Anita Hafner**, **Ph.D.** *Associate Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Mario Jug, **Ph.D.** *Associate Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Dubravka Vitali Čepo, **Ph.D**. *Associate Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: June 2017.