

Sušenje farmaceutskog proizvoda u filter sušnici

Katić, Robert

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:149:721965>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-28**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Robert Katić

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, rujan 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Robert Katić

Sušenje farmaceutskog proizvoda u filter sušnici

DIPLOMSKI RAD

Voditelj rada: **prof. dr. sc. Aleksandra Sander, FKIT**

Članovi ispitnog povjerenstva:

Aleksandra Sander, prof.dr.sc., FKIT

Jasna Prlić Kardum, prof. dr. sc., FKIT

Igor Dejanović, doc.dr.sc., FKIT

Zagreb, rujan 2018.

Zahvala

Zahvaljujem se mentorici prof.dr.sc. Aleksandri Sander na stručnom vodstvu, pomoći i savjetima prilikom izrade ovog rada.

Dr.sc. Damiru Šahniću na ustupanju uređaja potrebnih za provedbu eksperimentalnog dijela, na pruženoj stručnoj podršci i korisnim savjetima, te pomoći pri analizi i obradi dobivenih rezultata.

Svim djelatnicima PLIVA-e Hrvatske d.o.o., odjel Istraživanje i razvoj, TAPI Pilot, a posebno Filipu Roginiću na pomoći pri provedbi eksperimentalnog dijela.

Hvala mojim prijateljima i prijateljicama, a posebno mojoj djevojci Ivi na nesebičnom razumijevanju i podršci, bez vas ove godine studiranja ne bi prošle ovako brzo, zanimljivo, ni lako.

Najveća hvala mojoj obitelji na pruženoj podršci tijekom svih ovih godina studiranja, bez kojih sve ovo što sam postigao ne bi bilo moguće.

Velika HVALA svima!!

Ovaj rad je izrađen na Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.

Eksperimentalni dio je proveden u laboratorijima PLIVA-e Hrvatske d.o.o., odjel Istraživanje i razvoj, TAPI Pilot.

SAŽETAK

Sušenje je ključan proces u proizvodnji farmaceutskog proizvoda. Do nedavno se sušenje provodilo odvojeno od filtracije no kako tehnologija napreduje tako je i taj proces optimiran i ubrzan. Danas se sušenje i filtracija provode u istom uređaju kojeg nazivamo filtarski sušionik. No kako tehnologija napreduje i dalje, tako i zahtjevi za bržom proizvodnjom i boljom kvalitetom proizvoda rastu. Iz tog razloga traže se rješenja koja bi još dodatno ubrzala proces sušenja odnosno dobivanje proizvoda spremnog za sljedeći korak proizvodnje. U ovom radu su pripremljeni uzorci farmaceutskog proizvoda Sakubitril Valsartana. Nakon što je proizvod sintetiziran u reaktoru, sušen je u filtarskom sušioniku i praćen s tri metode: termogravimetrijska metoda, mjerenje Ramanovom spektroskopijom i snimanje termografskom kamerom. Pomoću tih metoda istraženo je mogu li one pridonijeti boljoj analizi uzorka kako bi proces sušenja bio kraći, a rezultati kvalitetniji. Dobiveni rezultati mjerenja Ramanovom spektroskopijom pokazuju da metoda nije prikladna za praćenje sušenja nakon što vlaga u promatranom proizvodu dosegne vrijednost od 20 %, odnosno ovim mjerenjem ne mogu se detektirati iznosi udjela vlage manji od 20 %. Kod termografske kamere cilj je bio istražiti mogu li termogrami (snimke zračenja snimane termografskom kamerom) s velikom sigurnošću pokazati da je vlaga u materijalu homogeno raspodijeljena po cijeloj masi. Ovom metodom može se utvrditi da je udio vlage po čitavoj masi proizvoda odgovarajući što uvelike olakšava praćenje procesa sušenja.

Ključne riječi: Sakubitril Valsartan, filtarski sušionik, Ramanova spektroskopija, termografska kamera

ABSTRACT

Drying is a key process in production of pharmaceuticals. Until recently, drying was done separately from filtration but as technology is improving, the process is optimized and sped up as well. Nowadays drying and filtration are done in the same device called a filter dryer. Since technology is improving even further, there are more and more requirements for faster production and better quality of the final product. That is why solutions are looked for which would further speed up drying process and obtaining product ready for the next step in production line in the least amount of time. In this work, samples of pharmaceutical Sacubitril Valsartan are prepared. After the product is synthesized in reactor, it is dried in the filter dryer and monitored using three methods: thermogravimetric method, measuring using Raman spectroscopy and recording using thermographic camera. Those methods were employed to investigate if they can contribute to better sample analysis so that drying process becomes shorter. Collected results of measuring with Raman spectroscopy show that this method is not adequate for monitoring of drying after observed product reach the limit of 20 % of moisture in mass, which means that for all samples that have less than 20 % of moisture in mass, device can not detect any differences. Goal with thermographic camera was to investigate if thermograms (images of radiation detected with thermographic camera) can show with great certainty that the moisture in material is distributed homogeneous. Using this method it can be determined that the moisture content is corresponding across whole product mass and that makes the monitoring of drying process much easier.

Key words: Sacubitril Valsartan, filter dryer, Raman spectroscopy, thermographic camera

Sadržaj:

| | |
|---|----|
| 1. Uvod | 1 |
| 2. Teorijski dio | 3 |
| 2.1. Sušenje..... | 3 |
| 2.2. Kinetika sušenja | 5 |
| 2.2.1. Mehanizmi prijenosa vlage | 7 |
| 2.2.2. Matematički modeli | 9 |
| 2.3. Sušionici | 10 |
| 2.3.1. Atmosferski sušionici..... | 11 |
| 2.3.2. Vakuum sušionici | 11 |
| 2.3.3. Filtarski sušionici..... | 11 |
| 2.4. <i>Scale-up</i> | 12 |
| 3. Eksperimentalni dio | 14 |
| 3.1. Svrha..... | 14 |
| 3.2. Materijali | 14 |
| 3.3. Uređaji i metode koje se koriste..... | 14 |
| 3.3.1. Mjerenje sadržaja vlage materijala | 17 |
| 3.3.2. Ramanova spektroskopija | 18 |
| 3.3.3. Termografska kamera | 20 |
| 4. Rezultati i rasprava | 22 |
| 4.1. Praćenje procesa sušenja termogravimetrijskom metodom..... | 22 |
| 4.2. Kinetika sušenja | 28 |
| 4.3. Praćenje procesa sušenja Ramanovom spektroskopijom | 34 |
| 4.4. Praćenje procesa sušenja termografskom kamerom | 37 |
| 5. Zaključak..... | 44 |
| 7. Simboli..... | 45 |
| 6. Literatura..... | 46 |

1. Uvod

Sušenje je nužna procesna jedinica koja slijedi nakon kristalizacije prilikom proizvodnje aktivnih farmaceutskih supstanci (APIs - *Active pharmaceutical ingredients*). Krajnji produkt procesa kristalizacije sadrži čvrstu i kapljevitu fazu. Do prije zadnja dva desetljeća, filtracija i sušenje su se izvodili odvojeno, za svaki proces je postojao zasebni uređaj. To je podrazumijevalo i često rukovanje čvrstom tvari kad se produkt prenosio iz jednog uređaja u drugi, što je zahtijevalo dodatne kontrole i dodatna čišćenja, te je tako dolazilo do pretjeranog gubitka produkta.

Zahtjevi za boljom kvalitetom farmaceutskog produkta i sigurnosti radnika je podrazumijevalo zatvorenost sustava. Na primjer, bolja zatvorenost je potrebna kako bi se dostigla ograničenja izloženosti kontaminantu od $1\mu\text{g}/\text{m}^3$ do $100\text{ ng}/\text{m}^3$. Poboljšana zatvorenost sustava također štiti šarže od kontaminacije tijekom prenošenja produkta. Jedan od načina da se poboljša zatvorenost je da se više procesa provodi u jednom uređaju pri čemu se izbjegava izloženost tijekom prenošenja produkta. Prema tim smjernicama dizajniran je filtarski sušionik s miješalom, odnosno zatvoreni sustav za separaciju, ispiranje i sušenje, za razne primjene u kemijskoj i farmaceutskoj industriji.¹

Farmaceutska industrija je jedna od onih u kojoj kvaliteta konačnog produkta ne smije biti ugrožena. Kvarenje kvalitete produkta (npr. mikrobiološkom infekcijom, oksidacijom, termalnim raspadanjem, kontaminacijom metalnim česticama ili neuklonjenim organskim otapalom) mora biti izbjegnuto pod svaku cijenu. Da bi se spriječila kontaminacija produkta, GMP (*Good Manufacturing Practices*) za proizvodnju lijekova postavlja razne zahtjeve na fazu sušenja u proizvodnom procesu. Za konstrukciju sušionika koriste se nekontaminirajući materijali, kao što su nehrđajući čelik ili emajlirano željezo. Sušionici rade u zatvorenom krugu s obzirom da je uklonjena vlaga uglavnom organsko otapalo. Kao sušni medij često se koristi inertni plin da se izbjegne oksidacija ili eksplozija ako je otapalo zapaljivo. Osim toga, da bi se spriječila toplinska razgradnja često se koristi vakuum sušenje i sušenje zamrzavanjem (liofilizacija). Kako bi se ispunili svi zahtjevi na kvalitetu farmaceutskih proizvoda, sušionici koji se u farmaceutskoj industriji koriste vrlo su sofisticirani i skupi. Osim toga, imajući u vidu različite vrste lijekova i njihovih formi razvijen je velik broj sušionika, šaržih i kontinuiranih.⁶

Cilj ovog rada bio je istražiti utjecaj temperature na sušenje farmaceutskog proizvoda u filtarskom sušioniku te istražiti mogućnost praćenja stanja materijala tijekom sušenja u industrijskom filtarskom sušioniku termografskom kamerom. Također je istražena mogućnost korištenja Ramanove spektroskopije za praćenje kvalitete materijala tijekom sušenja.

2. Teorijski dio

2.1. Sušenje

Sušenje je proces uklanjanja vlage iz vlažnog materijala u svrhu dobivanja suhog čvrstog proizvoda. Sušenje je veoma složeni proces koji se pojavljuje u mnogim industrijskim granama (kemijska, prehrambena, papirna, tekstilna, farmaceutska, drvena,...). Danas gotovo i nema proizvoda koji na svom putu od sirovine do gotovog proizvoda barem jednom nije sušen. Sušenje se provodi zbog očuvanja kvalitete proizvoda kod dužeg skladištenja, smanjenja troškova transporta, postizanja određene kvalitete proizvoda i lakše manipulacije proizvodima. Kod sušenja, materijalu se dovodi toplina te dolazi do prijenosa tvari i topline.



Slika 1. Načini prijenosa energije (topline)

Pri tome materijali mogu sadržavati znatne količine vlage, koju je u što je moguće većoj mjeri potrebno ukloniti prije sušenja. Vlaga se uklanja mehaničkim (filtracija, taloženje, centrifugiranje) i kemijskim metodama. Iako se vlaga iz materijala može uklanjati mehaničkim i kemijskim metodama, kada se govori o sušenju govori se o toplinskom procesu, pri kojem se vlaga uklanja dovođenjem topline materijalu. Postoji više načina na koje se toplina može dovoditi materijalu: konvekcijom, kondukcijom i radijacijom (primjena mikrovalnog i infracrvenog zračenja). Kod prijenosa topline konvekcijom, toplina se dovodi strujanjem zagrijanog zraka ili nekog drugog inertnog plina iznad površine vlažnog materijala. Toplina potrebna za isparavanje konveksijski se prenosi na površinu materijala, a isparena vlaga se odvodi pomoću medija za sušenje. Prijenos topline kondukcijom odvija se tako da se toplina potrebna za isparavanje dovodi preko nepokretnih ili pokretnih grijanih površina postavljenih u sušionik. Isparena vlaga se odvodi inertnim plinom kojemu je to u ovom slučaju jedina uloga. Za materijale koji su osjetljivi na povišene temperature koristi se vakuum sušenje. Kod radijacijskog sušenja, dio energije koju emitira izvor zračenja apsorbira se na površini materijala i na taj način zagrijava vlažni materijal i dolazi do isparavanja vlage. Isparena vlaga odvodi se pomoću inertnog plina. Kod mikrovalnog sušenja se toplina generira

unutar materijala zbog interakcije elektromagnetskih valova i vode i dolazi do jednolikog zagrijavanja cijelog volumena materijala.

Materijal koji je potrebno osušiti može se podijeliti u tri osnovne skupine prikazane u Tablici 1.

Tablica 1. Vrste materijala koji se suše

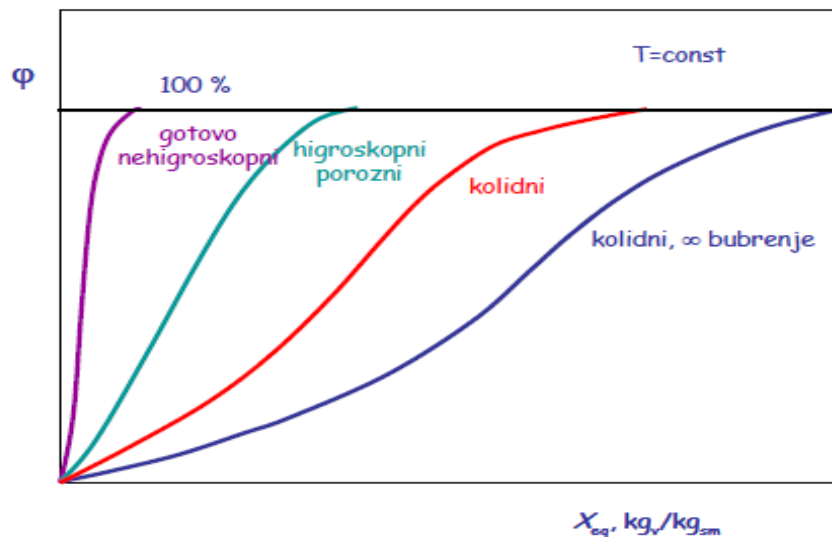
| KRUTINE | PASTE | KAPLJEVINE |
|--|--|---|
| prašci krutine različitih oblika i veličina plohe | različitih viskoznosti koje mogu ili ne mogu cirkulirati kroz sušionik | otopine kolidne otopine suspenzije muljevi |

S točke gledišta tehnologije sušenja, sve tvari sušene u farmaceutskoj industriji svrstavaju se u tri glavne grupe: praškasti materijali, paste i suspenzije. Za prvu grupu se uglavnom koriste konvektivni ili kontaktni sušionici. Paste se suše u šaržnim sušionicima. Suspenzije se najčešće suše u sušionicima sa zamrzavanjem, pogotovo ako je proizvod termički nestabilan.

Procesni uvjeti i vrsta sušionika utječu na proces sušenja. Pod procesne uvjete se podrazumijevaju svojstva zraka i materijala. Kada se govori o konvekcijskom sušenju, osim brzine i smjera strujanja sušnog medija, potrebno je poznavati svojstva sušnog medija (vlažnost, temperatura i tlak), kao i svojstva materijala (raspodjela veličina čestica, oblik čestica, početni sadržaj vlage, poroznost i stabilnost materijala). Što se tiče sušionika, na proces utječu geometrijske karakteristike, način dovođenja topline i princip rada. Također, izbor odgovarajućeg sušionika ovisi o kinetici sušenja koja je povezana sa strukturom materijala. Za sušenje farmaceutskih proizvoda provode se preliminarni laboratorijski testovi da bi se dobili podaci o termičkoj osjetljivosti, sklonosti ka oksidaciji, stabilnosti i konačnom sadržaju vlage u proizvodu. Ovo čini osnovu za izbor sušionika i procesnih parametara. Ako se produkt proizvodi u malim količinama onda se mogu izabrati šaržni sušionici. Ako imamo proizvodnju u velikim količinama, gubici energije, gubitak u kvaliteti proizvoda i drugi gubici mogu biti prilično značajni ako tip sušionika i radni parametri nisu optimalno izabrani. ^{2,3,4}

Budući da je sušenje proces prijenosa tvari izazvan dovođenjem topline, potrebno je poznavati ravnotežne podatke istraživanog sustava. Ukupno prisutna vlaga u materijalu neće se ukloniti sušenjem jer se proces prijenosa tvari odvija samo do postizanja ravnoteže koja ovisi o

uvjetima temperature i tlaka. Ravnoteža se prikazuje sorpcijskom izotermom (Slika 2). Poznavanjem sorpcijskih izoterma iz kojih se očita ravnotežni sadržaj vlage u danim uvjetima temperature i tlaka koji omogućuje određivanje pokretačke sile procesa prijenosa tvari. Izoterme definiraju i prikladne uvjete pakovanja i skladištenja gotovih proizvoda. Određuju se gravimetrijskom ili higrometrijskom metodom.

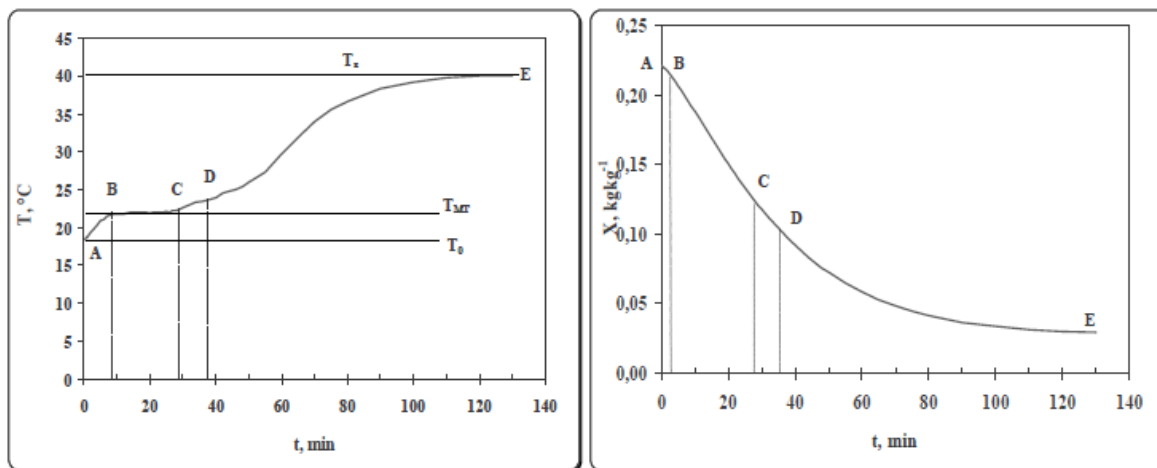


Slika 2. Sorpcijske izoterme različitih vrsta materijala

To je ustvari ovisnost ravnotežnog sadržaja vlage materijala i relativne vlažnosti zraka pri određenoj temperaturi. Dakle, ona predstavlja najmanju vrijednost sadržaja vlage koju materijal može postići sušenjem ovisno o relativnoj vlazi okolnog zraka. Sušenje materijala do sadržaja vlage nižeg od ravnotežnog (npr. u uvjetima skladištenja) nije poželjno jer će materijal navući vlagu iz zraka do postizanja ravnoteže. Ravnotežni sadržaj vlage higroskopnih materijala može se odrediti na više načina uz jedini uvjet da postoji izvor konstantne temperature i vlažnosti zraka. Određivanje se može izvesti u statičkim i dinamičkim uvjetima. Vrijednost ravnotežnog sadržaja vlage, za mnoge materijale, ovisi o smjeru u kojem se dobila ravnoteža. Dobiju se različite vrijednosti ovisno o tome da li je materijal izgubio vlagu sušenjem ili da li je presušeni materijal adsorbirao vlagu iz okolnog zraka. Ta vrijednost je veća u prvom slučaju i uglavnom se ona koristi za proračune sušenja.⁵

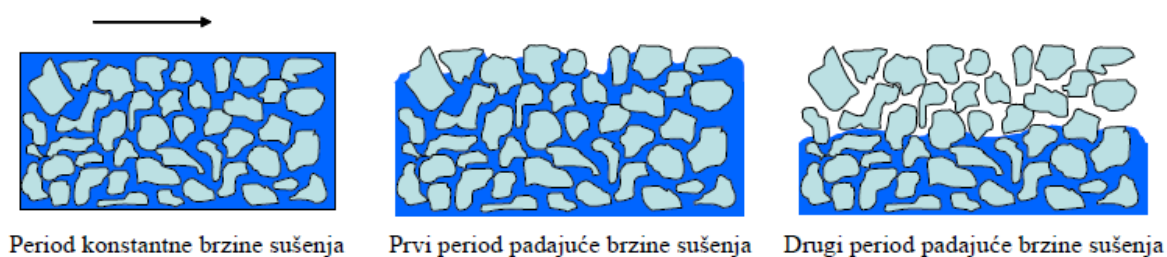
2.2. Kinetika sušenja

Kinetika sušenja opisuje promjenu sadržaja vlage i temperature materijala tijekom sušenja. Tijek sušenja određen je svojstvima i vrstom materijala, svojstvima prisutne vlage (slobodna, vezana), te načinom i uvjetima sušenja.



Slika 3. Grafički prikaz ovisnosti sadržaja vlage i temperature materijala o vremenu

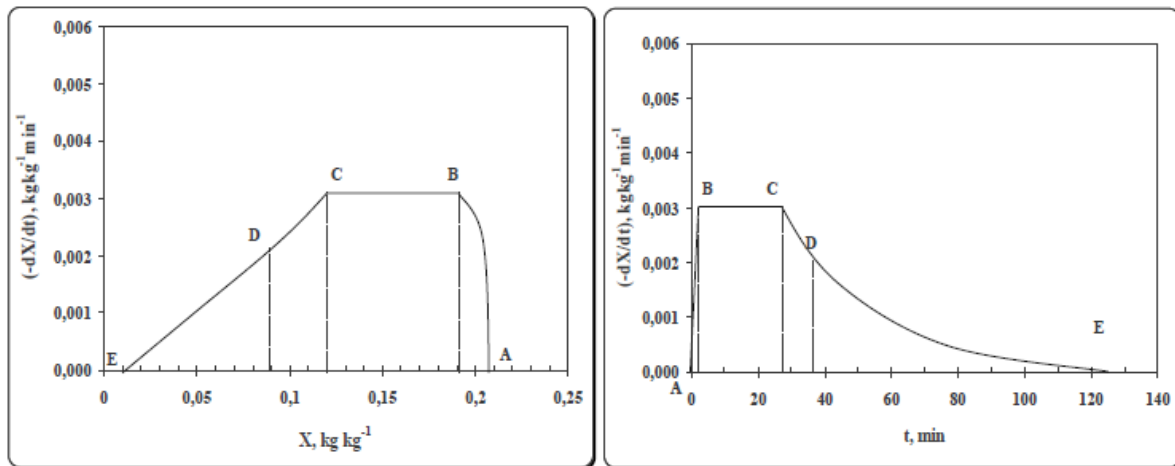
Na gore prikazanim grafovima može se uočiti nekoliko perioda zagrijavanja vlažnog materijala (A-B, B-C, C-D i D-E).



Slika 4. Stanje materijala tijekom pojedinih perioda sušenja

Početak zagrijavanja vlažnog materijala karakterizira prvi period (A-B), odnosno period stabilizacije. U tom periodu ishlapljuje vrlo mala količina vlage prisutna na površini materijala, a temperatura površine materijala (tanak sloj vlage koja prekriva cijelu izloženu površinu) dostiže temperaturu mokrog termometra zraka. Nakon toga slijedi period konstantne brzine sušenja kojeg karakterizira linearno smanjivanje sadržaja vlage materijala. Taj period traje dokle god je brzina kojom se vlaga dovodi na površinu iz unutrašnjosti materijala do površine materijala dovoljno velika da je cijela površina materijala prekrivene vlagom (slika 4.). Točka C odgovara kritičnom sadržaju vlage nakon čega slijedi period padajuće brzine sušenja. Kritični sadržaj vlage ovisi o debljini materijala, brzini sušenja i promjeru pora materijala. Što je manja debljina, a veća brzina sušenja i promjer pora materijala to će i vrijednost kritičnog sadržaja vlage biti veća. Kod nehigroskopskih materijala period padajuće brzine sušenja završava s potpuno suhim materijalom (sva prisutna vlaga je

slobodna). Higroskopni se materijali mogu potpuno osušiti jedino ako zrak ne sadrži vlagu, što u praksi nije nikada slučaj, tako da se kod njih pojavljuje i drugi period padajuće brzine sušenja, koji traje do postizanja ravnoteže.³



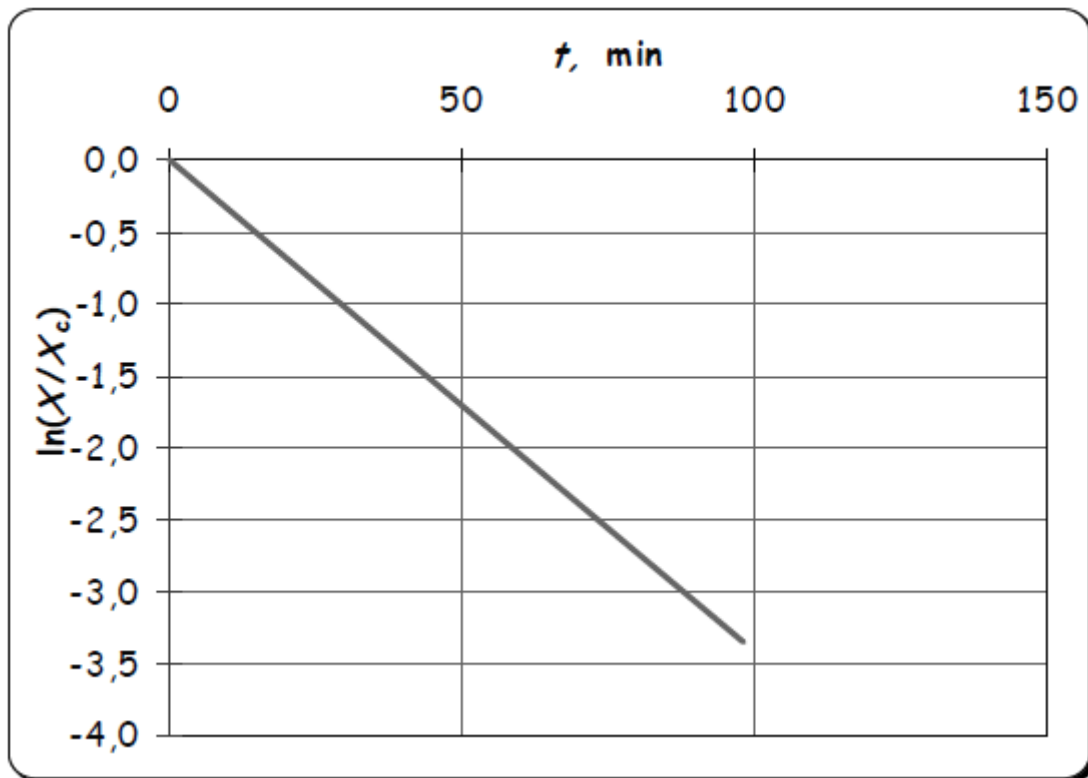
Slika 5. Grafički prikaz ovisnosti brzine sušenja o vremenu i sadržaju vlage

Sušenje se prikazuje i krivuljama koje daju ovisnost brzine sušenja o vremenu i sadržaju vlage materijala (slika 5). Periodi karakteristični za ove krivulje analogni su onima koju daju ovisnost sadržaja vlage o vremenu i temperaturi. Ukoliko je početni sadržaj vlage materijala X_0 manji od kritičnog sadržaja vlage X_{kr} , tada ne postoji period konstantne brzine sušenja.³

2.2.1. Mehanizmi prijenosa vlage

Dva su osnovna mehanizma kojima se vlaga može prenositi unutar materijala, kapilarni tok i difuzija. Značajan faktor koji određuje kontrolirajući mehanizam je veličina pora. Ako je promjer pora veći od 10^{-7} m, vlaga će se kretati kapilarnim mehanizmom, dok će se kroz sitnije pore kretati difuzijskim mehanizmom.

Kada je eksperimentalno određena kinetička krivulja sušenja, odnosno kada je poznat kritični sadržaj vlage materijala u danim uvjetima sušenja, može se na relativno jednostavan način odrediti koji je od ta dva mehanizma odgovoran za prijenos vlage iz unutrašnjosti prema površini materijala. Crtanjem ovisnosti neostvarene promjene sadržaja vlage u ovisnosti o vremenu dobiva se pravac iz čijeg se nagiba onda može odrediti da li je dominantan kapilarni i difuzijski mehanizam.⁵



Slika 6. Određivanje mehanizma prijenosa vlage

Kako je mehanizam isparavanja vlage kod kapilarnog toka isti kao tijekom perioda konstantne brzine sušenja, na brzinu isparavanja utječu isti parametri (brzina strujanja zraka, temperatura, relativna vlažnost). Jednadžba koja opisuje brzinu sušenja je:

$$R = -\frac{m_{sm}}{A} \cdot \frac{dX}{dt} \quad (1)$$

ovdje je R brzina sušenja u $\text{kg m}^{-2}\text{s}^{-1}$, m_{sm} , masa suhog materijala u kg , A , površina ishlapljivanja/isparavanja u m^2 .

Kako se brzina mijenja linearno sa sadržajem vlage:

$$R = R_c \cdot \frac{X - X_{eq}}{X_c - X_{eq}} \quad (2)$$

Ako se za količinu suhog materijala napiše da je jednaka:

$$m_{sm} = x \cdot A \cdot \rho \quad (3)$$

može se za vrijeme sušenja napisati:

$$t = \frac{x \cdot \rho \cdot X_c}{R_c} \cdot \ln\left(\frac{X_c - X_{eq}}{X - X_{eq}}\right) \quad (4)$$

odnosno, dobiva se pravac iz čijeg se nagiba može izračunati brzina sušenja

$$\ln\left(\frac{X-X_{eq}}{X_c-X_{eq}}\right) = -\frac{R_c}{x \cdot \rho \cdot X_c} \cdot t \quad (5)$$

Ako brzina sušenja određena na taj način odgovara eksperimentalno određenoj, tada je tok vlage kroz unutrašnjost materijala pod kontrolom kapilarnog mehanizma. ⁵

Ukoliko vrijednost procijenjene brzine sušenja ne odgovara eksperimentalno određenoj, tada je proces sušenja u periodu padajuće brzine sušenja pod kontrolom difuzije, te se iz nagiba pravca izračuna vrijednost efektivnog difuzijskog koeficijenta. Pri tome se koristi II Fickov zakon:

$$\frac{\partial X}{\partial t} = D_{eff} \cdot \frac{\partial^2 X}{\partial x^2} \quad (6)$$

2.2.2. Matematički modeli

Modeliranje procesa sušenja je vrlo složen zadatak, jer je potrebno poznavati velik broj parametara. Također je vrlo važno obratiti pažnju na količinu energije koja se troši tijekom procesa, s ciljem da se na što ekonomičniji način dobije što kvalitetniji proizvod. Zato je bitno pravilno odabrati parametre procesa, jer oni mogu pojednostaviti modeliranje procesa i smanjiti proizvodne zahtjeve, a samim time i potrošnju energije potrebne za proces. Poznavanje geometrijskih karakteristika materijala (veličina čestica i raspodjela veličina čestica, raspodjela veličina pora, oblik čestica) je od velike važnosti, a posebice je važno poznavanje prijenosnih svojstava materijala. Za proces prijenosa tvari bitni parametri su: koeficijent prijenosa tvari, efektivni difuzijski koeficijent i konstanta sušenja, a važno je i poznavanje promjene njihovih svojstava tijekom sušenja. Također je bitno odabrati određeni tip sušionika, poznavati njegovu geometriju i način zagrijavanja.

U tablici 2. dan je prikaz modela koji se najčešće koriste za opis kinetike sušenja. Najčešće korištene jednadžbe su Lewis-ova i Page-ova. Lewisova jednadžba pretpostavlja da je brzina sušenja proporcionalna razlici stvarnog srednjeg sadržaja vlage materijala i ravnotežne vrijednosti sadržaja vlage u danim procesnim uvjetima. Page modificira Lewisovu jednadžbu i uvodi empirijski parametar, n. Uvođenjem tog parametra kao eksponent na vrijeme, postiglo se bolje slaganje eksperimentalnih i računskih podataka. ^{6,7}

Tablica 2. Prikaz modela koji se najčešće koriste za opis kinetike sušenja

| | |
|--|-----------------------------------|
| Matematički model | |
| $\frac{X(t) - X_{eq}}{X_0 - X_{eq}} = \psi = \frac{8}{\pi^2} \cdot e^{-\frac{\pi^2}{4x} D_{ef} \cdot t}$ | II Fickov zakon |
| $\psi = A_0 \cdot e^{-k_0 \cdot t}$ | Henderson i Pabis |
| $\psi = A_0 \cdot e^{-k_0 \cdot t} + A_1 \cdot e^{-k_1 \cdot t}$ | Sharaf-Eldeen, Blaisdell, Hamdy |
| $\psi = e^{-K \cdot t}$ | Lewis |
| $\psi = e^{-k \cdot t^n}$ | Page |
| $\psi = e^{-(k \cdot t)^n}$ | Overhults, White, Hamilton i Ross |
| $t = a \cdot \ln(\psi) + b \cdot (\ln(\psi))^2$ | Thompson, Peart i Foster |
| $\psi = 1 + a \cdot t + b \cdot t^2$ | Wang i Sing |

2.3. Sušionici

Visoki zahtjevi na kvalitetu konačnog produkta svrstavaju sušionike za sušenje farmaceutskih proizvoda među najsofisticiranije i najskuplje uređaje za sušenje. Velik broj lijekova koji se širom svijeta proizvode u mnogim farmaceutskim tvrtkama, kao i postojanje različitih formi gotovih proizvoda razlog su postojanja velikog broja različitih vrsta šaržnih i kontinuiranih sušionika. Kako se proizvodnja lijekova u čvrstoj formi provodi u tri slijedna stupnja (sinteza intermedijera, sinteza lijeka i izrada dozirnih formi) a nakon svakog stupnja slijedi sušenje, očito je da se odabir odgovarajućeg sušionika zasniva na svojstvima materijala kao i kinetici sušenja. S obzirom na metodu sušenja tvari koje se suše u farmaceutskoj industriji dijele se na praškaste materijale, paste, otopine i suspenzije. Za sušenje praškastih materijala koriste se konvekcijski ili kontaktni sušionici, za sušenje pasta koriste se sušionici s pliticama ili pokretnim trakama, za sušenje rijetkih pasta koriste se sušionici s raspršivanjem i sušionici s fluidiziranim slojem a za sušenje otopina i suspenzija najčešće se koristi sušenje zaleđivanjem. Nakon osnovog odabira sušionika, slijedi odabir sušionika s obzirom na kinetiku sušenja koja u najvećoj mjeri ovisi o strukturi materijala i uglavnom se odnosi na sušenje praškastih materijala. Materijali se pri tome klasificiraju u četiri grupe: neporozni ili kapilarno porozni materijali, jednoliko ili nejednoliko porozni materijali, mikroporozni ili koloidno kapilarni materijali te ultramikroporozni materijali. Konačan korak u odabiru sušionika definiran je veličinom čestica.

U ovom se radu sušenje farmaceutskog proizvoda provodilo u atmosferskom, vakuum i filtarskom sušioniku.

2.3.1. Atmosferski sušionici

Kod atmosferskog sušenja materijali se suše s nezagrijanim zrakom pri atmosferskom tlaku, tako iskorištavajući prednost njihovog prirodnog potencijala sušenja. Ovaj proces je često spor i ovisan o vremenskim uvjetima. Na sušenje utječe temperatura zraka, relativna vlažnost zraka te količina vlage i temperatura materijala koji se suši. Kako bi se povećala učinkovitost sušenja, sušenje pri atmosferskom tlaku može se provoditi pri povišenoj temperaturi te uz strujanje sušnog medija. Ovoj grupi sušionika pripadaju konvekcijski sušionici. Osim navedenih uvjeta, na kinetiku sušenja u konvekcijskim sušionicima utječu i hidrodinamički uvjeti kao i svojstva materijala koji se suši.

2.3.2. Vakuum sušionici

U vakuum sušionicima sušenje se provodi pri sniženom tlaku, što pogoduje sušenju materijala koji su skloni oksidaciji ili su osjetljivi na visoke temperature. Vrelište vlage u krutini smanjuje se smanjenjem tlaka, a time se i reducira brzina nepoželjnih procesa kao što je kemijska razgradnja u prisutnosti većeg sadržaja kisika. U vakuum sušioniku vakuum se postiže pomoću vakuum pumpe, mehaničkog kompresora, strujom vode ili pare. Važno je da se vodena para ili druge hlapive komponente u materijalu kondenziraju da bi se mogao održavati stalni vakuum unutar komore. Toplina se vlažnom materijalu dovodi kroz ogrijevnu površinu koja može biti mirujuća ili pokretna. Isparena vlaga odvodi se iz sušionika pomoću inertnog plina koji služi kao nosioc vlage. Takvi sušionici obično se sastoje od zatvorene, najčešće čelične komore, a mogu sadržavati i posebno postavljene police unutar sušionika za što više nosača uzoraka. Nedostatak im je što nisu pogodni za sušenje pri jako niskim temperaturama, te se ne preporuča sušenje na temperaturama nižim od 40 °C. Nisu prikladni ni za sušenje toksičnih materijala zbog opasnosti koje bi se mogle javiti pri punjenju i praznjenju uređaja. Što se tiče toplinske djelotvornosti, povoljniji su od konvekcijskih. Prednost vakuum sušenja je to što omogućuje uklanjanje vlage pri niskim temperaturama, čime se bitno smanjuje mogućnost termalne razgradnje produkta i to što se jednostavno dobiva sterilni osušeni proizvod (ampule, bočice,...). Nedostaci su skupa oprema uz visoku potrošnju energije. ^{6,7}

2.3.3. Filtarski sušionici

Filtarski sušionici su uređaji koji se koriste u fazi filtracije i sušenja prilikom procesa proizvodnje API-a. Ovaj rad se fokusira na filtarski sušionik opremljenog s miješalom koje služi za miješanje krutina i tako omogućava bolju raspodjelu topline. S obzirom na geometrijske karakteristike filtarskog sušionika, postoji nekoliko parametara koji se mogu

mijenjati kako bi se postigao optimalni učinak sušenja. To su intenzitet miješanja, tlak, temperatura plašta, temperatura inertnog plina i protok. Za sušenje farmaceutskih proizvoda postoji univerzalni protokol sušenja, podložan promjenama zbog varijacija u fizikalno kemijskim svojstvima vlažnog kolača i željenim svojstvima osušenog produkta.¹²

2.4. Scale-up

Prenošenje rezultata u veće mjerilo (*Scale-up*) od izuzetne je važnosti te je jedan od najzahtjevnijih zadataka procesnog inženjera. Izazov je proizvesti produkt u komercijalnom proizvodnom sustavu koji je identičan produktu proizvedenom tijekom razvoja u malom razmjeru. Ovaj zadatak je posebno složen kada se radi o uvećanju sušionika s obzirom da varijable procesa sušenja imaju velik utjecaj na karakteristike sušenog produkta kao što su gustoća, tecivost, skupljanje. Osim toga, kako se tijekom sušenja istovremeno odvija više procesa (prijenos količine gibanja, topline i tvari, te različiti fizikalno-kemijski procesi) ne postoji jedinstven kriterij uvećanja koji se može primijeniti na sušionike. Izvođenje kriterija uvećanja sušionika zahtijeva razumijevanje fenomena sušenja i sekundarnih transformacija na mikro i makro razini i često se zasniva na iskustvenim pravilima.

Prenošenje rezultata na veće mjerilo dinamički je proces koji se primjenjuje na više razina tijekom ukupnog razvoja industrijskog procesa. Možemo definirati pet faza cjelokupnog pristupa:

- Osnovno istraživanje
- „*Bench scale*“ faza
- Pilot postrojenje
- Faza demonstracije jedinice
- Komercijalna upotreba

Znanja dobivena u svakoj fazi su različita a faze nisu neovisne jedna o drugoj već prolaze kroz nekoliko iteracija prije prelaska na sljedeći korak. Razvoj procesa ne mora uvijek prolaziti kroz svih pet faza. U nekim slučajevima, pojedina faza može biti preskočena jer se potrebna znanja steknu kroz metodologiju koja ne zahtijeva izgradnju kompletnog odvojenog procesa. Svaki proces i jedinična operacija moraju biti razmotreni pojedinačno. Slika 7 rezimira scale-up i tih pet faza.⁶

Faze scale-up procesa

Cilj opsežne scale-up metodologije je da se može proizvesti produkt jednakih kvaliteta i svojstava kao što je i produkt proizveden u procesu malih razmjera koliko god puta ponavljali proces

| Osnovno istraživanje | „ <u>Bench scale</u> “ faza | Pilot postrojenje | Potvrda demo jedinice | Komercijalna upotreba |
|--|--|---|---|--|
| Otkrivanje novih prilika za proizvod | Razumijevanje kako i zašto funkcioniše novi proces kroz prikupljanje osnovnih kemijsko inženjerskih podataka | Mini komercijalni proces razvijen i testiran | Potvrđene metode scale-up procesa | Ponovna upotreba dokazanih koncepata na slične tehnologije |
| REZULTATI | | | | |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Identificiran produkt potreban potrošaču 2. Produkt otkriven i sintetiziran u laboratoriju | <ol style="list-style-type: none"> 1. Prikupiti temeljne kemijsko inženjerske podatke i identificirati parametre ovisne o scale-up 2. Konceptualizirana preliminarna oprema 3. Evaluirana ekonomija za scale-up proces 4. Preliminarna tehnička izvodljivost utvrđena 5. Odrediti alate za testiranje učinka produkta | <ol style="list-style-type: none"> 1. Razvoj procesa 2. Testirani sirovi materijali za industriju 3. Dugoročne posljedice operativnog procesa određene na integriranom pilot postrojenju 4. Formulirane scale-up hipoteze | <ol style="list-style-type: none"> 1. Scale-up metode dokazane 2. Izvodljivost proizvodnje dokazana 3. Produkt pružen za ispitivanje tržišta | |

Slika 7. Sve scale-up faze sumirane

3. Eksperimentalni dio

3.1. Svrha

Svrha ovog diplomskog rada je pratiti sušenje prethodno sintetiziranog farmaceutskog proizvoda, prvo u laboratorijskim reaktorima i sušionicima od par litara i onda u poluindustrijskom sušioniku (u Pilotu) nakon uvećanja (125 L). Istražiti kako promjena metode sušenja i uvjeta utječe na brzinu sušenja, da li je Ramanova spektroskopija pogodna za praćenje sušenja farmaceutskog proizvoda, da li je moguće unaprijediti tehnologiju praćenja sušenja pomoću termografske kamere s ciljem da se smanje troškovi i ubrza proces provjere homogenosti proizvoda, odnosno da li je jednoliko osušen po cijeloj svojoj masi.

3.2. Materijali

Prilikom izvedbe eksperimentalnog dijela ovog rada, korišteni su sljedeći materijali:

- Toluen
- SACNa
- VLSNa₂
- *n*-heptan

SACNa i VLSNa₂ su ulazne sirovine za proces sinteze Sakubitril Valsartana. Reakcija se provodi u šaržnom reaktoru s termostatom i uz konstantno miješanje. Ukratko, temperatura u plaštu se postavi na 85 °C i nakon što temperatura u masi dosegne vrijednost od 75 °C slijedi isparavanje, nakon čega se suspenzija postepeno hladi uz miješanje. Kako vrijeme odmiče tako se smanjuje broj okretaja miješanja i smanjuje se temperatura plašta sve do 22 °C. Otapalo koje se koristi za sintezu Sakubitril Valsartana je toluen, a *n*-heptanom se ispiru uzorci nakon sinteze a prije sušenja. Vlaga koja se tijekom sušenja uklanja je smjesa toluena i *n*-heptana. Početni sadržaj vlage materijala varirao je ovisno o koncentraciji zaostalog toluena i *n*-heptana.

3.3. Uređaji i metode koje se koriste

Za vaganje sirovina potrebnih za pripremu vlažnog materijala koristi se vaga PM2000 (Proizvođač: Mettler Toledo) preciznosti do 0.01 g prikazana na slici 8.



Slika 8. Vaga PM2000 (Proizvođač: Mettler Toledo)

Sušenje pri atmosferskim uvjetima provodilo se u RCT basic magnetskoj miješalici (Proizvođač: IKA-werke), slika 9. Sušenje se odvijalo pri temperaturama od 30 °C, 50 °C, 70 °C i 90 °C.



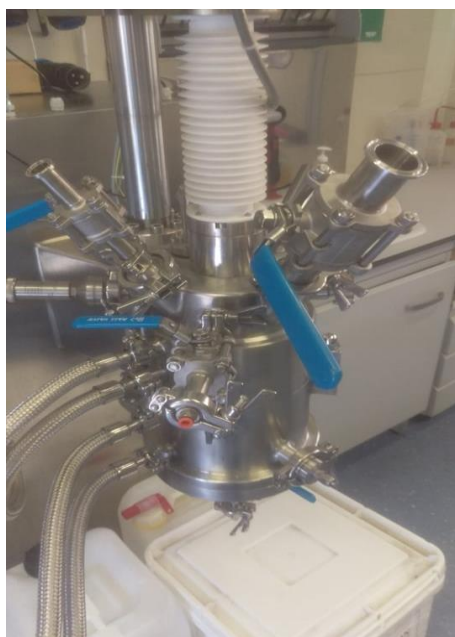
Slika 9. RCT basic magnetska miješalica (Proizvođač IKA-werke)

Vakuurno sušenje provodilo se pri temperaturi od 50 °C u vakuum sušioniku Vacucell (Proizvođač: MMM Medcenter Einrichtungen GmbH), slika 10.



Slika 10. Vakuom sušionik VacuCell (Proizvođač: MMM Medcenter Einrichtungen GmbH)

U filtarskom sušioniku FD150-C22 Filter Dryer (Proizvođač: GL Filtration Ltd.) od 6 L prikazanom na slici 11, proces sušenja je proveden pod vakuumom (vakuum odozdo), propuhivanjem s dušikom i pri temperaturama od 40 °C, 50 °C i 60 °C. Također je napravljen jedan eksperiment bez propuhivanja s dušikom, odnosno samo pod vakuumom (vakuum odozgo) pri temperaturi od 50 °C.



Slika 11. Filtarski sušionik FD150-C22 Filter Dryer (Proizvođač: GL Filtration Ltd.)

Praćenje sušenja termoakamerom odvijalo se u filtarskom sušioniku od 125 L (Proizvođač: Giovanola Freres S.A.) prikazanom na slici 12. Eksperiment je proveden pri temperaturi od $\approx 50\text{ }^{\circ}\text{C}$ i pod vakuumom.



Slika 12. Filtarski sušionik od 125 L (Proizvođač: Giovanola Freres S.A.)

3.3.1. Mjerenje sadržaja vlage materijala

Sadržaj vlage materijala izmjeren je pomoću vlagomjera HR73 *Halogen Moisture Analyzer* (proizvođač: Mettler Toledo). Mjerenje se temelji na termogravimetrijskim principima, odnosno vlaga je određena iz gubitka mase uzorka sušenog zagrijavanjem. U principu, u ovom uređaju su spojena dva uređaja, precizna vaga i jedinica za sušenje. Za razliku od drugih termogravimetrijskih metoda (sušna peć, infracrveno i mikrovalno zračenje), u ovom se uređaju uzorak zagrijava halogenim grijačem (*halogen dryer unit*), što osigurava brzo zagrijavanje uzorka i tako garantira brzu raspoloživost rezultata.¹⁰

Tijekom sušenja smo vadili uzorak iz sušionika u određenim vremenskim razmacima kako bismo mogli izmjeriti sadržaj vlage. Uzorak se suši sve dok uzorak nije potpuno suh.



Slika 13. Vlagomjer HR73 Halogen Moisture Analyzer (proizvođač: Mettler Toledo)

3.3.2. Ramanova spektroskopija

Ramanova spektroskopija temelji se na fenomenu raspršenja zračenja. Razvoj same tehnike odvijao se dosta sporim tempom prvenstveno iz razloga tehničke prirode. Prvo zbog činjenice da je intenzitet Ramanovog raspršenog svijetla iznimno nizak što je uzrokovalo velike probleme prilikom detekcije. Drugi veliki problem predstavljala je i fluorescencija. Fluorescencija se riješila primjenom laserskog zračenja kao primarnog izvora zračenja u tehnici Ramanove spektroskopije, a detekcija implementacijom detektora sakupljača naboja (engl. *Charge Coupled Device*, CCD) s disperzivnim Ramanovim spektrometrima.

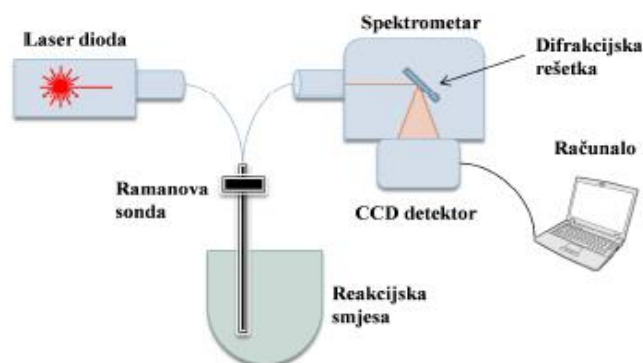
Tipični Raman instrument se sastoji od četiri glavne komponente: laser (kao izvor pobudnog monokromatskog zračenja), optički sustav pomoću kojeg se vrši pobuda i prikupljanje raspršenog zračenja (princip svjetlovodom povezane sonde, ćelija za uzorke ili mikroskopska izvedba), spektrometar (sustav za separaciju zračenja na pojedine valne duljine) i detektor. Najčešće upotrebljavani laseri u farmaceutskoj industriji su NIR laseri pobude pri 1064 nm (Ng:YAG lasera s jezgrom u čvrstom stanju) koji se koristi u Ramanovim instrumentima sa FT spektrometrom i 785 nm (dioda) koja se koristi u Ramanovim instrumentima s disperzivnim spektrometrom.

Ramanovi spektri snimani su na Reaction Analysis Monitoring And Control, RAMANRXN SYSTEMS (Proizvođač: KAISER, OPTICAL SYSTEMS INC.) raman spektrometru.



Slika 14. Reaction Analysis Monitoring And Control, RAMANRXN SYSTEMS (Proizvođač: KAISER, OPTICAL SYSTEMS INC.)

Mjerenja su provođena u obliku jednostrukih akvizicija u području od 1700 cm^{-1} do 180 cm^{-1} sa vrijednošću ekspozicije u iznosu od 50 s. Mjerenja spektara toluena i heptana provedena su uporabom kontaktne sonde kao što je prikazano na Slici 15.



Slika 15. Shematski prikaz mjerenja disperzivnom Ramanoovom spektroskopijom in-line

Mjerenje se provodi uporabom kontaktne sonde koja se uranja u tekućinu i koja je svjetlovodom povezana sa spektrometrom. Ramanova Sonda se sastoji od glave u kojoj se nalazi set optičkih segmenata za filtriranje i usmjeravanje pobudnog laserskog i raspršenog zračenja, i od optičkog segmenta varijabilne dužine koji se uranja u smjesu u kojem se nalazi dodatna fokus leća i na čijem se vrhu nalazi kristalni prozor najčešće izrađen od safira. Prema dubini penetracije pobudnog zračenja u mjerno polje, razlikujemo sonde kratkog i dugog

fokusa. Tako su sonde kratkog fokusa primjenjive na turbidne sustave dok su dugog fokusa prikladnije za mjerenje bistrih otopina.⁹

3.3.3. Termografska kamera

Termografska kamera (također zvana infracrvena kamera, infracrvena termografija) je uređaj koji formira sliku toplinske zone koristeći infracrvenu radijaciju, slično običnim kamerama koje formiraju slike koristeći vidljivo svjetlo. Tako umjesto 400-700 nm valne duljine kamere koja koristi vidljivo svjetlo, infracrvena kamera radi pri valnim duljinama do 14000 nm.

Infracrvena termografija je moderna, neinvazivna i sigurna tehnika vizualizacije termalnog profila. Svaki objekt na Zemlji generira toplinsko zračenje u infracrvenom dijelu spektra, intenzitet i distribucija spektra ovisi o temperaturi mase uzorka i svojstvima zračenja s njegove površine. Koristeći opremu za termografsko snimanje (termografska kamera) koja može otkriti taj tip zračenja, čak minimalne promjene u temperaturi mogu biti precizno praćene. Podaci dobiveni snimanjem su procesuirani kompjuterski i prikazani u obliku temperaturnih mapa koje pružaju detaljnu analizu temperaturnog polja.¹¹

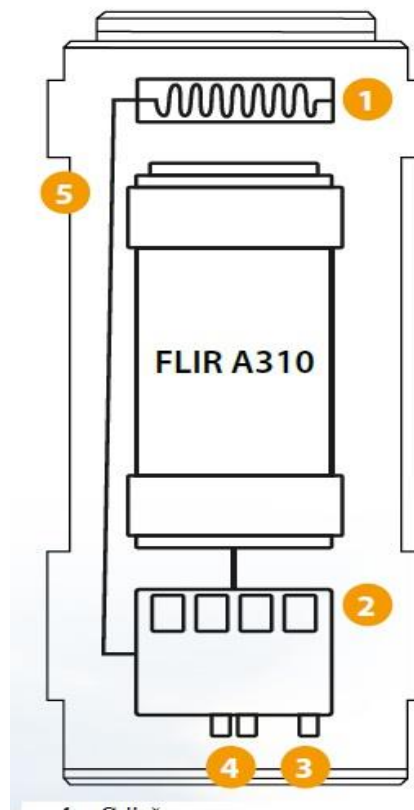
Infracrvena kamera mjeri i fotografira emitirano infracrveno zračenje od objekta te se dobivaju termalne slike ili termogrami. Činjenica da je zračenje funkcija temperature površine objekta omogućuje kameri da izračuna i prikaže tu temperaturu. No zračenje mjereno kamerom ne ovisi samo o temperaturi objekta, nego je također i funkcija emisivnosti. Također zračenje koje potječe iz okoline je reflektirano objektom. Na zračenje objekta i reflektirano zračenje utječe i apsorpcija atmosfere. Da bi se precizno izmjerila temperatura, potrebno je kompenzirati efekte različitih izvora zračenja. To se radi automatski s kamerom, no da bi to bilo moguće, moraju se odrediti parametri poput: emisivnost objekta, reflektirana temperatura, udaljenost između objekta i kamere i relativna vlažnost.¹³

U ovom radu koristi se FLIR A310 ex termografska kamera prikazana na Slici 16.



Slika 16. FLIR A310 ex termografska kamera

Zatvorena izvedba kao što je prikazana na slici je zbog eksplozivne atmosfere s ciljem izbjegavanja nesreća. Eksplozivne atmosfere se moraju zaštititi od izvora paljenja odabirom opreme i zaštitnih sistema koji zadovoljavaju zahtjeve odredbi (ATEX Product Regulations i slične). FLIR A310 ex zadovoljava ATEX odredbe, s termografskom kamerom montiranom u ograđenom prostoru, tako omogućujući praćenje kritičnih i drugih vrijednih imovina u eksplozivnom prostoru. Praćenje procesa, kontrola kvalitete i otkrivanje požara na potencijalno eksplozivnim lokacijama su tipične primjene za FLIR A310 ex. Na slici 17 je prikazana shema termografske kamere FLIR A310 ex.



1. Grijač
2. Senzori temperature, vlažnosti zraka, napona i tlaka
3. Napajanje: 24V DC
4. 2 SFP ulaza za optička vlakna
5. ATEX odgovarajuće kućište

Slika 17. Shema termografske kamere FLIR A310 ex

4. Rezultati i rasprava

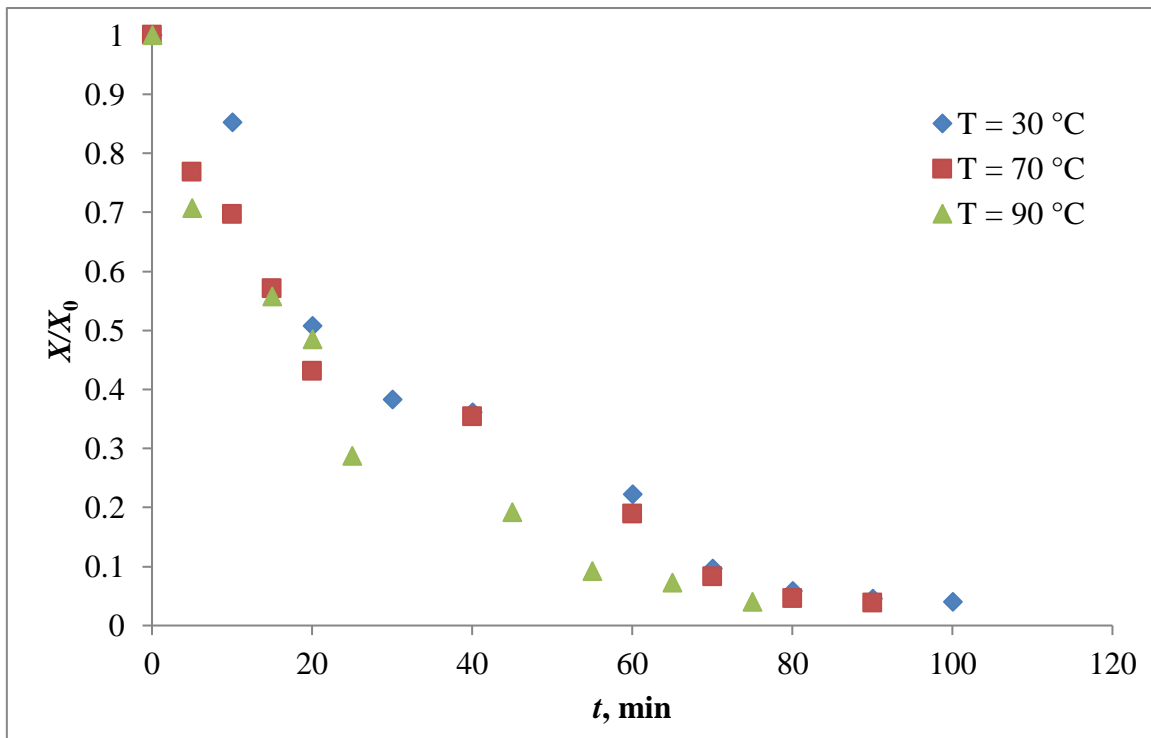
Cilj ovog rada bio je istražiti mogućnost praćenja kinetike sušenja Rammanovom spektroskopijom i termografskom kamerom, uz termogravimetriju kao referentnu metodu. Sa svrhom utvrđivanja utjecaja metode sušenja na kinetiku sušenja farmaceutskog materijala eksperimenti su provedeni u tri različita sušionika: atmosferski, vakuum i filtarski sušionik. Tijekom sušenja uklanjali su se toluen i *n*-heptan, zaostali u uzorcima nakon njihove pripreve.

4.1. Praćenje procesa sušenja termogravimetrijskom metodom

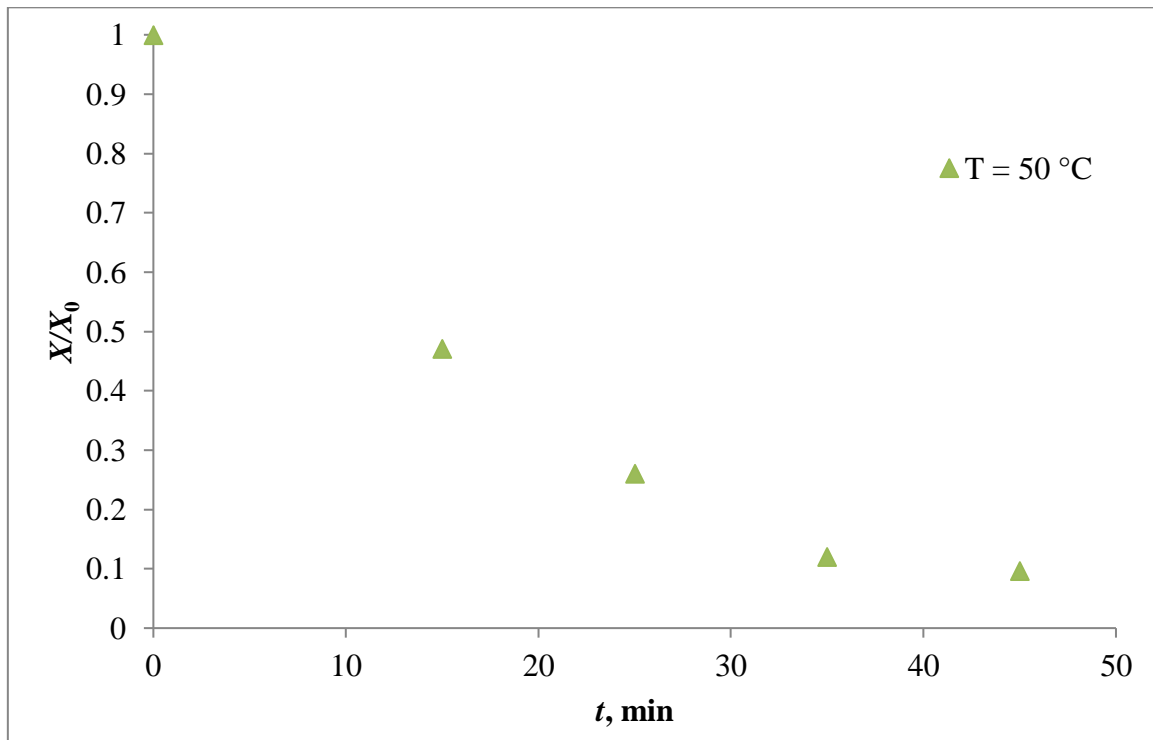
U atmosferskom sušioniku sušenje je provedeno pri četiri temperature: 30, 50, 70 i 90 °C. U tablici 3 prikazani su eksperimentalni podaci promjene udjela vlage materijala tijekom sušenja. Masa vlažnog materijala na početku sušenja bila je oko 38 g. S obzirom da je pri temperaturi od 50 °C početni sadržaj vlage materijala bio znatno manji ($X_0=0,4686$ kg/kg) od početnog sadržaja vlage uzoraka sušenih pri ostalim temperaturama ($X_0=1,2432$ kg/kg), ti podaci nisu uzeti u obzir pri usporedbi utjecaja temperature na kinetiku sušenja prikazanog na slici 18. Naime, bilo je moguće odjednom pripremiti količinu vlažnog materijala dovoljnu za tri eksperimenta, čime je osiguran isti početni sadržaj vlage materijala.

Tablica 3. Utjecaj temperature na udio vlage u materijalu u atmosferskim uvjetima

| Temperatura 30 °C | | Temperatura 70 °C | | Temperatura 90 °C | |
|-------------------|----------|-------------------|----------|-------------------|----------|
| t/min | <i>x</i> | t/min | <i>x</i> | t/min | <i>x</i> |
| 0 | 0,5542 | 0 | 0,5542 | 0 | 0,5542 |
| 10 | 0,5145 | 5 | 0,4884 | 5 | 0,4678 |
| 20 | 0,3871 | 10 | 0,4640 | 15 | 0,4096 |
| 30 | 0,3229 | 15 | 0,4153 | 20 | 0,3763 |
| 40 | 0,3101 | 20 | 0,3487 | 25 | 0,2637 |
| 60 | 0,2167 | 40 | 0,3053 | 45 | 0,1926 |
| 70 | 0,1077 | 60 | 0,1902 | 55 | 0,1030 |
| 80 | 0,0683 | 70 | 0,0927 | 65 | 0,0833 |
| 90 | 0,0543 | 80 | 0,0538 | 75 | 0,0475 |
| 100 | 0,0481 | 90 | 0,0450 | / | / |



Slika 18. Utjecaj temperature na kinetiku sušenja u atmosferskom sušioniku



Slika 19. Promjena sadržaja vlage materijala u atmosferskom sušioniku pri 50 °C

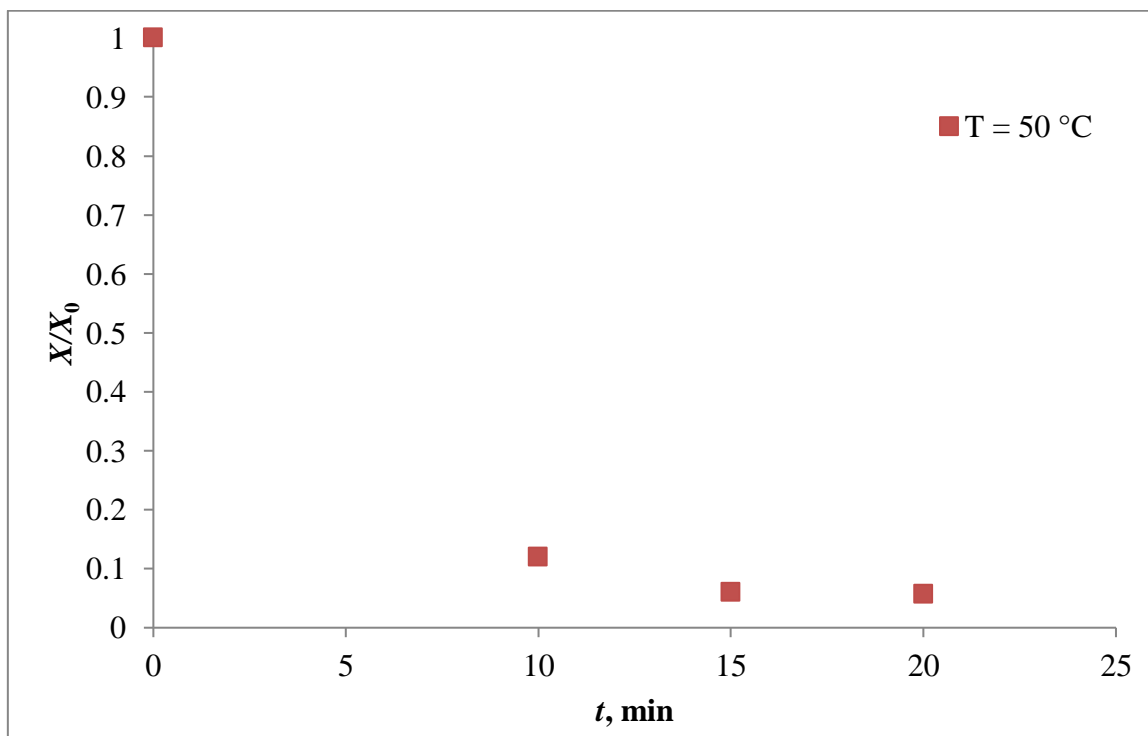
Pri temperaturama koje su znatno niže od temperatura vrelišta toluena ($T_v = 110,6 \text{ °C}$) i *n*-heptana ($T_v = 100,2 \text{ °C}$) temperatura gotovo i ne utječe na kinetiku sušenja. Krivulje promjene

sadržaja vlage s vremenom, za eksperimente provedene pri 30 i 70°C, preklapaju se do samog kraja sušenja, uz skraćenje vremena trajanja sušenja. Promjena sadržaja vlage s vremenom za eksperiment proveden pri 50 °C prikazan je na slici 19. Zbog manjeg početnog sadržaja vlage, znatno je kraće vrijeme trajanja procesa. Uklanjanjem vlage nekim mehaničkim postupkom, kao na primjer filtracijom, sa svrhom smanjenja količine vlage koja se mora ukloniti sušenjem proces postaje ekonomski prihvatljiviji zbog manjeg utroška energije za sušenje.

U vakuum sušioniku proveden je samo jedan eksperiment i to pri 50 °C. Masa vlažnog materijala bila je 49,5 g, a početni sadržaj vlage materijala $X_0=0,8413$ kg/kg.

Tablica 4. Promjena udjela vlage u materijalu tijekom sušenja u vakuum sušioniku

| Temperatura 50 °C | |
|-------------------|--------|
| t/min | x |
| 0 | 0,4569 |
| 10 | 0,0914 |
| 15 | 0,0481 |
| 20 | 0,0450 |



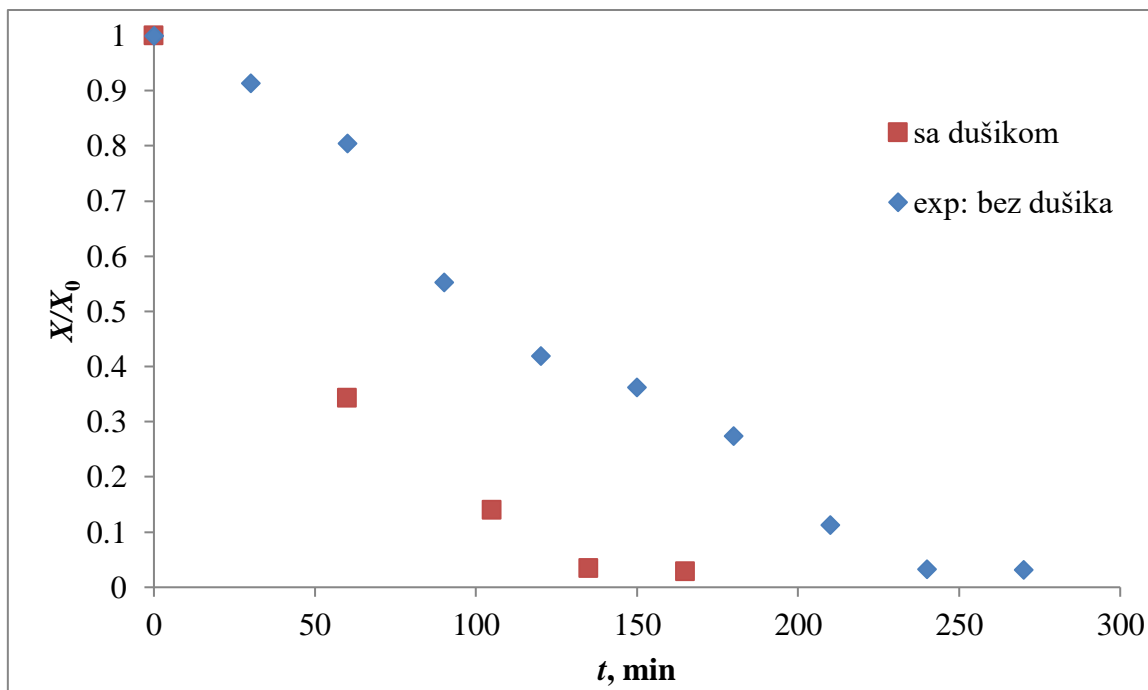
Slika 20. Promjena sadržaja vlage materijala tijekom sušenja u vakuum sušioniku

Kako vrelište kapljevine opada sa sniženjem tlaka, sušenje u vakuum sušioniku trajalo je znatno kraće. Veći broj eksperimenata nije proveden zbog nemogućnosti prikupljanja uzoraka tijekom sušenja potrebnih za određivanje udjela vlage u materijalu i spektroskopske analize.

U filtarskom sušioniku istražen je prvo utjecaj propuhivanja uzoraka dušikom na kinetiku sušenja pri 50 °C. Dobiveni su rezultati prikazani u tablici 5 na slici 21. Masa vlažnog uzorka bila je oko 510 g, tako da su za svaki eksperiment uzorci pripremani zasebno što je rezultiralo nejednakim početnim sadržajem vlage. S obzirom da razlika nije bila velika ($X_0=1,3912$ kg/kg u eksperimentu uz propuhivanje dušikom i $X_0=1,6553$ kg/kg u eksperimentu bez dušika) utjecaj propuhivanja dušikom na kinetiku sušenja prikazan je usporedbom bezdimenzijskog sadržaja vlage materijala. Dodatno propuhivanje dušikom znatno skraćuje vrijeme trajanja procesa, te se preporuča kao metoda sušenja istraživanog materijala.

Tablica 5. Utjecaj uvjeta sušenja (sa i bez propuhivanja dušikom) na kinetiku sušenja u filtarskom sušioniku

| propuhivanje dušikom | | bez propuhivanja dušika | |
|----------------------|--------|-------------------------|--------|
| Tempertaura 50 °C | | | |
| t/min | x | t/min | x |
| 0 | 0,5818 | 0 | 0,6234 |
| 60 | 0,3226 | 30 | 0,6020 |
| 105 | 0,1623 | 60 | 0,5713 |
| 135 | 0,0451 | 90 | 0,4778 |
| 165 | 0,0378 | 120 | 0,4094 |
| / | / | 150 | 0,3749 |
| / | / | 180 | 0,3118 |
| / | / | 210 | 0,1570 |
| / | / | 240 | 0,0510 |
| / | / | 270 | 0,0499 |

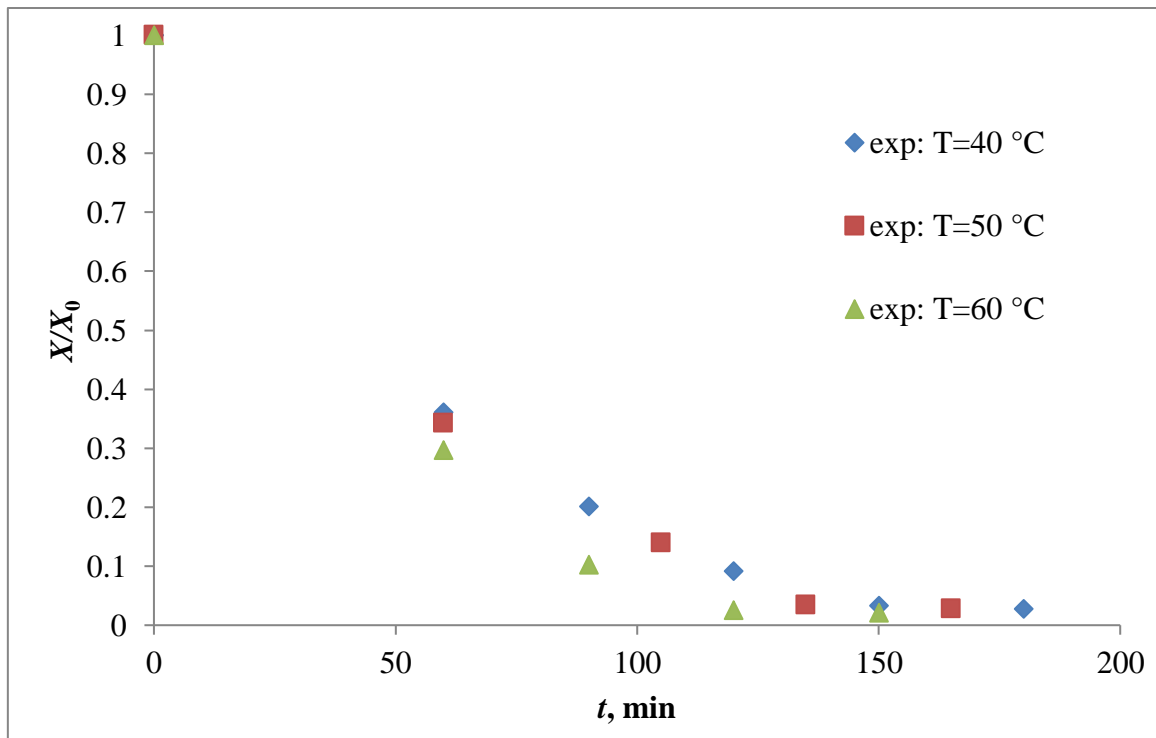


Slika 21. Utjecaj uvjeta sušenja (sa i bez propuhivanja dušikom) na kinetiku sušenja u filtarskom sušioniku

Utjecaj temperature na kinetiku sušenja odabranog farmaceutskog materijala prikazan je u tablici 6 i na slici 22. Početni sadržaji vlage materijala bili su $X_0(40\text{ °C}) = 1,5517\text{ kg/kg}$, $X_0(50\text{ °C}) = 1,3912\text{ kg/kg}$ i $X_0(60\text{ °C}) = 1,7871\text{ kg/kg}$, pa je utjecaj temperature prikazan kao promjena bezdimenzijskog sadržaja vlage materijala s vremenom.

Tablica 6. Utjecaj temperature na udio vlage u materijalu u filtarskom sušioniku

| propuhivanje dušikom | | | | | |
|----------------------|--------|-------------------|--------|-------------------|--------|
| Tempertaura 40 °C | | Tempertaura 50 °C | | Tempertaura 60 °C | |
| t/min | x | t/min | x | t/min | x |
| 0 | 0,6081 | 0 | 0,5818 | 0 | 0,6412 |
| 60 | 0,3593 | 60 | 0,3226 | 60 | 0,3464 |
| 90 | 0,2378 | 105 | 0,1623 | 90 | 0,1552 |
| 120 | 0,1252 | 135 | 0,0451 | 120 | 0,0444 |
| 150 | 0,0491 | 165 | 0,0378 | 150 | 0,0365 |
| 180 | 0,0422 | / | / | / | / |



Slika 22. Utjecaj temperature na kinetiku sušenja u filtarskom sušioniku

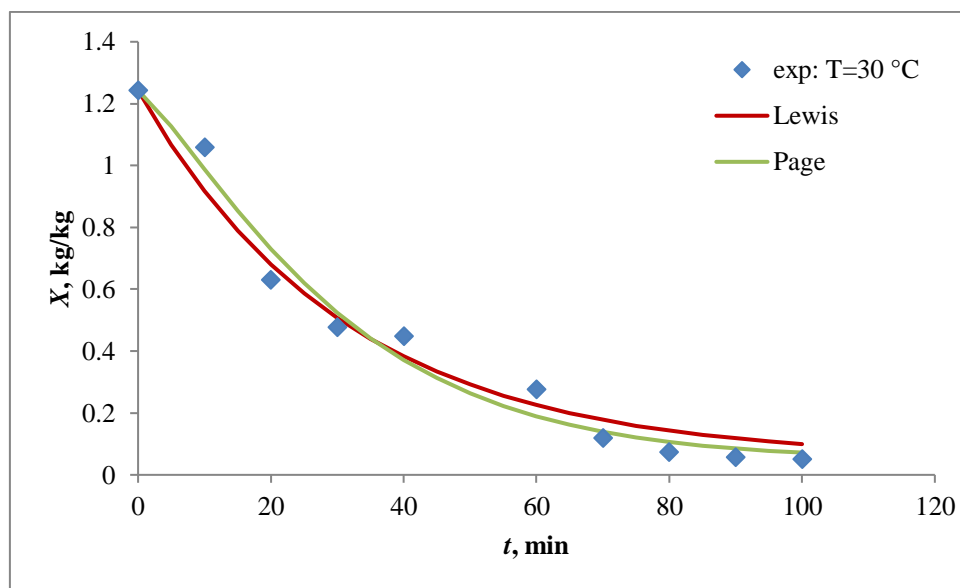
Utjecaj temperature na kinetiku sušenja značajniji je nego kod atmosferskog sušionika. Razlog tome leži u struji dušika. Naime, kod atmosferskog sušionika vlaga uklonjena iz materijala tijekom sušenja prenosi se u mirujuć zrak pri čemu se pokretačka sila za prijenos tvari brže reducira. U filtarskom sušioniku dušik struji kroz sloj materijala i pri tome odnosi sa sobom vlagu koju je primio iz materijala. Vrijeme sušenja je dulje u filtarskom sušioniku zbog veće mase vlažnog materijala a time i veće mase vlage koju je potrebno sušenjem ukloniti. Osim toga, početni sadržaj vlage je bio veći u uzorcima sušenim u filtarskom sušioniku.

4.2. Kinetika sušenja

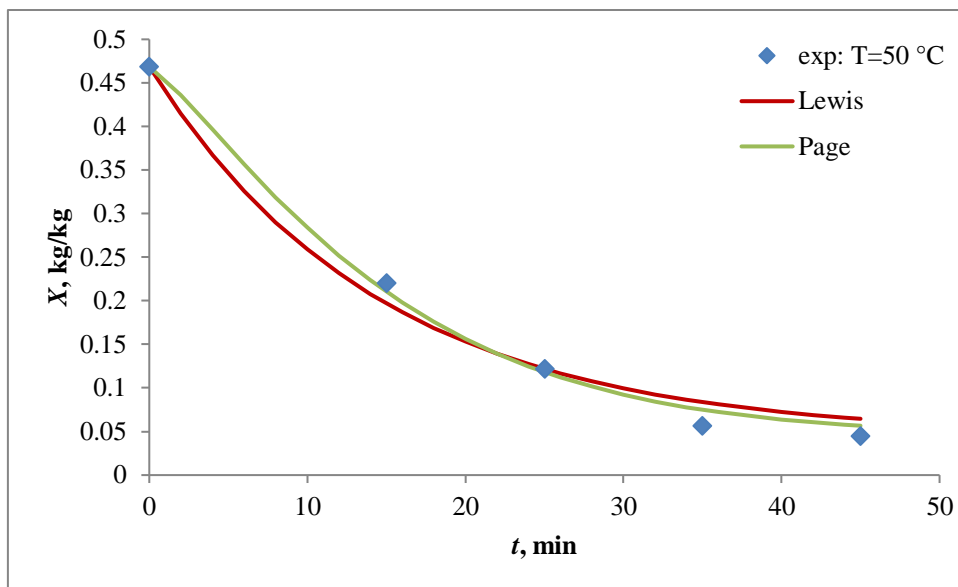
Eksperimentalni podaci ovisnosti sadržaja vlage o vremenu aproksimirani su pomoću dva najčešće korištena matematička modela, Lewisov jednoparametrski i Pageov dvoparametrski model. Kao kriterij uspješnosti opisivanja kinetike sušenja predloženim matematičkim modelima izabran je indeks korelacije koji se računao prema:

$$R^2 = 1 - \frac{\sum (X_e - X_r)^2}{\sum (X_e - X_{sr})^2} \quad (7)$$

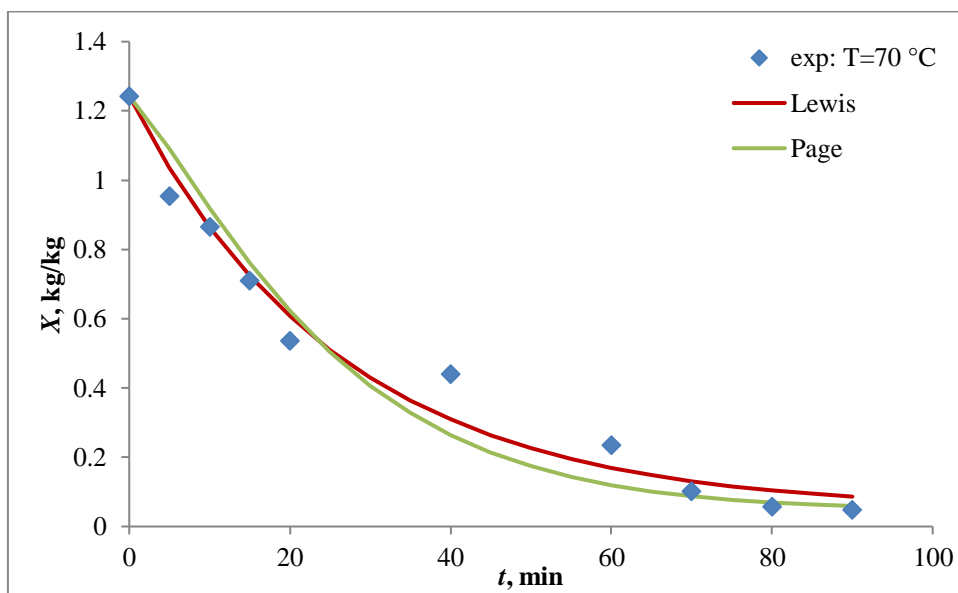
Na slikama 23 do 31 prikazani su eksperimentalni i računski podaci za sve provedene eksperimente. Procjenjeni parametri modela prikazani su u tablici 7. Općenito se može zaključiti da se oba modela mogu primijeniti za opis kinetike sušenja odabranog farmaceutskog materijala, neovisno o tipu sušionika. Pageov model malo se bolje slaže s eksperimentalnim podacima, posebice u eksperimentima u kojima je izražen period stabilizacije. Rasipanje eksperimentalnih podataka rezultat su eksperimentalne pogreške zbog načina uzorkovanja materijala tijekom sušenja. To je vjerojatno i razlog nešto manjeg indeksa korelacije od očekivanog.



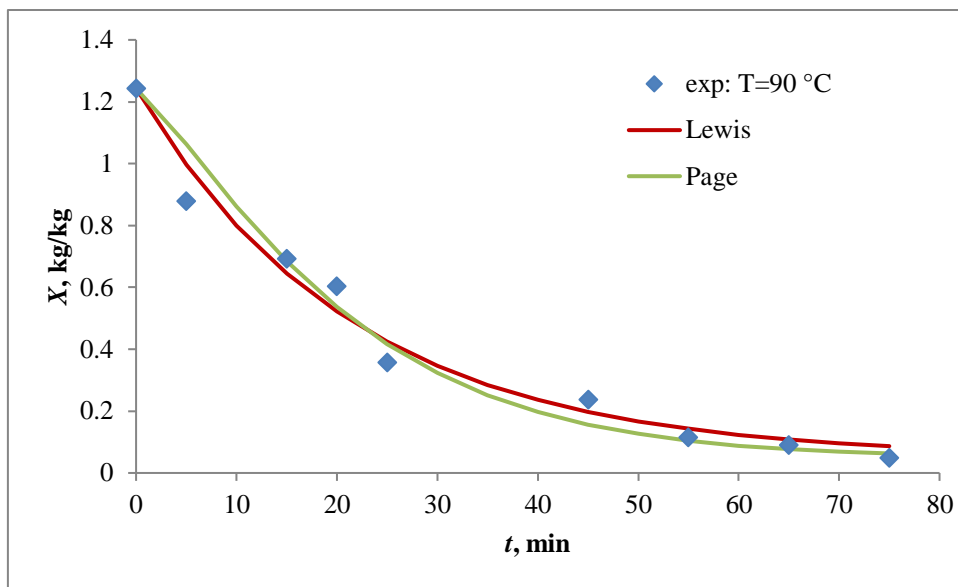
Slika 23. Opis kinetike sušenja u atmosfersom sušioniku pri 30 °C Lewisovim i Pageovim modelom



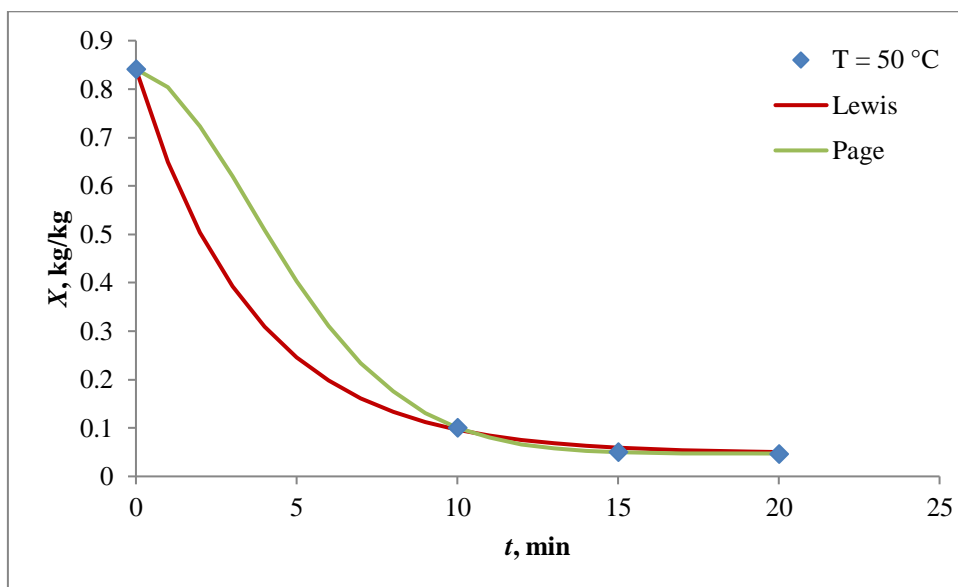
Slika 24. Opis kinetike sušenja u atmosfersom sušioniku pri 50 °C Lewisovim i Pageovim modelom



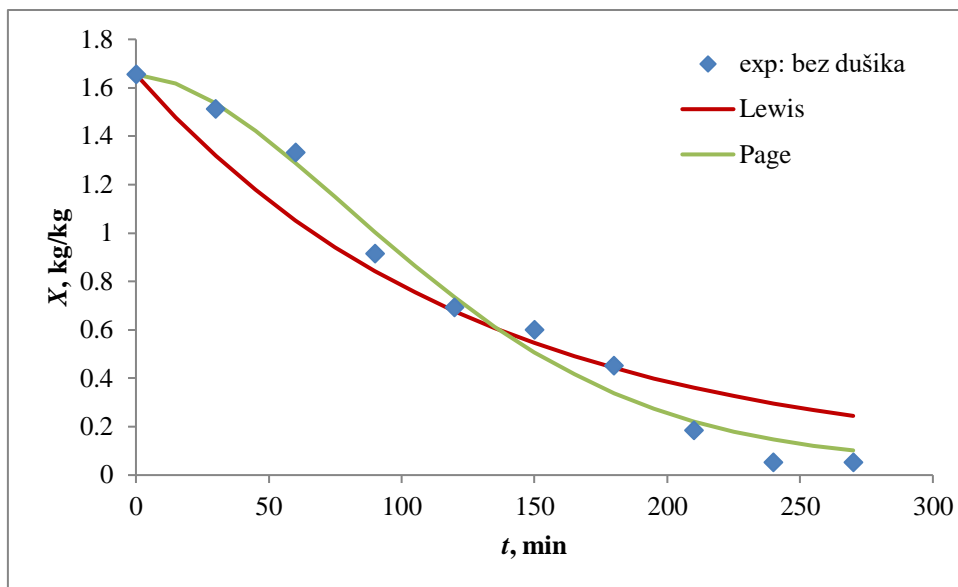
Slika 25. Opis kinetike sušenja u atmosfersom sušioniku pri 70 °C Lewisovim i Pageovim modelom



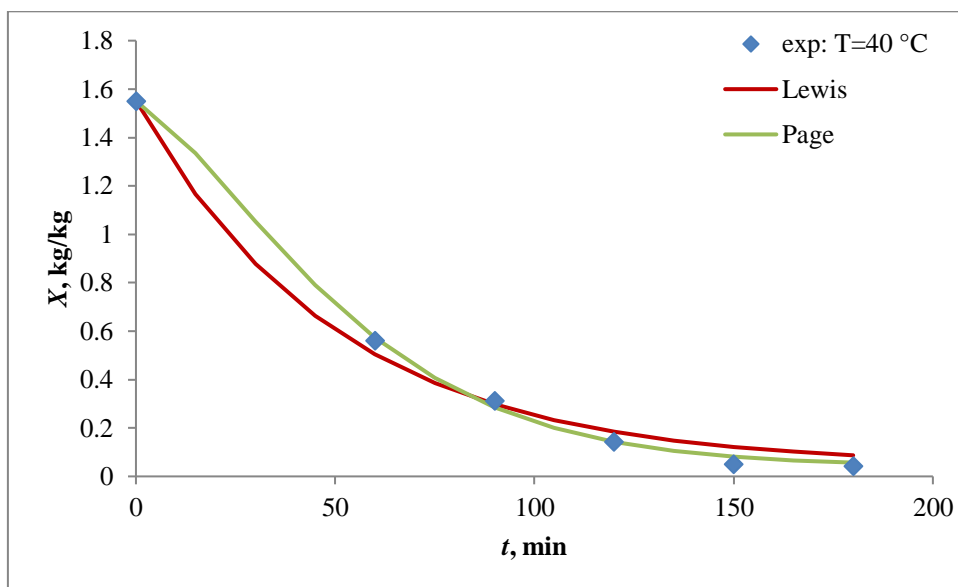
Slika 26. Opis kinetike sušenja u atmosfersom sušioniku pri 90 °C Lewisovim i Pageovim modelom



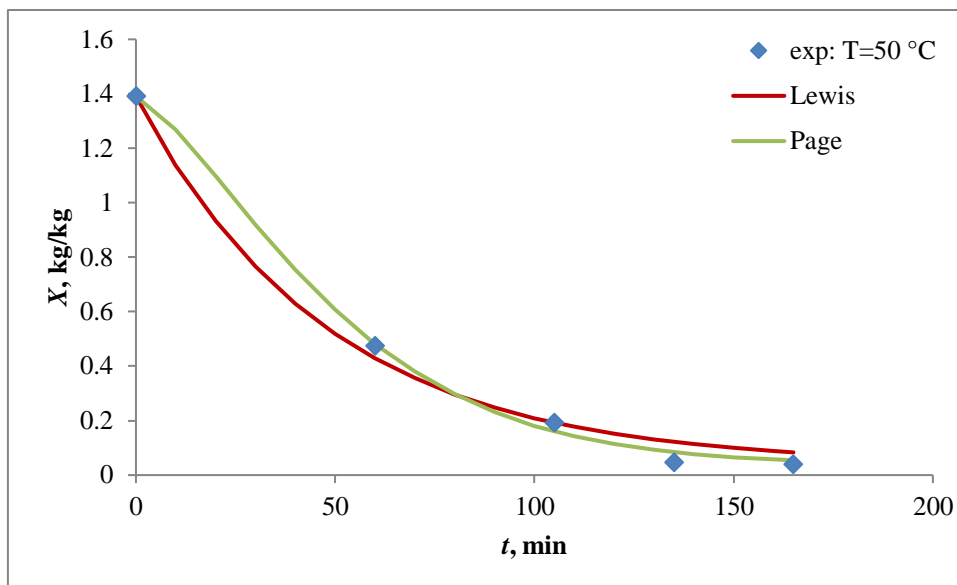
Slika 27. Opis kinetike sušenja u vakuum sušioniku pri 50 °C Lewisovim i Pageovim modelom



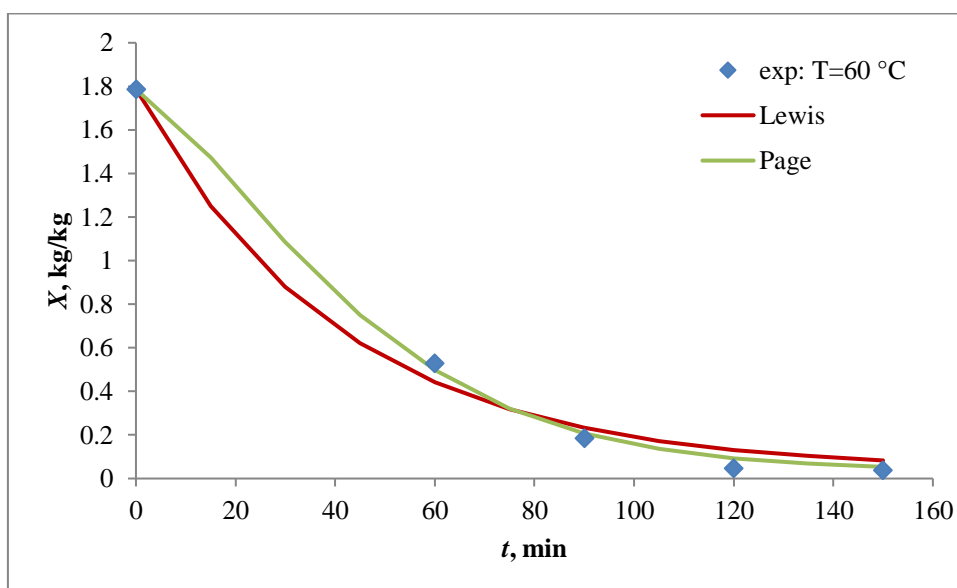
Slika 28. Opis kinetike sušenja u filtarskom sušioniku pri 50 °C bez prouhivanja dušikom Lewisovim i Pageovim modelom



Slika 29. Opis kinetike sušenja u filtarskom sušioniku pri 40 °C Lewisovim i Pageovim modelom



Slika 30. Opis kinetike sušenja u filtarskom sušioniku pri 50 °C Lewisovim i Pageovim modelom



Slika 31. Opis kinetike sušenja u filtarskom sušioniku pri 60 °C Lewisovim i Pageovim modelom

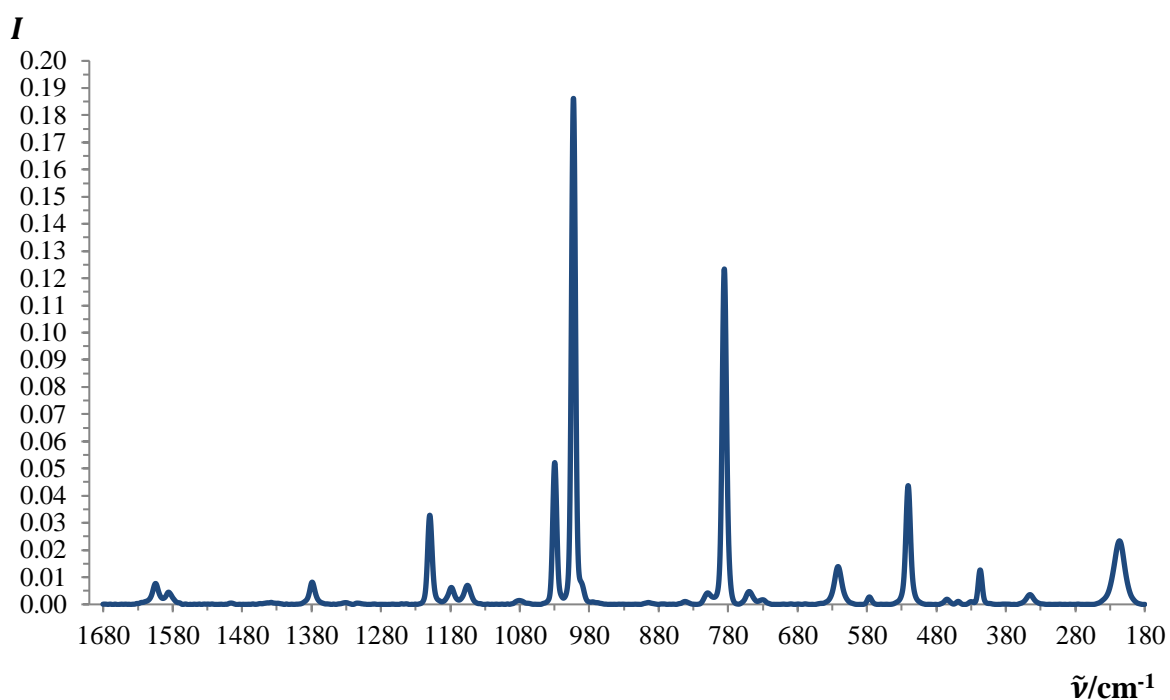
Porastom temperature sušenja uočen je porast vrijednosti konstante sušenja, K , u Lewisovom modelu i parametra k Pageovog modela, što je u skladu s očekivanim, s obzirom da porast temperature rezultira porastom brzine sušenja i skraćivanjem vremena trajanja procesa. Veće vrijednosti procijenjenih parametara na temelju podataka dobivenih pri atmosferskom sušenju

pri temperaturi od 50 °C posljedica su nižeg početnog sadržaja vlage materijala. Vrijednosti parametara procijenjenih na temelju podataka prikupljenih tijekom atmosferskog sušenja, u usporedbi s onim prikupljenim tijekom sušenja u filtarskom sušioniku, posljedica su znatno manje mase uzorka koji se suši. Najveće su vrijednosti dobivene aproksimacijom podataka prikupljenih tijekom vakuum sušenja, kada je ostvarena i najveća brzina sušenja. Na vrijednost parametra n temperatura ne utječe, ali on ovisi o vrsti sušionika, odnosno načinu zagrijavanja materijala i geometrijskim karakteristikama sušionika.

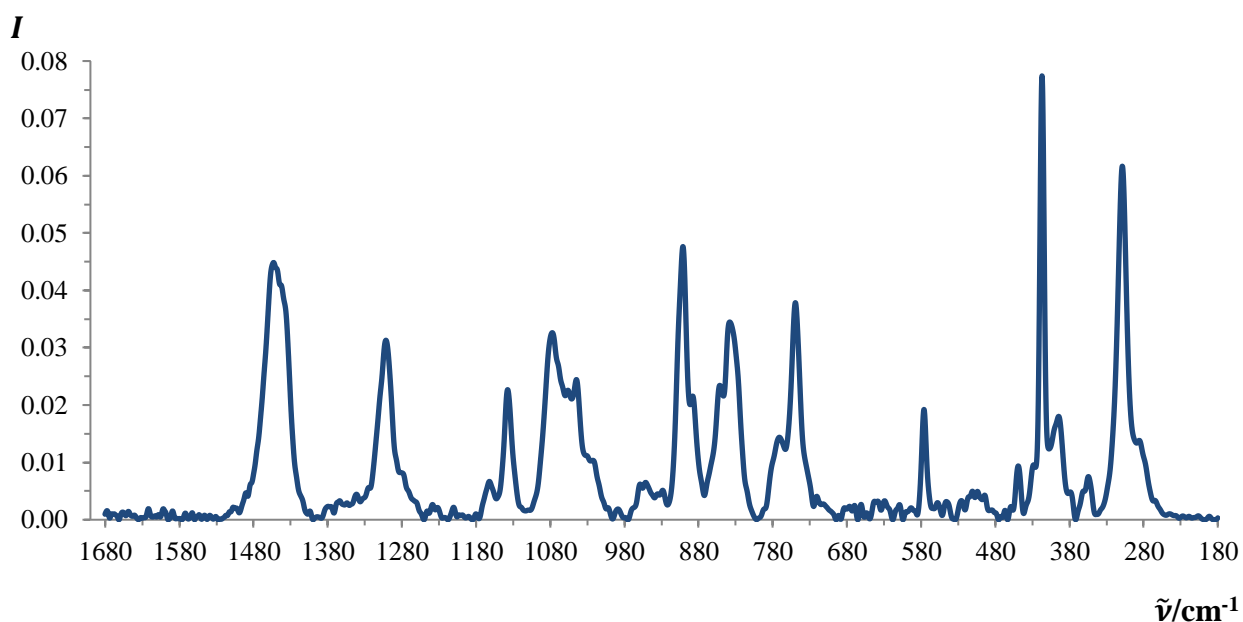
Tablica 7. Procijenjeni parametri Lewisovog i Pageovog moda

| sušionik | T, °C | N ₂ : DA/NE | Lewis | | Page | | |
|-------------|-------|------------------------|--------|----------------|--------|--------|----------------|
| | | | K | R ² | k | n | R ² |
| atmosferski | 30 | NE | 0,0319 | 0,9724 | 0,0145 | 1,221 | 0,9786 |
| | 70 | | 0,0380 | 0,9759 | 0,0189 | | 0,9598 |
| | 90 | | 0,0464 | 0,9768 | 0,0231 | | 0,9687 |
| | 50 | NE | 0,0683 | 0,9862 | 0,3443 | 1,221 | 0,9948 |
| vakuum | 50 | NE | 0,2771 | 0,9998 | 0,4762 | 1,7534 | 1,000 |
| filter | 50 | NE | 0,0079 | 0,9211 | 0,0022 | 1,7289 | 0,9851 |
| | 40 | DA | 0,0198 | 0,9929 | 0,0037 | 1,3785 | 0,9986 |
| | 50 | | 0,0208 | 0,9924 | 0,0040 | | 0,9978 |
| | 60 | | 0,0244 | 0,9911 | 0,0047 | | 0,9981 |

4.3. Praćenje procesa sušenja Ramanovom spektroskopijom



Slika 32. Ramanov spektar toluena

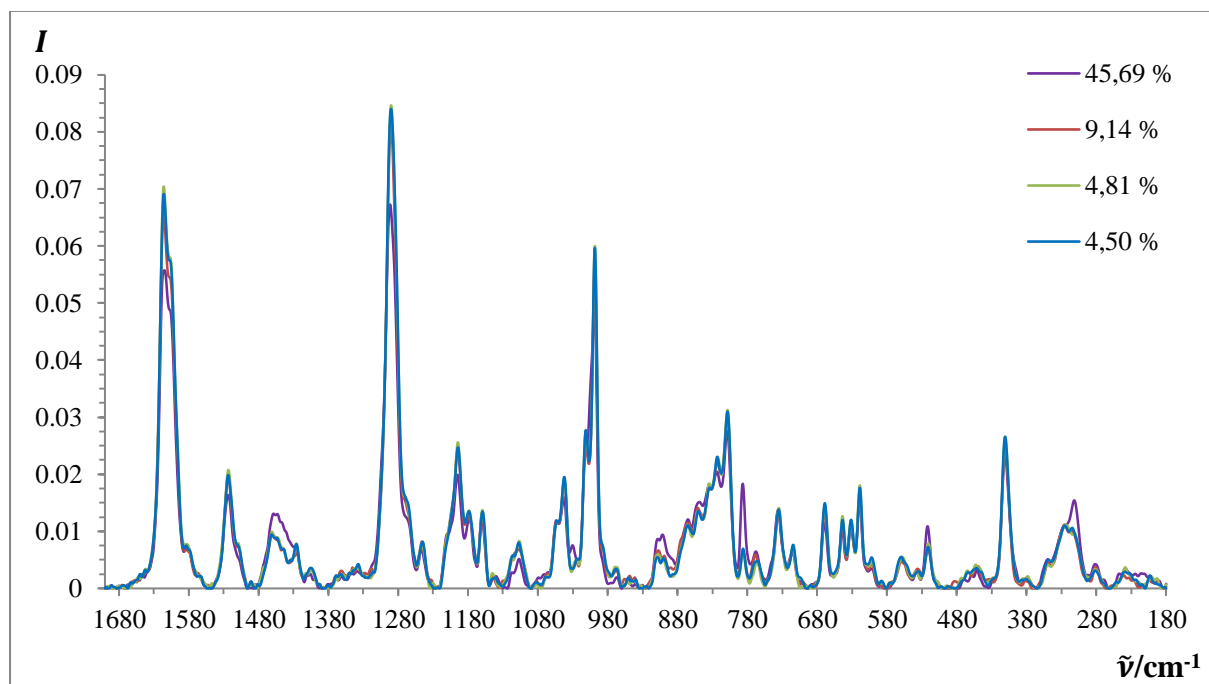


Slika 33. Ramanov spektar n-heptana

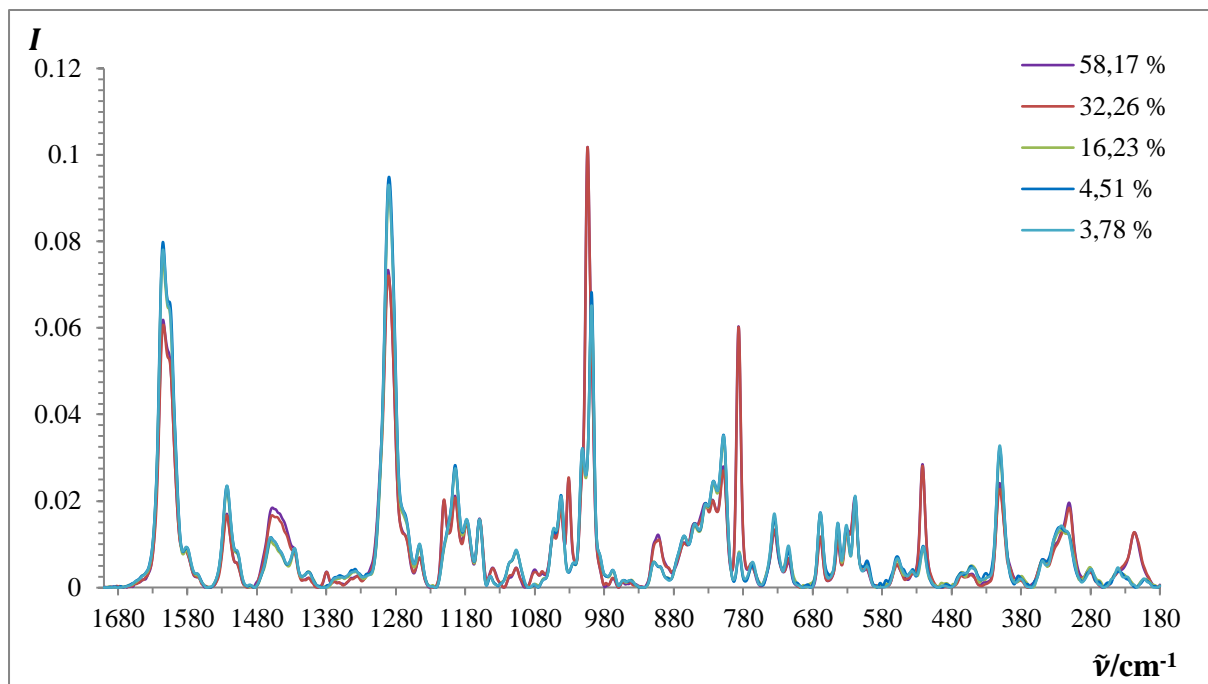
Kako bi se mogla istražiti mogućnost praćenja kinetike sušenja Ramanovom spektroskopijom snimljeni su prvo spektri toluena i *n*-heptana, odnosno komponenata kojima se tijekom sušenja smanjuje koncentracija u materijalu koji se suši. Dobiveni spektri prikazani su na

slikama 32 i 33. Vrpce pri 1000 cm^{-1} , 520 cm^{-1} i 785 cm^{-1} karakteristične su za toluen što je vidljivo iz izmjenjenog spektra čistog toluena na slici 32. Vrpce pri 420 cm^{-1} , 305 cm^{-1} , 1290 cm^{-1} i 1450 cm^{-1} karakteristične su za *n*-heptan što je vidljivo iz izmjenjenog spektra čistog *n*-heptana na slici 33. Ideja je bila povezati intenzitet karakterističnih vrpca otapala koja se uklanjaju s njihovom koncentracijom u vlažnom materijalu.

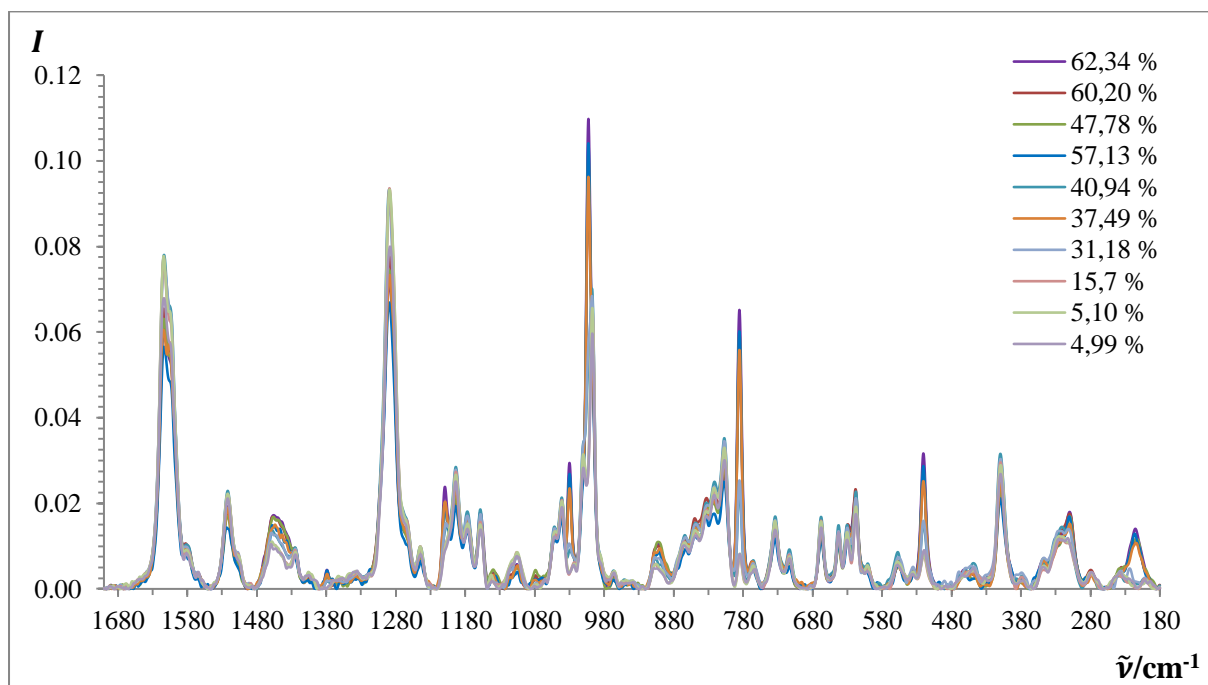
Na slikama 34 do 36 prikazani su primjeri Ramanovih spektara uzoraka sušenih u vakuum i filtarskom sušioniku. Iz spektara svih uzoraka, vidljivo je da ne postoje vrpce u potpunosti specifične za svaki uzorak, no ipak spoj dobiven u filtarskom sušioniku ima uočljivu razliku u odnosu na spoj dobiven u vakuum sušioniku dok su međusobno spojevi dobiveni u istom uređaju vrlo slični. Može se zaključiti da brzina kojom se suši farmaceutski proizvod uvelike utječe na njegove karakteristike što se jasno vidi budući da je velika razlika u vremenu sušenja u vakuum sušioniku i filtarskom sušioniku. Usporedbom spektara toluena i *n*-heptana s ostalim rezultatima vidljivo je da se njihove karakteristične vrpce smanjuju sve do udjela vlage od 20 % u masi. Nakon toga vrpce se preklapaju. Može se zaključiti da Ramanova spektroskopija nije pogodna metoda za praćenje kinetike sušenja i homogenosti materijala kada proizvod postigne udio vlage u masi manji od 20 %, npr. uzorci s udjelima vlage $x=0,1623$ i $x=0,0451$ daju isti rezultat kada se mjeri Ramanovom spektroskopijom.



Slika 34. Ramanovi spektri uzorka sušenog u vakuum sušioniku pri 50 °C ($\Delta t = 5\text{ min}$)



Slika 35. Ramanovi spektri uzorka sušenog u filtarskom sušioniku s propuhivanjem dušikom pri 50 °C



Slika 36. Ramanovi spektri uzoraka sušenih u filtarskom sušioniku bez propuhivanja dušikom pri 50 °C

4.4. Praćenje procesa sušenja termografskom kamerom

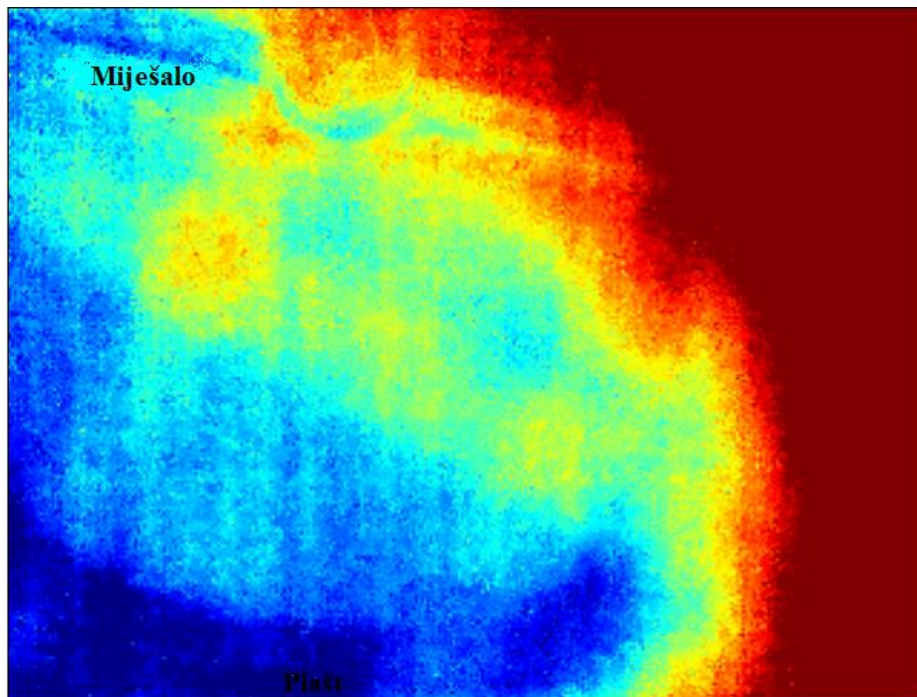
Mogućnost praćenja kinetike sušenja i stanja materijala tijekom sušenja termografskom kamerom istraženo je u poluindustrijskom filtarskom sušioniku u kojem je početna masa vlažnog materijala bila oko 8 kg. Zbog izvedbe sušionika nije bilo moguće tijekom sušenja uzimati uzorke za analizu, odnosno određivanje sadržaja vlage materijala.

Tablica 8. Proces sušenja praćen termografskom kamerom

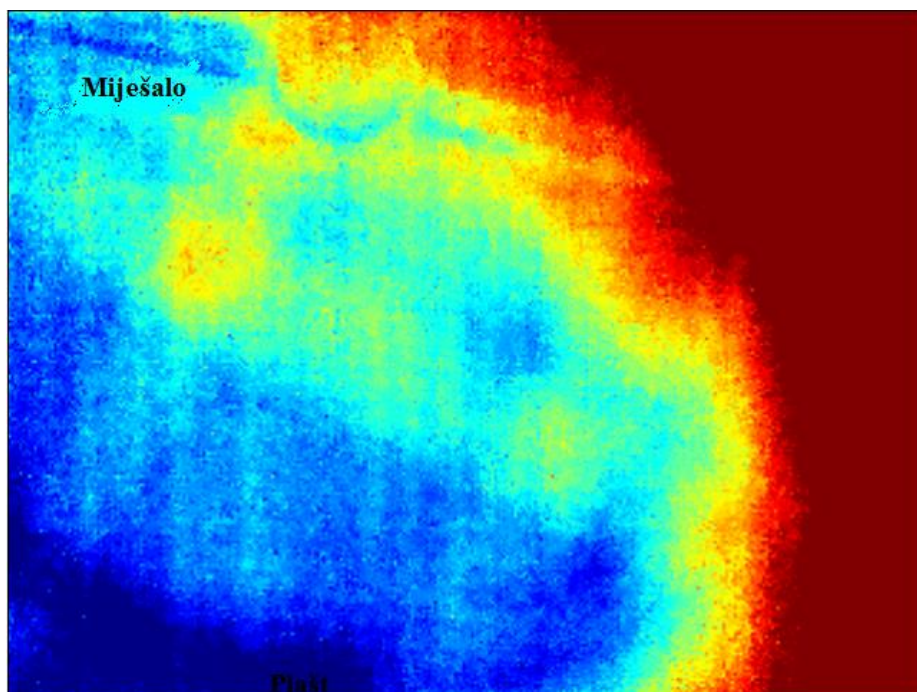
| Slika | Vrijeme | Opis procesa | Miješanje Da/Ne | Temperatura plašta °C | Tlak mbar | Protok dušika Da/Ne | Komentari |
|-------|---------|---|-----------------|-----------------------|-----------|---------------------|------------------------------|
| 37 | 9:36 | Dodano je otapalo za ispiranje | Ne | 20 | 1000 | Ne | |
| 38 | 9:40 | Počinje filtracija | Ne | 20 | 500 | Ne | |
| 39 | 9:46 | Počinje zagrijavanje plašta od 20 °C do 60 °C | Ne | 20 | 500 | Da | |
| 40 | 11:00 | Sušenje | Ne | 54,4 | 500 | Da | |
| 41 | 11:39 | Sušenje | Ne | 54,4 | 500 | Da | Nastajanje pukotina u kolaču |
| 42 | 11:43 | Vakuum je isključen i ponovno uključen | Ne | 58,4 | 500 | Da | Pukotine izgledaju hladno |
| 43 | 12:04 | | | | | | „Vlažni otoci“ |
| 44 | 12:13 | Sušenje | Ne | 58,4 | 500 | Da | |
| 45 | 12:22 | Sušenje | Ne | 58,4 | 500 | Da | |
| 46 | 14:00 | Plašt se hladi na 20 °C | Ne | 58,4 | 500 | Da | |
| 47 | 14:07 | Plašt se hladi na 20 °C | Ne | 50 | 500 | Da | Pukotine izgledaju hladno |

Toplinski sustav ima dobar uvid na sadržaj unutar sušionika dok su miješalo i plašt sušionika na periferiji ali još uvijek u vidnom polju. Svaki korak procesa može biti praćen i zabilježen

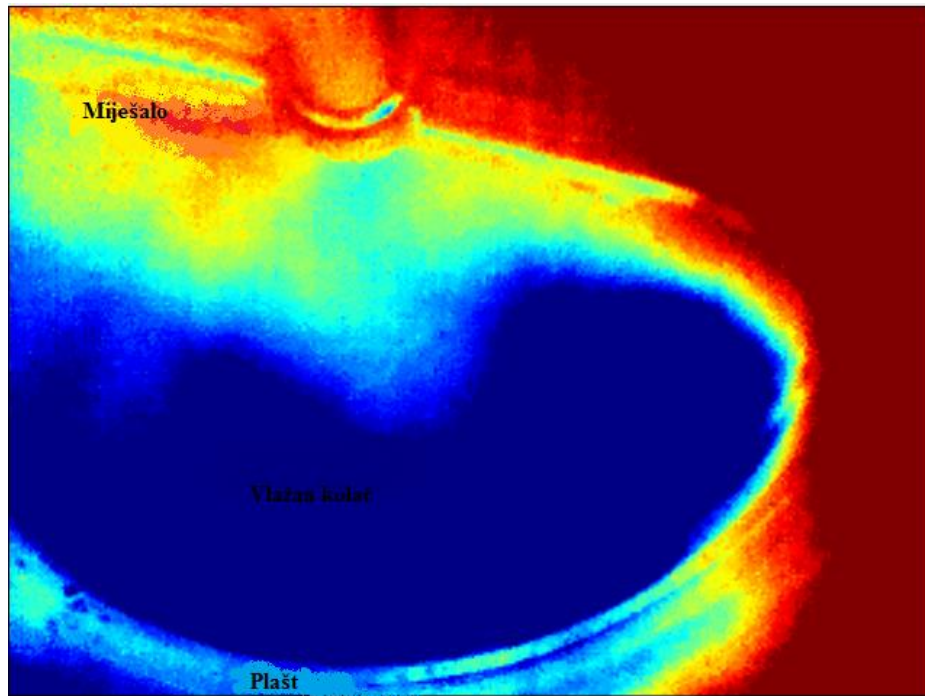
na neinvanzivan način što omogućuje razumijevanje razvoja cijelog procesa. Sustav je osjetljiv na morfološke promjene uzorka tijekom procesa sušenja.



Slika 37. Dodano je otapalo za ispiranje nečistoća s produkta

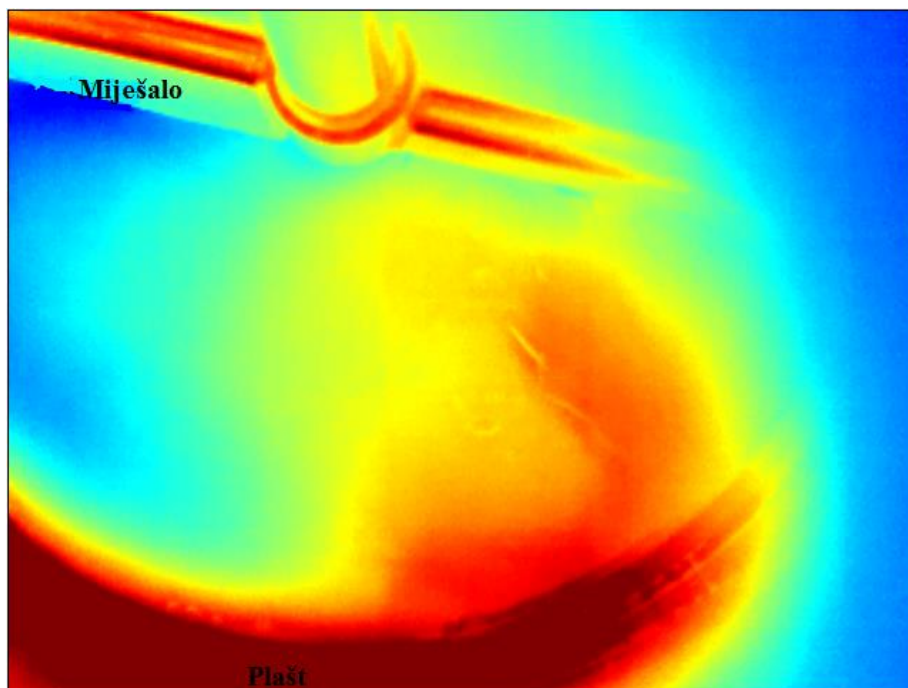


Slika 38. Počinje filtracija

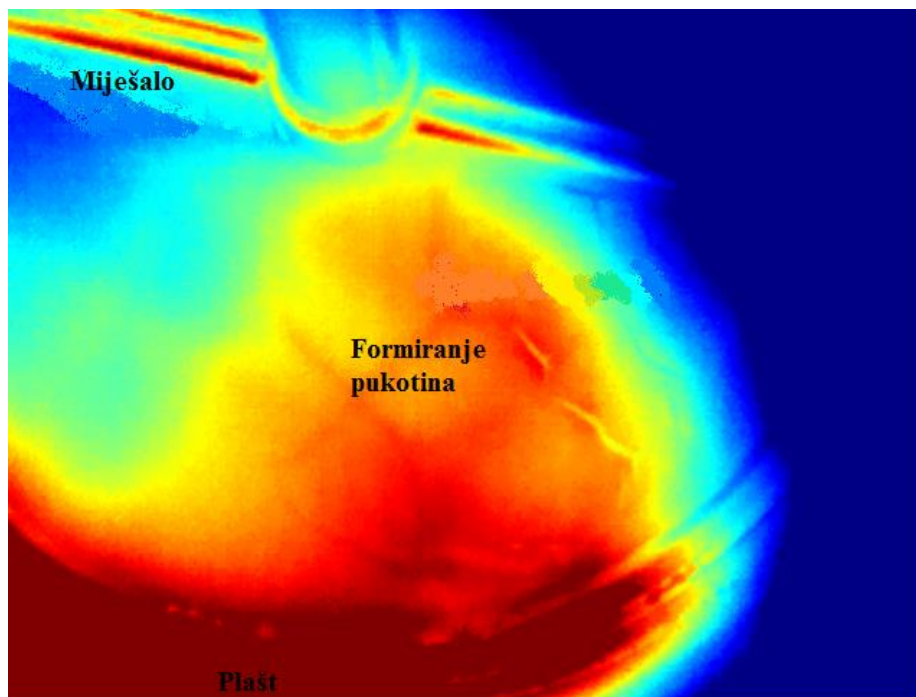


Slika 39. Počinje zagrijavanje plašta od 20 °C do 60 °C

Sa zagrijavanjem plašta i podizanjem temperature u sušioniku, vidljivo je da su termogrami sve bistriji što znači da toplina utječe na termografsku kameru odnosno na kvalitetu slike.

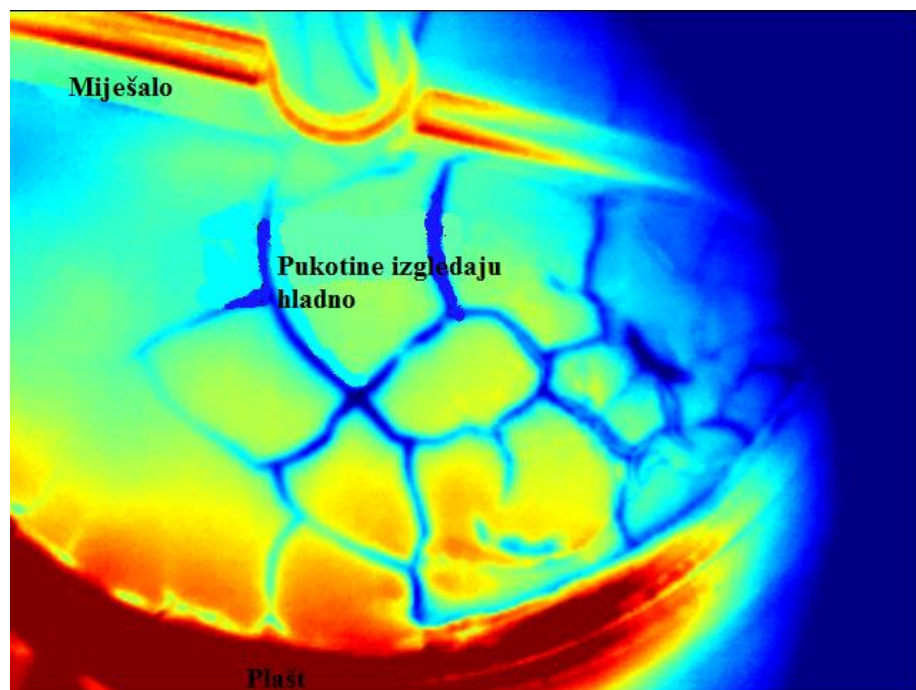


Slika 40. Sušenje



Slika 41. Sušenje

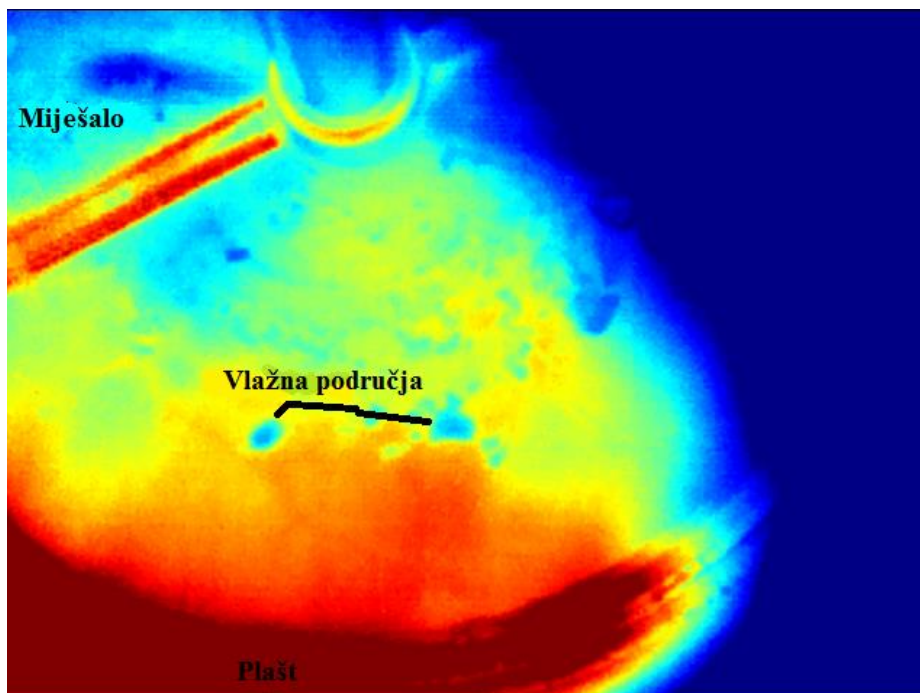
Nakon dva sata od početka sušenja, dolazi do pucanja kolača što je normalna pojava prilikom sušenja.



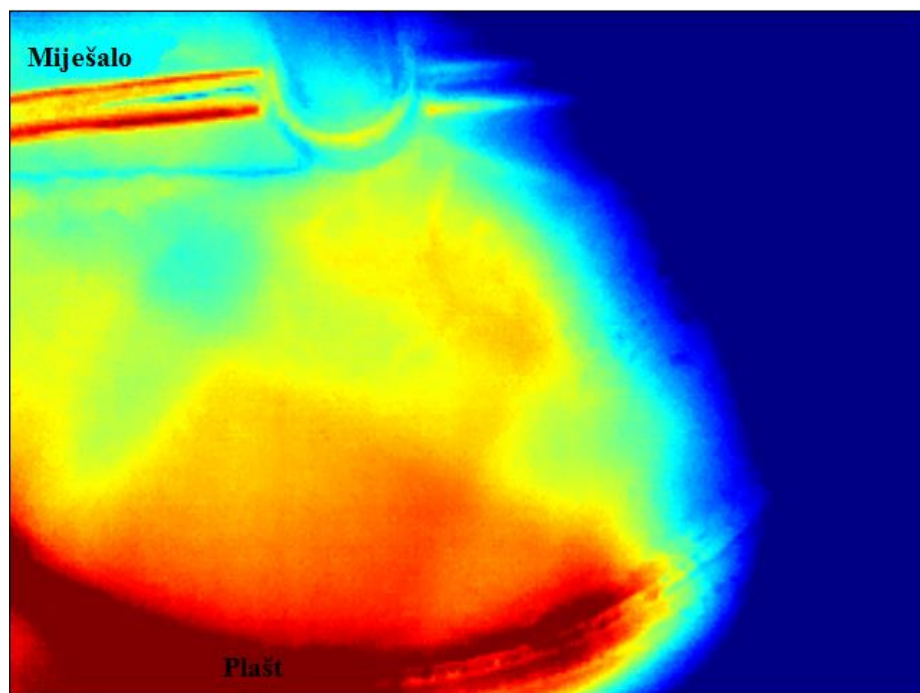
Slika 42. Vakuum je isključen i ponovno uključen

Na slici 42 mogu se uočiti hladna mjesta u kolaču na mjestima gdje su nastale pukotine. Razlog tome je vakuum koji je povukao sav topli zrak, te je potrebno neko vrijeme da se

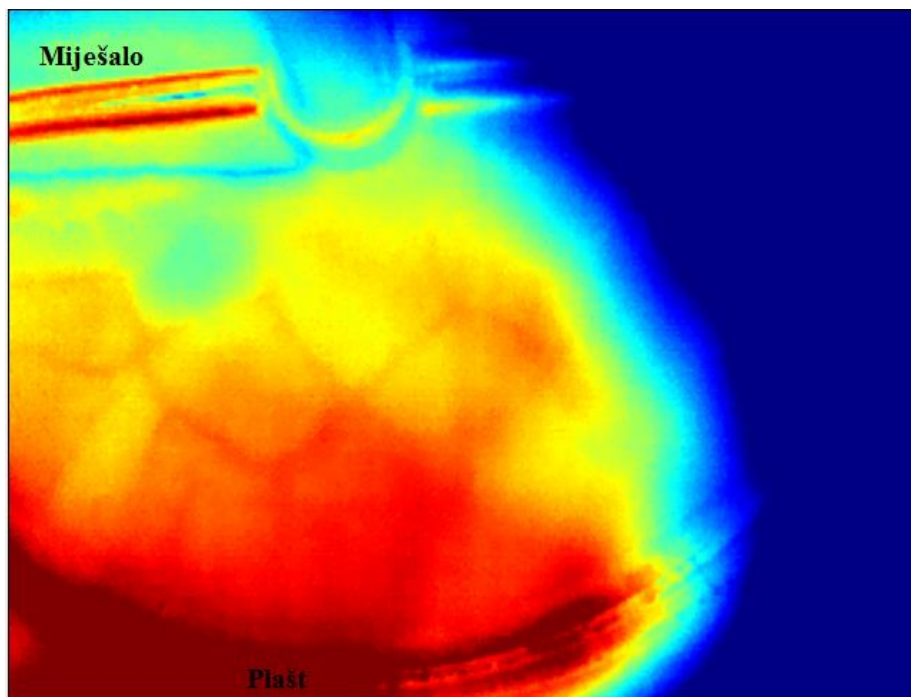
stanje stabilizira. U međuvremenu su nastala vlažna područja i to je upravo razlog istraživanja primjene ove tehnologije. Udio vlage u masi nije homogen što može dati nereprezentativne rezultate prilikom određivanja gubitka sušenja koristeći termogravimetrijsku metodu.



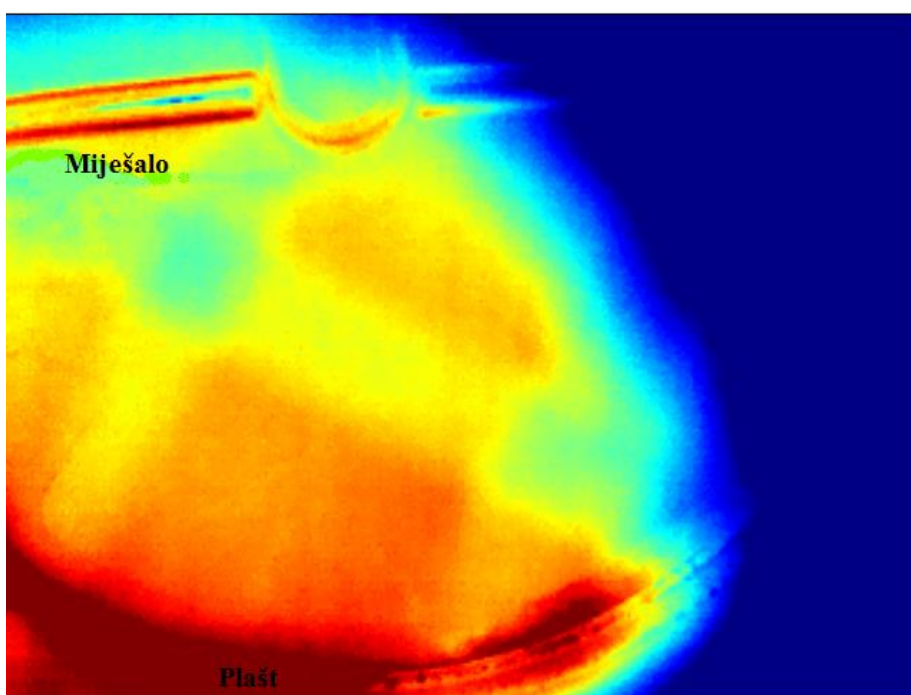
Slika 43. „Vlažni otoci“



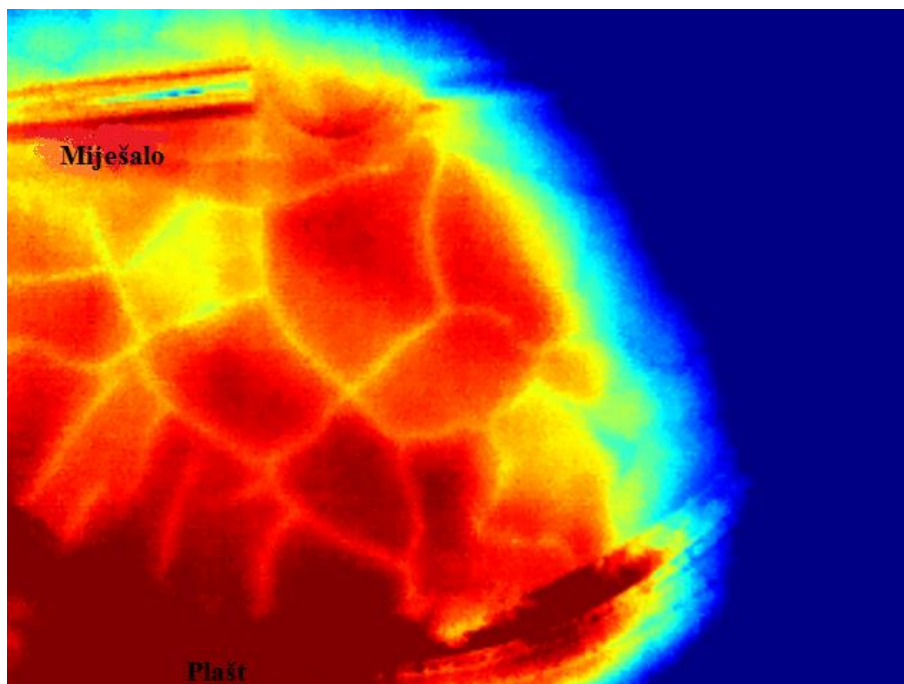
Slika 44. Sušenje



Slika 45. Sušenje



Slika 46. Plášť se hladi na 20 °C



Slika 47. Plajt se hladi na 20 °C

Vidljivo je da s porastom temperature, proizvod poprima boje od plave pa redom zelenu, žutu, narančastu i crvenu. Termogrami prikazuju zapravo odnose temperatura u kolaču i između plašta i kolača. To ovisi o faktoru emisivnosti. Porastom temperature raste emisivnost. Na kraju sušenja kolač poprima sve crveniju boju što ukazuje na veću temperaturu, a plašt se hladi na 20 °C. Do te pojave dolazi zbog toga što termografska kamera zapravo mjeri emisivnost materijala i razlike u temperaturi. Na slici 47 je kolač hladniji nego što je na slikama 45 i 46 iako izgleda crveniji i kao da ima veću temperaturu. To se može pripisati nižoj temperaturi plašta pa je u tom trenutku kolač topliji od plašta što nije slučaj na slikama 45 i 46 kad je kolač hladniji od plašta.

5. Zaključak

Ovim istraživanjem je pokazano kako je kinetiku sušenja kao i stanje materijala tijekom sušenja farmaceutskog proizvoda moguće pratiti s više ili manje uspješnosti ovisno o metodi.

Na temelju rezultata dobivenih termogravimetrijskom metodom može se zaključiti da je brzina sušenja veća pri višim temperaturama. Na kinetiku sušenja utječe i način zagrijavanja materijala, geometrijske karakteristike sušionika te uvjeti sušenja (tlak, propuhivanje dušikom). Najbrže se osušio materijal u vakuum sušioniku. U filtarskom sušioniku, propuhivanjem materijala s dušikom ostvarene su veće brzine sušenja.

Pageov i Lewisov model mogu se koristiti za aproksimaciju eksperimentalnih podataka.

Ramanova spektroskopija se pokazala kao neprikladna metoda za praćenje sušenja ukoliko je željeni konačni sadržaj vlage materijala manji od 20 %. Međutim, metoda točno prikazuje gubitak otapala *n*-heptana i toluena smanjivanjem intenziteta njihovih karakterističnih vrpca.

Snimanje termografskom kamerom se pokazalo kao odlično rješenje. Homogenost kolača koji se suši može se vidjeti u svakom trenutku. To omogućava određenu sigurnost prilikom određivanja udjela vlage uzorka da je uzet uzorak reprezentativan i time dobiven rezultat kvalitetan. Nedostatak metode je što termografska kamera ne pokazuje temperaturu na bilo kojem dijelu kolača što bi trebao biti sljedeći korak razvoja te tehnologije. Termografska kamera ima mogućnost detektiranja emisivnosti, te bi uz pomoć poznavanja snimanih materijala trebala moći detektirati temperaturu. Nedostatak metode je i to što filtarski sušionik mora imati germanijsko staklo koje je propusno za infracrveno zračenje i koje je vrlo skupo, pa je poželjno da ga se ne razbije ili onečisti.

7. Simboli

A - površina, m^2

dX/dt - brzina sušenja, $kg_v \cdot kg_{sm}^{-1}$

D_{eff} - efektivni difuzijski koeficijent, $m^2 \cdot s^{-1}$

k - parametar *Page*-ovog modela

n - parametar *Page*-ovog modela

m - masa, kg

p - tlak, Pa

R - brzina isparavanja, $kg_v \cdot m^{-2} \cdot s^{-1}$

t - vrijeme, s

T - temperatura, K

V - volumen, m^3

x - veličina čestica, m

X - sadržaj vlage materijala, $kg_v \cdot kg_{sm}^{-1}$

Ψ - normirani sadržaj vlage

ρ - gustoća materijala, $kg \cdot m^{-3}$

INDEKSI:

eff - efektivni

ekv - ekvivalentni

eq - ravnotežni

c - kritični

sm - suhi materijal

6. Literatura

1. Sahni, E. K., Bogner, R. H., & Chaudhuri, B. (2013). Systematic investigation of parameters affecting the performance of an agitated filter-dryer. *Journal of pharmaceutical sciences*, 102(7), 2198-2213.
2. Sander, A. (2011). Toplinski separacijski procesi (interna skripta); Jedinične operacije u ekoinženjerstvu; I dio , Zagreb.
3. Sander, A. (2015). Sušenje, Nastavni materijali, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb.
4. Đurić, S. N. (2017). Tehnologije sušenja u farmaceutskoj industriji. *Zbornik Međunarodnog kongresa o procesnoj industriji–Procesing*, 24(1).
5. Perry, R.H. Green Donald W. (1997). Perry's chemical engineers' handbook. 7th ed. New York.
6. Mujumdar, A.S. (1995.). Handbook of Industrial Drying, Marcel Dekker, Inc., New York.
7. Nonhebel, G., Moss, A.A.H. (1971.). Drying of solids in the chemical industry, Butterworth & CO, London.
8. Genskow, L. R. (1994). *Scale-up of Dryers*. Dekker.
9. Šahnić, D. (2007). Synthesis of o-mannosyl and o-galactosyl-L-serine adamantyl amides (Doctoral dissertation, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu).
10. https://www.mt.com/dam/mt_ext_files/Editorial/Generic/4/HR_HG_2_0x000010083e71a4d3400031bf_files/hr-hg_ba_en.pdf preuzeto 23.08.2018.

11. Knížková, I., Kunc, P., Gürdil, G. A. K., Pinar, Y., & Selvi, K. C. (2007). Applications of infrared thermography in animal production. *Journal of the Faculty of Agriculture*, 22(3), 329-336.
12. Nandkishor K. Nere, Kimberley C. Allen James C. Marek, Shailendra V. Bordawekar (2012). Drying Process Optimization for an API Solvate Using Heat Transfer Model of an Agitated Filter Dryer, Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois 60064.
13. Maldague X. P. V., Jones T. S., Kaplan H., Marinetti S. and Prystay M. (2001) "Chapter 2: Fundamentals of Infrared and Thermal Testing: Part 1. Principles of Infrared and Thermal Testing," in *Nondestructive Handbook, Infrared and Thermal Testing*, Volume 3.