

喷雾干燥工艺参数

对喷雾干燥粉体性质的影响

Mohammed Rahman, James Lester, Seher Ozkan, Carl Perini, Vivian Bi
Ashland Specialty Ingredients, Wilmington, DE 19849-0001, USA

摘要

本研究中，使用不同溶剂配制相同固含量的共聚维酮 Plasdone S-630 和聚维酮 Plasdone K-29/32 溶液并喷雾干燥，以考察喷雾干燥工艺参数对制得粉体的堆密度，粒径，产品得率和溶剂残留的影响。考察了最为重要的三个工艺参数：雾化压力，进风温度和出风温度。

材料和方法

聚合物和溶剂

所有溶剂均符合 USP，NF 和 / 或 FCC 的标准。所有聚合物均由亚什兰生产并符合 USP，EP 和 JP/JPE 要求。聚合物均配成固含量为 8% (W/W) 的溶液，Plasdone S-630 溶解在甲醇中 (实验 1-9)，Plasdone K-29/32 溶解在二氯甲烷中 (实验 10-18)。

喷雾干燥

设备为中试规模喷雾干燥机 (GEA Mobile Minor 2000™)。进料使用 1.0 mm 的双流体喷嘴雾化。试验设计采用标准三水平三因素 L9 正交设计，以优化喷雾干燥工艺参数。

实验号	出风温度(℃)	雾化压力(bar)	进风温度(℃)
1 与 10	50	0.8	90
2 与 11	50	1.0	100
3 与 12	50	1.2	110
4 与 13	55	0.8	100
5 与 14	55	1.0	110
6 与 15	55	1.2	90
7 与 16	60	0.8	110
8 与 17	60	1.0	90
9 与 18	60	1.2	100

表 1. 实验设计

粒径

使用 Horiba LA 950V2 激光散射粒径分布测定仪检测粒径，通过计算粒径分布中 D90 和 D10 的差值得到粒径范围。

残留溶剂

使用配备 FID 检测器的 Shimadzu 气相色谱仪 GC2010 检测残留溶剂量，样品数据采集为 Class-VP 7.3 版数据采集软件系统。

数据分析

使用由 Stat-Ease 公司开发的 Design Expert® 统计软件 7.1.1 版分析所有数据并绘制预测模型。

结果与讨论

总体预测模型

如图 1、9、13、17 和 19 所示，通过比较喷雾干燥工艺参数如进风温度，出风温度，雾化压力和喷雾速度以及所用溶剂，分析制得粉体的性质，如堆密度、粒径、残留溶剂和得率而得到预测模型。

堆密度

如图 2 示，溶剂系统，喷雾速度和雾化压力均对喷雾干燥粉体的堆密度有统计学意义的显著影响。图 3 和图 4 表明增加喷雾速度会提高喷雾干燥粉体的堆密度。当溶剂为二氯甲烷时喷雾速度的影响更明显，因为需要更广范围的喷雾速度以达到设定的干燥温度。图 5 和图 6 表明粉体堆密度与残留溶剂之间无直接联系，残留溶剂只是理论上增加粉体质量。如图 7 和图 8 所示，雾化压力也对粉体堆密度有统计学意义的显著影响，略微增加雾化压力就会降低粉体堆密度。

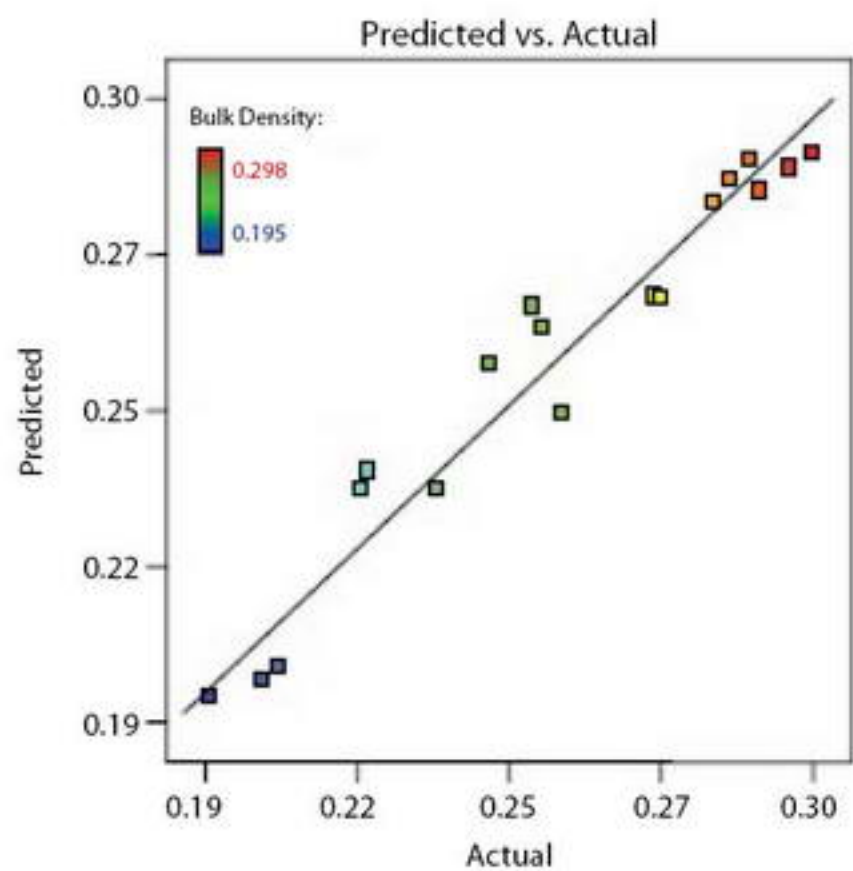


图 1. 堆密度预测模型相符性
预测堆密度 (g/ml) $P < 0.0001$, $R^2 = 0.9462$

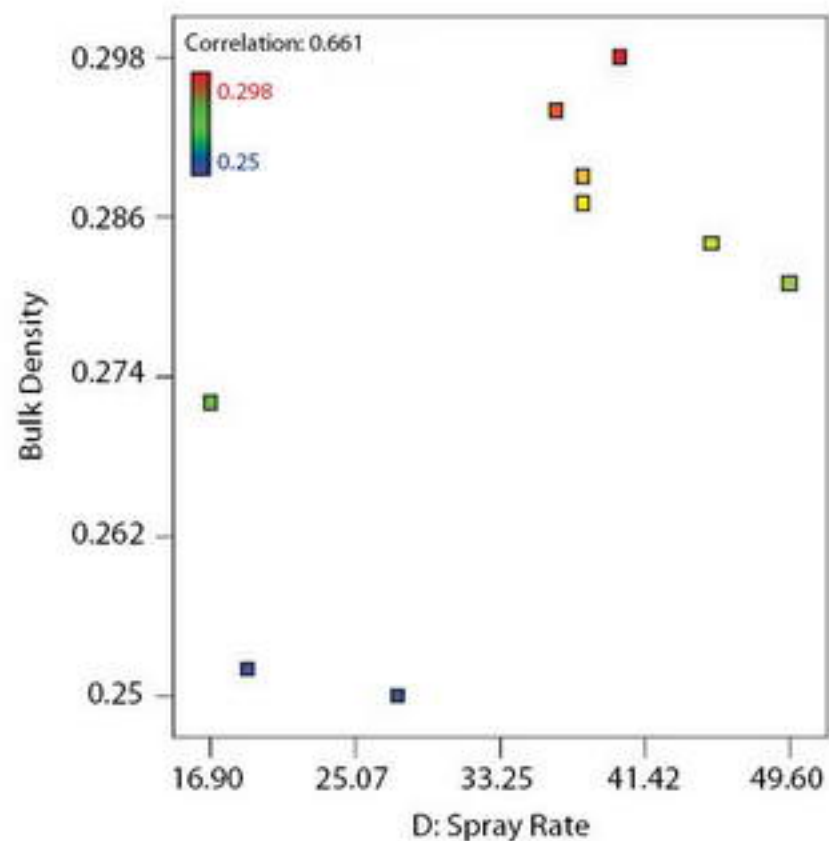


图 4. 甲醇体系的喷雾速度 - 堆密度图

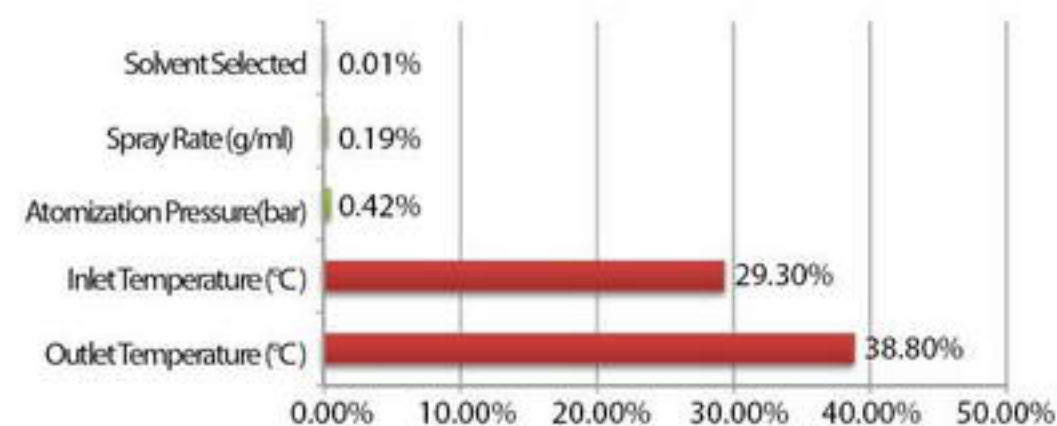


图 2. 影响堆密度参数的 P 值

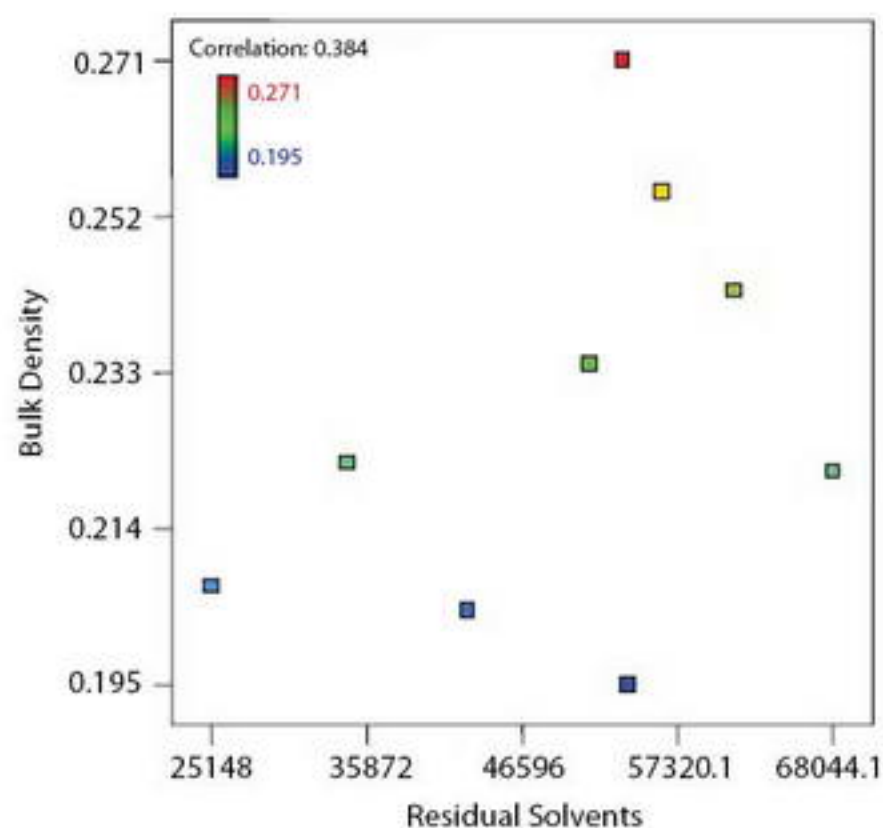


图 5. 二氯甲烷体系的残留溶剂 - 堆密度图

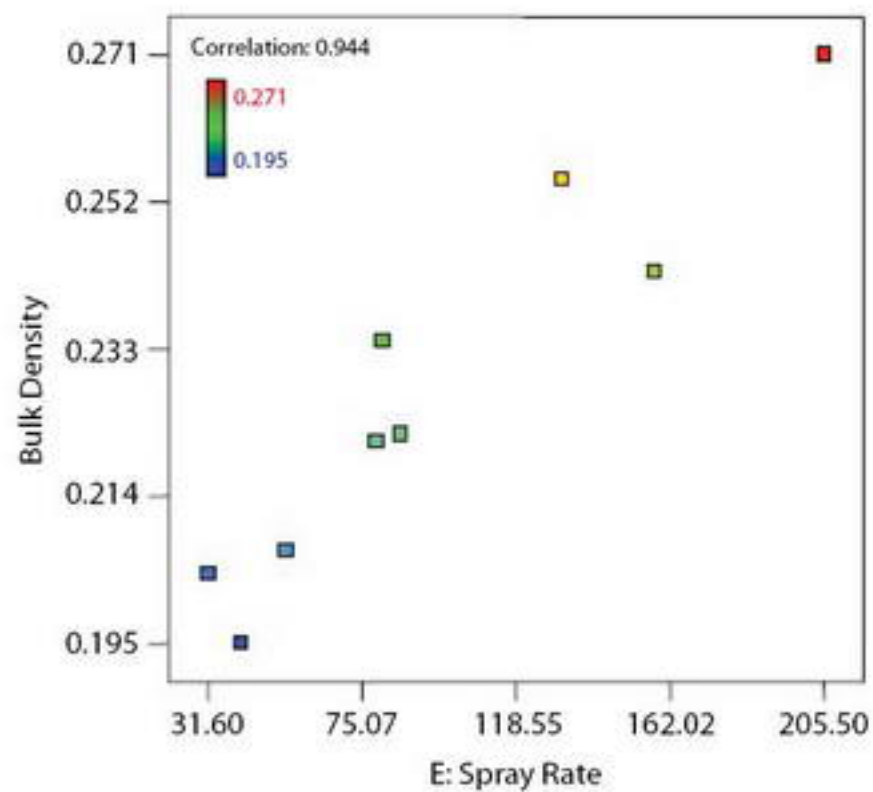


图 3. 二氯甲烷体系的喷雾速度 - 堆密度图

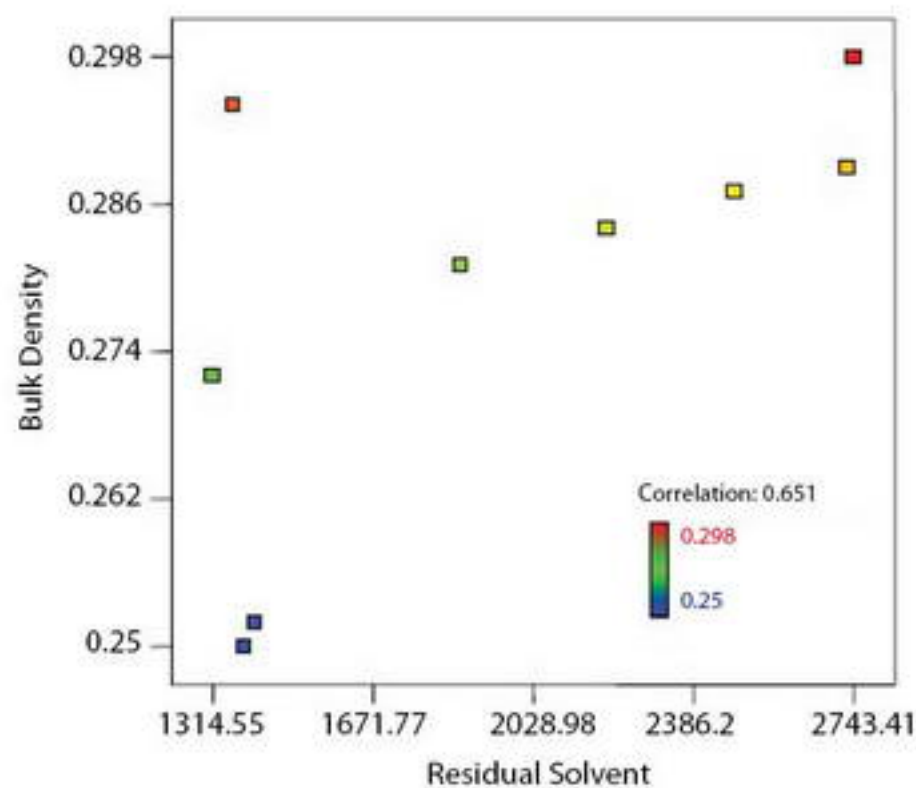


图 6. 甲醇体系的残留溶剂 - 堆密度图

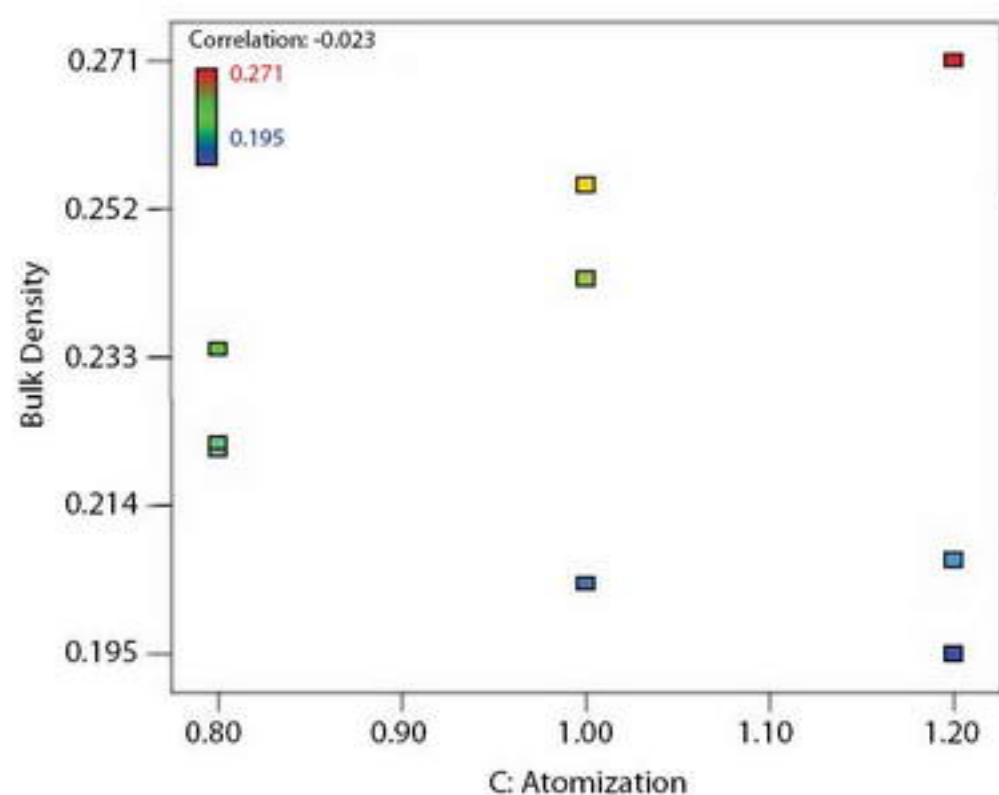


图 7. 二氯甲烷体系的雾化压力 - 堆密度图

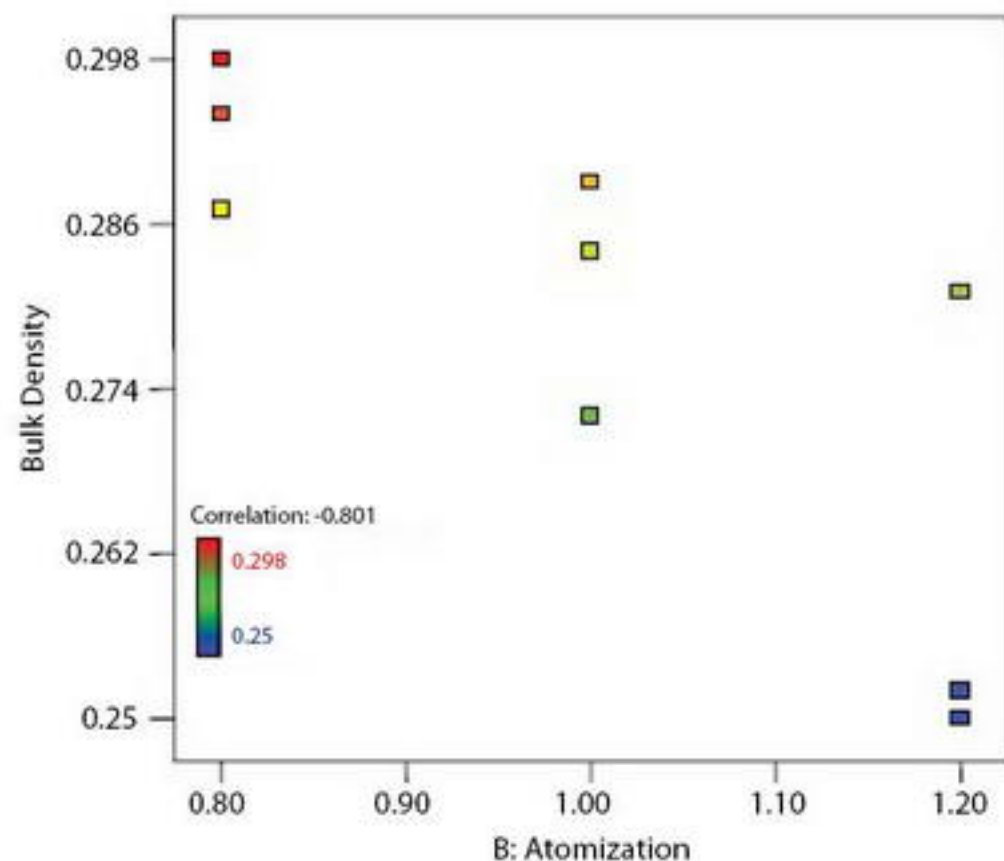


图 8. 甲醇体系的雾化压力 - 堆密度图

粒径

图 10 显示溶剂系统和雾化压力对喷雾干燥粉体的粒径有统计学意义的显著影响。如图 11 和图 12 所示，在考察的喷雾干燥工艺参数中，只有雾化压力是提高其数值而粒径减小。

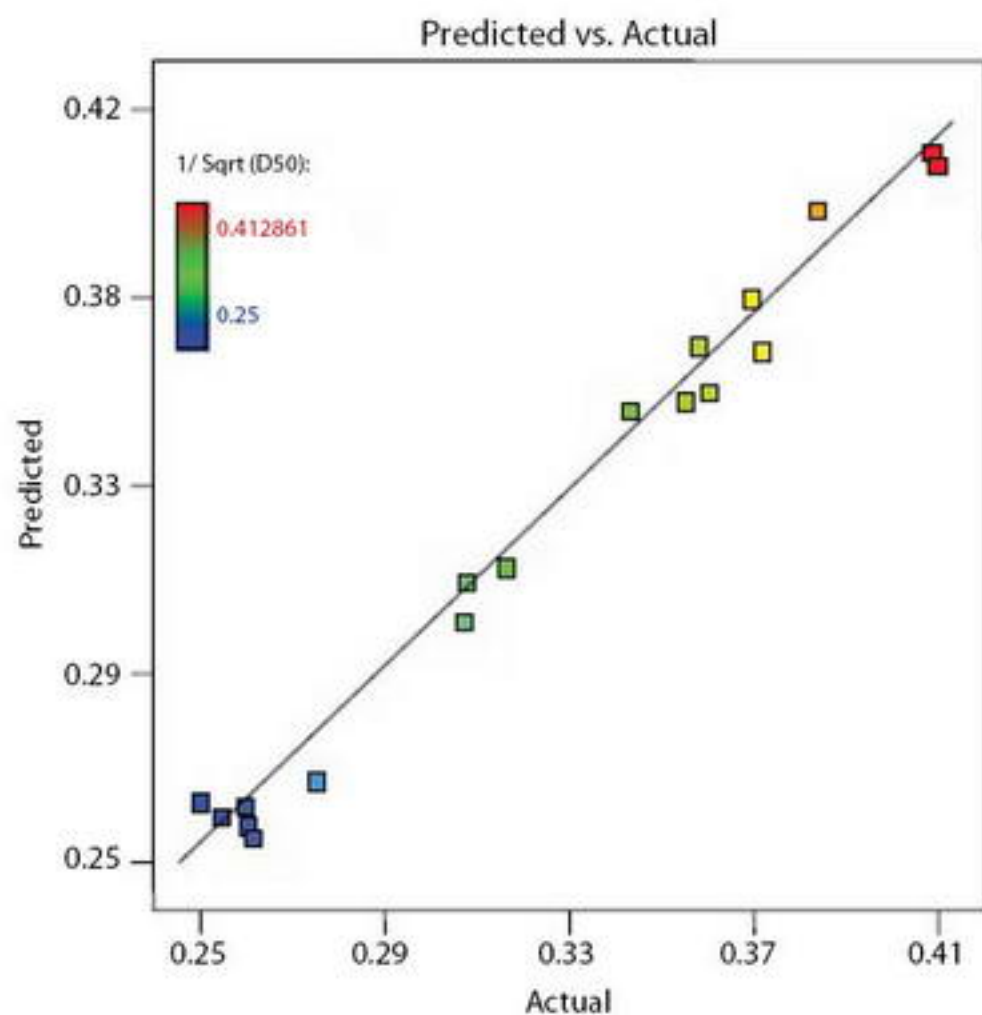


图 9. D_{50} 粒径预测模型相符性
预测 D_{50} 粒径 (微米) $P < 0.0001$, $R^2 = 0.9859$

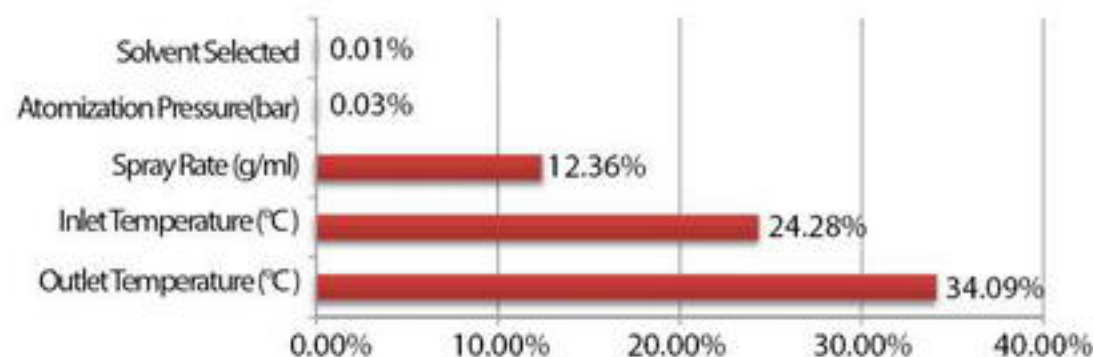


图 10. 影响粒径 (D_{50}) 工艺参数的 P 值

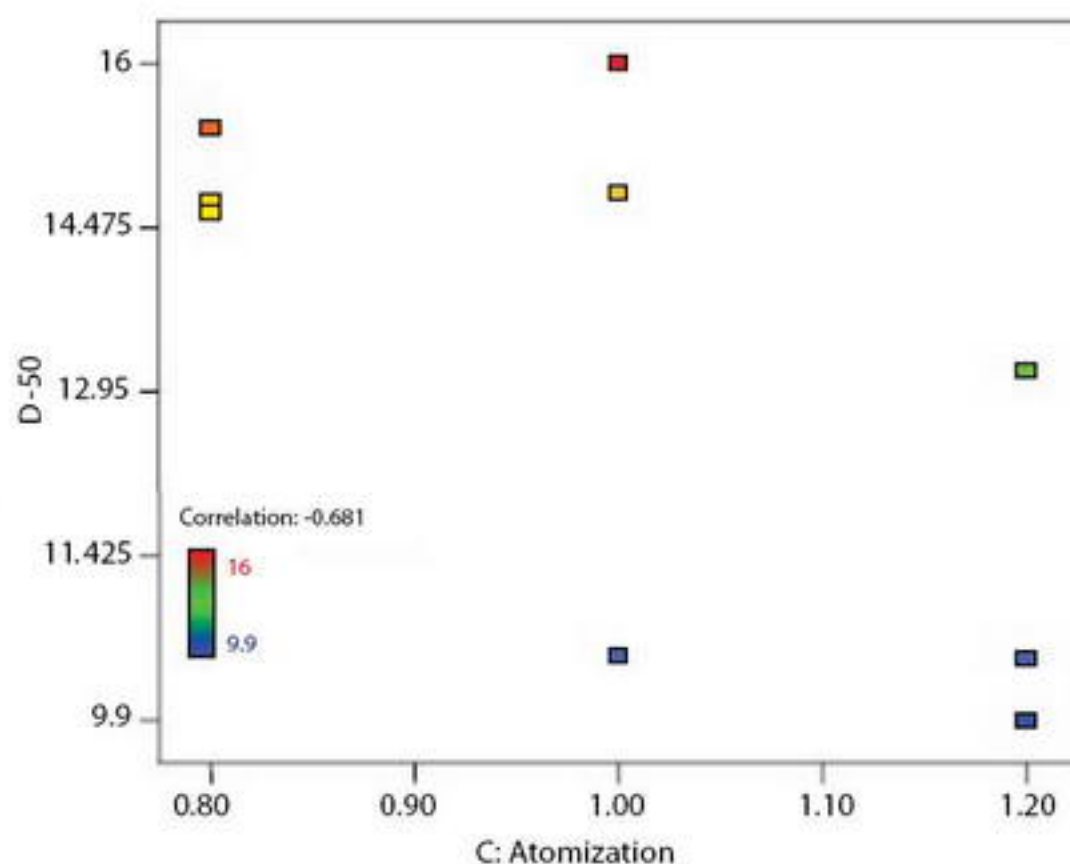


图 11. 二氯甲烷体系的雾化压力 - 粒径 (D_{50}) 图

粒径范围

图 14 表明溶液喷雾速度是唯一对喷雾干燥粉体粒径范围有统计学意义影响的参数。图 15 表明提高喷雾速度会增加粒径范围。图 16 也表明粒径范围与平均粒径相关；平均粒径较大的粉体有着较大的粒径分布。

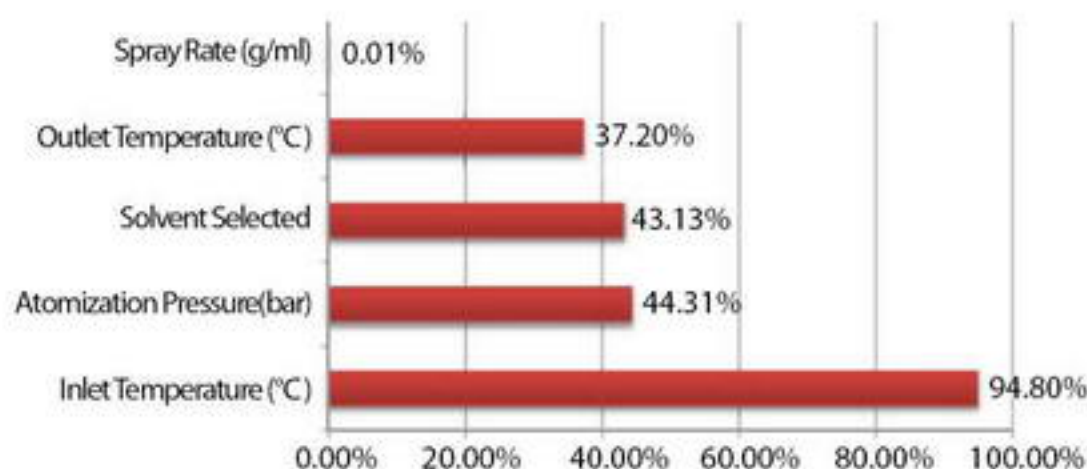


图 14. 影响粒径范围工艺参数的 P 值

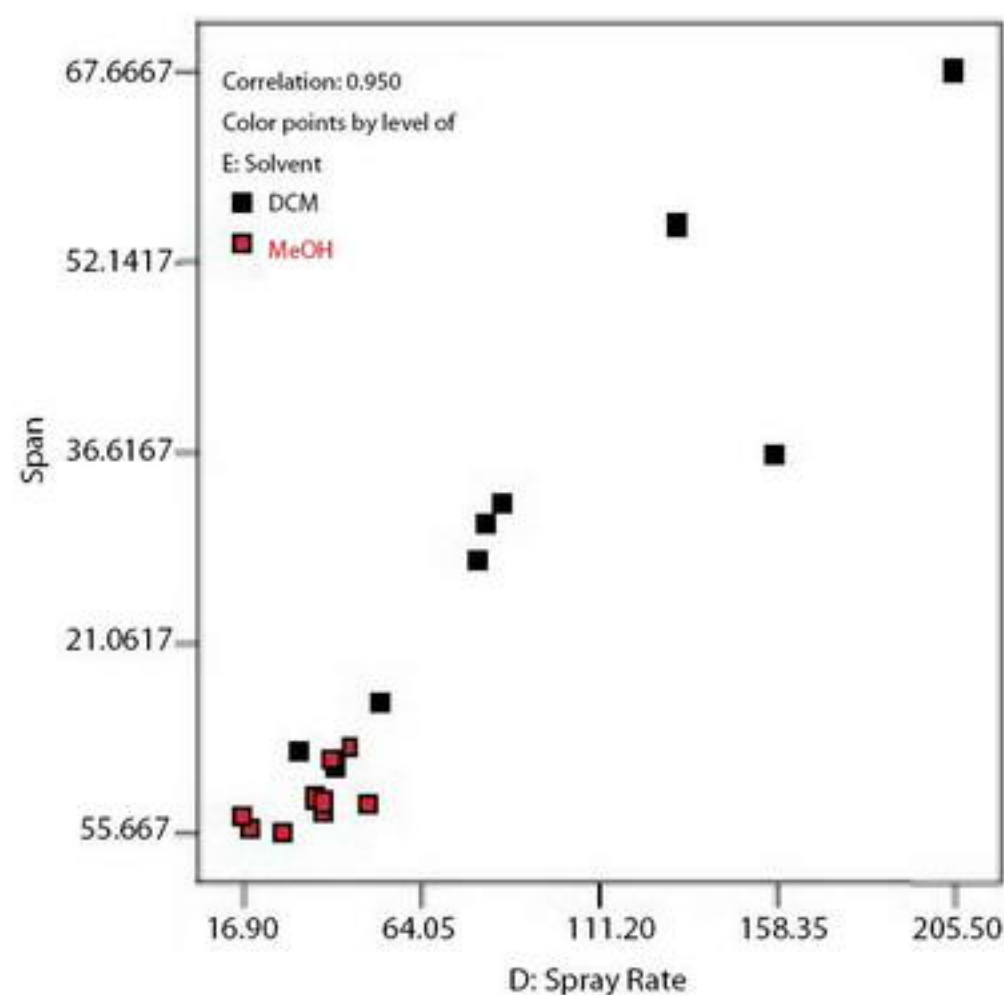


图 15. 喷雾速度 - 粒径范围图

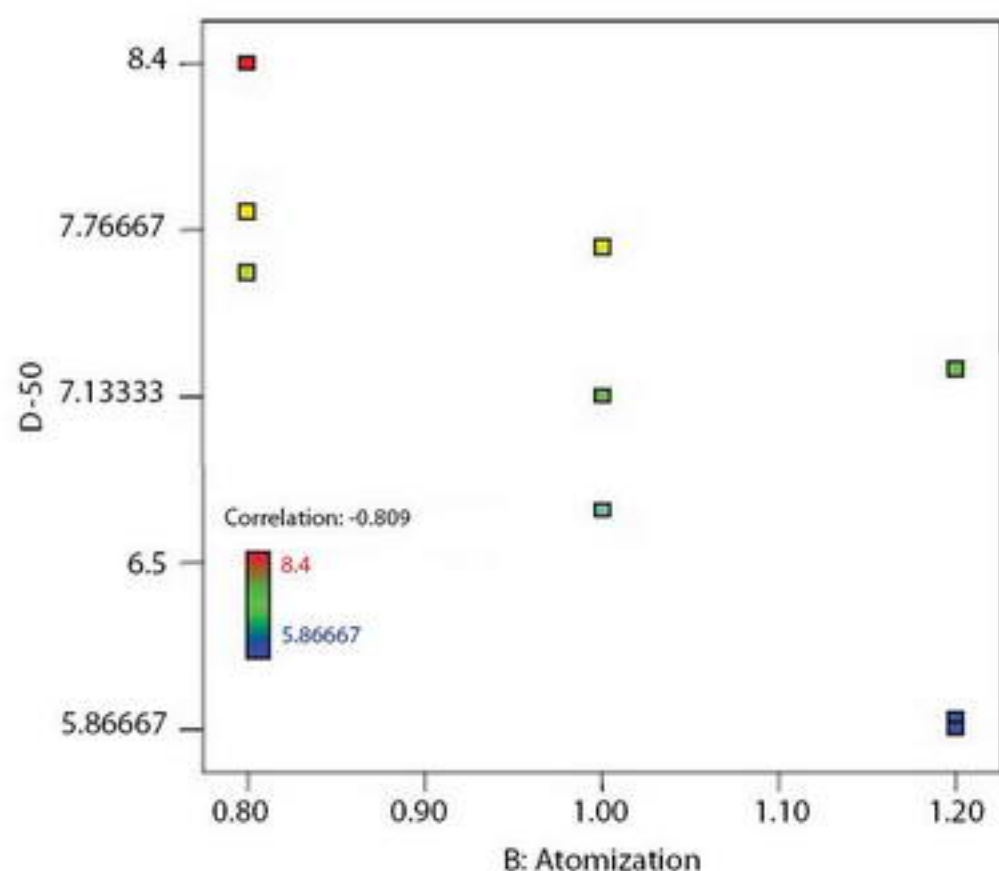


图 12. 甲醇体系的雾化压力 - 粒径 (D_{50}) 图

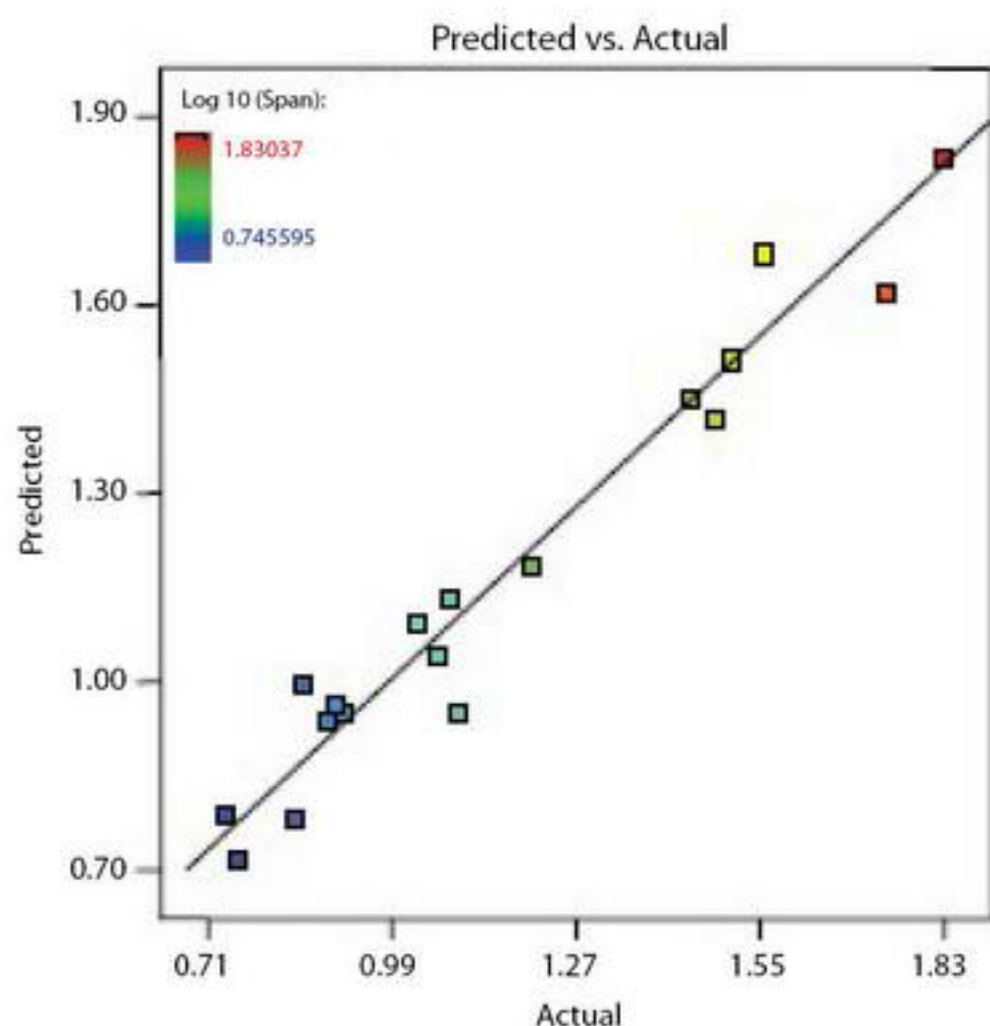


图 13. 粒径范围预测模型相符性
预测粒径范围 (微米) $P < 0.0001$, $RSq = 0.95269$

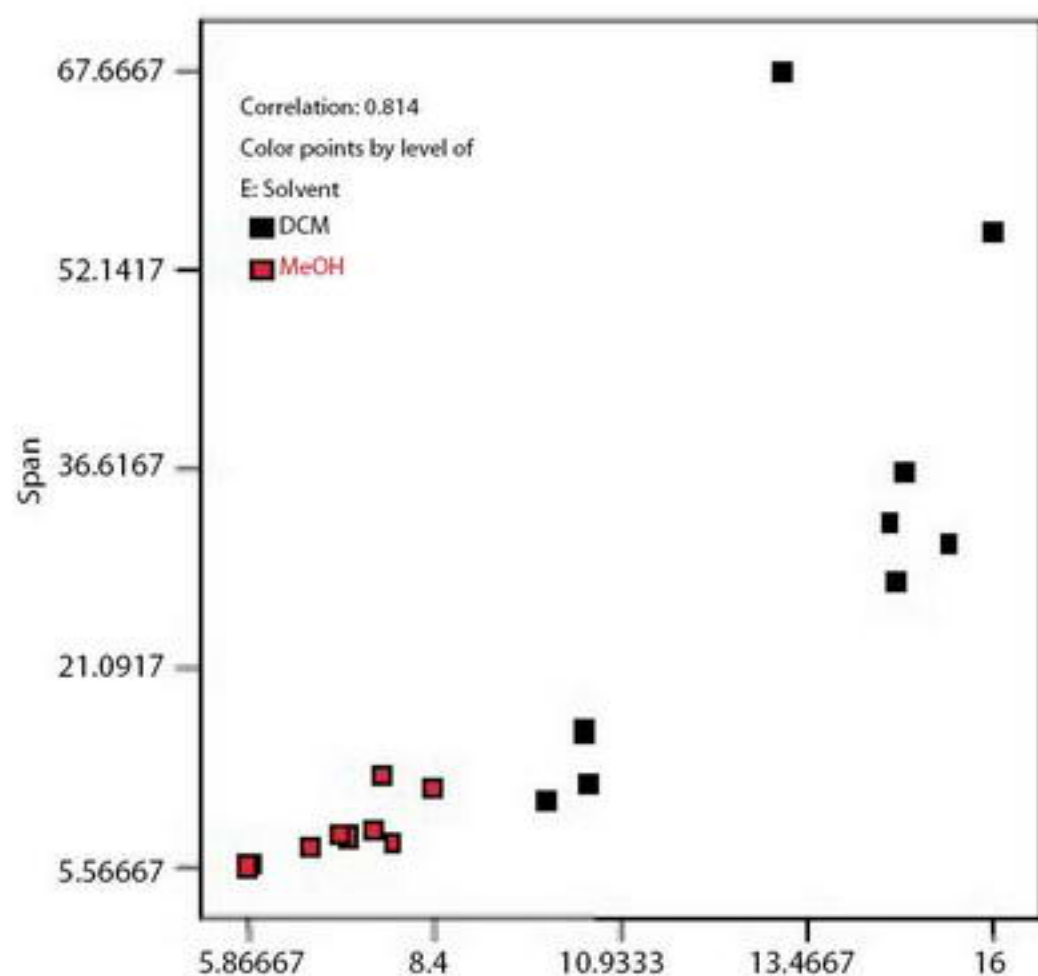


图 16. 粒径 (D_{50}) - 粒径范围图

残留溶剂

图 18 表明所研究的工艺参数均对喷雾干燥粉体的残留溶剂无统计学意义的显著影响。只有溶剂种类对残留溶剂有显著影响，甲醇系统的平均残留溶剂低于 2000 ppm，二氯甲烷系统的平均残留溶剂几乎为 50000 ppm。

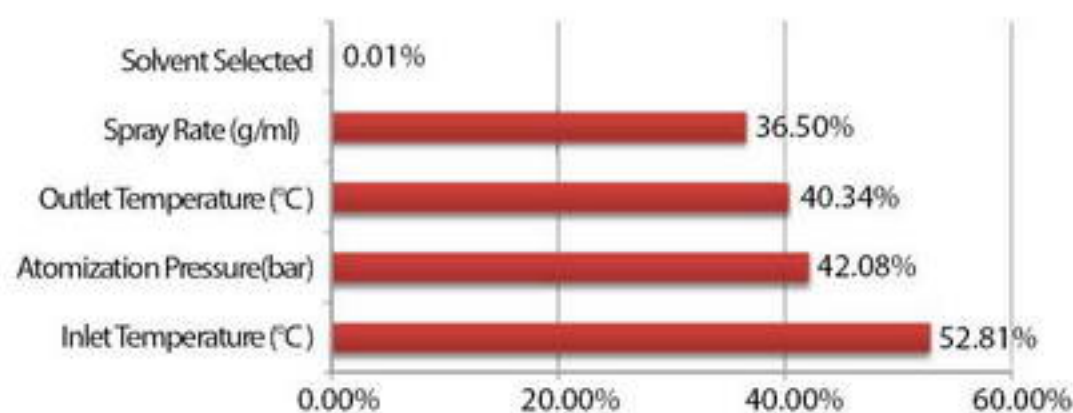


图 18. 影响溶剂残留工艺参数的 P 值

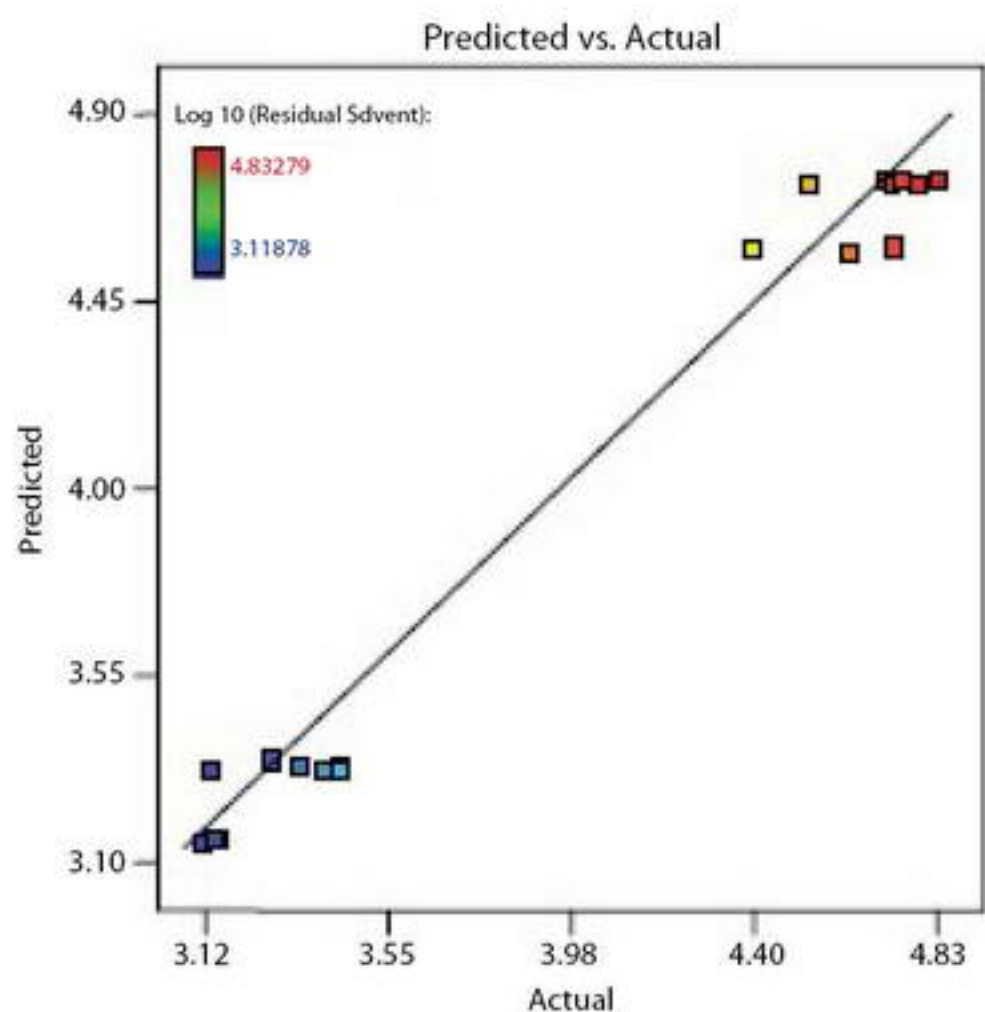


图 17. 残留溶剂预测模型相符性
预测残留溶剂 (ppm) $P < 0.0001$, $RSq = 0.9804$

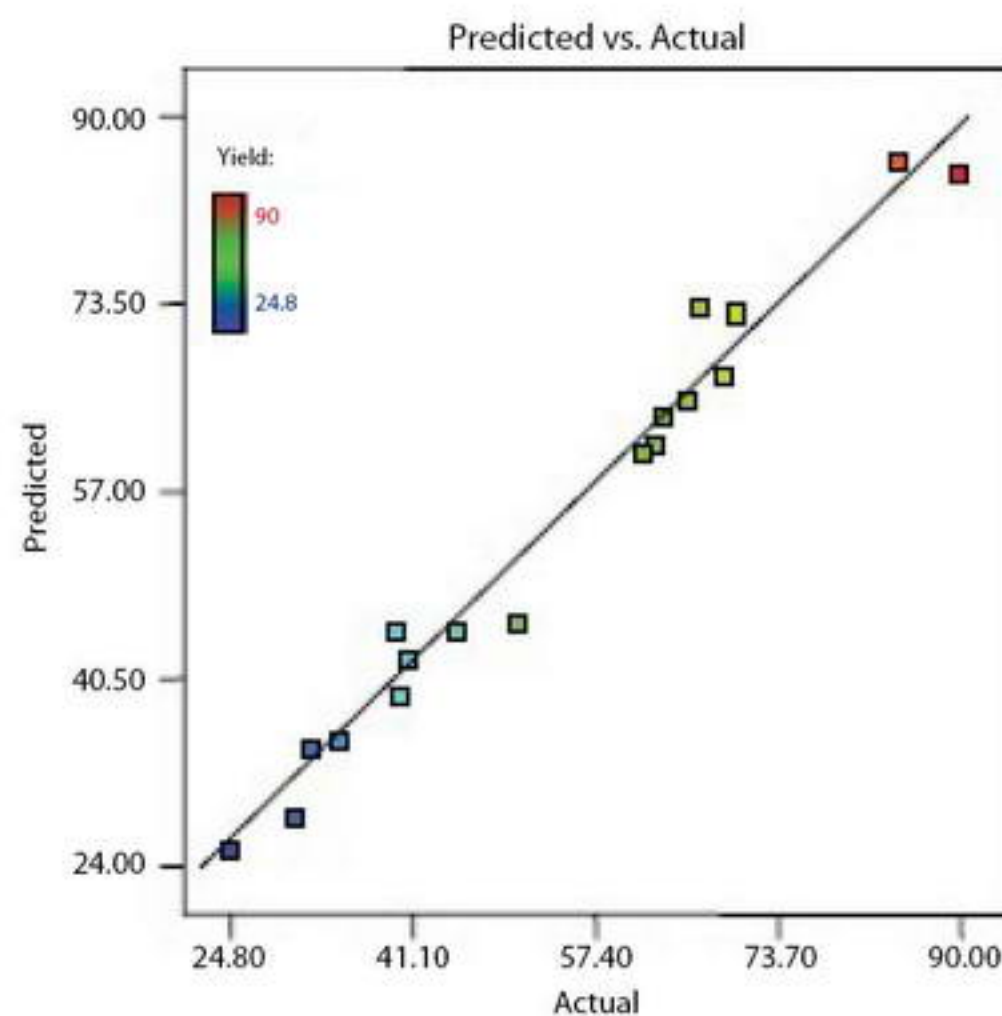


图 19. 得率预测模型相符性
预测得率 (%) $P < 0.1642$, $RSq = 0.9764$

产品得率

图 20 表明，对于二氯甲烷体系制得的喷雾干燥粉体，工艺参数对得率没有统计学意义的显著影响。图 21 显示，对于甲醇体系制得的喷雾干燥粉体，雾化压力，进风温度和喷雾速度均对得率有统计学意义的显著影响。图 22 表明，雾化压力的影响最大，增加雾化压力，得率降低。

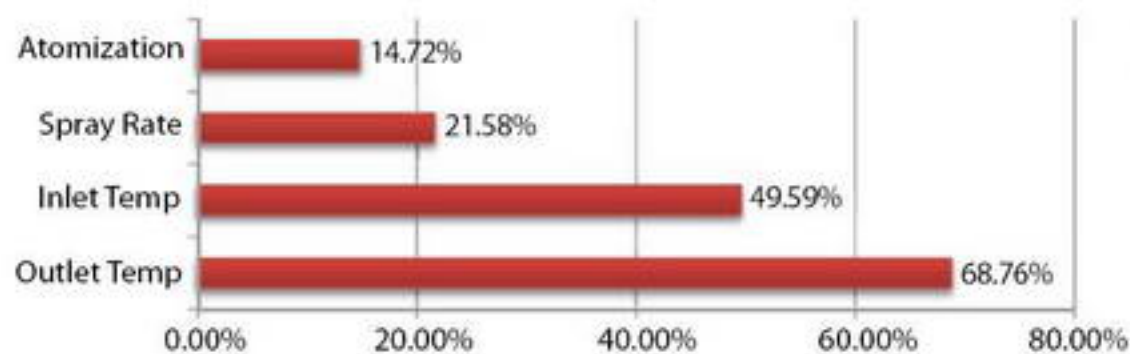


图 20. 二氯甲烷体系中影响得率工艺参数的 P 值

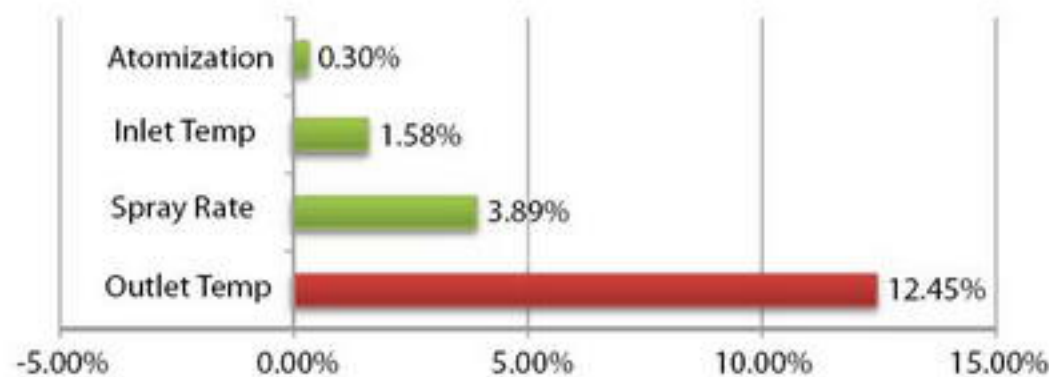


图 21. 甲醇体系中影响得率工艺参数的 P 值

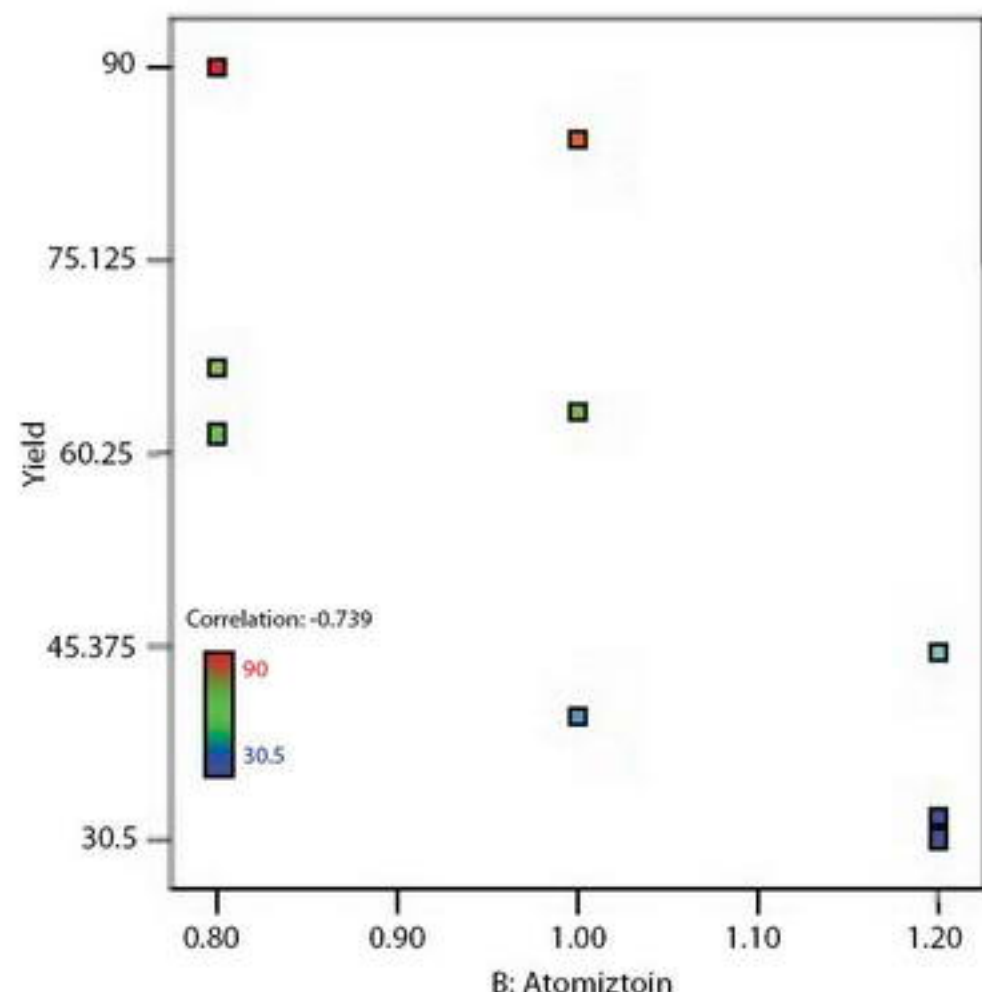


图 22. 甲醇体系中雾化压力 - 得率图

结论

预测模型对于喷雾干燥粉体的堆密度和粒径显示良好的相符性，表明调节喷雾干燥工艺参数可以有效地，可预测地改变粉体特性。喷雾干燥工艺最初只得到较低堆密度或不理想粒径的粉体，通过调节合适的工艺参数和改变合适的溶剂系统则能得到更好的产品。

参考文献

1. Rahman, M., Lester, J., Ozkan, S. & Bee, T. (2011). Solvent Selection and Solid Loadig: Effect on Spray Drying, Particle Size and Bulk Density. CRS Product Development Forum, Miami, FL.
2. Rahman, M., Lester, J., Ozkan, S. & Bee, T. (2011). Spray Dried Dispersion Solvent Selection and Solid Loading: Effect on Spray Drying, Particle Size and Bulk Density. AAPS: Emerging Oral Delivery Strategies & Technologies to Enable Biopharmaceutical Performance of BCS II, III and IV Molecules, Baltimore, MD.
3. Bee, T. & Rahman, M. (2010). Insolubility Solved by Spray Drying. Manufacturing Chemist, 24-25.
4. Bee, T. & Rahman, M. (2010). Using Polymer Technology to Enhance Bioavailability. Pharmaceutical Technology, 37-42.
5. Madsen, M. M. (2007). Introduction to Pharmaceutical Spray Drying. Copenhagen: University of Copenhagen.
6. Masters, K. (2002). Spray Drying in Practice. Hvidovre: Gershof Grafik ApS.
7. Ross, D. (2010). Solving Drug Solubility Challenges. EPM, 4-5.

致谢

作者对 Ann Druffner、Firas El-Saleh、Sam Litwack、Majid Keshtamnd、Bill Neumann、Rick Ferguson、Ray Bosworth、Purvita Shah 在项目上的支持表示感谢。