

A review on the methods and applications of spray drying technology

Adibkia K.^{1,2}, Barzegar-Jalali M.^{2*}, Javadzadeh Y.¹, Maheri-Esfanjani H.³

¹ Biotechnology Research Center and Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. ² Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. ³ Students Research Committee, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

Received: 19 Feb. 2012, Accepted: 27 June 2012

Objectives: Spray drying is the most widely used technique intended for drying of pharmaceutical products as well as manufacturing of powder with desired characteristics. It is a continuous operation in which almost any pumpable liquid can be converted into a free flowing powder. Considering uniformity of formed particles and well-control on particle size, spray drying is efficiently applicable in the drug delivery systems. This method has found to be a potential way for systematic delivery of therapeutic peptides, proteins and also antibiotics. **Methods:** In this study, the procedures and applications of spray drying were reviewed and the effect of different affecting parameters was explained. **Results:** Spray drying is extensively used to dry heat sensitive products like enzymes and proteins with minimum loss on activity and produce drugs with improved solubility as well as drying of nanoparticles, microencapsulation, granulation and coating beyond its well-known background on drying of liquids. **Conclusion:** Spray drying could be of beneficial in formulation of drug delivery systems with desired physicochemical characteristics.

Key words: Spray drying, Applications, Review

مروری بر روش‌ها و کاربردهای فرایند خشک کردن با اسپری

خسرو ادیب کیا^{۱،۲}، محمد برزگر جلالی^{۲*}، یوسف جوادزاده^۱، حسین ماهری اسفنجانی^۳

^۱ مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی دارویی و دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. ^۲ مرکز تحقیقات کاربردی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. ^۳ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۰/۱۲/۱، تاریخ پذیرش: ۹۱/۴/۷

زمینه و هدف: خشک کردن با اسپری یکی از فرایندهای خشک کردن محصولات دارویی با ویژگی‌های مطلوب محصول نهایی می باشد که امروزه کاربرد زیادی در تحقیقات آزمایشگاهی و همچنین عرصه صنعت پیدا کرده است. این فرایند برای خشک کردن محتوای مایع، با قابلیت کنترل دقیق روی خصوصیات پودر حاصل و ایجاد شرایط مطلوب برای نیازهای متفاوت داروسازی به کار گرفته می شود. امروزه محصولات خشک شده با اسپری به سبب یکنواختی و خصوصیات مطلوب پودر، جایگاه ویژه ای در داروسازی پیدا کرده است. این روش علاوه بر خشک کردن، امکان انجام چندین فرایند مختلف داروسازی در یک مرحله واحد را مقدور می سازد. **روش‌ها:** در مقاله حاضر ضمن مروری بر روش‌ها و کاربردهای خشک کردن با اسپری در داروسازی، به تاثیر پارامترهای درگیر در انجام فرایند اشاره می شود. **یافته‌ها:** خشک کردن با اسپری به عنوان یک روش مناسب برای خشک کردن مواد بیولوژیکی حساس به حرارت، مانند آنزیم‌ها و پروتئین‌های دارویی، با حداقل از دست دادن فعالیت، بهبود محلولیت آبی دارو و در نتیجه فراهمی زیستی آنها و نیز در مطالعات تکنولوژی دارویی مورد توجه و استفاده قرار گرفته است. **نتیجه گیری:** با بهره گیری از روش خشک کردن با اسپری در تولید محصولات دارویی و با توجه به امکان کنترل فرایند، طیف گسترده‌ای از فراورده‌ها با ویژگی‌های مورد نیاز، قابل دستیابی است.

واژه‌های کلیدی: خشک کردن با اسپری، کاربرد، مرور

* **Corresponding Author:** Mohammad Barzegar-Jalali, Professor, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. Tel: +98-411-3392615; Fax: +98-411-3344798; E-mail: Mahbaeja@gmail.com

* **نویسنده مسئول:** محمد برزگر جلالی، استاد دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. تلفن: ۰۴۱۱-۳۳۹۲۶۱۵، نمابر: ۰۴۱۱-۳۳۴۴۷۹۸ ایمیل: Mahbaeja@gmail.com

۱- مقدمه

دارویی استنشاقی در مطالعات تکنولوژی دارویی مورد توجه و استفاده قرار گرفته است. علاوه بر این، تعدادی از فرآورده‌های فرمولاسیون را می‌توان با اسپری درآیینگ، تنها در یک مرحله انجام داد از جمله تهیه کمپلکس و میکروانکپسولاسیون (۸-۱).

۲- مفهوم و مراحل خشک کردن با اسپری

دو تکنیک اصلی در اسپری کردن عبارت است از خشک کردن با اسپری و منجمد کردن با اسپری. عملی که در خشک کردن با اسپری در درجه اول رخ می‌دهد تبخیر است، در حالی که در منجمد کردن با اسپری این فرایند تغییر فاز از مایع به جامد می‌باشد. این دو فرایند، به جز در مورد جریان انرژی، مشابه هستند. در مورد خشک کردن با اسپری، انرژی به قطرات اعمال می‌گردد و منجر به تبخیر حلال می‌گردد، در نتیجه هم انتقال انرژی و هم انتقال جرم از قطرات صورت می‌گیرد. در منجمد کردن با اسپری، انرژی فقط از قطرات برداشته می‌شود و موجب انجماد قطرات ذوب شده می‌گردد (۸).

فرایند خشک کردن با اسپری عمدتاً شامل ۵ مرحله می‌باشد (۹، ۸):

۱- **تغلیظ:** محتوای اسپری عموماً قبل از عرضه به اسپری خشک کن، تا حد ممکن تغلیظ می‌شود.

۲- **ریزسازی (Atomization):** مرحله ذره‌سازی یا اسپری کردن، ایجاد شرایط مطلوب برای تبخیر و تبدیل به یک محصول خشک شده با ویژگی‌های مورد نظر است.

۳- **تماس قطرات با هوا:** در محفظه، ذرات مایع در تماس با گاز داغ قرار گرفته و در نتیجه بیش از ۹۵ درصد از رطوبت موجود در قطرات، طی چند ثانیه تبخیر می‌گردد.

۴- **خشک شدن قطرات:** رطوبت در طی دو مرحله از روی قطرات تبخیر می‌گردد:

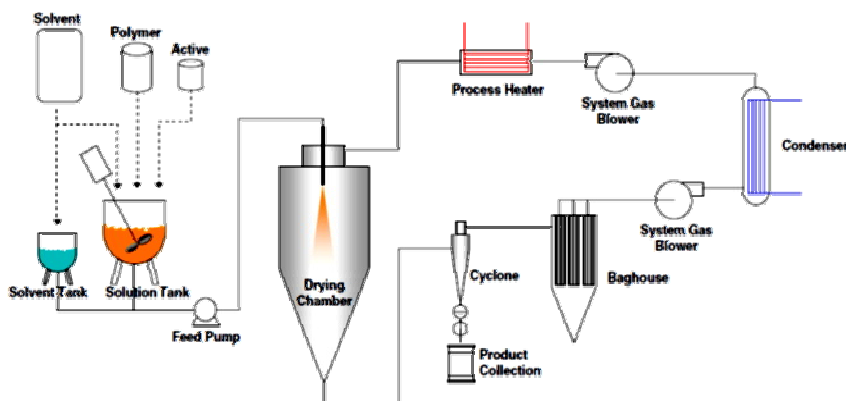
(۱) در طول مرحله اول، رطوبت کافی روی قطره برای جایگزینی مایع تبخیر شده از سطح وجود دارد و تبخیر با یک سرعت نسبتاً ثابتی صورت می‌گیرد.

(۲) مرحله دوم زمانی آغاز می‌شود که دیگر رطوبت به اندازه کافی در سطح قطره برای حفظ شرایط اشباع وجود ندارد، باعث تشکیل پوسته خشک در سطح می‌گردد. از این پس، تبخیر بستگی به انتشار رطوبت از طریق پوسته، که ضخامت آن رو به افزایش است، دارد.

۵- **جداسازی:** از سیکلون‌ها (جدا کننده با مکانیسم گریز از مرکز)، فیلترهای کیسه‌ای، و رسوب الکترواستاتیک در مرحله جداسازی نهایی استفاده می‌شود (شکل ۱).

خشک کردن توسط اسپری (Spray Drying) تبدیل مداوم محتوی از حالت مایع به ذرات خشک، به وسیله اسپری کردن به درون یک محفظه خشک کننده گرم است که با فراهم کردن حجم کافی از هوای گرم باعث تبخیر قطرات مایع و خشک کردن ذرات دیسپرس شده در این محیط می‌گردد. محتوی می‌تواند محلول، سوسپانسیون، دیسپرسیون، امولسیون، ژل یا خمیر باشد به شرط اینکه قابل پمپ و اسپری کردن باشد. علیرغم دمای بسیار بالای محفظه خشک کننده، ذرات اسپری شده به واسطه از دست دادن رطوبت، در دمای بسیار پایین تری و برای زمان بسیار کوتاهی باقی می‌مانند. از این رو این روش خشک کردن اساساً به عنوان "خشک کردن دمای پایین" نیز شناخته می‌شود. محصول بدست آمده از اسپری درآیینگ حاوی ذرات ریزتر و توزیع اندازه ذره ای بهتر، ظاهر، بافت، مشخصه ریزش، تراکم پذیری، دانسیته توده‌ای، قابلیت پراکندگی و محلولیت بسیار مطلوبی می‌باشد. امروزه این تکنولوژی کاربردهای وسیعی در عرصه‌ی دارویی و غیر دارویی پیدا کرده است و برای تهیه ترکیبات قرص‌ها، واکسن، ویتامین‌ها، فرآورده‌های خونی، آنزیم‌ها، هورمون‌ها، جلبک‌ها و عصاره مخمر مورد استفاده قرار می‌گیرد.

توسعه تجهیزات و تکنیک‌های خشک کردن با اسپری، طی چندین دهه از ۱۸۷۰ تا اوایل ۱۹۰۰ گسترش یافت. با این وجود به خاطر طراحی‌های نامناسب در اسپری خشک کن‌های اولیه و استفاده مشکل از آنها، استفاده صنعتی چندان از آنها نگردید. از دهه دوم قرن بیستم طراحی‌های جدید دستگاه، منجر به تکامل و توسعه این تکنولوژی گردید و بستر کاربردهای صنعتی از این روش را فراهم ساخت. تهیه پودر شیر، آب پنیر و شیر خشک نوزاد هنوز جزو عمده کاربردهای این صنعت به شمار می‌آید. در عرصه داروسازی، خشک کردن به وسیله اسپری از ۱۹۴۰ رواج یافته و برای اولین بار عمدتاً در ساخت داروهای بالک و مواد شیمیایی به شکل پودر مانند آنتی بیوتیک‌ها، ضد درد‌ها، آنتی اسیدها، و ویتامین‌ها به کار برده شد. خشک کردن توسط اسپری به عنوان یک روش مناسب برای خشک کردن مواد بیولوژیکی حساس به حرارت، مانند آنزیم‌ها و پروتئین‌های دارویی، با حداقل از دست دادن فعالیت توسعه داده شد. این تکنیک همچنین برای تولید اکسیپیانهای دارویی با قابلیت فشرده‌گی بهبود یافته مانند لاکتوز، برای بهبود خصوصیات ریزش جهت تهیه گرانول با ریزش آزاد برای تولید قرص، به منظور بهبود محلولیت آبی دارو و در نتیجه فراهمی زیستی آنها، تهیه فرآورده‌های



شکل ۱. مراحل خشک کردن با اسپری

۲-۱: ریزسازی (Atomization)

به دو صورت، توسط چرخ دوار یا بانازل‌های توان مایع را اسپری کرد. تبخیر رطوبت از قطرات کوچک و تشکیل ذرات خشک تحت شرایط کنترل شده درجه حرارت و جریان هوا صورت می‌پذیرد. پودر به طور مداوم از محفظه خشک کننده تخلیه می‌شود. شرایط عملیاتی و طراحی خشک کن با توجه به ویژگی‌های خشک کردن برای محصول و خصوصیات پودر انتخاب می‌گردد.

اتمیزر قسمتی است که موجب شکستن مایع به قطرات کوچک برای شکل گیری اسپری می‌گردد. (که با مکانیسم تئوری جت مایع Lord Rayleigh ۱۸۷۸ قابل توجیه است، جریان مایع که توسط نیروی گرانش سرعت یافته، از هم جدا شده و یا به قطرات به شکل اشک از هم پاشیده می‌شود. کشش سطحی مایع، باعث می‌گردد قطرات که در هوا معلق هستند، خود را به شکل یک کره در بیاورند) (۱۰، ۸، ۱۰).

عملکرد های اصلی ریز کردن عبارتند از :

- ۱) ایجاد نسبت بالای سطح به جرم و در نتیجه میزان تبخیر بالا و نهایتاً راندمان حرارتی بهتر
- ۲) تولید ذرات مطلوب و یکنواخت از لحاظ شکل، اندازه و چگالی.

اگر ذرات بزرگ باشند به راحتی خشک نمی‌گردد و ذرات بسیار ریز هم به خاطر کوچکی با هوا بیرون برده خواهد شد (۸، ۱۱). به منظور تولید محصولات با کیفیت بالا و مقرون به صرفه، انتخاب اتمیزر مناسب بسیار حائز اهمیت است. سه نوع اساسی از اتمیزر تجاری استفاده می‌شود :

- ۲.۱.۱. اتمیزر چرخان یا روتاری: عمل ریز کردن توسط انرژی گریز از مرکز که با استفاده از انرژی چرخش با سرعت بالای چرخ، مایع بالک را به قطرات تقسیم می‌کند (شکل ۲ الف).

این سیستم برای حجم های بالای محصول مناسب می‌باشد. با بکارگیری مجموعه از چرخ دوار، میزان ۲۷ تن در هر ساعت می‌تواند اسپری شود.

مزایای استفاده از اتمیزر های دوار عبارتند از: انعطاف پذیری بالا و سهولت عملیات، سازگاری با فشار پایین مایع، فاقد مشکلات انسداد، کار با خورنده‌ها و ساینده‌ها، سهولت کنترل اندازه قطرات از طریق تنظیم سرعت چرخش. با این وجود دارای معایبی هم می‌باشد از جمله اینکه: مقدار زیادی ذرات ریز تولید می‌کند، که می‌تواند ایجاد آلودگی کند، هزینه بالا، نگه داری گران، دشواری استفاده برای مواد بسیار چسبناک و اینکه نمی‌تواند در خشک کن های افقی مورد استفاده قرار گیرد. لذا به خاطر مشکلات و هزینه های مرتبط با اتمیزر چرخان در بخش صنعت علاقه به جایگزینی نازل فشاری وجود دارد (۸).

۲.۱.۲. نازل فشاری یا هیدرولیک (ریز کردن توسط انرژی فشار)

نازل فشاری (شکل ۲ ب) شایع ترین اتمیزر مورد استفاده برای خشک کردن با اسپری می‌باشد. نازل ها به طور کلی تولید پودر ریزتر با ریزش بهتری نسبت به اتمیزر دوار می‌کنند. نازل های فشاری مورد استفاده در خشک کردن با اسپری، نازل "Vortex" نامیده می‌شوند زیرا باعث چرخش مایعی می‌گردند که از طریق آن عبور داده می‌شود. محدوده فشار برای نازل فشاری مورد استفاده در خشک کردن با اسپری از حدود ۲۵۰ PSI (۱۷/۴ بار) تا حدود ۱۰۰۰ PSI (۶۹۰ بار) می‌باشد. برای تامین جریان بالا (در حد چند تن) از چندین نازل کنار هم استفاده می‌شود. به خاطر اعمال چنین فشار بالایی، خصوصاً هنگام کار با مواد خورنده، نازل در معرض فرسایش خواهد بود (۱۰، ۱۲).

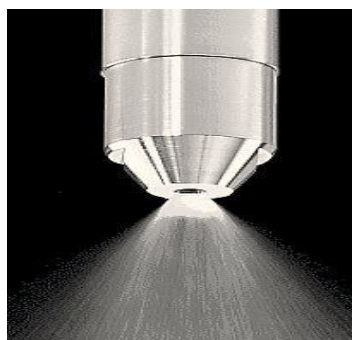
۲.۱.۳. نازل دو سیال یا نازل پنوماتیک (ریز کردن توسط انرژی جنبشی)

گسترده ای از سرعت جریان استفاده می شود. عموماً محتوا با فشاری در حدود ۲۵ PSI که منحصر برای جابجایی مایع است به همراه گاز با فشاری در محدوده ۵۰ تا ۱۰۰ PSI که برای اسپری کردن مورد نیاز است، پمپ می گردند (۱۲). انرژی و ارتعاشات اولتراسونیک نیز مورد مطالعه قرار گرفته است، اما دارای کاربردی اندکی می باشند. انتخاب اتمایزر بر اساس خصوصیات محتوای اسپری، خواص پودر مورد نظر، نوع خشک کن و ظرفیت آن و ظرفیت اتمایزر صورت می پذیرد (۸).

مواد خام مایع و هوای فشرده (یا بخار) در یک نازل دو سیال (شکل ۲ ج) ترکیب شده است. این طرح برای بهره گیری از انرژی گاز فشرده شده برای تبدیل کردن مایع به پودر است که برای طیف وسیعی از مواد خورنده به کار می رود. دو مزیت استفاده از نازل دو سیال توانایی آن برای تولید ذرات بسیار ریز و قابلیت استفاده برای محتوای با ویسکوزیته بالا می باشد. با این حال، به دلیل هزینه های بالای تامین هوای فشرده، گران بوده و اغلب در آزمایشگاه و طرح هایپیلوت، به دلیل توانایی آنها برای تولید طیف



ج



ب



الف

شکل ۲. الف) اتمایزر روتاری، ب) نازل فشاری، ج) نازل هیدرولیک

همچنانکه غلظت مایع ذرات کاهش می یابد ذرات شروع به گرم شدن می کنند. پس از آن تبخیر با سرعتی که مایع بتواند به سطح کره انتشار یابد صورت می پذیرد. این مرحله از فرایند خشک کردن، خشک کردن درجه یک یا محدود به سرعت انتشار نامیده می شود.

خوشبختانه، مرحله دوم در قسمت سرد خشک کن که در آن گاز خشک کننده در دمای نزدیک به دمای خروجی از خشک کن است رخ می دهد. در نتیجه دمای مواد هرگز از دمای خروجی هوای خشک کن بالاتر نمی رود، اگرچه دمای ورودی خشک کن ممکن است بطور قابل توجهی بالاتر باشد. پودر خشک شده نهایی در دمای حدود ۲۰ درجه سانتی گراد پایین تر از درجه حرارت هوای خروجی خواهد بود. زمان تماس هوای داغ و قطرات اسپری شده فقط چند ثانیه است، که در طی آن ذرات خشک شده و دمای هوا به سرعت پایین می آید. از آنجایی که ذرات خشک شده هرگز به دمای هوای خشک کننده نمی رسد، به این ترتیب خشک کردن موثر مواد حساس به حرارت را بدون تجزیه حرارتی آنها، فراهم می سازد. با این وجود، توربولانس هوا در خشک کن، با اینکه برای خشک کردن کامل لازم است، باعث می گردد برخی از ذرات در معرض

۲.۲. مخلوط کردن و خشک کردن

هنگامی که مایع اسپری گردید، باید در تماس نزدیک با گاز گرم، جهت تبخیر از سطح تمام قطرات، در داخل محفظه خشک کن قرار گیرد. گاز گرم داخل محفظه، توسط سیستم پخش هوا، که جریان یکسانی را به تمام نقاط محفظه می رساند، تامین می گردد. به سبب اینکه گاز خشک کننده می بایست کاملاً مخلوط شود و وجود گرادیان دمایی در مسیر عبوری گاز یک ایراد اساسی به حساب می آید، لذا تجهیزات گرم کننده در صورتی که نتوانند هوای گرم یکنواخت تولید کنند، لازم است بین گرم کننده و محل پخش، سیستم مخلوط کننده هوا وجود داشته باشد.

برای درک کامل ویژگی های پودر خشک شده با اسپری، نیاز به بررسی طرز کار و مکانیزم خشک شدن درون یک قطره است. به طور معمول، تعداد زیادی ذره بسیار کوچک معلق در یک مایع وجود دارد. خشک شدن ذرات در دو مرحله صورت می گیرد. به عبارتی، وقتی که قطره برای اولین بار در معرض گاز داغ قرار می گیرد، تبخیر به سرعت صورت می گیرد. مواد حل شده در مایع، تمایل به تشکیل یک پوسته نازک در سطح ذره را دارند. اگرچه، تبخیر باعث می گردد ذرات کاملاً خنک نگه داشته شوند، لیکن،

اثر پارامترهای فرایند بر روی محصول نهایی قابل ارزیابی است. لذا برای هر نوع محصول پارامترهای فرایند بایستی از روی خصوصیات پیش بینی شده برای پودر مورد نیاز بهینه گردد (۸) (جدول ۱).

الف) دمای ورودی هوا: هرچه دمای ورودی هوا بیشتر باشد، تبخیر رطوبت سریعتر صورت می‌گیرد اما پودر در معرض درجه حرارت بالاتر قرار می‌گیرد، که ممکن است خواص فیزیکی / شیمیایی مواد حساس به حرارت دچار تغییر گردد.

ب) درجه حرارت هوای خروجی: هوای خروجی، اندازه تجهیزات بازیابی و جمع‌آوری پودر را مشخص می‌کند. هر چه درجه حرارت بالاتر باشد اندازه تجهیزات بازیابی پودر و فضای اشغال شده بزرگتر خواهد بود. مهم‌تر از آن، دمای هوای خروجی، رطوبت نهایی پودر را کنترل می‌کند.

ج) ویسکوزیته: ویسکوزیته بالا، مانع از شکل‌گیری صحیح قطره می‌گردد. همچنین با کاهش ویسکوزیته، انرژی و فشار کمتری برای شکل‌گیری اسپری مورد نیاز است.

د) محتوای جامد (غلظت): در صورت بالا گرفتن محتوای جامد (بالای ۳۰٪) برای حفظ ریزسازی مناسب و اطمینان از تشکیل صحیح قطره، باید دقت کافی بعمل آید.

ه) کشش سطحی: افزودن مقدار کمیسورفاکتانت می‌تواند به میزان قابل توجهی کشش سطحی را پایین‌تر بیاورد، که قادر می‌سازد در یک الگوی اسپری گسترده‌تر، اندازه قطرات کوچکتر، و سرعت بالاتر قطره ایجاد گردد.

و) دمای محلول: با افزایش درجه حرارت محتوی، خشک کردن محلول راحت‌تر صورت می‌گیرد چون مقداری انرژی برای سیستم، از پیش تامین شده است.

ز) فراریت حلال: فراریت بالاتر هر فرایند خشک کردن مطلوب است، اگرچه از حلال‌های محدودی در این فرایند می‌توان استفاده کرد. در بسیاری از موارد، این انتخاب حلال محدود به آب است.

ح) جنس نازل: اکثراً از فولاد ضد زنگ ساخته می‌شود. با این حال، نازل کاربید تنگستن با مقاومت به سایش خوب و مقاومت در برابر خوردگی بسیار عالی برای بسیاری از مواد در دسترس می‌باشد (۹، ۸).

درجه حرارت بالاتر قرار گیرند. این مساله برخی اوقات باعث از دست دادن فعالیت یا تغییر ماهیت مواد افزودنی از قبیل بایندها می‌گردد. بنابراین، مرحله آزمایشی بر روی هر فرمولاسیون توصیه می‌شود، تا بهترین ترکیب از دمای ورودی و خروجی با توجه به فعالیت مواد و همچنین ایفای نقش پودر در مراحل بعدی، بدست آید (۸).

۲.۳. محفظه‌ی خشک کن

بزرگترین و بارزترین بخش یک سیستم خشک کردن با اسپری، محفظه خشک کننده است. این محفظه می‌تواند بلندتر و سیلندریو یا قطور با ارتفاع کوتاه باشد. انتخاب این ابعاد بر اساس دو معیار فرایند که باید برآورده شود، صورت می‌گیرد. اولاً، محفظه باید حجم مناسب برای تامین زمان تماس کافی بین ابر ذرات معلق و هوای گرم داشته باشد. معیار دوم این است که تمام قطرات باید به اندازه کافی قبل از اینکه به سطحی تماس یابند، خشک شده باشند. بر این مبنا، شکل سیلندری کارآمدتر خواهد بود. در تمایز گریز از مرکز نیاز به قطر بزرگتر و ارتفاع کمتر سیلندر است. در حالی که نازل‌ها درست بر عکس هستند. اکثر تولید کنندگان خشک کن اسپری، می‌توانند با توجه به متوسط اندازه ذرات مورد انتظار از پودر، ابعاد مورد نیاز از محفظه خشک کن را برای جلوگیری از نشستن رسوبات مرطوب بر روی دیواره‌ها، تخمین بزنند (۸).

۲.۴. جداسازی پودر

تقریباً در همه موارد، محفظه‌ی خشک کننده جهت سهولت جمع‌آوری پودرها دارای انتهای مخروطی است. این شکل باعث می‌گردد پودر تولید شده، به طور مستقیم از پایین مخروط از راه یک airlock تخلیه گردد. جریان گازی که سرد شده و حاوی تمام رطوبت تبخیری می‌باشد، از مرکز و بالای قسمت پائینی مخروط می‌وزد و از طریق خروجی کناری تخلیه می‌گردد. به دلیل بازده نسبتاً کم مجموعه، ذرات ریز همیشه با جریان گاز خارج می‌گردند. در این صورت می‌بایست توسط جدا کننده با کارایی بالا که بعد آن، از اسکرابر مرطوب و یا یک فیلتر پارچه ای (کیسه‌ی جمع کننده) وجود دارد، به دام بیفتند (۸).

۳- پارامترهای بحرانی در اسپری درآینگ

جدول ۱. نمونه ای از محصولات خشک شده با اسپری

محصول	دمای ورودی °C	دمای خروجی °C	غلظت مایع اسپری شده (%)
مواد غذایی	۱۷۴	۱۰۲	۵۰
شیر کم چرب	۹۵	۶۵	۶۰
مخمر			
عطر و مواد آرایشی	۱۵۰	۱۱۰	۳۰-۴۰
عصاره ی جو	۱۵۰	۹۰	۳۶
عصاره ی برگ زیتون			
مواد دارویی	۱۸۰	۱۰۰	۵
پلاسمای خون	۱۱۰	۷۰	۲
پیتید			

۴- خصوصیات قابل کنترل

محصولات دارویی خشک شده توسط اسپری دارای خواص مهم و بسیار مطلوبی از قبیل اندازه ذرات یکنواخت، شکل ذرات تقریباً کروی منظم، ریزش عالی، کمپرس پذیری بهتر، محلولیت بهتر، رطوبت کمتر و پایداری حرارتی بالاتر بوده، ضمن اینکه پودر حاصله برای استفاده‌های بعد بسیار مناسب می باشد. این خصوصیات عمدتاً به خواص فیزیکی محلول، اجزای تجهیزات و پارامترهای فرایند (جدول ۲) بستگی دارد. با تغییر در فرایند اسپری، تغییر و کنترل خواص ذکر شده برای پودر، میسر می گردد و مطمئناً برای

توسعه سیستم های دارورسانی بسیار مفید خواهد بود (۱۳، ۸). نهایتاً ساختار و خصوصیات فیزیکی پودر به شدت وابسته به غلظت مواد جامد در محلولی است که خشک می گردد. با سایز یکسان از قطرات، افزایش غلظت مواد جامد، افزایش اندازه و متعاقباً افزایش دانسیته ذرات را در پی خواهد داشت. ذرات چگال تر در ادامه برای جمع آوری مناسب است، چنانچه در کار با غلظت های پائین تر، پودر کم چگال تولید شده، با هوا خارج شده و به سختی قابل جمع آوری است. محتوای غلیظ تر، ذرات متخلخل تری تولید خواهد کرد (۸، ۱۱).

جدول ۲. پارامترهای قابل کنترل در اسپری درایینگ

خواص فیزیکی خوراک	تجهیزات و پارامترهای فرایند	خصوصیات محصول
افزایش غلظت خوراک یا ویسکوزیته بالای پلیمر	نازل دو سیال، سایز: $10-200\ \mu$ نازل فشاری، سایز: $20-200\ \mu$	افزایش اندازه ذرات و کاهش چگالی حجمی
کشش سطحی پایین با اندازه قطرات کوچکتر	افزایش انرژی اتمیزاسیون و سرعت بالای ذره	کاهش اندازه ذرات و تراکم پذیری بهتر
افزایش دمای محلول اسپری با تشکیل قطره صحیح	افزایش میزان جریان اسپری (به سطح مطلوب)	ویژگی های بهتر از نظر ریزش
غلظت کم از پلیمرهای هیدروفیل مانند HPMC و NaCMC ($w/w\% > 0.5$)	---	بهبود سرعت رهش داروهای با محلولیت ضعیف در آب
---	افزایش درجه حرارت خروجی خشک کن	رطوبت نهایی پایین محصول
---	فرایند چند مرحله ای	مناسب برای داروهای حساس به حرارت

۵- مزایا و معایب

مزیت اصلی خشک کردن با اسپری، تطبیق پذیری قابل توجه این فناوری از جهت طیف گسترده محصولات و کاربردهای پودر تولید شده می باشد. از ذرات بسیار ریز برای دارورسانی از طریق ریه تا پودرهای بزرگ متراکم

برای دوزهای خوراکی، محصولات آمورف تا بلوری و پتانسیل برای انجام فرمولاسیون ها در یک مرحله واحد و نهایتاً ایجاد ذرات با ویژگیهای مطلوب از خصوصیات این فرایند به حساب می آید. این انعطاف پذیری و

بسیار انرژی بر است، تکنیک‌هایی برای به حداقل رساندن هزینه‌های انرژی به ازای واحد محصول خروجی وجود دارد که می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد، از جمله (۱۲):

- به حداقل رساندن مقدار آب محتوای اسپری، پیش از تغذیه به داخل خشک‌کن.
- به حداکثر رساندن افت دمای گاز خشک‌کن. به عبارت بهتر، داشتن حداکثر درجه حرارت ورودی و حداقل دمای خروجی است.
- استفاده از گردش مجدد گاز خشک‌کننده تا نهایت ممکن.
- استفاده از حرارت هوای تخلیه شده برای گرم کردن هوای ورودی.
- استفاده از حرارت مستقیم در هر کجا که ممکن است.

• کاهش از دست دادن گرما به شیوه تشعشعات و انتقال، بواسطه نامناسب بودن عایق حرارتی.

مهم‌ترین روش از موارد ذکر شده، تغلیظ یا به حداقل رساندن مقدار آب از خوراک آماده شده برای اسپری می‌باشد. فرایندهای جداسازی مکانیکی مانند رسوب دادن، سانتریفوژ، فیلتراسیون، اسمز معکوس، و... به مراتب از فرایندهای حرارتی انرژی کمتری نیاز دارد. هنگامی که جدایی مکانیکی امکان‌پذیر نیست، تبخیر باید در نظر گرفته شود. اگرچه تبخیر یک فرایند حرارتی است، لیکن به عنوان مثال، در تبخیر آب با خلا، مواد به مراتب با دماهای پایین‌تری مواجه خواهند شد (۱۱).

افزایش درصد اجزای خشک محلول باعث کاهش سهم آب یا حلال لازم برای خشک کردن می‌گردد. عموماً توصیه می‌گردد حداکثر درصد اجزای خشک در محلول استفاده گردد که از ۷۰-۲۰٪، اغلب در حد ۵۰٪ انتخاب می‌گردد. در چنین شرایطی ویسکوزیته نهایی و محلولیت دارو در محلول، محدودکننده خواهد بود. چنانچه با افزایش ویسکوزیته، اسپری کردن محتوی مشکل خواهد بود و ذرات تولید شده اندازه بزرگی خواهند داشت. نشان داده شده است که محدوده ویسکوزیته برای اسپری درایینگ کارآمد تا حداکثر ۳۰۰-۲۵۰ سانتی پواز می‌باشد (۱۱، ۱۰). محتوی با حلالهای آبی و هم چنین آلی (به شکل محلول، امولسیون‌ها و سوسپانسیون) به شرطی که قابل پمپ باشد قابل تبخیر می‌باشد. اگر از حلال‌های آلی همچون اتانول، متانول، استون و سایر حلالهای آلی اشتعال پذیر استفاده گردد، بایستی خطر آتش‌گیری حین اسپری کردن در دماهای بالا را در نظر گرفت. در این خصوص بایستی از یک گاز بی اثر مانند نیتروژن، هلیوم و... برای خشک کردن

تکرارپذیری، خشک کردن با اسپری را روند انتخابی برای بسیاری از عملیات خشک کردن صنعتی، می‌سازد (۱۴).

۵.۱. مزایای استفاده از خشک کردن با اسپری

- (۱) قابلیت تولید فراورده‌های دارویی آسپتیک
- (۲) می‌تواند برای هر ظرفیت مورد نیاز طراحی شود. (میزان محدوده خوراک اسپری از چند پوند در هر ساعت به بیش از ۱۰۰ تن در ساعت).
- (۳) فرایند بسیار سریع خشک کردن، بخش عمده‌ای از تبخیر در کمتر از چند ثانیه صورت می‌گیرد.
- (۴) قابلیت کنترل کامل سیستم به طور خودکار که اجازه می‌دهد تا ارزیابی مستمر و گزارش تعداد بسیار زیادی از متغیرهای فرایند به طور همزمان صورت گیرد.
- (۵) در دسترس بودن طراحی‌های مناسب دستگاه به منظور تهیه محصولات با خصوصیات مورد نظر.
- (۶) قابل استفاده برای محصولات حساس به حرارت.
- (۷) مواد خام می‌تواند به حالت محلول، امولسیون، دیسپرسیون، خمیر، ژل، سوسپانسیون یا به شکل مذاب باشد به شرطی که محتوی قابل پمپ و اسپری باشد.
- (۸) کنترل دقیق بروی اندازه ذرات، چگالی، درجه تبلور مجدد، ناخالصی‌های حلال آلی فرار و حلال باقی مانده.
- (۹) کیفیت در طول اجرای خشک کردن ثابت باقی می‌ماند. ذرات تقریباً کروی می‌تواند تولید شود، یکنواخت در اندازه و اغلب توخالی است که در نتیجه دانسیته بالک محصول کاهش می‌یابد (۱۴).

۵.۲. معایب خشک کردن با اسپری

- (۱) دستگاه بسیار بزرگ و تجهیزات جانبی گران است.
- (۲) بازده کلی حرارتی کم است، حجم زیادی از هوای گرم شده بدون تماس با ذرات از طریق محفظه عبور یافته، در نتیجه به طور مستقیم به خشک کردن کمک نمی‌کند (۱۴).

۶- طراحی فرایند

طراحی کارآمد یک فرایند اسپری درایینگ که بر امکان انجام بهینه پروسه تکیه دارد، باعث صرفه‌جویی در وقت و هزینه و جلوگیری از اتلاف مواد مصرفی حین توسعه فرایند استاندارد می‌گردد. این مراحل، با طراحی یک فرمولاسیون مناسب با در نظر داشتن خصوصیات مورد نظر از محصول نهایی، آغاز می‌گردد و پارامترهای فرایند از قبیل دمای ورودی، سرعت اسپری کردن، دمای محفظه و... از روی آن مشخص می‌گردند. از آنجائی که خشک کردن یک عملیات

اختلاف دما بین مراحل اولیه و نهایی (F°) می باشد. lb بیانگر پوند و Btu مخفف British Thermal Unit است). زمان خشک شدن معمولی برای یک قطره متوسط شیر ۴۰ میکرونی تنها کسری از ثانیه است. با این حال، به دلیل سرعت اولیه بالا حین اسپری، ذره قبل از آن که خشک شود فاصله مشخصی از اتمایزر (۱۳/۵ سانتی متر برای شرایط متوسط) طی می کند. لازم به ذکر است که زمان خشک شدن متناسب با مجذور شعاع قطره است، بنابراین، برای قطرات بزرگتر، زمان خشک کردن ممکن است بقدری طولانی باشد که وقتی قطره به دیوار خشک کن می رسد، هنوز مرطوب باشد. این مشکل اغلب در خشک کن ها در مقیاس کوچک بروز می کند. معادله فوق همچنین بر کاهش زمان خشک کردن بدنبال کاهش رطوبت اولیه توسط تغلیظ سازی اولیه، تاکید دارد (۱۱).

۸- انواع سیستم های خشک کن اسپری

سیستم های خشک کن اسپری، با توجه به نیازهای متفاوت طراحی و مورد استفاده قرار می گیرند. طراحی های متفاوت را می توان بر اساس نوع جریان (جریان همسو، مخالف و مختلط)، نوع چرخه هوا (چرخه باز، بسته و نیمه بسته)، تعداد مراحل (یک یا دو مرحله ای) و وضعیت دستگاه (افقی و عمودی) مطرح کرد (۸-۱۰):

۸.۱ خشک کن با جریان همسو (co-current flow)

در خشک کن با جریان همسو (شکل ۳)، مایع به ورودی هوای گرم خشک کننده، اسپری شده و هر دو در یک جهت از محفظه عبور می کنند. تبخیر اسپری سریع است و دمای هوای خشک کننده به سرعت به خاطر تبخیر آب کاهش می یابد. محصول دچار تخریب حرارتی نمی شود چون تا زمانی که رطوبت به سطح بحرانی می رسد، به خاطر اینکه تا حد زیادی هوای اطراف بسیار سردتر شده، دمای ذرات را افزایش نمی دهد. اغلب مواد دارویی، لبنیات و دیگر محصولات غذایی حساس به حرارت ترجیحا در خشک کن با جریان همسو خشک می گردند.

۸.۲ خشک کن با جریان مخالف (counter-current flow)

در طراحی این خشک کن (شکل ۴)، اسپری و هوا از دو انتهای مخالف به محفظه خشک کن وارد شده به صورتی که اتمایزر در موقعیت بالا و ورودی هوا در پایین است. خشک کن با جریان مخالف، تبخیر سریع تر و با بازده انرژی بالاتری نسبت به خشک کن با جریان همسو، ارائه می دهد. از آنجایی که ذرات خشک تر در تماس با گرمترین

استفاده گردد. همه اسپری خشک کن ها می تواند با نیتروژن به عنوان گاز خشک کننده کار کند. اگرچه محتوای دارای مقادیر محدودی از حلال های آلی به عنوان کمک حلال در ترکیب با آب را می توان با اطمینان با هوا خشک گردد.

دمای هوای ورودی که گرمای لازم برای تبخیر از سطح ذرات را تامین خواهد کرد، با استفاده از گرمکن برقی یا از احتراق مستقیم حاصل می گردد. دمای مطلوب برای خشک کردن حداقل ۱/۵ برابر دمای جوش حلال متصور است، گرچه استفاده از دماهای بالاتر، بازده حرارتی بهتری در پی خواهد داشت.

از آنجایی که مواد فعال دارویی در مواجهه با دماهای بالا دچار تخریب، سوختن و از دست دادن فعالیت می گردند و از طرفی حساسیت مواد فعال دارویی نسبت به حرارت بسیار متفاوت است، لذا استفاده از دماهای بالا محدود به اطمینان از حفظ فعالیت مواد دارویی است. در صورت لزوم و نبود اطلاعات کافی از رفتار مواد در دماهای بالا، می توان از آزمایش Hot Bench استفاده کرد. عموماً توصیه می گردد دمای ورودی در حد 50°C پایینتر از دمای تخریب مواد در نظر گرفت (۱۲، ۱۵).

۷- کینتیک خشک کردن

انرژی مورد نیاز برای تبخیر حلال (ΔE) را می توان از روی رابطه ۱ بدست آورد که معادل انرژی (رابطه ۲) است که توسط گاز خشک کننده بایستی تامین گردد (۹).

$$\Delta E = M_{soln} \times (1 - X_{solid}) \times \Delta H_{vap} \quad (1)$$

$$\Delta E = M_{gass} \times C_p (T_{in} - T_{out}) \quad (2)$$

که ΔH_{vap} : آنتالپی تبخیر، X_{solid} : نسبت اجزاء خشک در محلول، M_{soln} : میزان جریان محلول، M_{gass} : میزان جریان گاز خشک کننده، C_p : ظرفیت گرمایی گاز خشک کننده، T_{in} و T_{out} : دمای ورودی و خروجی می باشند.

زمان خشک کردن برای یک قطره رامی توان توسط معادله زیر تخمین زد:

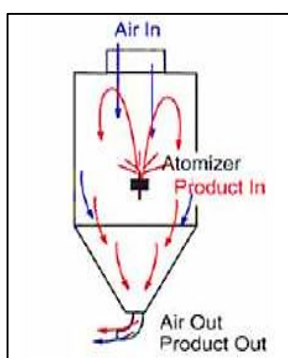
$$t = [r^2 d_L \Delta H_V] \times [m_i - m_f] / [3h\Delta T] \times [1 + m_i] \quad (3)$$

که در آن t زمان (ساعت)، r شعاع قطره، d_L چگالی مایع m_i ، (Btu/lb) ، ΔH_V گرمای نهان تبخیر بر حسب (lb/ft^3) رطوبت اولیه (مواد غذایی خشک $\text{MF} \cdot (\text{H}_2\text{O/lbLB})$ رطوبت نهایی محتوا (نسبت وزنی آب به محتوای خشک)، H ضریب فیلم برای انتقال حرارت $(\text{Btu/ft}^2/\text{hr}/^\circ\text{F})$ ، ΔT

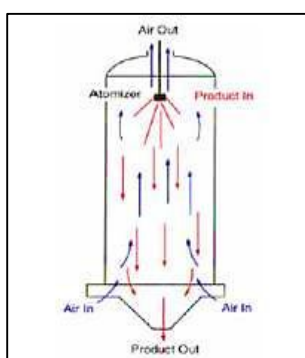
این نوع از خشک‌کن، ترکیبی از هر دو جریان همسو و مخالف است. در خشک‌کن جریان مخلوط هوا از بالا وارد می‌گردد و اتمیزر در پایین قرار دارد. مانند طراحی جریان مخالف، در خشک‌کن جریان مختلط (شکل ۵) نیز خشک‌ترین ذرات در معرض داغترین هواست، بنابراین، این طراحی نیز برای محصولات حساس به حرارت استفاده نمی‌شود.

هوا قرار می‌گیرد، لذا این طرح برای محصولات حساس به حرارت مناسب نیست. در خشک‌کن با جریان مخالف به طور معمول از نازل‌ها برای اسپری کردن استفاده می‌شود تا قدرت کافی برای اسپری در مقابل حرکت هوا داشته باشد. صابون‌ها و شوینده‌ها معمولاً در خشک‌کن با جریان مخالف خشک شده‌اند.

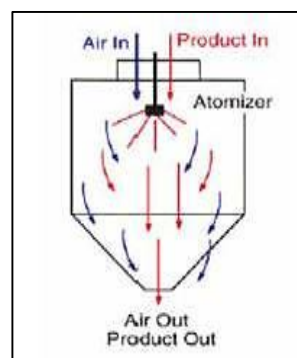
۸.۳. خشک‌کن جریان مختلط (Dryer Mixed flow)



شکل ۵. جریان مخلوط



شکل ۴. جریان مخالف



شکل ۳. خشک‌کن با جریان مستقیم

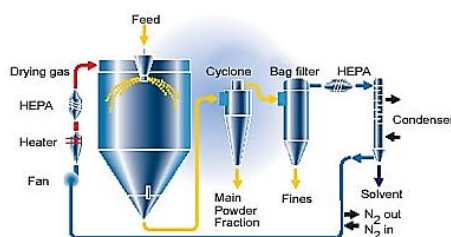
۲. بازیابی کامل از حلال مورد نیاز باشد.
۳. محصولات سمی باشند.
۴. آلودگی به علت بخارات، بو یا انتشار ذرات، مجاز نباشد.
۵. خطر انفجار وجود داشته باشد.
۶. پودر توسط اکسیداسیون در طول خشک کردن دگراده گردد.
- ۸.۶. خشک‌کن چرخه نیمه بسته (semiclosed-cycle dryer)
این طراحی خشک‌کن (شکل ۸) حدواسط بین خشک‌کن‌های چرخه باز و بسته است.

۸.۴. خشک‌کن چرخه باز (open cycle dryer)
در خشک‌کن چرخه باز (شکل ۶)، هوای خشک‌کن از اتمسفر تامین گردیده، گرم شده، از طریق محفظه منتقل و سپس به جو تخلیه می‌گردد. این نوع چرخه شایع‌ترین طراحی می‌باشد.

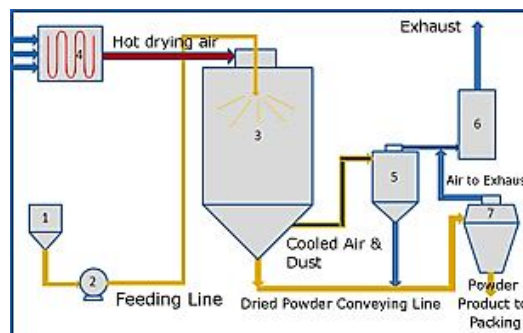
۸.۵. خشک‌کن با چرخه بسته (closed-cycle dryer)

خشک‌کن چرخه بسته (شکل ۷)، گاز خشک‌کننده را بازیافت می‌کند، که ممکن است هوا یا به طور معمول، یک گاز بی‌اثر مانند ازن باشد. خشک‌کن چرخه بسته خشک‌کن انتخابی است زمانی که:

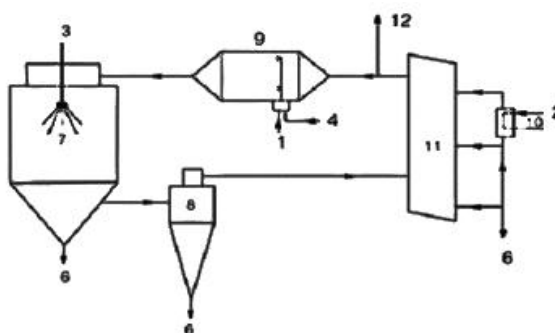
۱. محتوای اسپری متشکل از مواد جامد در مخلوط با حلال‌های قابل اشتعال آلی باشد.



شکل ۷. خشک کن چرخه بسته



شکل ۶. خشک کن چرخه باز



شکل ۸. خشک کن نیمه بسته

۱. احتراق هوا، ۲. خشک کننده، ۳. مواد خام، ۴. سوخت گرم کننده، ۵. تخلیه آب متراکم، ۶. محصول خشک، ۷. محفظه خشک کننده، ۸. جمع کننده، ۹. گرم کن مستقیم (گاز)، ۱۰. مبدل حرارتی، ۱۱. اسکرابر / کندانسور، ۱۲. تخلیه هوا به جو

بالا (خشک کن با جریان همسو) یا پایین (خشک کن با جریان مخالف یا جریان مخلوط) محفظه قرار گیرد. ورودی هوای خشک کن ممکن است در بالا، پایین و یا سمت کناری محفظه قرار گیرد. اسپری خشک کن های عمودی معمولاً بزرگ هستند و زمان اقامت ذرات اسپری شده نسبتاً طولانی است.

۸.۱۰. خشک کن افقی

محفظه خشک کن افقی به شکل یک جعبه مستطیل با انتهای مسطح و یا "V" شکل است. نازل ها در خشک کن جعبه ای به طور معمول به صورت افقی اسپری می کند و ذرات خشک شده به سطح می ریزد، جایی که توسط نوار نقاله رفت و برگشتی و یا نوار نقاله ای پیچی به یک منطقه کیسه ای انتقال می یابند.

خشک کن جعبه ای معمولاً کوچک و زمان اقامت ذرات نسبتاً کوتاه می باشد. در این طراحی نیاز به استفاده از نازل با جریان کم تر، که تولید ذرات نسبتاً کوچک می کند، می باشد.

۸.۹. خشک کن عمودی

در خشک کن تک مرحله، رطوبت در یک عبور، از طریق خشک کن کاهش می یابد. در اکثر طرح ها از خشک کن تک مرحله مورد استفاده قرار می گیرد.

۸.۸. خشک کن دو مرحله

در خشک کن دو مرحله، رطوبت محصولی که محفظه را ترک می کند نسبت به محصول نهایی بالاتر است (۵-۱۰ درصد). پس از خروج از محفظه، رطوبت در طول مرحله دوم، بیشتر کاهش می یابد. خشک کردن مرحله دوم ممکن است در یک خشک کن بستر سیال یا خشک کن بستر ارتعاشی انجام شود. خشک کن دو مرحله ای، استفاده از درجه حرارت های پایین تر در خشک کن را مقدور می سازد که طراحی انتخابی برای محصولات شدیداً حساس به حرارت خواهد بود.

۸.۷. خشک کن یک مرحله ای

محفظه خشک کن عمودی، به شکل یک استوانه بلند با انتهای مخروطی شکل است. نازل اسپری ممکن است در

تئوفیلین و استامینوفن استفاده شده است. ذرات کروی متراکم متشکل از لاکتوز آمورف و آلژینات سدیم توسط خشک کردن با اسپری محلول‌های آبی آنها، با بهره‌گیری از اتمایزر چرخان تهیه شده است. این ذرات کامپوزیت، پرس پذیری عالی و خواص میکرومتریک مناسب به عنوان پرکننده در قرص‌زنی مستقیم برای تهیه قرص‌های ماتریسی با رهش کنترل شده دارند.

مخلوط نشاسته Amioca® و کارباپول 974P، طیف وسیعی از حاملان زیست چسب قوی حاصل از طریق اسپری درآینگ می‌گردند. پراکندگی‌های جامد تئوفیلین با کیتوزان با استفاده از روش اسپری خشک کردن تهیه شده است. خشک کردن با اسپری، شکل‌گیری سریع میکرو ذرات پلیمری تئوفیلین بدون مواجهه با دماهای بالا را فراهم آورده است (۹).

۹.۲.۳. فرمولاسیون آئروسول

خصوصیاتی از قبیل شکل و یکنواختی اندازه ذره ای برای دارورسانی ریوی از راه تنفسی حائز اهمیت می‌باشد (۱۶). ذرات سالبوتامول سولفات، برای استفاده در فرمولاسیون پودر خشک آئروسول، با اسپری درآینگ تهیه شده‌اند. بدین منظور، امولسیون O/W، با فاز آبی شامل داروی حل شده سالبوتامول سولفات، سورفاکتانت مناسب مانند پلوکسامر یا فسفاتیدیل کولین و فاز روغنی شامل پروپیلانت مایع شده با اسپری درآینگ جهت تهیه ذرات با دانسیته پائین که حاوی ۴۰٪ وزنی دارو می‌باشد، استفاده شده است (۱۴). میکروپارتنیکل‌های ریفامپین حاوی مانیتول با نسبت‌های متفاوت، به منظور دارورسانی ریوی با روش اسپری درآینگ توسط یک سیستم نازل ۴ سیالی دارای ۲ مسیر جریان و اسپری مایع تهیه گردیده است. میکروپارتنیکل‌های حاوی مانیتول تهیه شده با این روش در دارورسانی ریوی، در مقایسه با ریفامپین سیستمیک، دارورسانی و ماندگاری مطلوب تری داشت (۱۷). همچنین میکروذرات توبراماسین تهیه شده حاوی سدیم استارات برای دارورسانی ریوی در درمان سیستمیک فیروز، خصوصیات آئروسولی مناسب و سمیت سلولی پائینی نشان داده است (۱۸).

۹.۲.۴. تهیه پراکندگی‌های جامد به روش خشک کردن با اسپری

پراکندگی‌های جامد اشکالی از سیستم‌های دارورسانی هستند که امکان پخش کردن داروی هیدروفوبیک در یک ماتریس هیدروفیل و در نتیجه بهبود رفتار انحلال و فراهمی زیستی دارو را میسر می‌سازند (۱۹). اگرچه از آنها، گاهاً برای آهسته رهش کردن دارو هم استفاده شده است (۴، ۲۰). پراکندگی‌های جامد جهت افزایش فراهمی زیستی

مدل‌های مختلفی از اسپری خشک کن‌های تجاری در دسترس می‌باشد. از جمله می‌توان به اسپری خشک کن ساده، اسپری خشک کن آسپتیک Minor™، مینی اسپری خشک کن B-290، Fludized Spray Dryer اشاره کرد (۸).

۹- کاربرد

تکنولوژی خشک کردن با اسپری به طور گسترده‌ای در صنعت اعم از زمینه‌های دارویی و غیردارویی استفاده می‌گردد.

۹.۱. کاربردهای غیر دارویی

صنایع شیمیایی، مواد سرمایی، مواد پاک‌کننده، صابون و سورفاکتانت‌ها، آفت کش‌ها، علف کش‌ها، قارچ کش و حشره کش‌ها، پیگمانها و رنگدانه‌ها، کود، مواد شیمیایی غیر آلی، مواد شیمیایی آلی، تغلیظ اسپری (تصفیه)، محصولات لبنی، محصولات تخم مرغ، مواد غذایی و محصولات گیاهی، میوه‌ها، سبزیجات، کربوهیدرات‌ها و محصولات مشابه، محصولات کشتارگاه، محصولات ماهی و بسیاری دیگر (۸).

۹.۲. کاربردهای داروسازی

بسیاری از محصولات دارویی و بیوشیمیایی با اسپری خشک می‌شوند، از جمله‌ی این‌ها آنتی‌بیوتیک‌ها، آنزیم‌ها، ویتامین‌ها، مخمرها، واکسن، و پلاسما است. افزون بر این، اسپری درآینگ علاوه بر تهیه پراکندگی‌های جامد آمورف، در تولید اکسیپانها، مهندسی ذرات برای دارورسانی ریوی، خشک کردن مواد دارویی فعال کریستالی و انکپسولاسیون استفاده شده است (۱۵). خشک کردن با اسپری محصولات دارویی و بیوشیمیایی با استفاده از نازل دو سیال یا اتمیزر فشاری انجام پذیرفته است. سیستم‌های اسپری خشک کردن مورد استفاده برای کاربردهای بیوشیمیایی/ دارویی عبارتند از: چرخه باز، چرخه آسپتیک باز و چرخه بسته (۸).

۹.۲.۱. خشک کردن فراورده‌های دارویی

جلبک‌ها، آنتی‌بیوتیک‌ها و کپک‌ها، باسیتراکسین، پنی سیلین، استرپتومایسین، سولفات‌تازول، تتراسایکلین، دکستران، آنزیمها، هورمون‌ها، لیزین (اسید آمینه)، آدامس‌های دارویی، سرم، اسپور، ترکیبات قرص‌زنی، واکسن، ویتامینها، محصولات مخمر، محصولات تانن و... از جمله موادی هستند که به صورت انتخابی با اسپری خشک می‌شوند.

۹.۲.۲. گرانولاسیون و قرص‌زنی

این تکنیک برای گرانولاسیون کاربرد دارد، از جمله اینکه برای تهیه گرانولهای آهسته رهش از منیزیم کربنات،

حامل HPMC، تا ۶ برابر محلولیت بالاتری نسبت به دارو نشان داد (۳۷). میکروپارتيكل های ديلتيازوم هيدروكلرايد با اتيل سلولز، نيز با استفاده از اسپری درآينگ تهیه شده است (۳۷، ۳۸).

۹.۲.۵. میکروانکپسولاسيون

خشک کردن با اسپری، توجه محققين زيادی را در زمينه تهیه میکروذرات، میکروسفرهای مخاط چسب، میکروسفرهای مقاوم در برابر اسيد معده و سيستم های کنترل رهش به خود جلب کرده است. در میکروانکپسولاسيون یک محصول مایع مانند روغن در یک یا مخلوطی از چندین ماده جامد محصور می شود. این عمل روغن را از تأثیرات محیطی از قبیل اکسیداسيون محافظت کرده و همچنین شکل جامد از محصول تولید می کند (۱۱). مطالعات گسترده ای در تهیه میکروسفرها با تکنیک اسپری درآينگ برای مقاصد مختلف، مانند اصلاح خواص بیوفارماسی، فرمولاسيون امولسیون خشک، خشک کردن فسفولیپیدها با اسپری، میکروسفرهای بارگیری شده با نانوذرات، میکروسفرهای زیست تخریب پذیر و میکروسفرهای سیلیکاژل خشک شده با اسپری و... انجام گرفته است.

به عنوان مثال میکروسفرهای اودراجیت RL حاوی ویتامین C توسط خشک کردن با اسپری تهیه شده است. اسپری درآينگ برای تهیه پاراستامول انکپسوله در میکروسفرهای اودراجیت RS / RL یا اتیل سلولز مناسب است (۸، ۳۹).

۹.۲.۶. روکش دادن

خشک کردن با اسپری در زمينه روکش دادن و انکپسولاسيون مواد جامد و همچنین مایع بسیار کارا می باشد. میکروذرات تنوفیلين با استفاده از پوشش پلیمری در یک سيستم آبی به روش خشک کردن با اسپری تهیه شدند. هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (۱/۲۵ W/V) و دارو (۰/۲۵ W/V) در آب حل و با استفاده از اسپری خشک کن آزمایشگاهی مجهز به نازل فشاری دو سیال اسپری و خشک گردید.

روکش دادن ویژگی های ارزشمندی به عنوان مثال پوشاندن طعم و بو، بهبود پایداری، پوشش روده ای و رهش آهسته فراهم می سازد. مایعات روغنی را می توان توسط امولسیفیکاسيون در آب با کمک صمغ مانند اکاسیا یا نشاسته، و متعاقب آن با خشک کردن توسط اسپری انکپسوله کرد. با تبخیر آب، روغن در پوسته ای از صمغ محصور می گردد. این فرایند برای تهیه روغن های معطر "خشک" مورد استفاده قرار می گیرد (۸).

۹.۲.۷. امولسیون و الگزیر خشک

مواد دارویی فعال با محلولیت ضعیف بکار می رود (۲۱). از طریق فرمولاسيون و انتخاب مواد جانبی مناسب، فن آوری پراکندگی های جامد برای ترکیبات با خواص فیزیکوشیمیایی متفاوت قابل اجرا است. با داشتن فرم آمورف، انرژی لازم برای شکستن شبکه کریستالی حین انحلال کم شده و انحلال سریعتر و بیشتر صورت می گیرد، اما غالباً فرم آمورف به خاطر انرژی بالا ناپایدار بوده و تمایل به ایجاد شبکه کریستالی دارد (۴). در فرمولاسيون پراکندگی های جامد عموماً از پلیمرها استفاده می شود که باعث افزایش پایداری فرم آمورف در حالت جامد، افزایش محلولیت موثر دارو نسبت به فرم کریستالی آن و نهایتاً مهار تبلور دارو می گردد (۲۳، ۲۲).

بدین منظور از حامل هایی مانند پویدون، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز، سوکسینات استات، پلی وینیل پیرولیدون، پلی اتیلن گلیکول، سیلیکون دی اکسید کلونیدی و لیپیدها بهره برده شده است (۱۵، ۲۴). پراکندگی جامد اتوریکوکسیب (Etoricoxib) با گلیسیرید پلی گلیکولیزه شده (Gelucire) به وسیله اسپری درآينگ، ریلیز سریعتری نسبت به داروی خالص، داروی اسپری شده و مخلوط های فیزیکی نشان داد (۲۴-۲۶). پراکندگی های جامد آمورف تهیه شده به روش اسپری درآينگ از داروی سفوروکسیم که محلولیت آبی پائینی دارد و توسط استراژهای گوارشی تخریب می گردد، محلولیت و مقاومت بهتری در برابر تخریب نشان داده است (۲۷). این روش همچنین برای داروهای تاکرولیموس، گریزوفولین، ایتراکانازول، دگزاتازون، گلی بنکلامید، پیروکسیکام و فرمولاسيون نفدپین زیرزبانی نیز مناسب بوده است (۳، ۵، ۲۸-۳۴). میکروسفرهای سیکلوسپورین A با استفاده از نسبت های متفاوتی از سدیم لوریل سولفات-دکستترین و داروی محلول در حلال هیدروالکلی به منظور افزایش محلولیت و فراهمی زیستی دارو، با استفاده از اسپری درآينگ تهیه شده است. سیکلوسپورین A تهیه شده با این روش در مطالعات بالینی در سگ ها در مقایسه با پودر سیکلوسپورین A و فراورده تجاری Sandimmun®، غلظت خونی، AUC و Cmax بالاتری نشان داد (۳۵). همچنین پراکندگی های جامد سیمواستاتین با HPMC با ویسکوزیته پائین تهیه شده به روش اسپری درآينگ، رهش بهتری از پودر سیمواستاتین نشان داد (۳۶).

همچنین تولبوتامید که یک داروی ضد دیابت سولفونیل اوره می باشد، محلولیت آبی خیلی پائینی دارد که پراکندگی های جامد تهیه شده از این دارو به روش اسپری درآينگ با

مجاورت مواد دارویی با دمای بالا به خاطر تبخیر سریع حلال و افت دما، حداقل می باشد. پارامترهایی چون غلظت، سرعت اسپری کردن، نوع اتمیزر، دمای ورودی و خروجی محفظه‌ی خشک کن، سرعت جریان گاز خشک کننده و... بر خصوصیات پودر نهایی از قبیل اندازه، تراکم پذیری، دانسیته، ریزش پذیری، انحلال و ... تاثیر می‌گذارد. با بهینه کردن این پارامترها و شرایط درگیر در فرایند اسپری و خشک کردن، طیف وسیعی از محصولات با ویژگیهای مطلوب داروسازی قابل دستیابی است.

انواع مختلفی از دستگاه های خشک کن با اسپری با قابلیت های محدود برای نیازهای مختلف داروسازی طراحی شده اند که به طور کلی با توجه به نوع اتمیزر (چرخان، فشاری و هیدرولیک)، نوع جریان مایع و گاز خشک کننده (جریان همسو، مخالف و مختلط)، نوع چرخه هوا (چرخه باز، بسته و نیمه بسته)، تعداد مراحل (یک یا دو مرحله‌ای) و وضعیت دستگاه (افقی و عمودی) مطرح کرد. این فرآیند به طور مداوم یک محصول با ترکیب یکنواخت و خواص فیزیکی قابل کنترل تولید می‌کند که برای تولید پودر جهت استفاده در فرمولاسیون آئروسل، قرص زنی مستقیم و پر کردن کپسول، گرانولاسیون و... و همچنین ساخت فراورده های استریل بسیار ایده‌آل می‌باشد (۴۰).

کاربرد این روش از تهیه اکسیپیانهای جانبی و خشک کردن محلول‌ها به میکرو انکپسولاسیون، روکش دادن، تغیر در ساختار و تبلور، امولسیون، سوسپانسیون و الگزیتر خشک، گسترده شده است. اغلب می تواند جایگزین چندین گام از یک فرایند سنتی تولید بچ گشته و مقدار قابل توجهی Handling اپراتور را کاهش دهد.

امولسیون خشک با استفاده از اسپری درایینگ امولسیون‌های مختلف O/W حاوی روغن نارگیل پراکنده در محلول آبی HPMC (حامل جامد) تهیه شده است. الگزیتر خشک (FP) Flurbiprofen آماده شده توسط روش اسپری خشک کردن، ریزش پذیری خوبی نشان داده است و ذرات کروی و دارای قطر متوسط هندسی در حدود ۱۳ میکرومتر بوده اند. الگزیتر خشک، شکل جامدی از میکروانکپسول است که به طور همزمان حاوی اتانول و دارو در پوسته پلیمری محلول در آب می باشد. الگزیتر خشک از محلول دکسترین محلول در آب و داروی حل شده در سیستم حلالی آب- اتانول با سیستم اسپری درایینگ تولید شده است. محلول نهایی با میزان جریان ۵ میلی لیتر / دقیقه با استفاده از یک پمپ پرستالتیک با اسپری خشک کن تهیه گردیده است. ورودی و خروجی درجه حرارت به ترتیب در ۹۰ و ۵۵ °C حفظ شد (۸). داروهای با محلولیت آبی ضعیف انکپسوله شده در الگزیتر خشک به آسانی در محلول آبی به خاطر اثرکمک حلالی اتانول، پراکنده و حل می شوند و در نتیجه، افزایش سرعت انحلال و فراهمی زیستی را بدنبال خواهد داشت.

۱۰- نتیجه گیری

خشک کردن با اسپری روش مفیدی در تولیدات دارویی است که به جهت سهولت استفاده و تطبیق پذیری بالا، روش انتخابی در صنعت و همچنین آزمایشگاه به شمار می‌آید. سرعت بالای فرایند، امکان خشک شدن بسیار سریع مواد با حداقل از دست دادن فعالیت را فراهم می سازد. علیرغم دمای بالای استفاده شده برای خشک کردن،

References

1. Zijlstra G. S., Rijkeboer M., JanvanD.D., SutterM., JiskootW., VandeW.Met al.Characterization of a cyclosporine solid dispersion for inhalation, AAPS. J.,2007,9:190-199.
2. Janssens S., NagelsS., ArmasH.N., D'AutryW., VanS.A., Van denM.G.Formulation and characterization of ternary solid dispersions made up of Itraconazole and two excipients, TPGS 1000and PVPVA 64, that were selected based on a supersaturation screening study, Eur.J.Pharm.Biopharm.,2008,69:158-166.
3. Piao M.G., KimJ.H., Kim J.O., LyooW.S., LeeM.H.,YongC.Set al. Enhanced oral bioavailability of piroxicam in rats by hyaluronate microspheres, Drug Dev. Ind. Pharm.,2007,33:485-491.
4. Thybo P., KristensenJ., HovgaardL.Characterization and physical stability of tolfenamic acid-PVP K30 solid dispersions, Pharm. Dev. Technol.,2007,12:43-53.
5. Aiedeh K.M., Khatib, H. A., Taha, M.O., Al-ZoubiN.Application of novel chitosan derivatives in dissolution enhancement of a poorly water soluble drug, Pharmazie.,2006,4:306-311.
6. Paradkar A., AmbikeA.A., JadhavB.K., MahadikK.R.Characterization of curcumin-PVP solid dispersion obtained by spray drying, Int. J. Pharm.,2004,271:281-286.
7. Koester L.S., MayorgaP., BassaniV.L.Carbamazepine/betaCD/HPMC solid dispersions. I. Influence of the spray-drying process and betaCD/HPMC on the drug dissolution profile, Drug Dev. Ind. Pharm.,2003,29:139-144.
8. Gohel C. M., ParikhK.R., NagoriS.A., BariyaH.S., GandhiV.A., ShroffS.Met al . Spray Drying: A Review, Pharmainfo.,2009, [online] article review available at<http://www.pharmainfo.net/reviews/spray-drying-review> (10 January 2012).

9. Patel R.P., Patel M.P., Suthar M. Spray drying technology: an overview, *Indian Journal of Science and Technology*, 2009, 10: 244-247.
10. BETE Spray Dry Manual., BETE Fog Nozzle, Inc 2005 information [online] available at http://www.bete.com/pdfs/BETE_SprayDryManual.pdf (10 January 2012).
11. Parihari A. Performance Study Of Spray Dryer Using Various Salt Solutions, A thesis submitted to national Institute of technology, ROURKELA for the degree of master in technology in chemical engineering., 2009.
12. APV DRYER HANDBOOK., APV Limited Company. 2006. "APV Dryer Handbook." [Online]. Available at <http://www.che.utexas.edu/cache/trc/dryer.pdf> (8 September 2011).
13. Stefanescu A.E. Influence of key parameters on the morphology of ethylcellulose microcapsules prepared via room-temperature spray drying, *Cellulose*, 2010, 17: 617-626.
14. Steckel H., Brandes G.H. A novel spray-drying technique to produce low density particles for pulmonary delivery, *International Journal of Pharmaceutics*, 2004, 278: 187-195.
15. Dobry E. D., Settel M.D., Baumann M.J., Ray O J., Graham J.L., Beyerinck A.R. A Model-Based Methodology for Spray-Drying Process Development, *J Pharm Innov.*, 2009, 4: 133-142.
16. Louey D.M., Oort V.M., Hickey J.A. Aerosol Dispersion of Respirable Particles in Narrow Size Distributions Produced by Jet-Milling and Spray-Drying Techniques, *Pharmaceutical Research*, 2004, 21: 1200-1206.
17. Mizoe T., Ozeki T., Okada H. Application of a Four-fluid Nozzle Spray Drier to Prepare Inhalable Rifampicin-containing Mannitol Microparticles, *AAPS PharmSciTech*, 2008, 9: 755-761.
18. Parlati C., Colombo C., Buttini F., Young M.P., Adi H., Ammit J. et al. Pulmonary Spray Dried Powders of Tobramycin Containing Sodium Stearate to Improve Aerosolization Efficiency, *Pharmaceutical Research*, 2009, 26: 1084-1092.
19. Dahlberg C., Millqvist-Fureby A., Schuleit M. Surface composition and contact angle relationships for differently prepared solid dispersions, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2008, 70: 478-485.
20. Asada M., Takahashi H., Okamoto H., Tanino H., Danjo K. Theophylline particle design using chitosan by the spray drying, *Int. J. Pharm.*, 2004, 270: 167-174.
21. Li D. X., Jang K.Y., Kang W. J., Bae K., Lee, M. H., Oh Y. K. et al. Enhanced solubility and bioavailability of sibutramine base by solid dispersion system with aqueous medium, *Biol. Pharm. Bull.*, 2010, 33: 279-284.
22. Takahashi H., Chen R., Okamoto H., Danjo K. Acetaminophen particle design using chitosan and a spray-drying technique, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 2005, 53: 37-41.
23. Gupta P., Bansal A.K. Spray drying for generation of a ternary amorphous system of celecoxib, PVP, and meglumine, *Pharm. Dev. Technol.*, 2005, 10: 273-281.
24. Chauhan B., Shimpi S., Paradkar A. Preparation and characterization of etoricoxib solid dispersions using lipid carriers by spray drying technique, *AAPS PharmSciTech*, 2005, 6: 405-412.
25. Shen S. C., Ng W. K., Chia L., Dong Y.C., Tan R.B. Stabilized amorphous state of ibuprofen by co-spray drying with mesoporous SBA-15 to enhance dissolution properties, *J. Pharm. Sci.*, 2010, 99: 1997-2007.
26. Shimpi S. L., Mahadik K. R., Paradkar A.R. Study on mechanism for amorphous drug stabilization using gelucire 50/13, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 2009, 57: 937-942.
27. Dhumal R. S., Biradar S.V., Aher S., Paradkar A.R. Cefuroxime axetil solid dispersion with polyglycolized glycerides for improved stability and bioavailability, *J. Pharm. Pharmacol.*, 2009, 61: 743-751.
28. Van E. B., Van S. M., Mols R., Houthoofd K., Martens J. A., Froyen L. et al. Itraconazole/TPGS/Aerosil 200 solid dispersions: characterization, physical stability and in vivo performance, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2009, 38: 270-278.
29. Park Y. J., Ryu D.S., Li D.X., Quan Q.Z., Oh D.H., Kim J.O. et al. Physicochemical characterization of tacrolimus-loaded solid dispersion with sodium carboxymethyl cellulose and sodium lauryl sulfate, *Arch. Pharm. Res.*, 2009, 32: 893-898.
30. Janssens S., Anne M., Rombaut P., Van den M.G. Spray drying from complex solvent systems broadens the applicability of Kollicoat IR as a carrier in the formulation of solid dispersions, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2009, 37: 241-248.
31. Al-Obaidi H., Brocchini S., Buckton G. Anomalous properties of spray dried solid dispersions, *J. Pharm. Sci.*, 2009, 98: 4724-4737.
32. Janssens S., Humbeek J.V., Van den M.G. Evaluation of the formulation of solid dispersions by co-spray drying itraconazole with Inutec SP1, a polymeric surfactant, in combination with PVPVA 64, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2008, 70: 500-505.
33. Chauhan B., Shimpi S., Paradkar A. Preparation and evaluation of glibenclamide-polyglycolized glycerides solid dispersions with silicon dioxide by spray drying technique, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2005, 26: 219-230.
34. Cilurzo F., Minghetti P., Casiraghi A., Montanari L. Characterization of nifedipine solid dispersions, *Int. J. Pharm.*, 2002, 242: 313-317.
35. Lee E.J., Lee S.W., Choi H. G., Kim C.K. Bioavailability of cyclosporin A dispersed in sodium lauryl sulfate-dextrin based solid microspheres, *Int. J. Pharm.*, 2001, 218: 125-131.
36. Pandya P., Gattani S., Jain P., Khirwal L., Surana S. Co-solvent Evaporation Method for Enhancement of Solubility and Dissolution Rate of Poorly Aqueous Soluble Drug Simvastatin: In vitro-In vivo Evaluation, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 2008, 9: 1247-1252.
37. Chen R., Tagawa M., Hoshi N., Ogura T., Okamoto H., Danjo K. Improved dissolution of an insoluble drug using a 4-fluid nozzle spray-drying technique, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 2004, 52: 1066-1070.
38. Ambike A.A., Mahadik K. R., Paradkar A. Stability study of amorphous valdecoxib, *Int. J. Pharm.*, 2004, 282: 151-162.
39. Chaubal V.M., Popescu C. Conversion of Nanosuspensions into Dry Powders by Spray Drying: A Case Study, *Pharmaceutical Research*, 2008, 25: 2302-2308.
40. Takeuchi H., Nagira S., Tanimura S., Yamamoto H., Kawashima Y. Tableting of solid dispersion particles consisting of indomethacin and porous silica particles, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 2005, 53: 487-491.