



Univerza v Mariboru

---

Fakulteta za kemijo  
in kemijsko tehnologijo

Magistrsko delo

# **FORMULIRANJE FARMACEVTSKIH UČINKOVIN V POLIMERE S PLINI VISOKE GOSTOTE**

September, 2018

Barbara Ljubec



Univerza v Mariboru

---

Fakulteta za kemijo  
in kemijsko tehnologijo

Barbara Ljubec

**Formuliranje farmacevtskih učinkovin v polimere s  
plini visoke gostote**

Magistrsko delo

Maribor, 2018



Univerza v Mariboru

Fakulteta za kemijo  
in kemijsko tehnologijo

# **Formuliranje farmacevtskih učinkovin v polimere s plini visoke gostote**

Magistrsko delo študijskega programa II. stopnje

Študent: Barbara Ljubec  
Študijski program: magistrski študijski program II. stopnje Kemijska tehnika  
Predvideni strokovni naslov: magistrica inženirka kemijske tehnike  
Mentor: doc. dr. Maša Knez Hrnčič  
Komentor: red. prof. dr. Zoran Novak  
asist. dr. Darija Cör

Maribor, 2018



Univerza v Mariboru

Fakulteta za kemijo  
in kemijsko tehnologijo

Številka: K2001463/1

Datum: 27.03.2018

Na osnovi 330. člena Statuta Univerze v Mariboru (Statut UM–UPB 12, Uradni list RS, št. 29/2017) izdajam:

#### SKLEP O ZAKLJUČNEM DELU

**Barbara Ljubec**, študent-u/-ki študijskega programa 2. stopnje KEMIJSKA TEHNIKA, se dovoljuje izdelati zaključno delo.

Tema zaključnega dela je pretežno s področja katedre za kemijsko tehnologijo.

Mentor-ica: doc. dr. MAŠA KNEZ HRNČIČ, univ. dipl. inž. kem. tehnol.

Somentor-ica: red. prof. dr. ZORAN NOVAK, univ. dipl. inž. kem. tehnol.

asist. dr. DARJA CÖR, univ. dipl. inž. kem. tehnol.

**Naslov zaključnega dela:**

FORMULIRANJE FARMACEVTSKIH UČINKOVIN V POLIMERE S PLINI VISOKE GOSTOTE

**Naslov zaključnega dela v angleškem jeziku:**

FORMULATION OF PHARMACEUTICAL COMPOUNDS INTO POLYMERS WITH GASES OF HIGH DENSITY

Rok za izdelavo in oddajo zaključnega dela je 27.03.2019. Zaključno delo je potrebno izdelati skladno z »Navodili za izdelavo zaključnega dela« in ga v treh izvodih oddati v pristojnem referatu članice. Hkrati se odda tudi izjava mentor-ja/-ice in morebitne/-ga somentor-ja/-ice o ustreznosti zaključnega dela.

Pravni pouk: Zoper ta sklep je možna pritožba na Senat članice v roku 10 delovnih dni od dneva prejema sklepa.

Obvestiti:

- kandidat-a/-ko,
- mentor-ja/-ico,
- somentor-ja/-ico,
- odložiti v arhiv



DEKAN  
red. prof. dr. ZDRAVKO KRAVANJA, univ. dipl. inž.  
kem. tehnol.



FAKULTETA ZA KEMIJU IN  
KEMIJSKO TEHNOLOGIJO

## Kazalo

Kazalo .....	I
Izjava.....	III
Zahvala .....	IV
Povzetek.....	V
Abstract.....	VI
Seznam tabel.....	VII
Seznam slik.....	VIII
Uporabljeni simboli in kratice .....	X
1 Uvod .....	1
1.1 Opredelitev problema.....	1
1.2 Namen in cilji magistrskega dela .....	2
2 Teoretične osnove .....	3
2.1 Farmacevtska učinkovina fenofibrat .....	3
2.1.1 Fizikalno-kemijske in farmakološke lastnosti .....	3
2.1.2 Pojavne oblike .....	4
2.1.3 Trenutno dostopne formulacije.....	5
2.2 Polimeri.....	7
2.2.1 Polimer Brij S100 .....	7
2.3 Superkritični fluidi .....	8
2.3.1 Fazni diagram .....	8
2.3.2 Definicija in lastnosti superkritičnih fluidov .....	9
2.3.3 Izbor zgoščenih plinov.....	10
2.4 Fazna ravnotežja binarnih zmesi.....	11
2.4.1 Fazno ravnotežje med trdno snovjo in zgoščenim plinom .....	12
2.4.2 Ravnotežne trifazne trdno-tekoče-plinasto krivulje.....	13
2.4.3 Ravnotežne topnosti trdnih snovi v zgoščenih plinih.....	14
2.5 Visokotlačne tehnologije z zgoščenimi plini za pridobivanje finih delcev .....	15
2.5.1 Pridobivanje delcev iz raztopin, nasičenih s plinov (PGSS <sup>TM</sup> ) .....	16
2.5.2 Literaturni pregled obdelanih materialov s PGSS <sup>TM</sup> postopkom .....	17
3 Eksperimentalni del.....	20
3.1 Materiali .....	20
3.2 Določitev termodinamskih lastnosti zmesi fenofibrat/zgoščen plin .....	20
3.2.1 Določitev ravnotežnih trifaznih krivulj fenofibrata pod tlakom plina.....	20
3.2.2 Določitev ravnotežnih topnosti fenofibrata v zgoščenem plinu .....	22
3.3 Določitev termodinamskih lastnosti zmesi Brij S100/zgoščen plin.....	26
3.3.1 Določitev ravnotežnih trifaznih krivulj Brij S100 pod tlakom plina.....	26
3.3.2 Določitev ravnotežnih topnosti CO <sub>2</sub> v Brij S100 .....	26
3.3.3 Določitev gostote Brij S100 pod tlakom CO <sub>2</sub> .....	28
3.3.4 Določitev medfazne napetosti Brij S100 pod tlakom CO <sub>2</sub> .....	30
3.4 Formuliranje učinkovine v polimerni nosilec s PGSS <sup>TM</sup> postopkom .....	33
3.5 Karakterizacija formuliranega produkta fenofibrat/Brij S100 .....	34
3.5.1 Izračun izkoristka PGSS <sup>TM</sup> procesa.....	34
3.5.2 Določitev in izračun učinkovitosti PGSS <sup>TM</sup> procesa.....	34
3.5.3 Določitev termičnih lastnosti produkta.....	36
3.5.4 Določitev velikosti in velikostne porazdelitve delcev produkta.....	38
3.5.5 Določitev morfoloških lastnosti produkta .....	38
3.5.6 Določitev hitrosti raztapljanja fenofibrata .....	39

4	Rezultati.....	40
4.1	Termodinamske lastnosti zmesi fenofibrat/zgoščen plin .....	40
4.1.1	Ravnotežna trifazna krivulja fenofibrata pod tlakom plina .....	40
4.1.2	Ravnotežna topnost fenofibrata v zgoščenem plinu .....	42
4.2	Termodinamske lastnosti zmesi Brij S100/zgoščen plin.....	49
4.2.1	Ravnotežna trifazna krivulja Brij S100 pod tlakom plina.....	49
4.2.2	Ravnotežna topnost CO <sub>2</sub> v Brij S100.....	51
4.2.3	Gostota Brij S100 pod tlakom CO <sub>2</sub> .....	54
4.2.4	Medfazna napetost Brij S100 pod tlakom CO <sub>2</sub> .....	56
4.3	Karakteristične lastnosti formuliranega produkta fenofibrat/Brij S100 .....	60
4.3.1	Izkoristek PGSS <sup>TM</sup> procesa .....	62
4.3.2	Vsebnost učinkovine v vzorcih po PGSS <sup>TM</sup> postopku.....	63
4.3.3	Učinkovitost PGSS <sup>TM</sup> procesa .....	64
4.3.4	Termična analiza čistega fenofibrata in vzorcev po PGSS <sup>TM</sup> procesu.....	66
4.3.5	Velikost in velikostna porazdelitev delcev .....	68
4.3.6	Morfološka analiza vzorcev po PGSS <sup>TM</sup> procesu .....	69
4.3.7	Hitrost raztapljanja fenofibrata .....	71
4.3.8	Primerjava rezultatov PGSS <sup>TM</sup> z drugimi visokotlačnimi postopki.....	72
5	Zaključek .....	73
6	Literatura.....	75
7	Priloge.....	84
7.1	Priloga 1: Rezultati termodinamskih lastnosti zmesi fenofibrat/zgoščen plin .....	84
7.2	Priloga 2: Rezultati termodinamskih lastnosti zmesi Brij S100/zgoščen plin.....	86
7.3	Priloga 3: Rezultati karakterizacije formuliranega produkta .....	90
8	Življenjepis .....	95

## Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko delo izdelala sama, prispevki drugih so posebej označeni. Pregledala sem literaturo s področja magistrskega dela po naslednjih geslih:

**Vir:** Web of Science ([apps.webofknowledge.com](http://apps.webofknowledge.com))

<b>Gesla:</b>	<b>Število referenc</b>
Fenofibrate & solubility	18
Fenofibrate & solubility & SCF	1
Fenofibrate & melting point	1
Fenofibrate & melting point & SCF	0
Fenofibrate & micronization	2
Fenofibrate & micronization & PGSS	1
Fenofibrate & formulation & polymer	1
Fenofibrate & formulation & polymer & SCF	0
Brij S 100	0
Brij S 100 & micronization	0

**Vir:** ScienceDirect (<http://www.scopus.com>)

<b>Gesla:</b>	<b>Število referenc</b>
Fenofibrate & microparticles	4
Fenofibrate & SCF	3
Brij S 100	0

**Vir:** Scopus (<http://www.onlinelibrary.wiley.com/>)

<b>Gesla:</b>	<b>Število referenc</b>
Fenofibrate & solubility & SCF	22
Fenofibrate & solubility & SCF CO <sub>2</sub>	9
Fenofibrate & melting point & SCF	2
Fenofibrate & micronization & PGSS	1
Fenofibrate & formulation & polymer	35
Fenofibrate & formulation & polymer & SCF	0
Brij S 100	0
Brij S 100 & micronization	0

**Skupno število pregledanih člankov:** 200

**Skupno število pregledanih knjig:** 30

Maribor, september 2018

Barbara Ljubec

## Zahvala

Zahvaljujem se spoštovani mentorici, doc. dr. Maši Knez Hrnčič in spoštovani somentorici, asist. dr. Dariji Cör, za prizadevno in celostno sodelovanje pri nastajanju tega magistrskega dela.

Hvala vsem, ki ste bili del te raziskave.

Hvala Fakulteti za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerze v Mariboru, za prenos uporabnega znanja in učinkovito pripravo na reševanje izzivov 21. stoletja. In hvala vam sošudenti, za skupne radostne trenutke v času študijskega izobraževanja.

Iz srca se zahvaljujem svoji Družini. Zame ste neprecenljivi. Moj najdražji osebni Božiček, ustvarjava vrhunsko sedanjost.

*Zaupaj, dovoli, dajaj in sprejmi.*



## Formuliranje farmacevtskih učinkovin v polimere s plini visoke gostote

### Povzetek

Učinkovina fenofibrat izkazuje slabo topnost v vodi in posledično nizko biološko uporabnost v človeškem telesu. Izboljšanje lahko med drugim dosežemo z zmanjšanjem velikosti delcev učinkovine ali formuliranjem v polimer. Ugodno in okoljsko sprejemljivo rešitev predstavljajo visokotlačni procesi z zgoščenimi plini. Za uspešno načrtovanje in izvedbo le teh pa je potrebno dobro poznavanje termodinamskih lastnosti materialov, ki jih želimo obdelati.

Magistrsko delo prikazuje preliminarne raziskave termodinamskih lastnosti učinkovine fenofibrata v različnih zgoščenih plinih ( $\text{CO}_2$ ,  $\text{C}_3\text{H}_8$  in  $\text{CHF}_3$ ), natančneje ravnotežne trifazne krivulje (do 40 MPa) in ravnotežne topnosti (pri 303 K, 323 K, 338 K in do 35 MPa) učinkovine v zgoščenem plinu. Vse ravnotežne trifazne krivulje imajo negativen  $dp/dT$  naklon in temperaturni minimum. Največji padec temperature tališča zasledimo v  $\text{CO}_2$  (43 K), nato v  $\text{C}_3\text{H}_8$  in  $\text{CHF}_3$  (20 K). Ravnotežna topnost fenofibrata v plinu se zviša z zvišanjem tlaka oz. gostote pri konstantni temperaturi. Vpliv temperature je različen. Fenofibrat je najbolje topen v  $\text{C}_3\text{H}_8$  (do  $1,741 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{mol}^{-1}$ ), nato v  $\text{CHF}_3$  (do  $0,671 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{mol}^{-1}$ ) in  $\text{CO}_2$  (do  $0,552 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{mol}^{-1}$ ). Sledijo preliminarne študije termodinamskih lastnosti polimernega nosilca Brij S100. Ravnotežna trifazna krivulja Brij S100/ $\text{CO}_2$  ima v celotnem raziskanem območju tlakov negativen  $dp/dT$  naklon, krivulji Brij S100/ $\text{C}_3\text{H}_8$  in Brij S100/ $\text{CHF}_3$  pa temperaturni minimum, in sicer pri 310,58 K in 30,41 MPa ter pri 326,05 K in 2,15 MPa. Ravnotežna topnost  $\text{CO}_2$  v Brij S100 je do  $0,71 \text{ g} \cdot \text{g}^{-1}$  pri 333 K in  $0,64 \text{ g} \cdot \text{g}^{-1}$  pri 353 K in v obeh primerih pri 34,91 MPa. Topnost se zviša z zvišanjem tlaka oz. gostote in z znižanjem temperature. Vpliv temperature je bolj izrazit pri višjih tlakih. Gostota Brij S100/ $\text{CO}_2$  se v območju tlakom 0,1–30 MPa giblje  $1062,95\text{--}1076,97 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-3}$  pri 333 K in  $1045,04\text{--}1060,70 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-3}$  pri 353 K. Gostota se torej zvišuje z zvišanjem tlaka in z znižanjem temperature. Medfazna napetost Brij S100/ $\text{CO}_2$  se znižuje s tlakom, in sicer od  $29,14 \text{ nN} \cdot \text{m}^{-1}$  pri 0,10 MPa do  $3,03 \text{ nN} \cdot \text{m}^{-1}$  pri 27,94 MPa za 333 K ter od  $28,00 \text{ nN} \cdot \text{m}^{-1}$  pri 0,10 MPa do  $2,62 \text{ nN} \cdot \text{m}^{-1}$  pri 28,05 MPa za 353 K. Vpliv temperature na medfazno napetost je minimalen pri nižjih tlakih in zanemarljiv pri višjih tlakih.

Formulacijo fenofibrata v Brij S100 smo izvedli s pomočjo PGSS<sup>TM</sup> postopka. Na snovi preliminarne študij smo to storili s plinom  $\text{CO}_2$ , pri 333 K in 10–25 MPa, z 2 g ali 4 g učinkovine na 20 g polimera. Proučevali smo vpliv predekspanzijskega tlaka in koncentracije učinkovine na karakteristične lastnosti dobljenega produkta. Izkoristek procesa se zelo spreminja (31,19–78,48 %), učinkovitost procesa pa je visoka (do 91,12 %). Pri PGSS<sup>TM</sup> procesu ni prišlo do degradacije učinkovine ali tvorbe stranskih produktov, se pa stopnja kristaliničnosti vzorcev zniža tudi za 65 %. Najmanjša velikost delcev produkta je  $47,62 \mu\text{m}$ ; dobljeni pri tlaku 20 MPa in z 2 g učinkovine. Dobljeni delci so v obliki sfer ali poroznih aglomeratov nepravilnih oblik. Profil raztapljanja fenofibrata formuliranega pri optimalnih pogojih se v primerjavi s surovim fenofibratom izboljša za 11 %.

**Ključne besede:** Učinkovina fenofibrat, Polimer Brij S100, Zgoščen plin, Termodinamske lastnosti, PGSS<sup>TM</sup> postopek.

**UDK:** 544.6.018.47-036.5(043.2)

## Formulation of pharmaceutical compounds into polymers with gases of high density

### Abstract

The compound fenofibrate is characterized by a low bioavailability in human bodies due to the poor solubility in aqueous solutions. This can be improved by, inter alia, particle size reduction of the substance or its formulation into polymers. Affordable and environmentally acceptable solution represent high-pressure processes with dense gases. For successful designing and performance of this processes, the knowledge of thermodynamic properties of processed materials is crucial.

The current thesis represents preliminary studies of thermodynamic properties of compound fenofibrate in different dense gases (CO<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>8</sub> in CHF<sub>3</sub>), particularly equilibrium three-phase curves (up to 40 MPa) and equilibrium solubilities (at 303 K, 323 K, 338 K and up to 35 MPa). All equilibrium three-phase curves have a negative  $dp/dT$  slope and a temperature minimum. Fenofibrate has the highest melting point depression under CO<sub>2</sub> (43 K), then under C<sub>3</sub>H<sub>8</sub> and CHF<sub>3</sub> (20 K). The equilibrium solubility of fenofibrate in dense gas increases with increasing pressure or density at a constant temperature. The effect of temperature is more complex. Fenofibrate is most soluble in C<sub>3</sub>H<sub>8</sub> (up to  $1,741 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{mol}^{-1}$ ), then in CHF<sub>3</sub> (up to  $0,671 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{mol}^{-1}$ ) and CO<sub>2</sub> (up to  $0,552 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{mol}^{-1}$ ). Below preliminary studies of thermodynamic properties of polymer Brij S100 are presented. The equilibrium curve for Brij S100/CO<sub>2</sub> has a negative  $dp/dT$  slope over the entire pressure range investigated, while on the contrary, the three-phase curve for Brij S100/C<sub>3</sub>H<sub>8</sub> and Brij S100/CHF<sub>3</sub> exhibits a temperature minimum at 310,58 K (30,41 MPa) and at 326,05 K (2,15 MPa), respectively. Equilibrium solubility of CO<sub>2</sub> in Brij S100 was up to  $0,71 \text{ g} \cdot \text{g}^{-1}$  at 333 K and  $0,64 \text{ g} \cdot \text{g}^{-1}$  at 353 K. The solubility increases with increasing pressure or density and also with decreasing temperature. The effect of pressure on solubility is more pronounced at higher pressures. The density of Brij S100/CO<sub>2</sub> (up to 30 MPa) is ranging between  $1062,95\text{--}1076,97 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-3}$  at 333 K and  $1045,04\text{--}1060,70 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-3}$  at 353 K. Therefore we can say that the density increases with increasing pressure and with decreasing temperature. The interfacial tension of Brij S100/CO<sub>2</sub> decreases with pressure, particularly at 333 K from  $29,14 \text{ nN} \cdot \text{m}^{-1}$  at 0,10 MPa to  $3,03 \text{ nN} \cdot \text{m}^{-1}$  at 27,94 MPa, and at 353 K from  $28,00 \text{ nN} \cdot \text{m}^{-1}$  at 0,10 MPa to  $2,62 \text{ nN} \cdot \text{m}^{-1}$  at 28,05 MPa. The effect of temperature is minimal at lower pressures and negligible at higher pressures.

The formulation of fenofibrate into Brij S100 was carried out with PGSS<sup>TM</sup> process. The operating conditions were chosen according to the preliminary studies. The process was performed with CO<sub>2</sub> at 333 K and 10–25 MPa. The processing mixture consisted of 2 g or 4 g of fenofibrate and 20 g of Brij S100. The effect of pre-expansion pressure and concentration of the substance on characteristic properties of the precipitated product was investigated. The process yield varies (31,19–78,48 %) and the efficiency of loading is high (up to 91,12 %). No degradation of the substance occurred during the formulation process and the product crystallinity decreased even by 65 %. The smallest particle size of  $47,62 \mu\text{m}$  was produced at 20 MPa and with 2 g of substance. Obtained particles are spherical or porous agglomerates of irregular shape. The dissolution profile of fenofibrate processed at optimum conditions improved for 11 % according to raw fenofibrate.

**Keywords:** Substance fenofibrate, Polymer Brij S100, Dense gases, Thermodynamic properties, PGSS<sup>TM</sup> process.

**UDK:** 544.6.018.47-036.5(043.2)

## Seznam tabel

Tabela 2-1: Fizikalno-kemijske lastnosti in struktura fenofibrata. ....	3
Tabela 2-2: Kemijska struktura fenofibrinske kisline in njenih derivatov. ....	5
Tabela 2-3: Primerjava formulacij fenofibrata. ....	5
Tabela 2-4: Trenutno dostopna zdravila z učinkovino fenofibrat .....	6
Tabela 2-5: Termodinamske lastnosti tipičnega plina, superkričnega fluida in kapljvine. ...	9
Tabela 2-6: Fizikalno-kemijske lastnosti uporabljenih plinov. ....	10
Tabela 2-7: Vpliv Gibbsovega faznega pravila na konstruiranje $p$ , $V$ , $T$ -diagrama. ....	11
Tabela 2-8: Klasifikacija visokotlačnih postopkov glede na vlogo zgoščenega plina. ....	16
Tabela 2-9: Pregled obdelanih farmacevtskih učinkovin s PGSS <sup>TM</sup> postopkom. ....	18
Tabela 3-1: Vrednosti parametrov za kromatograf in masni spektrometer. ....	36
Tabela 4-1: Stopnja kristaliničnosti vzorcev po PGSS <sup>TM</sup> procesu. ....	67
Tabela 4-2: Red velikosti delcev polimera Brij S100 in vzorcev po PGSS <sup>TM</sup> procesu. ....	68
Tabela 4-3: Primerjava rezultatov med visokotlačnimi postopki pri optimalnih pogojih. ....	72

## Seznam slik

Slika 2-1: DSC termogram a) polimorfnih in b) amorfne oblike fenofibrata. ....	4
Slika 2-2: Strukturna formula polioksietilen (100) stearil etra. ....	7
Slika 2-3: Tlak-temperatura fazni diagram čiste snovi. ....	8
Slika 2-4: Sprememba a) gostote in b) viskoznosti CO <sub>2</sub> v bližini kritične točke.....	9
Slika 2-5: Strukturne formule uporabljenih plinov. ....	10
Slika 2-6: <i>p</i> , <i>T</i> -diagram za a) simetrični in b) asimetrični sistem trdno-superkritični fluid....	12
Slika 2-7: Tipi trdno-tekoče-plinasto krivulj v <i>p</i> , <i>T</i> -diagramu za binarne mešanice. ....	14
Slika 2-8: Izoterme ravnotežnih topnosti trdne komponente v zgoščenem plinu. ....	14
Slika 2-9: Osnovna shema a) šaržnega in b) kontinuirnega PGSS <sup>TM</sup> postopka.....	17
Slika 3-1: Naprava za določanje tališč a) shema in b) fotografija. ....	21
Slika 3-2: Zmes: a) pred taljenjem, b) tvorba prve kapljice taline in c) v celoti staljena. ....	22
Slika 3-3: Naprava za določanje topnosti substance v plinu a) shema in b) fotografija. ....	23
Slika 3-4: Fotografija a) UV/Vis spektrofotometra in b) tehtnice Mettler Toledo AG204. ....	24
Slika 3-5: Naprava za določanje topnosti plina v substanci a) shema in b) fotografija.....	27
Slika 3-6: Naprava za določanje gostote a) shema in b) fotografija. ....	29
Slika 3-7: Naprava za določanje medfazne napetosti a) shema in b) fotografija.....	31
Slika 3-8: Merjenje površinske napetosti z metodo kapilarnega dviga. ....	32
Slika 3-9: Naprava za PGSS <sup>TM</sup> proces a) shema in b) fotografija. ....	33
Slika 3-10: Analitska naprava za tekočinsko kromatografijo z masnim spektrofotometrom. ....	35
Slika 3-11: Značilna DSC krivulja s faznimi prehodi materiala. ....	37
Slika 3-12: Naprava Mettler Toledo TGA/DSC 1. ....	37
Slika 3-13: Naprava ESEM z odprto komoro za določanje morfoloških lastnosti vzorcev. ....	38
Slika 3-14: Naprava za določanje hitrosti raztapljanja substanc.....	39
Slika 4-1: <i>p</i> , <i>T</i> -diagram fenofibrata pod tlakom CO <sub>2</sub> , C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> , CHF <sub>3</sub> . ....	40
Slika 4-2: <i>p</i> , <i>T</i> -diagram fenofibrata pod tlakom CO <sub>2</sub> - primerjava z literaturo.....	41
Slika 4-3: Ravnotežna topnost v odvisnosti od tlaka za zmes fenofibrat/CO <sub>2</sub> .....	42
Slika 4-4: Ravnotežna topnost v odvisnosti od gostote za zmes fenofibrat/CO <sub>2</sub> .....	43
Slika 4-5: Fazno obnašanje fenofibrata v plinu CO <sub>2</sub> .....	43
Slika 4-6: Ravnotežna topnost v odvisnosti od tlaka za zmes fenofibrat/C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> . ....	44
Slika 4-7: Ravnotežna topnost v odvisnosti od gostote za zmes fenofibrat/C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> . ....	45
Slika 4-8: Fazno obnašanje fenofibrata v plinu C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> . ....	45
Slika 4-9: Ravnotežna topnost v odvisnosti od tlaka za zmes fenofibrat/CHF <sub>3</sub> . ....	46
Slika 4-10: Ravnotežna topnost v odvisnosti od gostote za zmes fenofibrat/CHF <sub>3</sub> .....	46
Slika 4-11: Fazno obnašanje fenofibrata v plinu CHF <sub>3</sub> . ....	47
Slika 4-12: Ravnotežna topnost v odvisnosti od tlaka (primerjava med plini).....	48
Slika 4-13: <i>p</i> , <i>T</i> -diagram Brij S100 pod tlakom CO <sub>2</sub> , C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> , CHF <sub>3</sub> .....	49
Slika 4-14: <i>p</i> , <i>T</i> -diagram Brij S100 in PEG 4000 pod tlakom CO <sub>2</sub> , C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> .....	50
Slika 4-15: <i>p</i> , <i>T</i> -diagram različnih polimernih nosilcev pod tlakom CO <sub>2</sub> . ....	51
Slika 4-16: Topnost CO <sub>2</sub> v Brij S100 v odvisnosti od tlaka. ....	52

Slika 4-17: Topnost CO <sub>2</sub> v Brij S100 v odvisnosti od gostote. ....	52
Slika 4-18: Primerjava topnosti CO <sub>2</sub> v Brij S100 in Brij 52 v odvisnosti od tlaka. ....	53
Slika 4-19: Primerjava topnosti CO <sub>2</sub> v različnih polimerih v odvisnosti od tlaka. ....	54
Slika 4-20: Gostota Brij S100 v odvisnosti od tlaka CO <sub>2</sub> .....	55
Slika 4-21: Primerjava gostote in topnosti Brij S100/CO <sub>2</sub> v odvisnosti od tlaka.....	55
Slika 4-22: Primerjava gostote Brij S100 in Brij 52 v odvisnosti od tlaka CO <sub>2</sub> .....	56
Slika 4-23: Medfazna napetost Brij S100 v odvisnosti od tlaka CO <sub>2</sub> .....	57
Slika 4-24: Primerjava medfazne napetosti in topnosti Brij S100/CO <sub>2</sub> v odvisnosti od tlaka. .....	57
Slika 4-25: Primerjava medfazne napetosti različnih polimerov v odvisnosti od tlaka. ....	58
Slika 4-26: Polimer Brij S100 a) pred in b) po PGSS <sup>TM</sup> procesu.....	60
Slika 4-27: Učinkovina fenofibrat pred PGSS <sup>TM</sup> procesu. ....	60
Slika 4-28: Vzorci po PGSS <sup>TM</sup> procesu.....	61
Slika 4-29: Vpliv tlaka in masnega razmerja komponent na izkoristek PGSS <sup>TM</sup> procesa. ....	62
Slika 4-30: Odvisnost odziva od koncentracije standarda fenofibrata. ....	63
Slika 4-31: Masni spekter čistega fenofibrata in Brij S100 ter vzorcev po PGSS <sup>TM</sup> procesu.64	
Slika 4-32: Vpliv tlaka in masnega razmerja komponent na učinkovitost PGSS <sup>TM</sup> procesa. 65	
Slika 4-33: DSC krivulja Brij S100, fenofibrata pred in po PGSS <sup>TM</sup> procesu. ....	66
Slika 4-34: Stopnja kristaliničnosti v odvisnosti od predekspanzijskega tlak. ....	67
Slika 4-35: 2 g fenofibrat /20 g Brij S100 pri 333 K in 10 MPa (SEM). ....	70
Slika 4-36: 4 g fenofibrat /20 g Brij S100 pri 333 K in 15 MPa (SEM). ....	70
Slika 4-37: Profil raztapljanja fenofibrata pred in po PGSS <sup>TM</sup> procesu. ....	71

## Uporabljeni simboli in kratice

### Simboli

$d_{\text{šoba}}$	premer odprtine šobe /mm
$\Delta_t H$	talilna entalpija /J·g <sup>-1</sup>
$l_{\text{kapilara}}$	dolžina kapilare /mm
$l_{\text{meniskus}}$	dolžina meniskusa /mm
$m_{\text{kiveta}}$	masa kivete /g
$m_{\text{polimer}}$	masa polimera Brij S100 /g
$m_{\text{po PGSS}}$	masa vzorca po PGSS <sup>TM</sup> procesu /g
$m_{\text{pred PGSS}}$	masa vzorca pred PGSS <sup>TM</sup> procesu /g
$m_{\text{učinkovina}}$	masa učinkovine /g
$p$	tlak /MPa
$p_k$	kritični tlak /MPa
$p_{tt}$	tlak trojne točke /MPa
$R$	splošna plinska konstanta /MPa·m <sup>3</sup> ·mg <sup>-1</sup>
$r_{\text{kapilara}}$	premer kapilare /mm
$r_{\text{kiveta}}$	premer kivete /mm
$r_{\text{meniskus}}$	premer meniskusa /mm
$S$	topnost plina v polimeru /g·g <sup>-1</sup>
$t$	čas raztapljanja učinkovine /min
$T$	temperatura /K
$T_k$	kritična temperatura /K
$T_t$	temperatura tališča /K
$T_{tt}$	temperatura trojne točke /K
$u$	standarni odklon
$V_{\text{kapilara}}$	prostornina kapilate /μL
$V_{\text{kiveta}}$	prostornina kivete /cm <sup>3</sup>
$V_{\text{lonček}}$	prostornina aluminijastega lončka /μL
$w_{\text{po PGSS}}$	masni delež učinkovine v produktu po PGSS <sup>TM</sup> procesu /-
$w_{\text{pred PGSS}}$	masni delež učinkovine v pripravljene zmesi pred PGSS <sup>TM</sup> procesu /-
$x$	molski delež učinkovine v plinu /mol·mol <sup>-1</sup>
$y$	masni delež učinkovine v plinu /mg·mg <sup>-1</sup>

### Grški simboli

$\alpha$	kot močenja taline v kapilari /°
$\beta$	stopnja kristaliničnosti /%
$\gamma$	medfazna napetost /mN·m <sup>-1</sup>
$\rho$	gostota /kg·m <sup>-3</sup>
$\rho_{\text{Brij S100}}$	gostota polimera Brij S100 /kg·m <sup>-3</sup>
$\rho_{\text{CO}_2}$	gostota plina CO <sub>2</sub> /kg·m <sup>-3</sup>

$\rho_k$	kritična gostota / $\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$
$v$	sproščanje učinkovine /%
$\mu$	dipolni moment /D
$\omega$	acentrični faktor /-
$\tau$	nihajni čas / $\text{s}^{-1}$

### Kratice

BPP	zamrežen polipropilen
LPP	linearni polipropilen
EOS	van der Waals enačba stanja
ESEM	okoljska vrstična elektronska mikroskopija
F	število prostostnih stopenj
GWA	faktor globalnega segrevanja
HLB	hidrofilno-lipofilno ravnotežje
K	število komponent
LCEP	spodnja končna kritična točka
LC/MS	tekočinska kromatografija sklopljena masna spektroskopija
MSB	magnetna suspenzijska tehnika
ODP	potencial tanjšanja ozonskega plašča
P	število faz
PAS	površinsko aktivna snov
PE	polietilen
PEG	polietilen glikol
PCL	poli( $\epsilon$ -kaprolakton)
PDMS	polidimetilsiloksan
PLA	polimlečna kislina
PLLA	poli L-mlečna kislina
PMMA	polimetil metakrilat
PP	polipropilen
PPAR	peroksisom proliferator aktiviran receptor
PS	polistiren
PU	poliuretan
PVP	polivinil pirolidon
SLV	trdno-tekoče-plinasto
TPU	termoplastični poliuretan
UCEP	zgornja končna kritična točka





# 1 Uvod

Kemijska industrija se v današnjem času sooča z neizogibnimi spremembami, saj so pritiski na okolje planeta in pomanjkanje surovin v prihodnjih nekaj deset letih privedli do koncepta trajnostnega razvoja in zelene kemije. Skupaj predstavljata gonilno silo moderne zelene procesne tehnologije. Vključitev okoljskih zahtev trajnostnega razvoja v proizvodne procese so ključnega pomena za ohranjanje naravnega kapitala. V atlas zelenih tehnologij se uvrščajo tudi tehnologije z zgoščenimi plini, ki imajo vrsto prednosti pred konvencionalnimi tehnologijami. V zadnjih nekaj letih so se visokotlačni procesi z zgoščenimi plini uveljavili tudi na področju farmacevtske industrije, kjer imajo širok spekter uporabe pri razvoju sistemov za dovajanje zdravil, proizvodnji praškastih delcev ter v precipitajskih in kristalizacijskih procesih.

## 1.1 Opredelitev problema

Na tržišču je približno 40 % oralnih zdravil s takojšnjim sproščanjem idetificiranih kot slabo topnih v vodi ( $<100 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) in fizioloških tekočinah, medtem ko je med na novo sintetiziranimi molekulami, ki so potencialne učinkovine, takšnih kar 70–90 % [1]. Slabo topne učinkovine dosegajo nižjo stopnjo raztapljanja v bioloških tekočinah, še posebej, v primeru oralne zaužitve zdravila (tablete in kapsule), ki pa je najpogosteje uporabljen način vnašanja zdravil v telo [2]. Posledica slabe topnosti učinkovine je nepopolna absorpcija z mesta aplikacije, kar omejuje njeno biološko uporabnost in zvišuje tveganje za pojav neželenih učinkov, saj je za doseg enakega terapevtskega odziva potreben višji odmerek [3]. Zato je danes razvoj novih farmacevtskih oblik s slabo topnimi učinkovinami aktualen problem in velik izziv v farmacevtski industriji.

Na topnost učinkovine pogosto vpliva tudi velikost delcev. Z zmanjšanjem velikosti delcev učinkovine in s tem povečanjem specifične površine, se stik med učinkovino in medijem poveča, kar vpliva na večjo hitrost raztapljanja in posledično zvišanje topnosti učinkovine [4]. Namreč, večja površina vpliva na povečanje reaktivnosti, zato pride do bolj intenzivnih interakcij z biološkimi sistemi, kar se kaže z izboljšano biološko uporabnostjo zdravila, s čimer lahko dosežemo boljši klinični rezultat zdravljenja. V farmacevtski industriji poznajo vrsto tehnoloških postopkov za zmanjšanje velikosti delcev, kot so drobljenje in mletje, rekristalizacija delcev iz raztopine z uporabo tekočih anti-topil, sušenje z zmrzovanjem ali razprševanjem idr. Naštete metode imajo nekatere omejitve in pomanjkljivosti (neenakomerna porazdelitev delcev, prekomerna uporaba topil in njihovi ostanki v produktu, termična in kemijska degradacija produkta, itd.) [5], zaradi česar so se pokazale težnje po razvoju novih alternativnih metod, ki bi omogočale pridobivanje nekontaminiranih majhnih delcev z možnostjo regulacije njihove velikosti in želene kvalitete produkta na okolju prijazen način. Viskotlačna tehnologija z zgoščenimi plini predstavlja alternativo metodo, ki ima, zaradi boljšega nadzora, fleksibilnosti in enostavne izvedbe, vrsto prednosti pred konvencionalnimi metodami (enakomernejša porazdelitev velikosti delcev in njihova regulacija s procesnimi parametri, nezahtevno odstranjevanje topila iz materiala, primerno tudi za termolabilne substance) [6]. S pomočjo zgoščenih plinov lahko razvijemo produkte z novimi in izboljšanimi lastnostmi, ki imajo visoko dodano vrednost.

Za načrtovanje in uspešno izvedbo visokotlačnih procesov z zgoščenimi plini pa so potrebne preliminarne raziskave termodinamskih in transportnih lastnosti ter faznih ravnotežij, kot so ravnotežna topnost materiala v zgoščenem plinu in obratno, temperatura tališča pod tlakom plina, gostota in viskoznost materiala, itd.

## 1.2 Namen in cilji magistrskega dela

V okviru magistrskega dela smo želeli:

- eksperimentalno določiti termodinamske lastnosti zmesi farmacevtske učinkovine fenofibrat in zgoščenega plina  $\text{CO}_2$ ,  $\text{C}_3\text{H}_8$  in  $\text{CHF}_3$  (ravnotežne trifazne prehode in topnosti),
- eksperimentalno določiti termodinamske lastnosti zmesi biorazgradljivega polimera Brij S100 in zgoščenega plina  $\text{CO}_2$ ,  $\text{C}_3\text{H}_8$  in  $\text{CHF}_3$  (ravnotežne trifazne prehode in topnosti, gostote in medfazne napetosti),
- izvesti formulacijo farmacevtske učinkovine fenofibrat v polimer Brij S100 z izbranim zgoščenim plinom pri različnih obratovalnih pogojih,
- analizirati karakteristične lastnosti dobljenega produkta (izkoristek in učinkovitost procesa, termična analiza, velikost in velikostna porazdelitev ter morfološke lastnosti delcev),
- primerjati dobljene rezultate s podatki v razpoložljivi literaturi.

Magistrsko delo je razdeljeno na uvod, teoretične osnove, eksperimentalni del, rezultate in zaključek. V teoretičnem delu smo podrobneje predstavili uporabljene substance in pline, fazno obnašanje trdnih substanc v stiku z zgoščenim plinom, visokotlačne tehnologije z zgoščenimi plini za pridobivanje majhnih delcev in naredili literaturni pregled obdelanih materialov. V eksperimentalnem delu smo podrobno predstavili raziskovalne metode in merilne naprave za določanje termodinamskih lastnosti zmesi učinkovina/zgoščen plin in polimer/zgoščen plin. Prav tako smo opisali izvedbo formulacije s PGSS<sup>TM</sup> postopkom in analitične metode za določanje značilnih lastnosti produkta. V poglavju rezultati smo predstavili in analizirali dobljene rezultate. Prav tako smo naredili podrobno primerjavo z rezultati raziskav drugih avtorjev.

## 2 Teoretične osnove

V farmacevtski industriji imajo čedalje večji pomen visokotlačne tehnologije z zgoščenimi plini. Z njimi rekristalizirajo zdravilne učinkovine, formulirajo učinkovine v vodotopne biokompatibilne polimere, pripravljajo nanosuspenzije itd. Omenjeni pristopi so več kot dobrodošli tako za oblikovanje zdravil z novimi potencialnimi težko topnimi učinkovinami kot za oblikovanje novih farmacevtskih oblik z znanimi težko topnimi učinkovinami. Številna tuja farmacevtska podjetja, kot so Nektar Therapeutics in Lavipharm, so specializirana na področju zmanjševanja velikosti delcev in izboljšanja njihove topnosti s pomočjo superkritičnih tehnologij [7]. Kljub temu pa so določeni vidiki teh tehnologij še neraziskani in predstavljajo izziv za nadaljnje raziskave, kot na primer določiti vpliv procesnih parametrov na morfologijo delcev, kateri fluid je primeren za procesiranje neke učinkovine, vpliv polimernega nosilca na precipitajski proces, prenos tehnologije v industrijsko merilo itd.

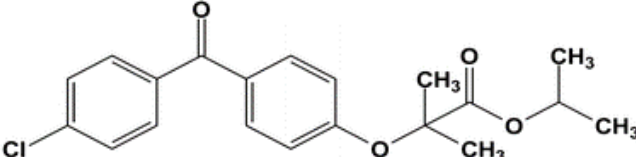
### 2.1 Farmacevtska učinkovina fenofibrat

V raziskavo smo vključili slabo topno učinkovino fenofibrat. V nadaljevanju smo podrobneje predstavili fizikalno-kemijske in polimorfološke lastnosti, področje uporabe in mehanizem delovanja, kot tudi razvoj in opis različnih formulacij, ki so bile na trgu dostopne leta 2013.

#### 2.1.1 Fizikalno-kemijske in farmakološke lastnosti

Fenofibrat ( $C_{20}H_{21}ClO_4$ ) je bel kristalen prah, ki je dobro topen v acetonu, etru, benzenu in kloroformu, delno topen v metanolu in etanolu ter praktično netopen v vodi ( $0,25 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$  pri  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ ) [8]. Slaba topnost v vodi je posledica visoke lipofilnosti molekule ( $\log P = 5,24$ ). Najpomembnejše fizikalno-kemijske lastnosti in kemijsko strukturo molekule smo prikazali v tabeli 2-1.

Tabela 2-1: Fizikalno-kemijske lastnosti in struktura fenofibrata [9].

<b>IUPAC ime</b>	Propan-2-il 2-[4-(4-klorobenzoil)fenoksi]-2-metilpropanoat
<b>Molekulska formula</b>	$C_{20}H_{21}ClO_4$
<b>Strukturna formula</b>	
<b>Molekulska masa</b>	$380,831 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
<b>Temperatura tališča</b>	$353\text{--}354 \text{ }^\circ\text{K}$

Fenofibrat deluje kot predzdravilo, ki tekom presnove *in vivo* preide v aktivno obliko fenofibrinsko kislino (tabela 2-2). Po peroralni administraciji učinkovina ob pomoči encimov estraze hidrolizira v fenofibrinsko kislino, ki je primarna nosilka terapevtskega učinka zdravila [10]. Fenofibrat uporabljamo samostojno (kot monoterapija) ali v kombinaciji z drugimi zdravili (statini) za zdravljenje hipertrigliceridemije (povišana raven trigliceridov) in mešane dislipidemije (motnja v ravnovesju lipoproteinov) [11]. Deluje kot šibek agonist na jederne receptorje PPAR- $\alpha$  (ang. *peroxisome proliferator-activated receptors*) in s tem uravnava transkripcijo genov za proteine, ki so vpleteni v regulacijo maščobnih kislin in v metabolizem lipidov [12]. Dokazano znižuje raven trigliceridov za 25–50 % in lipoproteinov z majhno in

zelo majhno gostoto do 10 % ter posledično znižuje raven lipoproteinov visoke gostote za 5–20 % [13]. Biološka uporabnost po peroralni aplikaciji znaša približno 47,8 % [14], razpolovni čas pa nekje 20 h [11].

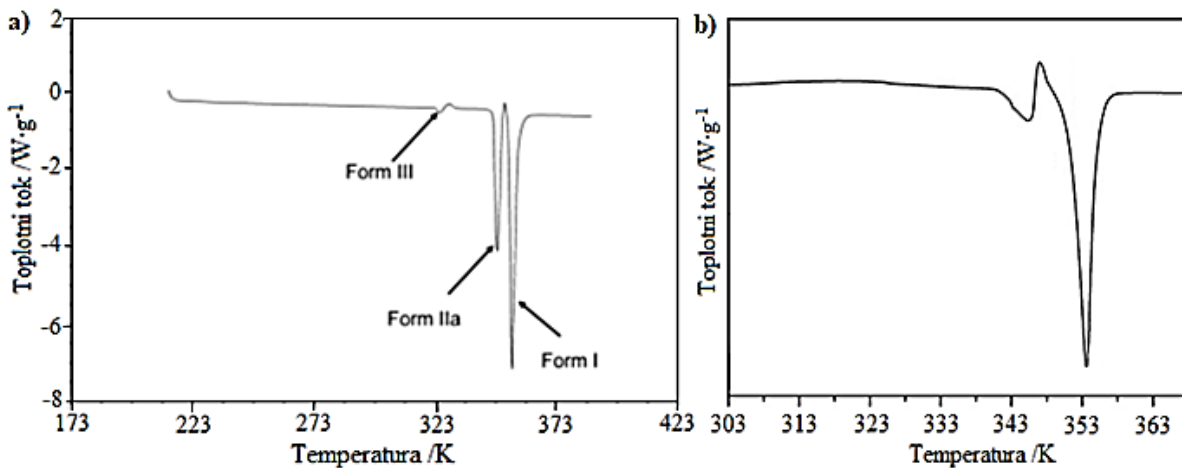
### 2.1.2 Pojavne oblike

Med pojavne oblike učinkovin uvrščamo polimorfne in amorfne oblike. Veliko učinkovin kristalizira v več polimorfnih oblik, ki se med seboj razlikujejo v kemijskih in fizikalnih lastnostih (topnost, kemijska stabilnost, velikost in oblika delcev, tališče, gostota, itd.). Te lastnosti pomembno vplivajo na biorazpoložljivost, možnost obdelave ter kemijsko in fizikalno stabilnost učinkovine in formulacije. Amorfne oblike so, v primerjavi s kristaliničnimi, kemijsko in fizikalno manj stabilne, vendar izkazujejo višjo topnost in hitrost raztapljanja ter se bolje absorbirajo v prebavnem traktu, zaradi višje mobilnosti molekul. Farmacevtska industrija bi tako rešila problem formuliranja slabo topnih učinkovin. Ne glede na izbor trdne oblike pa je potrebno pozorno spremljati rekristalizacijske in polimorfne spremembe ter zagotoviti ponovljivo kvaliteto in učinkovitost farmacevtskega produkta [15].

Učinkovina fenofibrat obstaja v polimorfni in amorfni obliki. Do sedaj so znane tri polimorfne oblike, in sicer [16]:

- stabilna oblika I ( $T_f = 353$  K): vgrajuje se v tablete/kapsule in nastane z metodo uparjanja topila iz nasičene raztopine,
- metastabilna oblika II ( $T_f = 346$  K): nastane z rekristalizacijo iz amorfne taline,
- metastabilna oblika III ( $T_f = 331$  K): nastane z magnezijevim silikat hidroksidom inducirano kristalizacijo.

Na sliki 2-1 smo prikazali značilne DSC krivulje omenjenih kristaliničnih oblik in amorfne faze fenofibrata.



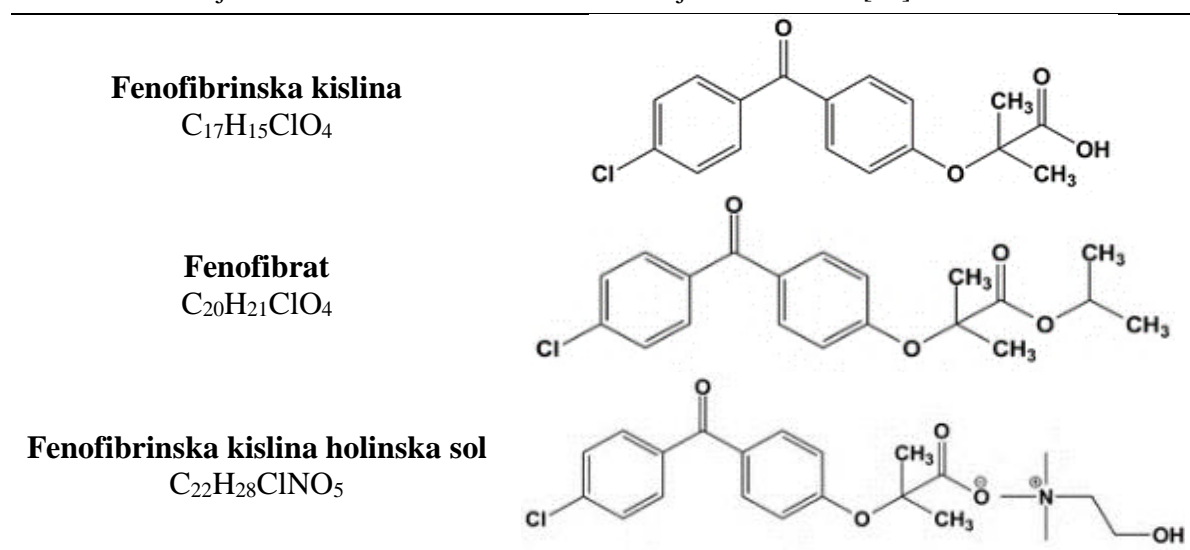
Slika 2-1: DSC termogram a) polimorfnih in b) amorfne oblike fenofibrata.

Na DSC krivulji fenofibrata amorfne oblike opazimo dva kristalizacijska vrha pri 303 K in 347 K in dva talilna vrha pri 346 K in 353 K. Vzrok za pojav dvojnega talilnega in kristalizacijskega vrha je postopna rekristalizacija učinkovine. Amorfna faza se stali in kristalizira v metastabilno kristalinično obliko, ki se delno stali in ponovno kristalizira v stabilno kristalinično obliko [17].

### 2.1.3 Trenutno dostopne formulacije

Zdravilo s slabo topno učinkovino fenofibrat je na evropskem trgu prisotno že od leta 1975 (od leta 1998 tudi v Združenih državah Amerike). Sočasno jemanja zdravila s hrano, ki je vsebovala veliko maščob, je bilo nujno potrebno za doseg zadovoljive biološke uporabnosti [18]. Tekom let je razvoj novih formulacij z zmanjšano velikostjo delcev ali z različnimi solmi, estri, derivati učinkovine omogočil višjo topnost v vodi, izboljšal biološko uporabnost in v nekaterih primerih tudi zaužitje zdravila neodvisno od obrokov hrane. V tabeli 2-2 smo prikazali kemijsko strukturo fenofibrata in sorodnih spojin.

Tabela 2-2: Kemijska struktura fenofibrinske kisline in njenih derivatov [19].



V nadaljevanju smo v tabeli 2-3 prikazali različne formulacije fenofibrata, v tabeli 2-4 pa različna zdravila z učinkovino fenofibrat na trgu do leta 2013.

Sprva so se znanstveniki izziva povečanja topnosti učinkovine lotili s postopkom konvencionalne mikronizacije, pri kateri so zmanjšali velikost delcev in s tem povečali njihovo površino [20]. Kasneje so dobro uveljavljeno tehnologije mikronizacije združili s procesom mikro nanašanja, kjer so mikronizirane delce fenofibrata dispergirali v polimerno mrežo hidrofilnega polivinilpirolidona (PVP). Omenjena formulacija je omogočila bolj nadzorovano in zanesljivo absorpcijo z mesta aplikacije ter zmanjšala učinek hrane. Prav tako je za doseg terapevtske koncentracije v plazmi bil potreben nižji odmerek zdravila [21].

Tabela 2-3: Primerjava formulacij fenofibrata [18].

Neobdelan fenofibrat	Mikroniziran fenofibrat	Nanodelci fenofibrata	Lipidna talina (Lidose)

Razvili so tudi t.i. IDD-P tablete fenofibrata (*ang. insoluble drug delivery<sup>®</sup> microparticles*). Tehnologija vključuje pripravo mikrodelcev in njihovo stabilizacijo s fosfolipidnimi površinsko modificirajočimi sredstvi, ki preprečijo reagregacijo mikrodelcev. S tem pristopom so ohranili povečano površino delcev po mikropartikulaciji [22]. V zadnjem desetletju so v ospredje prišli nanotehnoški pristopi (npr. nanosuspenzije), ki v primerjavi z mikrotehnoškimi procesi dodatno zmanjšajo površino delca. Delci nanometrskih velikosti so boljje topni in imajo višjo hitrost raztapljanja v *in vivo* medijih, kot tudi boljšo adhezivnost na steno prebavnega trakta v primerjavi z delci iste učinkovine mikrometrskih velikosti [23]. Znanstveniki so prav tako razvili formulacijo s holinskim fenofibratom (tabela 2-2), t. j. holinska sol fenofibrinske kisline, ki je bolj hidrofilen in ima višjo oralno biorazpoložljivost (približno 93,4 %) [24] kot surov fenofibrat. V aktiven metabolit, prosto fenofibrinsko kislino, dissociira že v gastrointestinalnem traktu, kjer se tudi hitro absorbira, za kar ni potrebna predsistemska presnova v jetrih (učinek prvega prehoda skozi jetra) [25]. V nasprotju z ostalimi omenjenimi formulacijami je zdravlilo s holinskim fenofibratom možno jemati v kombinaciji s statini [26].

Tabela 2-4: Trenutno dostopna zdravila z učinkovino fenofibrat [18].

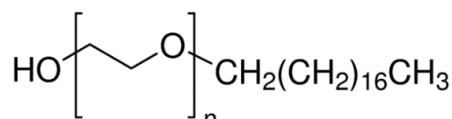
Ime zdravila (originator)	Farmacevtska oblika	Količina (mg)	Učinek hrane	Koadministracija s statini
<b>Neobdelan fenofibrat</b>				
Fenoglide (Santarus)	Tablete	40, 120	✓	X
Lipofen (Kowa)	Kapsule (Lidose)	50, 150	✓	X
Lofibra (Gate)	Tablete	54, 160	✓	X
Triglide (Shionogi)	Tablete (IDD-P)	50, 160	✓	X
Fenofibrat (Global Pharmaceutical)	Tablete	54, 160	✓	X
Fenofibrat (Mylan)	Tablete	54, 160	✓	X
Fenofibrat (Ranbaxy Pharmaceutical)	Tablete	54, 160	✓	X
<b>Mikroniziran fenofibrat</b>				
Antara (Lupin)	Kapsule	43, 130	X	X
Tricor (Abbott Laboratories)	Kapsule	67, 200	✓	X
Lofibra (Gate)	Kapsule	67, 134, 200	✓	X
Fenofibrat-micronized (Global Pharmaceutical)	Kapsule	67, 134, 200	✓	X
<b>Nanokristalni fenofibrat</b>				
Tricor (Abbott)	Tablete	48, 145	X	X
<b>Fenofibrinska kislina</b>				
Trilipix (Abbott)	Kapsule s podaljšanim sproščanjem	45, 135	X	✓

## 2.2 Polimeri

Polimeri so snovi z velikimi molekulskimi masami, ki nastanejo z združevanjem množice majhnih molekul. Osnovne spojine, iz katerih pridobivamo polimere, imenujemo monomeri. Ti morajo imeti v svoji strukturi dva ali več veznih (reaktivnih) mest, s katerimi se med seboj povezujejo v polimerno verigo [27]. Najbolj razširjen postopek sinteze polimerov je adicijska ali kondenzacijska polimerizacija. Polimere delimo glede na izvor (naravni, modificirano naravni in umetni), tehnološke lastnosti (termoplasti, duroplasti in elastomeri), obliko (linearni, razvejani in zamreženi), medsebojno urejenost (amorfni, semikristalinični in kristalinični) in sestavo monomerov (homopolimeri in kopolimeri) [28]. Značilne lastnosti polimerov so znatno nižja gostota in trdnost/togost kot kovine, izredno majhna električna in toplotna prevodnost, v glavnem dobra odpornost proti kemikalijam, gorljivost, velika oblikovalnost, dobra obstojnost proti atmosferskim pogojem, vendar neodpornost na svetlo in staranje. Njihova prednost je ta, da dobro dušijo vibracije, se lahko barvajo ter enostavno oblikujejo in preoblikujejo. Umetni polimeri pa predstavljajo velik okoljski problem, ki ga lahko delno rešimo z recikliranjem [29]. Druga možnost je proizvodnja biorazgradljivih polimerov, kot je npr. PEG, PLLA, PCL, Brij<sup>®</sup> S100. Prav slednjega smo v magistrskem delu izbrali kot nosilca učinkovine pri procesu formuliranja.

### 2.2.1 Polimer Brij S100

Brij<sup>®</sup> S100 (v nadaljevanju Brij S100) je kratica za registrirano blagovno znamko polimera polioksietilen (100) stearil eter s povprečno molekulsko maso  $4670 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ . Strukturna formula polimera je prikazana na sliki 2-2. Polimerna molekula je sestavljena iz 100 ponavljajočih se monomernih enot ( $n$ ) etilenglikola (etan-1,2-diol) in stearilnega alkohola (oktadekan-1-ol); povezana preko eterskega mostu. Pri atmosferskih pogojih je voskasta trdna snov belkaste barve z gostoto  $1,1 \text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$  in mazava na otip. Hidroksilno število molekule znaša  $1325 \text{ mgKOH}\cdot\text{g}^{-1}$ , s čimer ga uvrščamo med hidrofilne snovi. Zato je topen v vodi, netopen pa v propilen glikolu in ksilenu [30].



Slika 2-2: Strukturna formula polioksietilen (100) stearil etra.

Brij S100 je etoksiliran maščobni alkohol naravnega izvora [31], ki ga običajno pridobivamo iz palminega olja. Sodi med neionske površinsko aktivne snovi (PAS) z vrednostjo HLB (*ang. hydrophilic-lipophilic balance* oz. hidrofilno-lipofilno ravnotežje) 18 [32]. Ima številne ugodne lastnosti [33], [34]:

- **odličen emulgator**, saj za nastanek emulzij ni potreben visok vnos energije (npr. mešanje, stepanje),
- **tvori termodinamsko stabilne emulzije**, saj učinkovito znižuje fazno napetost med vodno in oljno fazo,
- **dobra hidrolitična stabilnost** omogoča uporabo tudi v primeru prisotnosti vode v sistem,
- **v vodi tvori bistre, koloidne disperzije**, kar mu omogoča visoka vrednost HLB,
- **odlično topilo ali hidrotrop**, ki raztaplja hidrofobne komponente v vodni raztopini,
- **manjša občutljivost na spremembe pH in višje ravni elektrolitov**,

- **dobra kompatibilnost z ostalimi PAS,**
- **dobra sposobnost penjenja,**
- **okolju in zdravju prijazen,**
- **inherentno biorazgradljiv;** pomeni biodegradacijo višjo od 28 % v 28 dneh ali 12 tednih, odvisno od izbranega testa.

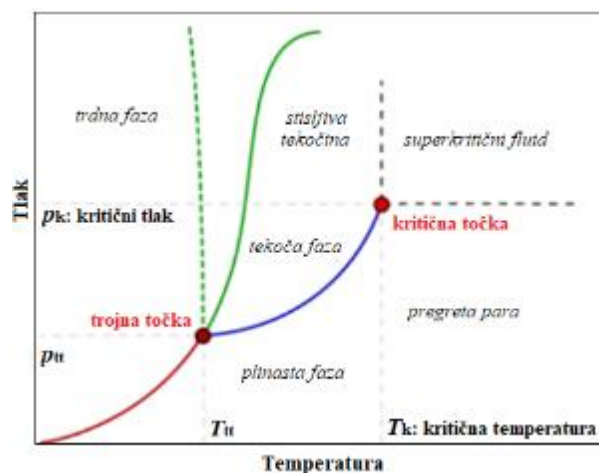
Zaradi omenjenih lasnosti se uporablja kot disperzno in emulgirno sredstvo v kozmetični industriji. Dodaja se v izdelke za nego kože in las, v toaletne potrebščine in dekorativno kozmetiko. V makromolekuli polioksietilen stearyl etra se lahko število monomernih enot ( $n$ ) etilenglikola razlikuje. Posledično dobimo široko paleto polimerov z različno dolgimi verigami in s tem molekulskimi masami (npr. Brij S2, Brij S20, Brij S35). Pri skupni uporabi opazimo sinergičen učinek, kar daje boljše rezultate, še posebej pri proizvodnji težko formulirajočih emulzij (npr. mikroemulzije v obliki bistrih gelov, emulzije na osnovi alkalnih substanc za ravnanje las) [35].

## 2.3 Superkritični fluidi

Industrija je dandanes čedalje bolj usmerjena v razvoj alternativnih tehnoloških procesov z minimalnim vplivom na okolje. Stremi k čim manjši porabi energije, proizvodnji manj ali netoksičnih ostankov, ponovni uporabi stranskih produktov ter boljši kvaliteti in varnosti končnega produkta. Pri visokotlačnih tehnologijah zlahka dosežemo omenjene cilje, saj imajo le-te zanemarljiv vpliv na okolje in možnost razvoja popolnoma novih produktov s posebnimi lastnostmi in z visoko dodano vrednostjo. Bistvo visokotlačnih tehnologij so superkritični fluidi, ki nastanejo takrat ko temperatura in tlak presežeta kritično točko. Prav slednji so središče tega magistrskega dela.

### 2.3.1 Fazni diagram

Fazno obnašanje neke snovi lahko prikažemo v grafični obliki s faznim diagramom. Fazni diagram čiste snovi na sliki 2-3 sestavljajo izparilna (modra), talilna (zelena) in sublimacijska (rdeča) krivulja, ki delijo diagram na trdno, tekoče in plinasto področje, ter trojna točka, kjer so hkrati v ravnotežju vse tri faze, in kritična točka, ki zabriše mejo med kapljevino in plinom.



Slika 2-3: Tlak-temperatura fazni diagram čiste snovi [36].

Pri magistrskem delu smo se osredotočili na sub- in superkritično območje. V subkritičnem območju obstajajo subkritični fluidi oz. tekočine (sinonim stisljivi fluidi). Subkritični fluidi so



fluidi pri pogojih nad ali malo pod kritičnim tlakom in pod kritično temperaturo. Nad kritično točko pa se nahaja območje superkritičnih fluidov (sinonim nadkritični fluidi). Slednje bomo podrobneje predstavili v naslednjem podpoglavju.

### 2.3.2 Definicija in lastnosti superkritičnih fluidov

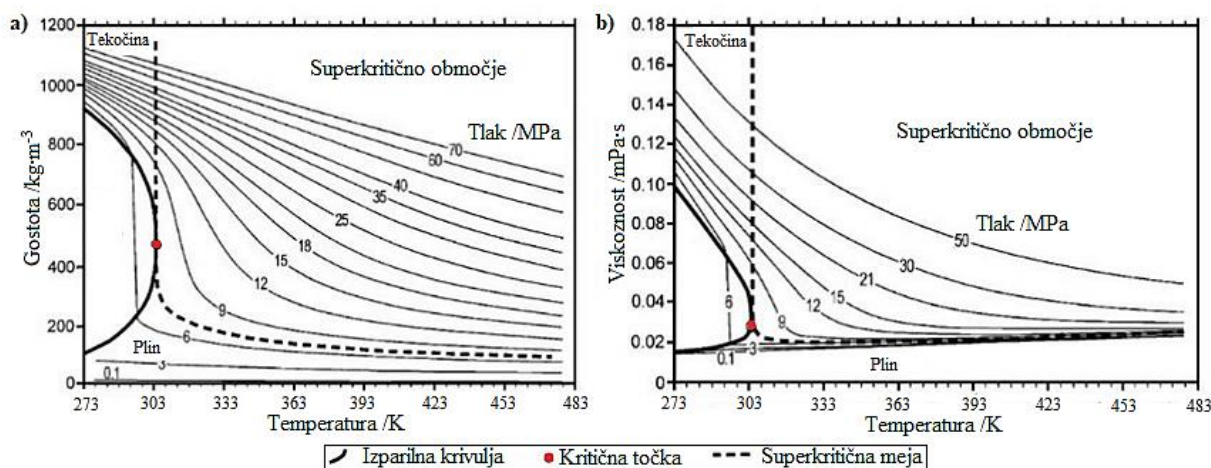
Superkritični fluidi oziroma tekočine so vse snovi nad kritično točko. Pri pogojih nad kritično temperaturo in tlakom dobimo novo agregatno stanje s specifičnimi termofizikalnimi in transportnimi lastnostmi, ki so kombinacija značilnosti plinov in kapljev. Verjetni vzrok za nastanek tega pojava je podobna notranja struktura plinaste in tekoče faze, a različna jakost interakcij med molekulami v posamezni fazi [37]. V tabeli 2-5 smo primerjali velikostni red nekaterih fizikalnih veličin za pline, superkritične fluide in kapljevine.

Tabela 2-5: Termodinamske lastnosti tipičnega plina, superkritičnega fluida in kapljevine [38].

	Plin	Superkritični fluid		Kapljevina
	$p = 0,1 \text{ MPa}$ $T = 288\text{--}303 \text{ K}$	$p = p_k$ $T = T_k$	$p = 4 \cdot p_k$ $T = T_k$	$p = 0,1 \text{ MPa}$ $T = 288\text{--}303 \text{ K}$
<b>Gostota</b> / $\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$	0,6–2	200–500	400–900	600–1600
<b>Difuz. koeficient</b> / $\text{m}^2\cdot\text{s}^{-1}$	$(0,1\text{--}0,4)\cdot 10^{-4}$	$0,7\cdot 10^{-7}$	$0,2\cdot 10^{-7}$	$(0,2\text{--}2)\cdot 10^{-9}$
<b>Viskoznost</b> / $\text{kg}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$	$(0,6\text{--}2)\cdot 10^{-5}$	$(1\text{--}3)\cdot 10^{-5}$	$(3\text{--}9)\cdot 10^{-5}$	$(0,2\text{--}3)\cdot 10^{-3}$

Značilne lastnosti superkritičnih fluidov lahko povzamemo v dveh točkah:

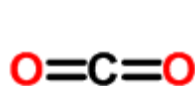
- Superkritični fluidi imajo gostoto primerljivo s kapljevami, viskoznost in stisljivost s plini, difuzivnost in prenos mase pa imajo višjo kot kapljevine. So brez površinske napetosti in za razliko od plinov lahko raztapljajo trdne snovi. Superkritični fluidi raztapljajo snovi kot tekočine in difundirajo skoti trdno snov kot plini [6].
- V bližini kritične točke lahko majhne spremembe temperature in tlaka povzročijo velike spremembe v termofizikalnih in transportnih lastnosti fluida. V tem območju je izotermna stisljivost zelo visoka, kar vpliva na znatne fluktuacije v gostoti. Gostota fluida pa (slika 2-4a) definira njegovo solvatno moč, s čimer vpliva na topnost snovi v fluidu. S spremembo tlaka in temperature se spreminja tudi viskoznost (slika 2-4b) in dielektrična konstanta fluida [37].



Slika 2-4: Sprememba a) gostote in b) viskoznosti  $\text{CO}_2$  v bližini kritične točke [39].

### 2.3.3 Izbor zgoščenih plinov

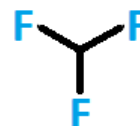
V študiji smo se osredotočili na tri pline, ogljikov dioksid, propan in trifluorometan. Njihove strukturne formule smo prikazali na sliki 2-5.



CO<sub>2</sub> ogljikov dioksid



C<sub>3</sub>H<sub>8</sub> propan



CHF<sub>3</sub> trifluorometan

Slika 2-5: Strukturne formule uporabljenih plinov [40].

V tabeli 2-6 smo podrobneje prikazali fizikalno-kemijske lastnosti (molska masa, kritične lastnosti, acentrični faktor in dipolni moment) omenjenih plinov.

Tabela 2-6: Fizikalno-kemijske lastnosti uporabljenih plinov [41].

Plin	$M$ (g·mol <sup>-1</sup> )	$T_k$ (K)	$p_k$ (MPa)	$\rho_k$ (kg·m <sup>-3</sup> )	$\omega$ ( )	$\mu$ (D)
CO <sub>2</sub>	44,0	304,1	7,38	467,6	0,224	0
C <sub>3</sub> H <sub>8</sub>	44,1	369,8	4,25	220,0	0,152	0,084
CHF <sub>3</sub>	70,0	299,3	4,83	527,0	0,263	1,649

**Ogljikov dioksid** je pri standardnih pogojih brezbarven plin brez vonja [42]. Je sestavni del zemljinega ozračja (0,03 vol. %), kjer deluje kot toplogredni plin. Industrijsko ga pridobivajo iz naravnih virov. Uporablja se za pridobivanje gaziranih pijač, pri konzerviranju hrane, kot topilo za ekstrakcijo komponent iz naravnih snovi, kot gasilno in protieksplzijsko sredstvo itd. Ogljikov dioksid je najpogosteje uporabljen **superkritični fluid**, saj je nevnetljiv, nekoroziiven, fiziološko neškodljiv, lahko dostopen in poceni [43]. Superkritično stanje dosežemo pri relativno nizkih kritičnih pogojih, kar je posebej ugodno pri procesiranju termolabilnih substanc. Raztaplja ogljikovodike nizke gostote in kisikove spojine. Zaradi nizke topnosti v vodi (1,45 mg·mL<sup>-1</sup> pri 298 K) [44], se uporablja tudi za ekstrakcijo organskih snovi iz vodnih raztopin. Metode s superkritičnih ogljikovim dioksidom so učinkovite predvsem za snovi nepolarne narave. Za povečanje topnosti polarnih substanc, pa mu dodajajo polarna sotopila v majhnih količinah. Superkritični ogljikov dioksid ne predstavlja problema onesnaževanja in se lahko smatra kot okolju prijazno topilo [45].

**Propan** je pri standardnih pogojih brezbarven plin brez vonja. Je sestavni del nafte in zemeljskega plina, iz katerih ga v večji meri tudi pridobivamo. Uporablja se predvsem v petrokemijski industriji ter kot gorivo za ogrevanje in pogon motorjev z notranjim izgorevanjem, saj ima visoko hlapnost in zmeren tlak v utekočinjenem stanju. Propan, ki se uporablja v komercialne namene, vsebuje tudi manjše koncentracije propena, butana in butena, tudi etandiola, ki daje značilen vonj v primeru uhajanja plina [46]. Propan, kot **superkritično topilo**, štejemo za alternativo ogljikovemu dioksidu ali pa ga lahko uporabimo kot njegovo sotopilo. Je zelo vnetljiv in ima visoko kritično temperaturo [47]. Slednja lastnost je vzrok, da se procesi ponavadi izvajajo pri nižjih obratovalnih pogojih, kjer je propan v subkritičnem stanju. Kljub temu, pa ima **subkritični propan** nekatere prednosti pred superkritičnim ogljikovim dioksidom. Zaradi svoje nepolarne narave, bolje raztaplja visoko nepolarne snovi (npr. olja, maščobne kisline, slabo topne snovi) in posledično dosežemo višje izkoristke

procesov. Procese s propanom lahko izvajamo pri nižjem tlaku, kar je povezano z nižjimi obratovalnimi stroški [48].

**Trifluorometan** (sinonim fluoroform, R23) uvrščamo med fluorirane ogljikovodike. Pri standardnih pogojih je brezbarven in nevnetljiv plin rahlo sladkega vonja [49]. Nastaja kot stranski produkt pri proizvodnji teflona in v majhnih količinah pri bioloških reakcijah (dekarboksilacija trifluoroocetne kisline) [50]. Uporabljamo ga kot nizko temperaturno hladilno sredstvo (v temperaturnem intervalu od 223 K do 173 K) v industrijskih hladilnih sistemih (npr. separacija plinov in kemijsko procesiranje), v farmacevtskih proizvodnih obratih in v kriostatih. Uporablja se tudi v medicinske namene (npr. hlajenje krvnih zalog), za doseganje visokega vakuuma in za testiranje materialov [51]. Trifluorometan je popolnoma neškodljiv ozonu ( $ODP = 0$ ; *ang. ozon depletion potencial*), vendar pa ima visok potencial globalnega segrevanja ( $GWA = 14800$ ; *ang. global warming alarmist*). Kljub temu je njegova uporaba dovoljena s strani Evropske agencije za okolje [52]. Molekula trifluorometana je tetraedrične oblike z velikim dipolnim momentom, kar se kaže v njeni polarni naravi. Med uporabljenimi plini je trifluorometan najbolj polaren, sledi rahlo polaren ali nepolaren ogljikov dioksid in tipično nepolaren propan. **Superkritično stanje** trifluorometana dosežemo pri nižjih kritičnih pogojih kot pri ogljikovem dioksidu in propanu. Jeklenka plina z visoko čistoto je dosegljiva po zmerni nabavni ceni. Zaradi omenjenih razlogov, je v zadnjem desetletju trifluorometan, kot polarno superkritično topilo, vključen v številne raziskave [53].

## 2.4 Fazna ravnotežja binarnih zmesi

Osnova za študij faznih ravnotežij je **Gibbsovo fazno pravilo**. S tem pravilom lahko določimo število neodvisnih spremenljivk (npr. temperatura, tlak, sestava), ki opisujejo lastnosti sistema. Enačba za izračun je:

$$F = K - P + 2 \quad (1)$$

kjer je  $F$  število neodvisnih spremenljivk ali t.i. število prostostnih stopenj, ki opisujejo notranje stanje sistema,  $K$  število komponent, ki sestavljajo sistem in  $P$  število faz (trdno, tekoče in plinasto) v sistemu [54].

Gibbsovo fazno pravilo se uporablja pri risanju in interpretaciji faznih diagramov za eno- in večkomponentne sisteme. V tabeli 2-7 smo prikazali geometrijske značilnosti  $p, V, T$ -diagrama v odvisnosti od števila prostostnih stopenj za eno- in dvokomponentni sistem.

Tabela 2-7: Vpliv Gibbsovega faznega pravila na konstruiranje  $p, V, T$ -diagrama.

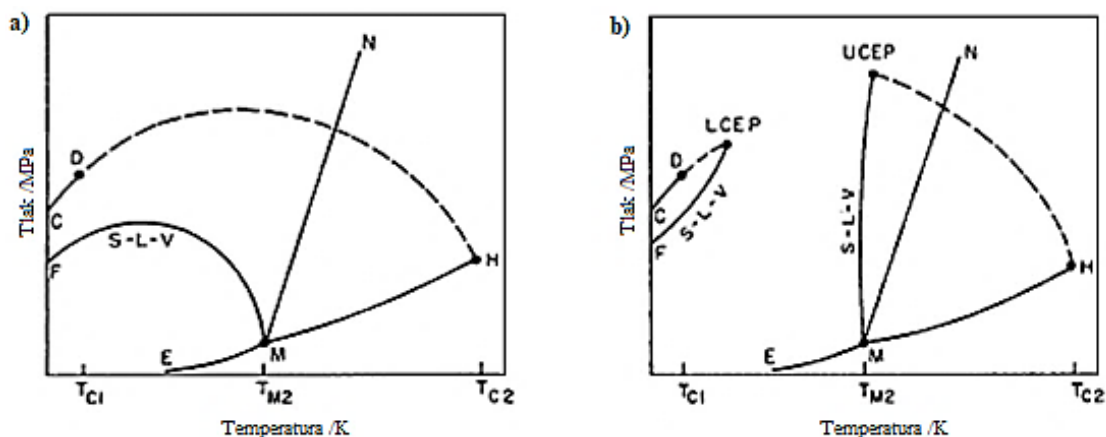
Število faz v ravnotežju ( $P$ )		Število prostostnih stopenj ( $F$ )	Geometrijska oblika $p, V, T$ -diagrama
Enokomponentni sistem ( $K = 1$ )	Dvokomponentni sistem ( $K = 2$ )		
3	4	0	Točka
2	3	1	Linija
1	2	2	Površina
-	1	3	Prostornina

Za **enokomponentni sistem** ( $K = 1$ ) velja, da obstajajo v ravnotežju vse tri faze le v eni točki (npr. trojna točka), dve fazi vzdolž le ene linije (npr. talilna krivulja), ena faza pa le na enem delu površine grafa (npr. območje plinaste faze) [55].

**Fazna ravnotežja binarnih mešanic** ( $K = 2$ ) so ponavadi zapletenejša od večine čistih substanc. Njihovo obnašanje ponazorimo s tridimenzionalnimi  $p, T, x$ -diagrami, ki jih običajno poenostavimo na dvodimenzionalne  $p, T$ -diagrame pri konstantni sestavi,  $p, x$ -diagrame pri konstantni temperaturi ali  $T, x$ -diagrame pri konstantnem tlaku, kjer je  $x$  molski delež trdne komponente (topljenca) [56]. Scott in Konynenburg sta na podlagi eksperimentalnih opazovanj faznega obnašanja binarnih zmesi opredelila pet osnovnih tipov faznih diagramov (od I do V), ki jih lahko kvalitativno opišemo z van der Waals enačbo stanja (EOS), kjer je potrebna pravilna izbira parametrov. Kasneje je Strett našel še šesti tip (VI) faznega diagrama, ki pa ga ni možno napovedati z omenjeno enačbo, ampak so za to potrebni kompleksnejši modeli, s katerimi lahko opišemo močne medmolekulske interakcije v posamezni fazi pri nizkih temperaturah [57]. Pomembna podskupina faznih ravnotežij binarnih zmesi so fazna ravnotežja trdno-superkritični fluid, ki smo jih med drugim tudi raziskovali v magistrski nalogi in bomo zato teoretične osnove podrobneje predstavili v nadaljevanju.

### 2.4.1 Fazno ravnotežje med trdno snovjo in zgoščenim plinom

Za binarne mešanice trdno-superkritični fluid v splošnem velja, da je normalna temperatura tališča trdne snovi višja kot kritična temperatura superkritičnega fluida. Poznamo dva tipa sistemov trdno-superkritični fluid, in sicer simetrični sistemi, kjer sta si komponenti kemijsko podobni, in asimetrični sistemi, kjer se komponenti razlikujeta v velikosti in strukturi molekul, jakosti intermolekularnih vezi in polarnosti. Na sliki 2-6a je prikazan najenostavnejši  $p, T$ -diagram za simetrični sistem in na sliki 2-6b kompleksnejši  $p, T$ -diagram za asimetrični sistem. Na obeh diagramih sta prisotni krivulji CD in MH, ki predstavljata parno krivuljo čiste lažje (superkritični fluid) in težje (trdna snov) komponente. Krivulja MN in EM sta talilna in sublimacijska krivulja težje komponente, točki D in H pa sta kritični točki obeh čistih komponent.



Slika 2-6:  $p, T$ -diagram za a) simetrični in b) asimetrični sistem trdno-superkritični fluid [55].

**Simetrični sistemi** imajo kontinuirno kritično krivuljo zmesi med kritičnima točkama lažje in težje komponente. Prisotna je tudi trifazna trdno-tekoče-plinasto (SLV) krivulja, ki se začne v tališču težje komponente in konča precej pod kritično temperaturo lažje komponente. Krivulja se kontinuirno znižuje z zvišanjem tlaka, kar je v nasprotju s splošno veljavno teorijo, da se z zvišanjem hidrostatskega tlaka tališče čiste snovi zviša. Namreč, pri zviševanju tlaka se zgoščeni plin raztaplja v čisti snovi, s čimer se tvori mešanica, ki se tali z zniževanjem temperature [58].

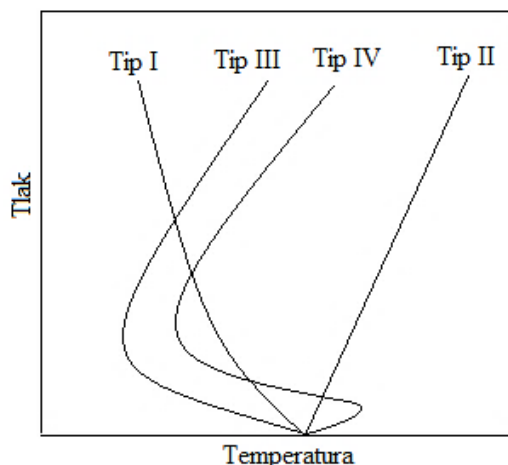
**Asimetrični sistemi** nimajo kontinurno, ampak deljeno kritično in trifazno trdno-tekoče-plinasto krivuljo. Visokotemperaturna trifazna trdno-tekoče-plinasto krivulja poteka od točke tališča težje komponente do presečišča s kritično krivuljo zmesi v točki UCEP (*ang. upper critical end point*; zgornja končna kritična točka). Naklon krivulje je rahlo pozitiven, kar se kaže v majhnem padcu temperature tališča z zvišanjem tlaka. Nizkotemperaturna trifazna trdno-tekoče-plinasto krivulja seka kritično krivuljo zmesi v točki LCEP (*ang. lower critical end point*; spodnja končna kritična točka). V točki UCEP in LCEP se tekoča in plinasta faza združita v superkritično fluidno fazo, v kateri je prisotna tudi prebitna trdna faza. Zato na območju med obema deloma trdno-tekoče-plinasto krivulje obstaja le ravnotežje trdno-superkritični fluid [55].

V našem primeru smo obravnavali asimetrični sistem, kjer sta si učinkovina in plin kemijsko zelo različna.

#### 2.4.2 Ravnotežne trifazne trdno-tekoče-plinasto krivulje

Poznamo štiri tipe trdno-tekoče-plinasto krivulj v  $p, T$ -diagramu (slika 2-7) za težje hlapno snov pod tlakom plina [59]:

- I. Trdno-tekoče-plinasto krivulja ima **negativen  $dp/dT$  naklon**. Superkritična komponenta je dobro topna v talini težje hlapne komponente.
- II. Trdno-tekoče-plinasto krivulja ima **pozitiven  $dp/dT$  naklon**. Superkritična komponenta je slabo ali netopna v talini težje hlapne komponente, zato se z zvišanjem hidrostatskega tlaka tudi temperature tališča zviša.
- III. Trdno-tekoče-plinasto krivulja ima **temperaturni minimum** [60]. Vzrok za ta pojav sta dva nasprotujoča si vpliva:
  - Zmanjšanje molskega volumna zgoščenega plina, ki prevladuje pri nižjih tlakih. Molska prostornina zgoščenega plina se hitro znižuje s tlakom, kar se kaže v znižanju temperature tališča.
  - Zvišanje temperature tališča s tlakom po Clausius-Clapeyronovi zvezi, ki prevladuje pri višjih tlakih. Pri zvišanju tlaka se molska prostornina zgoščenega plina ne znižuje dovolj hitro, da bi kompenzirala zvišanje tališča težje hlapne komponente.
- IV. Trdno-tekoče-plinasto krivulja ima **temperaturni maksimum in minimum** [61].
  - Pri nižjih tlakih je topnost zgoščenega plina v talini težje hlapne komponente zanemarljiva, zato temperatura tališča narašča. V tem primeru je zgoščeni plin bolje topen v trdni težje hlapni komponenti, kot pa v talini težje hlapne komponente.
  - Pri višjih tlakih topnost zgoščenega plina v težje hlapni komponenti narašča, s čimer temperatura tališča pada, do določenega tlaka. Pri nadaljnjem višanju tlaka vpliv hidrostatskega tlaka prevlada nad vplivom topnosti in s tem temperatura tališča težje hlapne komponente ponovno naraste.

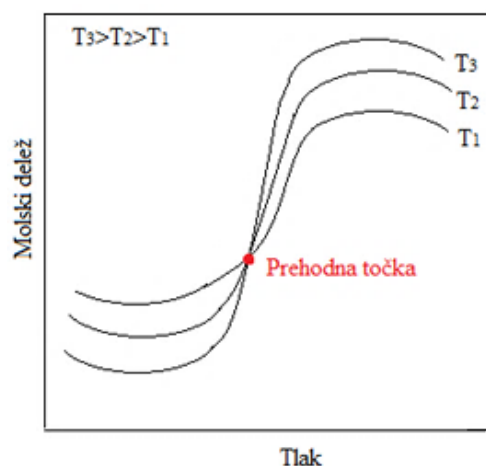


Slika 2-7: Tipi trdno-tekoče-plinasto krivulj v  $p$ ,  $T$ -diagramu za binarne mešanice.

### 2.4.3 Ravnotežne topnosti trdnih snovi v zgoščenih plinih

Za načrtovanje visokotlačnih procesov je poznavanje ravnotežne topnosti topljenca v zgoščenem plinu in obratno ključnega pomena. Topnost je kritičen parameter procesa, s katerim ocenimo izvedljivost procesa in njegov prenos v večje merilo, kot tudi pravilno določimo procesne pogoje (tlak in temperatura) za pridobitev zelenega produkta.

Topnost je sposobnost trdne, kapljevinaste ali plinaste kemijske snovi, imenovane topljenec, da se enakomerno porazdeli v trdnem, kapljevinastem ali plinastem topilu, ko se nadaljna količina topljenca več ne raztopi v topilu [7]. Topnost trdne komponente v zgoščenem plinu je odvisna od temperature, gostote topila (kot funkcije tlaka), velikost in dipolnega momenta molekul trdne in fluidne komponente, morfologije in faznega obnašanje trdne komponente. Na sliki 2-8 smo prikazali splošen potek topnostnih izoterm, izraženo kot molski delež trdne komponente v odvisnosti od obratovalnega tlaka.



Slika 2-8: Izoterme ravnotežnih topnosti trdne komponente v zgoščenem plinu.

Opazimo, da imajo topnostne izoterme **konzentracijski minimum in maksimum** ter se sekajo v eni točki (**prehodna točka**). Konzentracijski maksimum dosežemo pri zelo visokih tlakih in temperaturah, zato jih običajno ne določamo eksperimentalno.

**Potek topnostnih krivulj** določata dve splošni pravili [6]:

1. Pri  $T = \text{konst.}$ : z zvišanjem gostote se topnostna kapaciteta zgoščenega plina zviša. Z zvišanjem tlaka se gostota fluida zviša in s tem njegova moč raztapljanja snovi, saj se razdalja med molekulami zmanjša, s čimer pa se povečajo specifične interakcije med molekulami topljenca in topila.
2. Pri  $\rho = \text{konst.}$ : z zvišanjem temperature se topnost snovi v zgoščenem plinu zviša. Parni tlak topljenca in gostota fluida sta odvisna od temperature. Vsak vpliv prevladuje na določenem območju:
  - Pod prehodnim območjem prevladuje vpliv gostote, saj se pri nizkih tlakih z majhnim zvišanjem temperature gostota fluida hitro zniža. Zato se topnost z zvišanjem temperature zniža.
  - Nad prehodnim območjem prevladuje vpliv parnega tlaka topljenca, saj je pri višjih tlakih gostota fluida le malo odvisna od temperature. Topnost se z zvišanjem temperature zviša, zaradi zvišanja parnega tlaka topljenca.

Ravnotežne topnosti substanc v fluidih lahko določimo eksperimentalno ali pa izračunamo s (semi)empiričnimi modeli in enačbami stanja. (Semi)empirični modeli (npr. Chrastil model) so enostavni za uporabo, vendar mnogokrat ne vemo kateri model je primeren za določen sistem in ponavadi dobimo rezultate z visoko negotovostjo. Enačbe stanja (npr. van der Waals) sicer dajejo natančne rezultate, vendar je njihov izračun dolgotrajen in zapleten. Potrebujemo različne fizikalno-kemijske konstante substanc, ki pa v literaturi ponavadi niso na voljo in jih je potrebno predhodno eksperimentalno določiti. Izračun topnostnih podatkov je posebej težaven za sisteme farmacevtska učinkovina in superkritični fluid. Verjetno zato, ker je farmacevtska učinkovina pridobljena iz različnih kemijskih skupin z različnimi molekulskimi strukturami. Kljub temu, pa so (semi)empirični modeli eden izmed najpogosteje uporabljenih pristopov za modeliranje termodinamskih lastnosti učinkovin, še posebej njihovih topnosti v superkritičnem ogljikovem dioksidu [62].

## 2.5 Visokotlačne tehnologije z zgoščenimi plini za pridobivanje finih delcev

Superkritične fluide so odkrili že leta 1892, vendar so se v komercialne namene začeli uporabljati šele v 90. letih prejšnjega stoletja za pripravo brezkofeinske kave [63]. Danes so v rabi kot alternativna topila, imenovana tudi »zelená topila prihodnosti«, ki vztrajno zamenjujejo konvencionalna organska topila v različnih industrijskih in laboratorijskih procesih, kot je superkritična ekstrakcija, kemično čiščenje, superkritična tekočinska kromatografija, impregnacija, tvorba nano in mikro delcev ter formulacija produktov [45]. Uporabljajo se tudi na področju energetike in kot reakcijski medij v kemijskih in biokemijskih reakcijah [64]. Visokotlačne tehnologije z zgoščenimi plini se čedalje pogosteje uporabljajo tudi v farmacevtski industriji npr. za proizvodnjo mikro- in nanodelcev z enakomerno velikostno porazdelitvijo, za mikroenkapsulacijo in površinsko oblaganje učinkovin s polimeri ali drugimi pomožnimi snovmi itd. Te tehnologije omogočajo pridobivanje produktov visoke čistote in zelene polimorfne oblike, enostavno ločevanje morebitnih nečistot od produkta in možnost obdelave termolabilnih snovi [65].

Visokotlačne tehnologije z zgoščenimi plini lahko razdelimo glede na vlogo zgoščenega plina, ki je lahko topilo, sotopilo ali topljenec in antitopilo. Tekom let so se razvile številne različice postopkov znotraj posamezne skupine. Najbolj pogosto uporabljene postopke smo prikazali v tabeli 2-8.

Tabela 2-8: Klasifikacija visokotlačnih postopkov glede na vlogo zgoščenega plina.

Skupina	Postopek
Topilo	RESS-Rapid Expansion of Supercritical Solutions RESS-n(on solvent proces) RESOLV-Rapid Expansion of a Supercritical Solution into a Liquid Solvent SSI-Supercritical Solvent Impregnation
Sotopilo ali topljenec	DELOS-Depressurization of an Expanded Liquid Organic Solution PGSS-Particles from Gas Saturated Solutions PGSS drying GAMA-Gas Assisted Melting Atomization
Antitopilo	GAS-Gas Anti Solvent SAS-Supercritical AntiSolvent ASES-Aerosol Solvent Extraction System PCA-Precipitation with Compressed Antisolvent SEDS-Solution Enhanced Dispersion by Supercritical Fluids SFEE-Supercritical Fluid Extraction of Emulsions

V magistrski nalogi smo za proces formuliranja učinkovine v polimer uporabili postopek pridobivanja delcev iz raztopin, nasičenih s plinov (PGSS<sup>TM</sup>). Zato smo ta postopek v nadaljevanju podrobneje predstavili in naredili literaturni pregled procesiranih substanc.

### 2.5.1 Pridobivanje delcev iz raztopin, nasičenih s plinov (PGSS<sup>TM</sup>)

PGSS<sup>TM</sup> postopek sestoji iz dveh faz [66]:

1. **raztapljanje zgoščenega plina v talini snovi ali tekočini.** Pri tem nastane nasičena raztopina, ki vsebuje 5–50 mas % plina. Prisotnost plina zniža viskoznost in medfazno napetost raztopine, kar omogoča tvorbo finih kapljic med procesom pršenja.
2. **hitra ekspanzija nasičene raztopine v enoti za ekspanzijo** (npr. šoba), pri čemer pride do visoke stopnje prenasičenja. Zgoščeni plin izpari, talina snovi ali tekočina pa se ohladi. Zaradi ohlajanje, ki je posledica izhlapevanja in Joule-Thomsonove efekta, se temperatura toka dveh faz po prehodu skozi ekspanzijsko enoto zniža pod temperaturo kristalizacije substance, ki jo procesiramo. Izpadejo trdni delci.

Na ta način dobimo majhne delce, katerih morfologijo, kristaliničnost, velikost in velikostno porazdelitev prilagajamo s spreminjanjem procesnih parametrov (predekspanzijska temperatura in tlak, razmerje plin/substanca itd.). S PGSS<sup>TM</sup> postopkom lahko proizvedemo tudi trdne kompozitne delce z do 50 mas % tekočine [67].

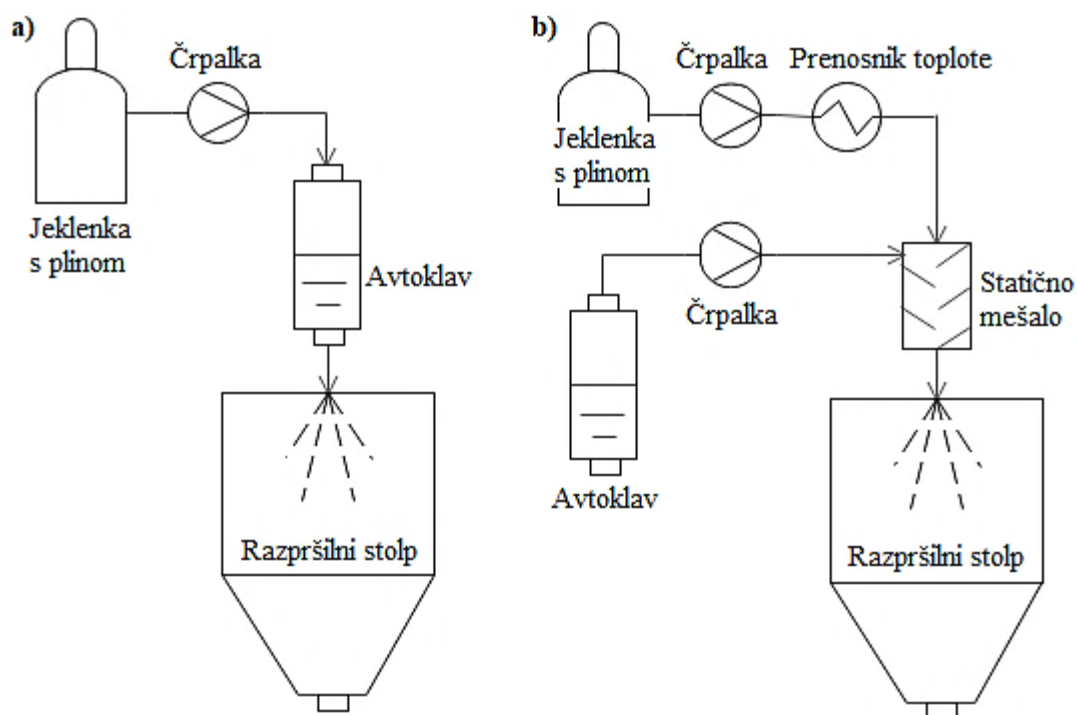
Za pridobivanje delcev pri PGSS<sup>TM</sup> postopku **izkoriščamo ohlajanje raztopine zaradi ekspanzije plina in ne lastnost raztapljanja substance v zgoščenem plinu**, saj je topnost substanc v zgoščenih plinih običajno mnogo nižja kot topnost zgoščenih plinov v tekočinah pri istih pogojih [6]. Zato s PGSS<sup>TM</sup> postopkom uspešno procesiramo tiste zmesi, ki imajo



ravnotežno trdno-tekoče-plinasto krivuljo z negativnim  $dp/dT$  naklonom ali temperaturnim minimumom [68].

**Prednosti** PGSS<sup>TM</sup> postopka v primerjavi z ostalimi visokotlačnimi postopki so nižji obratovalni tlak, nižja poraba plina zaradi nižjega razmerja plin/substanca, produkt brez ostankov topila, ob uporabi inertnih plinov ni nevarnosti prašne eksplozije, ustreznost za procesiranje zelo viskoznih in lepljivih substanc, možnost šaržnega in kontinuirnega načina obratovanja. **Pomanjkljivost** pa je nižja stabilnost topljenca v talini pri substancah z visokim tališčem in visoka obratovalna temperatura [69]. Slednja pomanjkljivost se rešuje z dodatkom polimera ali drugega nosilca k substanci, kar zniža temperaturo tališča zmesi.

Na sliki 2-9 smo prikazali diagram poteka šaržnega in kontinuirnega PGSS<sup>TM</sup> postopka.



Slika 2-9: Osnovna shema a) šaržnega in b) kontinuirnega PGSS<sup>TM</sup> postopka.

Stroški obdelave materiala s PGSS<sup>TM</sup> postopkom bi, po grobih ocenah iz literature, znašali med 0,15 in 0,6 eur/kg produkta (od tega investicijski stroški 20 %, obratovalni stroški 43 % in stroški za osebje 37 %) in variirajo glede na uporabljen material, velikost opreme itd. Zaradi nizkih stroškov obdelave, bi lahko z omenjenim postopkom pridobivali tako produkte visoke vrednosti kot tudi osnovne izdelke vsakodnevnne rabe [70].

## 2.5.2 Literaturni pregled obdelanih materialov s PGSS<sup>TM</sup> postopkom

Do danes so bili s PGSS<sup>TM</sup> postopkom obdelani številni polimeri (PEG [71], PU [72], PMMA, PLA [73]), voski in smole (montanski in polietilenski vosek), naravni produkti (ekstrakti začimb [74], fosfolipidi [75], mentol, vitamini [76]), derivati maščob (delni gliceridi [77], maščobni alkoholi in kisline [78]), sintetični antioksidanti, sredstva za stabilizacijo svetlobe in farmacevtske učinkovine. Omenjene substance lahko procesiramo same ali v kombinaciji s pomožnimi snovmi.

Ta literaturni pregled povzema seznam farmacevtskih učinkovin (tabela 2-9), ki so bile mikronizirane ali formulirane v nosilec s PGSS<sup>TM</sup> postopkom. Znanstveniki so pri tem raziskovali vpliv različnih procesnih parametrov na velikost, velikostno porazdelitev in morfologijo delcev ter potek hitrosti raztapljanja učinkovin.

Tabela 2-9: Pregled obdelanih farmacevtskih učinkovin s PGSS<sup>TM</sup> postopkom.

<b>Substanca</b>	<b>Procesni parametri</b>	<b>Rezultati in opažanja</b>	<b>Vir</b>
Ciklosporin	$T = 298\text{--}318\text{ K}$ $p = 16\text{--}20\text{ MPa}$ $d_{\text{šobe}} = 0,05\text{--}0,1\text{ mm}$	Velikost delcev se zmanjša iz 40–100 $\mu\text{m}$ na 0,15–1 $\mu\text{m}$ . Tvorba zlepljenih mikrosfer. Pri uporabi šobe z večjim premerom nastanejo večji in bolj porozni delci.	[79]
Esomeprazol	$T = 333\text{--}343\text{ K}$ $p = 10\text{ MPa}$ $d_{\text{šobe}} = 1\text{ mm}$	Substanca je oksidirala.	[80]
Esomeprazol/Brij 52	$T = 318\text{--}333\text{ K}$ $p = 15\text{ MPa}$ $d_{\text{šobe}} = 1\text{ mm}$	Tvorba aglomeratov z velikostjo 10-30 $\mu\text{m}$ .	[81]
Felodipin	$T = 423\text{ K}$ $p = 20\text{ MPa}$ $d_{\text{šobe}} = 0,4\text{ mm}$	Velikost delcev se zmanjša iz 60 $\mu\text{m}$ na 42 $\mu\text{m}$ .	[82]
Felodipin/PEG 4000	$T = 333\text{--}423\text{ K}$ $p = 17,5\text{--}19,5\text{ MPa}$ $d_{\text{šobe}} = 0,4\text{ mm}$	Velikost delcev je odvisna od procesnih parametrov in razmerja učinkovina/polimer.	[82]
Fenofibrat	$T = 338\text{--}353\text{ K}$ $p = 19\text{ MPa}$ $d_{\text{šobe}} = 0,25\text{ mm}$	Povečanje velikosti delcev iz 7 $\mu\text{m}$ na 32 $\mu\text{m}$ , zaradi tvorbe aglomeratov.	[82]
Fenofibrat/PEG 4000	$T = 333\text{ K}$ $p = 19\text{ MPa}$ $d_{\text{šobe}} = 0,25\text{ mm}$	Podoben profil raztapljanja procesiranega kompozita in čistega procesiranega fenofibrata.	[82]
Fenofibrat/Gelucire 50/13	$T = 323\text{--}353\text{ K}$ $p = 8\text{--}24\text{ MPa}$ $d_{\text{šobe}} = 0,2\text{--}1\text{ mm}$	Tvorba najmanjših delcev (9 $\mu\text{m}$ ) pri $d_{\text{šobe}} = 0,2\text{ mm}$ , $T = 323\text{ K}$ in $p = 24\text{ MPa}$ .	[83]
Ibuprofen/PEG 6000	$T = 323\text{--}353\text{ K}$ $p = 10\text{--}25\text{ MPa}$	Tvorba vlaken s premerom 1–5 $\mu\text{m}$ in dolžino 15 $\mu\text{m}$ .	[84]

<b>Substanca</b>	<b>Procesni parametri</b>	<b>Rezultati in opažanja</b>	<b>Vir</b>
Ibuprofen/Plumonic F127	$T = 310\text{--}335\text{ K}$ $p = 10\text{--}20\text{ MPa}$	Oblika (sferični, vlaknasti ali porozni delci) in velikost delcev ( $100\text{--}200\text{ }\mu\text{m}$ ) je odvisna od procesnih parametrov.	[85]
Ketoprofen/gliceril monostearat/Cutina/TiO <sub>2</sub>	$T = 345\text{ K}$ $p = 13\text{ MPa}$ $d_{\text{šobe}} = 0,6\text{ mm}$	Uspešna vgradnja učinkovine v lipidni nosilec. Formulacija je primerna za kontrolirano sproščanje učinkovine.	[86]
Nifedipin	$T = 438\text{--}458\text{ K}$ $p = 10\text{--}20\text{ MPa}$ $d_{\text{šobe}} = 0,25\text{--}0,4\text{ mm}$	Tvorba poroznih delcev nepravilnih oblik. Velikost delcev se zmanjša iz $50\text{ }\mu\text{m}$ na $15\text{--}30\text{ }\mu\text{m}$ in je odvisna od procesnih parametrov.	[87]
Nimodipin/Brij S100	$T = 333\text{ K}$ $p = 10\text{--}25\text{ MPa}$ $d_{\text{šobe}} = 1\text{ mm}$	Tvorba mešanice sferičnih in aglomeriranih delcev. Velikost delcev ( $45\text{--}62\text{ }\mu\text{m}$ ) je odvisna od procesnega tlaka in koncentracije učinkovine. Profil raztapljanja se izboljša.	[74]
Nitrendipin/PEG 4000	$T = 323\text{--}343\text{ K}$ $p = 10\text{--}20\text{ MPa}$ $d_{\text{šobe}} = 0,25\text{--}0,4\text{ mm}$	Dodatek polimera zniža temperaturo tališča zmesi. Tvorba finega praha.	[82]
Teofilin/palmino olje	$T = 359\text{ K}$ $p = 12\text{--}18\text{ MPa}$ $d_{\text{šobe}} = 1,8\text{ mm}$	Oblika (sferični delci in vlakna) in velikost delcev ( $2,5\text{--}3\text{ }\mu\text{m}$ ) je odvisna od procesnega tlaka.	[88]

### 3 Eksperimentalni del

Eksperimentalni del magistrskega dela je v glavnem razdeljen na štiri dele. V prvem delu smo predstavili metode za določitev termodinamskih lastnosti binarne zmesi fenofibrata in izbranega zgoščenega plina. Drugi del je namenjen opisu metod za določanje termodinamskih lastnosti binarne zmesi polimera Brij S100 in izbranega zgoščenega plina. V tretjem delu smo predstavili formuliranje farmacevtske učinkovine fenofibrat v polimerni nosilec Brij S100 s PGSS<sup>TM</sup> postopkom. V zadnjem delu pa smo opisali metode za določanje karakterističnih lastnosti dobljenega produkta. Rezultate naših raziskav smo primerjali s podatki v literaturi.

#### 3.1 Materiali

Pri raziskavi smo uporabili naslednje substance:

- fenofibrat ( $\geq 99$  %; Xi'an Health Biochemical Technology Co., Ltd., Kitajska; CAS št. 49562-28-9),
- Brij S100 (Sigma-Aldrich, Nemčija; CAS št. 9005-00-9),
- ogljikov dioksid (2.2; Messer Slovenija),
- propan (2.5; GTG plin d. o.o. Celje, Slovenija),
- trfluorometan (2.8; GTG plin d. o.o. Celje, Slovenija),
- metanol ( $\geq 99,9$  %; J. T. Baker, Nizozemska; CAS št. 67-56-1),
- klorovodikova kislina 37 % (p.a.; Merck, Nemčija; CAS št. 7647-01-0)

Vse substance smo uporabili brez nadaljnjega čiščenja.

#### 3.2 Določitev termodinamskih lastnosti zmesi fenofibrat/zgoščen plin

V preliminarni raziskavi za zmes fenofibrat/zgoščen plin smo določili:

- ravnotežne trdno-tekoče-plinasto fazne prehode fenofibrata pod tlakom plina z modificirano kapilarno metodo in
- ravnotežne topnosti fenofibrata v zgoščenem plinu s statično-analitično metodo.

##### 3.2.1 Določitev ravnotežnih trifaznih krivulj fenofibrata pod tlakom plina

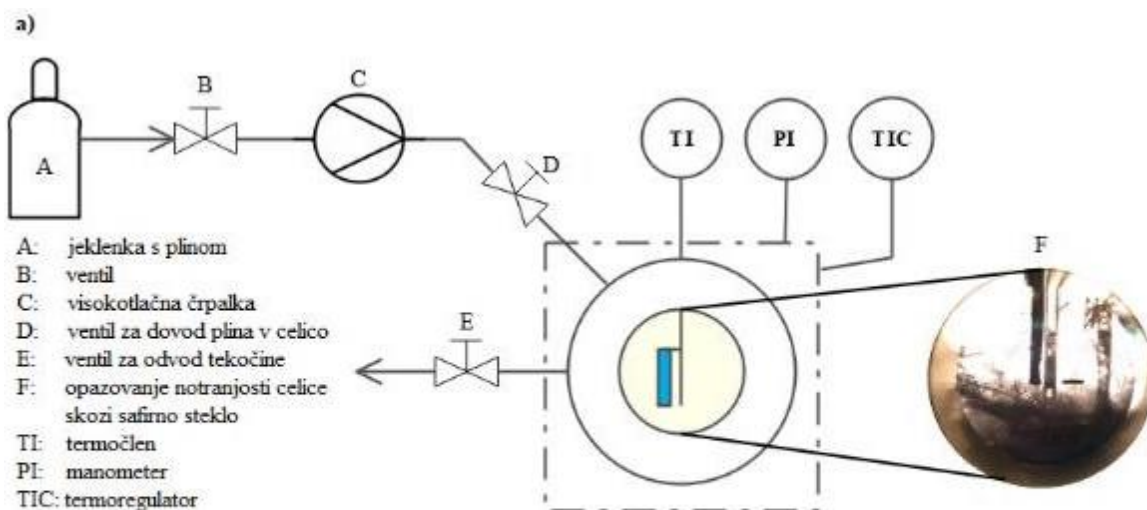
V literaturi najdemo številne metode za določanje ravnotežnih trifaznih trdno-tekoče-plinasto krivulj v  $p$ ,  $T$ -diagramu. Trenutno se najpogosteje omenja [60]:

- »first melting point« metoda oz. metoda prve kapljice taline (opazujemo začetek taljenja trdne substance),
- »first freezing point« metoda oz. metoda prvega kristala taline (trdno substanco stalimo, nato ohlajamo in opazujemo začetek strjevanja taline),
- »modified capillary« metoda oz. modificirana kapilarna metoda (kapilaro s trdno substanco namestimo v optično celico in opazujemo taljenje ali strjevanje).

##### Opis merilnega sistema

Ravnotežne trifazne trdno-tekoče-plinasto smo določili z modificirano kapilarno metodo [60]. Pri tem smo uporabili visokotlačno optično celico (SITEC-Sieber Engineering AG, Zurich, Switzerland) s prostornino 74 mL. V notranjost celice lahko vstavimo polcilindrični kovinski nastavek, s katerim zmanjšamo prostornino celice za polovico. Aparat lahko obratuje do

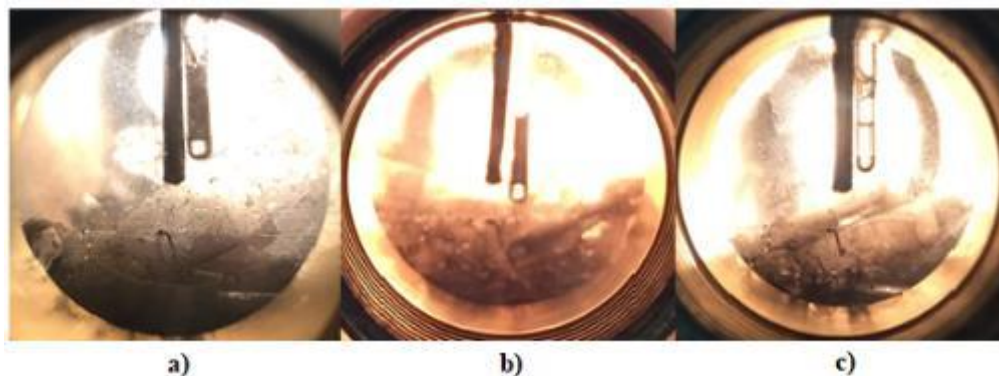
maksimalne temperature 723 K in tlaka 100 MPa. Celica je narejena iz nerjavečega jekla in opremljena z dvema safirnima stekloma, ki omogočata nemoteno opazovanje faznega obnašanja sistema med merjenjem. Na zgornji strani ima tri odprtine za dovajanje oziroma odvajanje plina, termočlen Fe-CuNi (natančnost  $\pm 0,5$  K) in manometer (WIKA, Nemčija; natančnost  $\pm 0,1$  MPa), ob strani je odprtina za odvajanje tekočine in spodaj slepa odprtina. Celica je obdana z električnim plaščem, ki je povezan s termoregulatorjem (Eurotherm 2408). Plin se v celico dovaja s pomočjo visokotlačne črpalke (NWA PM-101). Za lažjo predstavbo smo shemo in fotografijo visokotlačne optične celice prikaza na sliki 3-1.



Slika 3-1: Naprava za določanje tališč a) shema in b) fotografija.

### Opis eksperimentalnega postopka

Stekleno kapilaro ( $l_{\text{kapilara}} = 75 \text{ mm}$ ; Hirschmann, Nemčija), z zataljenim spodnjim robom, smo napolnili z majhno količino fenofibrata, jo pritrčili na termočlen in ju vertikalno vstavili v celico. Za aparatom smo namestili vir svetlobe (namizno lučko), s katerim smo osvetlili notranjost celice za lažje opazovanje obnašanja sistema. Pred aparat pa smo postavili varnostno steklo. V celico smo dočrpali ohlajen in komprimiran plin do zelenega tlaka in pričeli s postopnim segrevanjem. Pri določanju tališč smo uporabili »upward« strategijo. Pri posamezni meritvi smo zviševali temperaturo in za vsako naslednjo meritev nastavili višji tlak v celici. Ravnotežne trifazne trdno-tekoče-plinasto krivulje smo določali v tlačnem razponu od 0,10 MPa do 41 MPa. Tlak in temperaturo tališča smo zabeležili, ko se je tvorila prva kapljica taline znotraj sistema in ko je vsa učinkovina prešla v bistro talino. Na sliki 3-2 smo prikazali faze taljenja fenofibrata pod tlakom plina. Za vsako ravnotežno trdno-tekoče-plinasto točko smo naredili vsaj tri ponovitve. Rezultat smo podali kot srednjo vrednost začetne in končne točke talilnega intervala.



Slika 3-2: Zmes: a) pred taljenjem, b) tvorba prve kapljice taline in c) v celoti staljena.

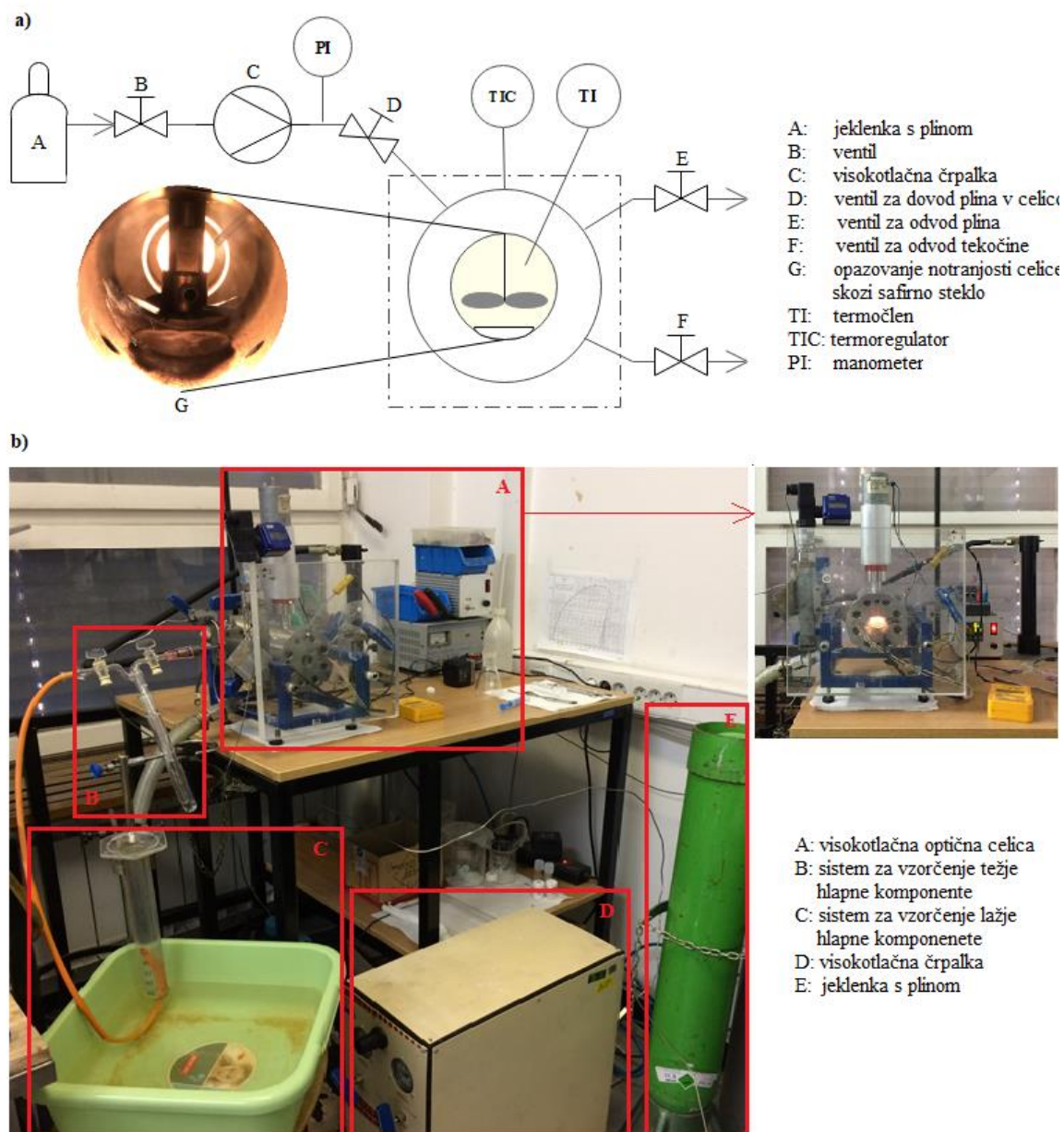
### 3.2.2 Določitev ravnotežnih topnosti fenofibrata v zgoščenem plinu

Najpogosteje uporabljene metode za določanje ravnotežne topnosti težje hlapne komponente v zgoščenem plinu so statična (ali ravnotežna) metoda, dinamična (ali pretočna) metoda in kromatografska metoda [89]. Pri magistrskem delu smo se poslužili statične metode. Prednosti te metode so enostavno opazovanje faznega obnašanja sistema, minimalna poraba težje in lažje hlapne komponente ter možnost določitve ravnotežnih sestav obeh obstoječih faz. Po drugi strani pa je potreben daljši čas za vzpostavitev ravnotežja kot pri ostalih metodah in pri vzorčenju je potrebno paziti, da ostane zmes v ravnotežju.

#### Opis merilnega sistema

Ravnotežne topnosti binarne zmesi fenofibrat in različni zgoščeni plini smo določili s statično analitično metodo [90]. Pri tem smo uporabili visokotlačno optično celico (NWA, Nemčija), prikazano na sliki 3-3. Celica je izdelana iz nerjavečega jekla in ima maksimalno prostornino 62 mL, ki jo lahko poljubno spreminjamo s pomočjo pomičnega hidravličnega bata. To nam omogoča vzorčenje pri konstantnem tlaku, ne da bi pri tem porušili ravnotežje obravnavanega sistema. Aparat obratuje pri maksimalnem tlaku 75 MPa in temperaturi 473 K. Celica je opremljena z dvema safirnima stekloma. Zadnje safirno steklo nam omogoča, da s pomočjo svetlobnega vira (žarnice) osvetlimo notranjost celice, katero lahko opazujemo skozi prednje safirno steklo. V notranjosti se nahaja električno mešalo (Buehler Motor GmbH, Nemčija). Celico segrevamo z dvema valjčnima grelnikoma, ki ju vstavimo v plašč celice in sta povezana

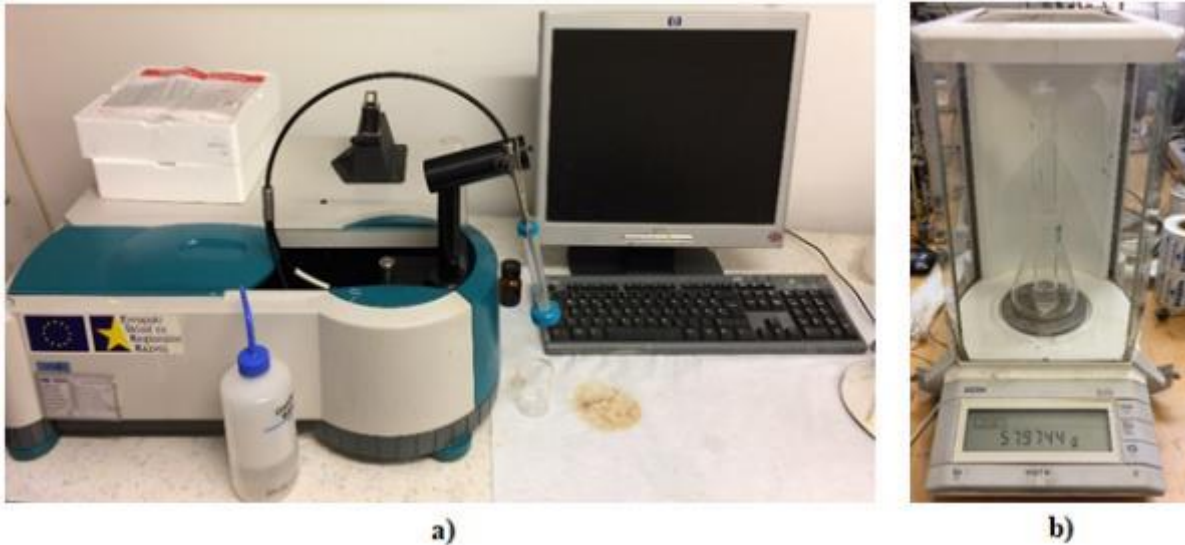
s termoregulatorjem (Voltcraft PS-302A). Temperaturo v celici merimo s termočlenom NiCr-Ni (GTH 1150 Greisinger, Nemčija; natančnost  $\pm 1$  K) in tlak z manometrom (WIKA, Nemčija; natančnost  $\pm 0,1$  MPa). Plin iz jeklenke v celico pa dovajamo z visokotlačno črpalko (NWA, PM-101).



Slika 3-3: Naprava za določanje topnosti substance v plinu a) shema in b) fotografija.

### Opis eksperimentalnega postopka

V samem začetku eksperimentalnega dela smo razvili spektrofotometrično metodo za določanje koncentracije fenofibrata v vzorcu [91]. Fenofibrat smo raztopili v topilu metanolu in posneli celoten spekter na območju valovnih dolžin vidne in ultravijolične svetlobe. Vrh spektra smo opazili pri valovni dolžini 287 nm. Nato smo si pripravili raztopine koncentracij od  $0,25 \cdot 10^{-3}$  do  $0,4 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$  in izrisali umeritveno krivulje. Fotografija uporabljenega UV/Vis spektrofotometra (Varian Cary 50 Probe) je na sliki 3-4a. Nadaljevali smo z meritvami faznih ravnotežij.



Slika 3-4: Fotografija a) UV/Vis spektrofotometra in b) tehtnice Mettler Toledo AG204.

Odvijačili smo sprednji pokrov celice, vanjo dali približno 1,5 g do 2 g praha fenofibrata in nazaj privijačili pokrov. Celico smo počasi segrevali, dotočili plin do želenega tlaka in počakali približno pol ure, da so se obratovalni pogoji ustali. Želeli smo vključiti mešanje, da bi težje hlapno komponento spravili v inteziven stik s topilom in tako hitreje dosegli ravnotežje sistema, vendar zaradi narave težje hlapne komponente to ni bilo izvedljivo. Ravnotežje sistema se je vzpostavilo po petih urah. Določali smo le ravnotežne topnosti učinkovine fenofibrata v zgoščenem plinu in ne obratno. Z drugimi besedami, določili smo sestavo zgornje s plinom bogate faze. Učinkovina je pri normalnih pogojih v trdnem stanju, zato vzorčenje spodnje z učinkovino bogate faze ponavadi ne izvajamo. Po vzpostavitvi ravnotežja smo sestavili aparaturo za vzorčenje, ki je prikazana na sliki 3-1b. Sestavljena je iz steklene pasti, na katero smo pritrdili epruveto z metanolom in cevko. Cevko smo napeljali v narobe obrnjen merilni valj poln vode. Na visokotlačni celici smo odprli zgornji ventil, vzorec raztopili v približno 5 mL metanola, približno 200 mL plina pa zajeli v merilni valj. Med vzorčenje je bil v visokotlačni celici dovoljen maksimalni padec tlaka 1,5 MPa. Stehali (s tehtnico Mettler Toledo AG204; natančnost  $\pm 0,1$  mg; slika 3-2b) smo maso prazne in polne epruvete. Nekje po desetih minutah vzorčenja smo s pomočjo UV/Vis spektrofotometra (slika 3-2a) pri valovni dolžini 287 nm določili koncentracijo učinkovine v vzorcu (enačba 1). Maso plina pa smo izračunali po enačbi 7. Ravnotežne topnosti za binarno zmes fenofibrat/zgoščen plin smo izmerili pri temperaturi 303 K, 323 K in 338 K v tlačnem razponu od 0,10 MPa do 35 MPa. Rezultat za vsako točko ravnotežne topnosti je srednja vrednost vsaj dveh ponovitev.

### Izračun ravnotežne topnosti fenofibrata v zgoščenem plinu

**Maso fenofibrata** v vzorcu smo izračunali po naslednjem postopku:

1. Na UV/Vis spektrofotometru smo izmerili absorbanco vzorca in iz enačbe umeritvene krivulje izračunali koncentracijo fenofibrata v vzorcu:

$$c_{\text{feno}} = \frac{A_{\text{feno}} - n}{k} \quad (1)$$

kjer je:

$c_{\text{feno}}$	koncentracija fenofibrata v odvzetem vzorcu /mg·mL <sup>-1</sup> ,
$A_{\text{feno}}$	izmerjena absorbanca vzorca /nm,
$k$	naklon umeritvene krivulje,



$n$  odsek na y-osi umeritvene krivulje.

2. Prostornino metanola smo izračunali iz kvocienta razlike mas polne in prazne epruvete in gostote metanola:

$$V_{\text{MeOH}} = \frac{m_{\text{polne,epr.}} - m_{\text{prazne,epr.}}}{\rho_{\text{MeOH}}} \quad (2)$$

kjer je:

$V_{\text{MeOH}}$  prostornino metanola /mL<sup>-1</sup>,

$\rho_{\text{MeOH}}$  gostota metanola /g·mL<sup>-1</sup>,

$m_{\text{polne,epr.}}$  masa polne epruvete /g,

$m_{\text{prazne,epr.}}$  masa prazne epruvete /g.

3. Maso fenofibrata smo dobili iz zmnožka njegove koncentracije in prostornine metanola.

**Maso izpuščenega plina** smo izračunali takole:

1. Med vzorčenjem je prišlo do padca tlaka v celici, zato smo izračunali povprečje:

$$p_{\text{pov.}} = \frac{p_{\text{pred,vzorč.}} + p_{\text{po,vzorč.}}}{2} \quad (3)$$

kjer je:

$p_{\text{pov.}}$  povprečni tlak /MPa,

$p_{\text{pred,vzorč.}}$  tlak pred vzorčenjem /MPa,

$p_{\text{po,vzorč.}}$  tlak po vzorčenju /MPa.

2. Iz odčitane prostornine plina smo izračunali višino tekočinskega stolpca, kjer smo upoštevali faktor korekcije za uporabljen merilni valj (t. j. 10 cm za 100 mL):

$$h = \frac{V_{\text{plin}}}{10} \quad (4)$$

kjer je:

$h$  višina tekočinskega stolpca /cm,

$V_{\text{plin}}$  volumen vzorčenega plina /cm<sup>3</sup>.

3. Izračunali smo hidrostatski tlak tekočine iz splošno znane enačbe:

$$p_0 = \rho_{\text{H}_2\text{O}} \cdot g \cdot h \quad (5)$$

kjer je:

$p_0$  hidrostatski tlak /MPa,

$\rho_{\text{H}_2\text{O}}$  gostota vode /g·mL<sup>-1</sup>,

$g$  gravitacijski pospešek /m·s<sup>-2</sup>.

4. Skupni tlak izpuščenega plina je:

$$p_{\text{skupni}} = p_{\text{atm}} + p_0 \quad (6)$$

kjer je:

$p_{\text{skupni}}$  skupni tlak plina /MPa,

$p_{\text{atm}}$  atmosferski tlak v laboratoriju /MPa.

5. Maso plina smo torej izračunamo po splošni plinski enačbi:

$$m_{\text{plin}} = \frac{p_{\text{skupni}} \cdot V_{\text{plin}} \cdot M_{\text{plin}}}{R \cdot T_{\text{atm}}} \quad (7)$$

kjer je:

$m_{\text{plin}}$  masa izpuščenega plina /g,

$M_{\text{plin}}$  molska masa plina /g·mol<sup>-1</sup>,

$R$  splošna plinska konstanta /8,314 MPa·cm<sup>3</sup>·K<sup>-1</sup>·mol<sup>-1</sup>,

$T_{\text{atm}}$  temperatura zraka v laboratoriju /K.

**Topnost fenofibrata v plinu je:**

$$c = \frac{m_{\text{feno}}}{m_{\text{plin}}} \quad (8)$$

$$x = \frac{n_{\text{feno}}}{n_{\text{plin}} + n_{\text{feno}}} \quad (9)$$

$$y = \frac{m_{\text{feno}}}{m_{\text{plin}} + m_{\text{feno}}} \quad (10)$$

kjer je:

$c$  razmerje med maso učinkovine in plina /mg·mg<sup>-1</sup>,

$x$  molski delež učinkovine v plinu /mol·mol<sup>-1</sup>,

$y$  masni delež učinkovine v plinu /mg·mg<sup>-1</sup>

### 3.3 Določitev termodinamskih lastnosti zmesi Brij S100/zgoščen plin

V preliminarani raziskavi za polimer Brij S100 v prisotnosti zgoščenega plina smo določili:

- ravnotežne trifazne trdno-tekoče-plinasto krivulje polimera pod tlakom CO<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>8</sub> in CHF<sub>3</sub> z modificirano kapilarno metodo,
- topnost CO<sub>2</sub> v polimeru z gravimetrično metodo z magnetno suspenzijsko tehniko (MSB),
- gostoto polimera pod tlakom CO<sub>2</sub> z visokotlačnim gostotometrom z nihajočo U-cevko in
- medfazno napetost polimera pod tlakom CO<sub>2</sub> z metodo kapilarnega dviga.

#### 3.3.1 Določitev ravnotežnih trifaznih krivulj Brij S100 pod tlakom plina

Ravnotežne trifazne trdno-tekoče-plinasto krivulje za Brij S100 smo določili z modificirano kapilarno metodo v visokotlačni optični celici po enakem postopku in v enaki aparaturi kot smo to storili za učinkovino fenofibrat. Podrobnosti lahko najdete v poglavju 3.2.2.

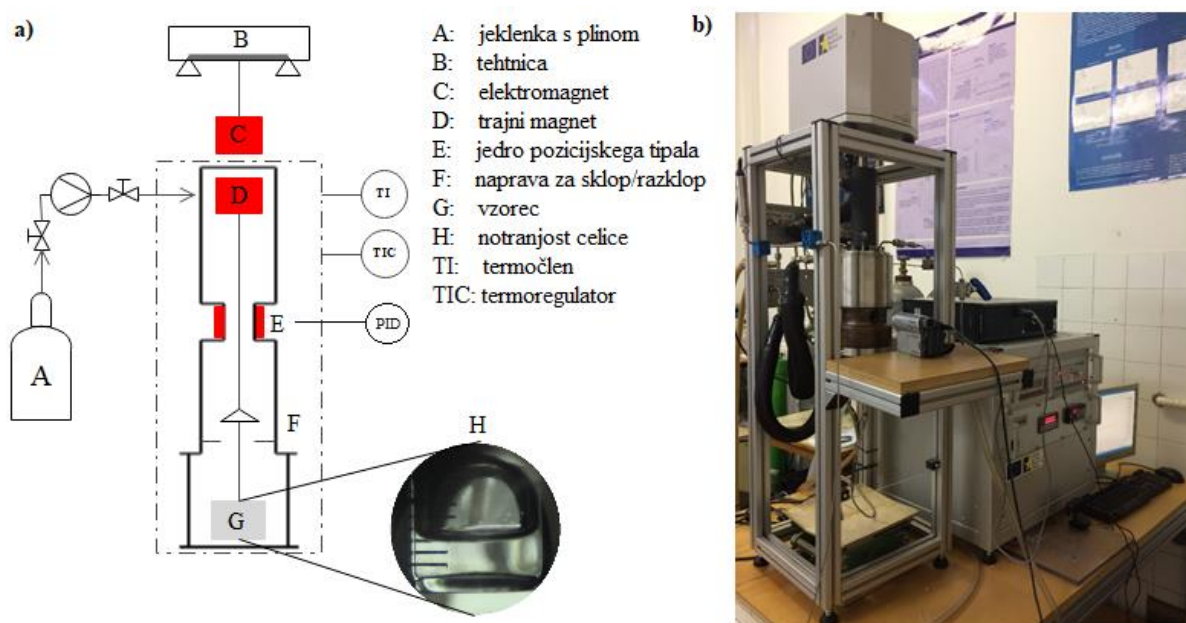
#### 3.3.2 Določitev ravnotežnih topnosti CO<sub>2</sub> v Brij S100

Topnost plinov v polimerih lahko določimo na osnovi spremembe mase oz. gravimetrično z magnetno suspenzijsko tehniko ali običajno zunanjo tehniko. Pri našem delu smo za določitev topnosti CO<sub>2</sub> v Brij S100 uporabili magnetno suspenzijsko tehniko.

#### Opis merilnega sistema

Z magnetno suspenzijsko tehniko (RUBOTHERM, Nemčija), na sliki 3-5, lahko zelo natančno izmerimo maso vzorca (natančnost ± 20 µg) pri ekstremnih pogojih, in sicer do maksimalne temperature 523 K in tlaka 35 MPa (natančnost ± 0,005 MPa). To nam omogoča

napreden mehanizem med seboj ločene merilne celice in merilne enote. V merilni celici je kivetva z vzorcem, naprava za sklop/razklop vzorca, jedro pozicijskega tipala in trajni magnet. Merilna enota se nahaja nad merilno celico pri atmosferskih pogojih in je sestavljena iz elektromagneta in mikrotehnice. Sklopa sta med seboj povezana preko magnetne sile suspenzijskega magneta (trajni- in elektromagnet). Naprava ima tudi nadzorni sistem, ki ga sestavlja pozicijsko tipalo, PID regulator in računalnik. Pozicijsko tipalo in PID regulator uravnava napetost na elektromagnetu, na računalniku pa je nameščen program MessPro, s katerim nadzorujemo in spremljamo meritve. S pomočjo MSB lahko izmerimo termodinamske in transportne lastnosti sistema (gostoto, sorpcijo, viskoznost, površinsko napetost), raziskujemo kemijske reakcije (korozijo) ali simuliramo proizvodni proces (polimerizacija, sušenje) [92], [93].



Slika 3-5: Naprava za določanje topnosti plina v substanci a) shema in b) fotografija.

### Opis eksperimentalnega postopka

Manjšo količino polimera smo stisnili v tableto, vstavili v stekleno kivetvo ( $r_{\text{kiveta}} = 1,36 \text{ cm}$ ,  $m_{\text{kiveta}} = 6,80872 \text{ g}$ ,  $V_{\text{kiveta}} = 2,2926 \text{ cm}^3$ ) in ju skupaj obesili na kavelj podaljška magneta. Merilno celico smo previdno zaprli s kovinskim plaščem in okrog nje namestili grelni plašč. V merilni celici smo ustvarili vakuum z vakuumsko črpalko (Drehscheiben-Vacuumpumpe RS-4, Nemčija). MSB smo s programom MessPro kalibrirali in tarirali. Nato smo vklopili oljni termostat na željeno temperaturo (Lauda, Nemčija) in pričeli s segrevanjem. Kasneje smo z visokotlačno črpalko (NWA, PM-101) dovedli plin do željenega tlaka. Po vzpostavitvi pogojev smo v programu MessPro nastavili ravnotežne pogoje in zagnali meritve. Po koncu meritev smo kivetvo z vzorcem slikali s kamero (Sony DCR-TRV33E) in s programom ImageJ 1.80 določili višino gladine polimera nasičenega s  $\text{CO}_2$ . Nato smo iz dobljenih rezultatov izračunali topnost  $\text{CO}_2$  v polimeru (enačba 11–15). Topnosti smo določali pri temperaturi 333 K in 353 K in v tlačnem razponu do 35 MPa.

### Izračun ravnotežne topnosti $\text{CO}_2$ v Brij S100

Najprej izračunamo **maso vzorca**:

$$m_{\text{polimer}} = m_{\text{bal},0} - m_{\text{kiveta}} \quad (11)$$

kjer je:

$m_{\text{vzorec}}$	masa vzorca polimera /g,
$m_{\text{bal},0}$	masa vzorca polimera v vakuumu, ki jo izmeri MSB /g,
$m_{\text{kiveta}}$	masa steklene kivete /g.

Med meritvijo deluje na vzorec in kiveto sila vzgona, zato je potrebno **maso polimera korigirati**:

$$m_{\text{bal,kor.}} = m_{\text{bal}} + \rho_{\text{plin}} \cdot (V_{\text{vzorec}} + V_{\text{kiveta}}) \quad (12)$$

kjer je:

$m_{\text{bal,kor.}}$	masa vzorca polimera, korigirana zaradi sile vzgona /g,
$m_{\text{bal}}$	sprememba mase vzorca polimera /g,
$\rho_{\text{plin}}$	gostota plina /g·cm <sup>-3</sup> ,
$V_{\text{vzorec}}$	prostornina vzorca polimera /cm <sup>3</sup> ,
$V_{\text{kiveta}}$	prostornina kivete /cm <sup>3</sup> .

Odštejemo maso kivete:

$$m_{\text{vzorec+plin}} = m_{\text{bal,kor.}} - m_{\text{kiveta}} \quad (13)$$

kjer je:

$m_{\text{vzorec+plin}}$	masa vzorca polimera z absorbiranim plinom /g.
--------------------------	--

**Spremembo mase vzorca polimera**, zaradi absorpcije plina izračunamo kot:

$$\Delta m = m_{\text{polimer+plin}} - m_{\text{polimer}} \quad (14)$$

kjer je:

$\Delta m$	sprememba mase vzorca polimera /g.
------------	------------------------------------

**Topnost plina** v vzorcu polimera izračunamo kot:

$$S = \frac{\Delta m}{m_{\text{polimer}}} \quad (15)$$

kjer je:

$S$	topnost plina v polimeru /g·g <sup>-1</sup> .
-----	---

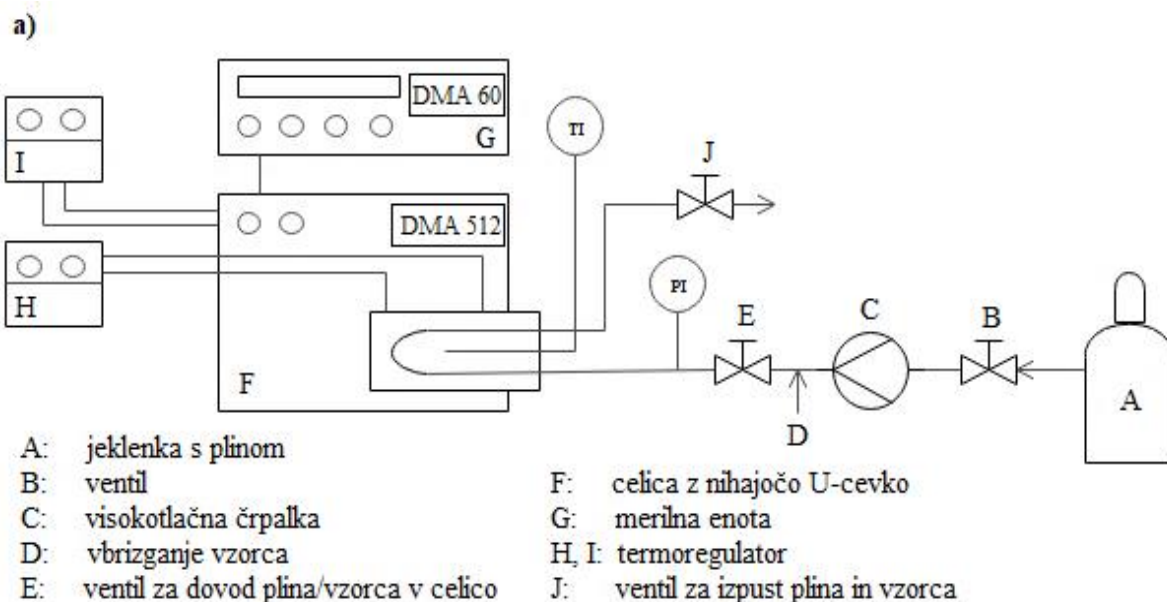
### 3.3.3 Določitev gostote Brij S100 pod tlakom CO<sub>2</sub>

Gostoto substanc lahko izmerimo z MSB ali visokotlačnih gostotometrom. Pri raziskavi smo gostoto binarne zmesi Brij S100/CO<sub>2</sub> izmerili v visokotlačnem gostotomeru z nihajočo U-cevko.

#### Opis merilnega sistem

Visokotlačni gostotomer (slika 3-6) sestavlja merilna celica Anton Paar DMA 512 (Anton Paar, Avstrija) z nihajočo U-cevko, ki je povezana z merilno enoto Anton Paar DMA 60 (Anton Paar, Avstrija). Celica lahko obratuje pri temperaturi od 253 K do 423 K v tlačnem razponu do 40 MPa. U-cevka je narejena iz nerjavečega jekla z debelino stene 0,3 mm in notranjim premerom 2,4 mm. Enota DMA 512 in U-cevka sta ločeno segrevani z krožnim vodnim termostatom (natančnost ±0,005 K). Temperaturo v U-cevki merimo z digitalnim

termometrom NiCr-Ni (GTH 1150 Greisinger, Nemčija; natančnost  $\pm 1$  K), tlak pa z digitalnim manometrom (WIKA, Nemčija; natančnost  $\pm 0,1$  MPa). Plin se dovede z visokotlačno črpalko (NWA PM-101) V enoti DMA 512 sta dva elektronsko kontrolina dinamična magnetna pretvornika (povezana z ojačevalnikom), ki vzbujujeta nihanje U-cevke. Ta mehanizem ohranja konstantno amplitudo nihanja tudi pri zelo visokih temperaturah in tlakih [94], [95].



Slika 3-6: Naprava za določanje gostote a) shema in b) fotografija.

### Opis eksperimentalnega postopka

Celico DMA 512 smo segreli na želeno temperaturo in jo tekom meritev ohranjali konstantno z zunanjim vodnim termostatom. V celico smo vbrizgnili zadostno količino staljenega polimera in dovedli plin. Pri vsaki meritvi smo počakali tako dolgo, da se je nihajni čas pod

vplivom termičnega ravnotežja ustalil. Gostoto sistema smo izmerili pri temperaturi 333 K in 353 K in tlaku od 0,1 MPa do 30 MPa. Po koncu meritve pri določeni temperaturi smo tlak skupaj s talino polimera spustili iz celice, jo prepihali in vbrizgnili na novo pripravljen vzorec. Iz nihajnih časov smo izračunali gostote mešanic po enačbi 16 in 17.

### Izračun gostote Brij S100 pod tlakom CO<sub>2</sub>

Gostoto polimera pod tlakom CO<sub>2</sub> smo izračunali po enačbi:

$$\rho_{\text{polimer}} = K \cdot (\tau_{\text{polimer}}^2 - \tau_1^2) + \rho_1 \quad (16)$$

kjer je:

$\rho_{\text{polimer}}$  gostota polimera pod tlakom CO<sub>2</sub> /g·mL<sup>-1</sup>,

$\rho_1$  gostota referenčnega fluida – N<sub>2</sub> /g·mL<sup>-1</sup>,

$\tau_{\text{polimer}}$  nihajni čas polimera pod tlakom CO<sub>2</sub> /s,

$\tau_1$  nihajni čas referenčnega fluida – N<sub>2</sub> /s,

$K$  karakterična konstana U-cevke /g·s<sup>2</sup>·mL<sup>-1</sup>.

**Karakteristično konstanto U-cevke** so moji predhodniki določili s pomočjo dveh referenčnih fluidov (Mili Q voda in dušik - N<sub>2</sub>) z znano gostoto pri različnih temperaturah in tlakih:

$$K = \frac{\rho_1 - \rho_2}{\tau_1^2 - \tau_2^2} \quad (17)$$

kjer je:

$\rho_1$  gostota referenčnega fluida 1 – N<sub>2</sub> /g·mL<sup>-1</sup>,

$\rho_2$  gostota referenčnega fluida 2 – Mili Q vode /g·mL<sup>-1</sup>,

$\tau_1$  nihajni čas referenčnega fluida 1 – N<sub>2</sub> /s,

$\tau_2$  nihajni čas referenčnega fluida 2 – Mili Q vode /s.

Podroben izračun karakteristične konstante U-cevke in rezultate kalibracije lahko najdete v literaturi [95].

### 3.3.4 Določitev medfazne napetosti Brij S100 pod tlakom CO<sub>2</sub>

Površinsko in medfazno napetost tekočin lahko določimo z različnimi metodami, in sicer:

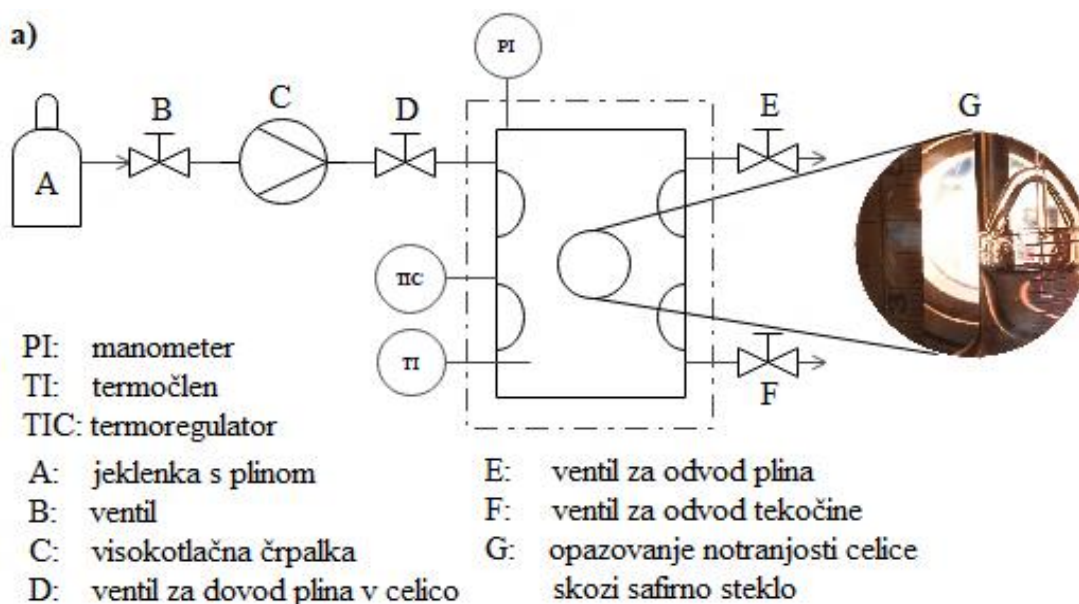
- dvig tekočine v kapilari,
- stalagometrična metoda (merjenje volumna ali mase kapljice),
- tenziometrična metoda,
- manometrična metoda,
- Wilhelmijeva metoda.

V tej raziskavi smo medfazno napetost zmesi Brij S100/CO<sub>2</sub> izmerili z metodo kapilarnega dviga.

#### Opis merilnega sistema

Medfazno napetost za binarni sistem Brij S100/CO<sub>2</sub> smo izmerili v visokotlačni optični celici oz. avtoklavu (SITEC-Sieber Engineering AG, Zürich, Switzerland) s pomočjo kapilarnega dviga. Avtoklav s prostornino 500 mL je narejena iz nerjavečega jekla in opremljena s šestimi stranskimi safirnimi stekli, ki omogočajo opazovanje sistema med merjenjem. Avtoklav lahko

obratuje pri maksimalni temperaturi 423 K in tlaku 50 MPa. Tlak znotraj avtoklava merimo z elektronskim manometrom (WIKA, Nemčija; natančnost  $\pm 0,1$  MPa). Avtoklav je obdan z električnim plaščem, ki je povezan s termoregulatorjem (Eurotherm 2408). Plin se v avtoklav dovaja s pomočjo visokotlačne črpalke (NWA PM-101) [96]. Merilna naprava je prikazana na spodnji sliki 3-7.



Slika 3-7: Naprava za določanje medfazne napetosti a) shema in b) fotografija.

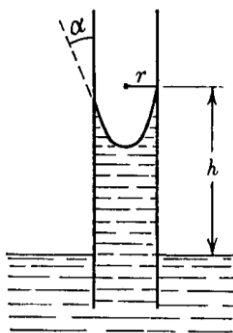
### Opis eksperimentalnega postopka

V stekleni vzorčnih smo dali majhno količino polimera in segreli, da smo dobili talino. Vanjo smo potopili pipetno kapilaro iz borosilikatnega stekla, odporno na temperaturne šoke ( $r_{\text{kapilara}} = 0,4870$  mm,  $V_{\text{kapilara}} = 50$   $\mu\text{L}$ ; Hirschmann, Nemčija). Premer kapilare je bil že predhodno natančno določen z lasersko merilno napravo ZEISS UMC-850 v Laboratoriju za tehnološke meritve na Fakulteti za strojništvo, Univerze v Mariboru. Tako pripravljen vzorec,

smo vertikalno vstavili v avtoklav. Za avtoklavom smo namestili vir svetlobe (namizno lučko), s katerim smo osvetlili notranjost avtoklava. Avtoklav smo segreli in vanj dovedli plin. Medfazne napetosti za sistem Brij S100/CO<sub>2</sub> smo izmerili pri temperaturi 333 K in 353 K v tlačnem razponu od 0,1 MPa do 30 MPa. Počakali smo približno pet minut, da je talina polimera v kapilari dosegla ravnotežno višino, in s fotoaparatom slikali vzorec. Višino kapilarnega dviga smo izmerili s pomočjo brezplačnega programa ImageJ 1.80.

### Izračun medfazne napetosti Brij S100 pod tlakom CO<sub>2</sub>

Dvig kapljevine v kapilari (slika 3-9) je učinek delovanja medfazne napetosti, ki je definirana kot sila, ki deluje na dolžinsko enoto površinskega roba  $\gamma = \frac{F}{l}$ . V vzorčevalnik s talino polimera smo potopili kapilaro in gladina taline polimera se je spontano dvignila nad gladino v vzorčevalniku. Do dviga je prišlo, ker so molekule taline polimera raje v stiku s steklom kot same s seboj. Površina taline je bila ob notranjih stenah kapilare obrnjena navzgor. V tem primeru je nastal konkavni meniskus okrogle oblike s polmerom  $r$  in obsegom  $l = 2 \cdot \pi \cdot r$ .



Slika 3-8: Merjenje površinske napetosti z metodo kapilarnega dviga [97].

Talina je omočila notranjo steno kapilare pod nekim kotom  $\alpha$ . Kapilara se je napolnila do ravnotežne višine  $h$ . Talina je v kapilari zavzela prostornino  $V = \pi \cdot r^2 \cdot h$ . V ravnotežni višini je bil hidrostatski tlak enak padcu tlaka preko ukrivljene kapljice. Takrat so bile v ravnovesju vertikalna komponenta sile površinske napetosti  $F_{\text{vertikal}} = F \cdot \cos \alpha = \gamma \cdot l \cdot \cos \alpha$  in sila teže taline  $F_g = \rho \cdot g \cdot V$ . Po enačenju sil in vstavitvi potrebnih količin smo izrazili medfazno napetost kot:

$$\gamma = \frac{1}{2} \cdot \frac{r \cdot \rho \cdot g}{\cos \alpha} \cdot h \quad (18)$$

kjer je:

$\gamma$  površinska napetost (mN·m<sup>-1</sup>)

Ob predpostavki, da talina popolnoma omoči površino stekla, s čimer je kot močenja  $\alpha$  enak nič (tedaj je:  $\cos \alpha = 1$ ), in ob upoštevanju Rayleigh korelacije [98], smo medfazno napetost  $\gamma$  izračunali po spodnji enačbi:

$$\gamma = \frac{1}{2} \cdot r_{\text{kapilara}} \cdot \Delta \rho \cdot g \cdot \left( h + \frac{r_{\text{kapilara}}}{3} \right) \quad (19)$$

kjer je:

$r_{\text{kapilara}}$  polmer kapilare /m,

$\Delta \rho$  razlika med gostoto vode in plina /kg·m<sup>-3</sup>,

$h$  višina kapilarnega stolpca /m,

$g$  gravitacijski pospešek /m·s<sup>-2</sup>.

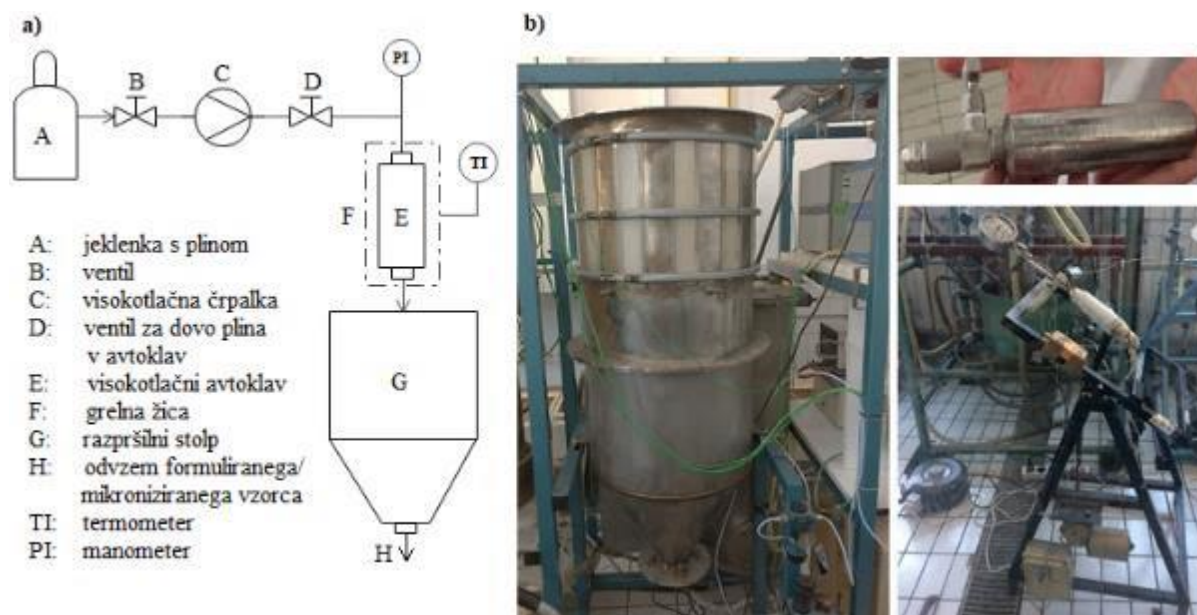


### 3.4 Formuliranje učinkovine v polimerni nosilec s PGSS™ postopkom

Formuliranje učinkovine fenofibrat v polimerni nosilec Brij S100 smo opravili s šaržnim PGSS™ procesom v laboratorijskem merilu.

#### Opis merilne merilnega sistema

Merilni sistem za formuliranje ali mikroniziranje delcev je sestavljen iz dveh ločenih delov: visokotlačnega avtoklava in razpršilnega stolpa ( $l_{\text{stolp}} = 136 \text{ cm}$ ,  $d_{\text{stolp}} = 50 \text{ cm}$ ,  $V_{\text{stolp}} = 200 \text{ L}$ ). Visokotlačni avtoklav (IPIM, Zagreb) z volumnom 150 mL in dvema odprtinama je izdelan iz nerjavečega jekla. Na zgornji odprtini je pritrjen analogni manometer (NuovaFima EN8371-1; natančnost  $\pm 0,5 \text{ MPa}$ ), varnostni disk in ventil za dovod plina. Na spodnji odprtini pa je nameščen ventil (IPIM; Zagreb) za odpod nasičene raztopine in razpršilna šoba (Düsen-Schlick GmbH, Nemčija), ki je lahko različne oblike in velikosti. Avtoklav je enakomerno ovit z grelno žico (Horst-HSS 600W), ki je priključena na variak (Iskra-HSN 0302). Pod grelno žico je nameščen termočlen NiCr-Ni (GTH 1150 Greisinger, Nemčija; natančnost  $\pm 1 \text{ K}$ ), s katerim merimo temperaturo avtoklava. Avtoklav in grelna žica sta obdana s trakom iz steklene volne, ki preprečuje toplotne izgube. Avtoklav lahko izpostavimo maksimalni temperaturi 473 K in tlaku 30 MPa. Plin dovajamo v avtoklav s pomočjo visokotlačne črpalke (NWA PM-101). Na sliki 3-10 smo za lažjo predstavbo prikazali shemo in fotografijo aparature za PGSS™ postopek. Na fotografiji (slika 3-10b) vidimo visokotlačni avtoklav z razpršilno šobo in izpusnim ventilom, opremljen visokotlačni avtoklav vpet v mešalnik in razpršilni stolp.



Slika 3-9: Naprava za PGSS™ proces a) shema in b) fotografija.

#### Opis eksperimentalnega postopka

Najprej smo na avtoklav privijali ventil in razpršilno šobo (oznaka 1,0 60 °H) s premerom odprtine 1 mm in razpršilnim kotom 60 °. Nato smo v avtoklav vsuli 2 g ali 4 g učinkovine fenofibrat in 20 g staljenega polimera Brij S100. Avtoklav smo vpeli v stojali in ga opremili z zgoraj omenjenimi sestavnimi deli (manometer, varnostni disk, termometer, grelno žico, itd.). Avtoklav smo namestili na statični mešalnik, vklopili grelno žico, dovedli CO<sub>2</sub> z visokotlačno črpalke in počakali na ustalitev procesnih pogojev. Eksperimente smo izvedli pri temperaturi

333 K in tlakih 10 MPa, 15 MPa, 20 MPa in 25 MPa. Za 1 uro smo vključili mešanje. Po mešanju smo zmes pustili stati dodatno uro, da se je vzpostavilo ravnotežje sistema. Avtoklav smo počasi in previdno odstranili z mešala in namestili na razpršilni stolp, ki smo ga predhodno očistili z vodo in etanolom ter prepihali s CO<sub>2</sub>. Robove stolpa smo ustrezno zatesnili, da ni prišlo do izgube materiala. Odprli smo razpršilni ventil in počakali, da se je kazalec manometra spustil na vrednost atmosferskega tlaka. Takrat je bil avtoklav v celoti spraznjen, razpršilni stolp pa poln prašnega materiala, ki smo ga nekaj minut pustili stati, da se je posedel na stene stolpa. Material smo s čopičem prenesli na dno stolpa, kjer je bila nameščena zbirna posoda. Po mikronizaciji smo vse vzorce stehtali, shranili v temno embalažo in uporabili za nadaljne analize [74].

### 3.5 Karakterizacija formuliranega produkta fenofibrat/Brij S100

Po koncu procesa formulacije smo:

- izračunali izkoristek procesa,
- kvali- in kvantitativno izmerili vsebnost učinkovine v produktu s tekočinsko kromatografijo z masno spektroskopijo (LC/MS),
- izračunali učinkovitost procesa,
- izmerili temperaturo tališča in talilno entalpijo vzorcev z diferenčno dinamično kalorimetrijo (DSC),
- izmerili velikost in velikostno porazdelitev delcev z analizatorjem CILAS,
- analizirali morfologijo nekaterih delcev produkta z vrstično elektronsko mikroskopijo (SEM),
- določili hitrost raztapljanja učinkovine.

#### 3.5.1 Izračun izkoristka PGSS<sup>TM</sup> procesa

Izkoristek procesa smo izračunali kot razmerje med maso formuliranega vzorca iz razpršilnega stolpa in zbirne posode ter maso vzorca pred formulacijo:

$$I = \frac{m_{\text{po PGSS}^{\text{TM}}}}{m_{\text{pred PGSS}^{\text{TM}}}} \cdot 100 \quad (20)$$

kjer je:

$I$	masni izkoristek procesa /%,
$m_{\text{pred PGSS}^{\text{TM}}}$	masa vzorca pred formulacijo /g,
$m_{\text{po PGSS}^{\text{TM}}}$	masa vzorca po formulaciji /g.

#### 3.5.2 Določitev in izračun učinkovitosti PGSS<sup>TM</sup> procesa

Formulacijo fenofibrata v Brij S100 smo kvali- in kvantitativno ovrednotili s pomočjo tekočinske kromatografije sklopljeno z masno spektroskopijo (LC/MS). Prav tako smo želeli ugotoviti morebitno prisotnost degradacijskih produktov, nastalih tekom procesa formulacije. Meritve smo opravili na Katedri za kemijo Medicinske fakultete, Univerze v Mariboru.

### Opis merilnega sistema

Analitska naprava LC/MS je sestavljena iz tekočinskega kromatografa – LC (Agilent 1200) in masnega detektorja – MS (Agilent 6460 Triple Quad LC/MS) z napredno tehniko ionizacije JetStream plina, ki ga predstavlja dušik, in trojnim kvadrupolnim ionizatorjem. Proces analize se nadzoruje preko računalniškega programa Agilent MassHunter Workstation software version 6.0. Tekočinski kromatograf vsebuje analitsko kolono (Agilent Eclipse Plus, 50mm×2.1mm, z 1,8  $\mu\text{m}$  delci), termostat kolone, ki obratuje pri maksimalni temperaturi 353 K, visokotlačno črpalko, ki obratuje pri maksimalnem tlaku 40 MPa, in avtomatski vzorčevalnik [99]. Na sliki 3-11 smo prikazali fotografijo LC/MS aparata. Sledi opis eksperimentalnega postopka priprave umeritvene krivulje in analize vzorca.



Slika 3-10: Analitska naprava za tekočinsko kromatografijo z masnim spektrofotometrom.

### Opis eksperimentalnega postopka

Najprej smo pripravili umeritveno krivuljo. Poiskali smo ustrezno topilo – to je metanol, ki topi učinkovino fenofibrat, polimernega nosilca Brij S100 pa ne. Nato smo v 10 mL bučko zatehtali 5 mg standarda (čiste učinkovine), dopolnili z metanolom do oznake in postavili v ultrazvočno kopel za pet minut, da se homogenizira. Standard smo dodatno razredčili z metanolom v razmerju 1:500, zaradi visoke občutljivosti MS. Nato smo pripravili šest standardov z različnimi koncentracijami (5, 50, 100, 150, 250 in 500  $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ), jih kapnili v viole in vstavili v vzorčevalnik kromatografa. Računalniški program nam je izrisal umeritveno krivuljo. Enako smo storili tudi za Brij S100, le da je bilo potrebno pripraviti standard z eno koncentracijo. Sledile so meritve za posamezen vzorec. Tega smo po enakem postopku kot standard raztopili v metanolu, prefiltrirali skozi 0,2  $\mu\text{m}$  filter in 5  $\mu\text{L}$  količine vbrizgnili v analitsko kolono, ki je bila termostatirana na 308 K. Pretok mobilne faze v koloni je bil 0,2  $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ . Po 5 minutah je bil tok mobilne faze usmerjen v masni spektrometer z elektrorazpršilnim ionizatorjem, ki smo ga nastavili na pozitiven način. V tabeli 3-1 smo predstavili najpomembnejše parametre pri kromatografiji in masni spektrometriji [74].

Tabela 3-1: Vrednosti parametrov za kromatograf in masni spektrometer.

Parameter	Vrednost
mobilna faza metanol:voda	80:20
$m/z$ prehod (kolizijska energija)	361 $\geq$ 233 (10 mV)
	361 $\geq$ 138,8 (32 mV)
	361 $\geq$ 110,9 (64 mV)
kalibracijsko območje	5,1-505,0 ng·mL <sup>-1</sup>
pretok sušilnega plina	0,5 L·min <sup>-1</sup>
temperatura sušilnega plina	573 K
tlak razpršilnega plina	45 psi
temperatura razpršilnega plina	523 K
pretok plaščnega plina	11 L·min <sup>-1</sup>
napetost na kapilari	3,5 kV
napetost na šobi	0,5 kV
čas vzorčenja enega prehoda	200 ms

Učinkovitost formulacije smo izračunali takole:

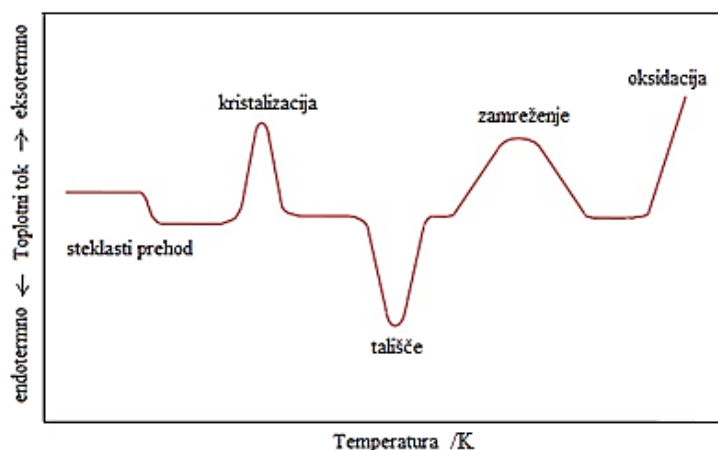
$$E = \frac{\frac{m_1 \cdot K}{m_2}}{\frac{m_3}{m_3 + m_4}} \cdot 100 \quad (21)$$

kjer je:

$E$	učinkovitost vgrajevanja učinkovine v polimer /%,
$m_1$	masa učinkovine podana z LC/MS analizo /g,
$m_2$	masa zatehtanega vzorca za LC/MS analizo /g,
$m_3$	masa zatehtane učinkovine pred PGSS <sup>TM</sup> procesom /g,
$m_4$	masa zatehtanega polimera pred PGSS <sup>TM</sup> procesom /g,
$K$	faktor razredčitve.

### 3.5.3 Določitev termičnih lastnosti produkta

Termične lastnosti vhodnega materiala in vzorcev produkta smo določili s pomočjo TGA/DSC metode (termogravimetrična analiza/diferenčna dinamična kalorimetrija). S TGA metodo merimo spreminjanje mase, z DSC metodo pa spreminjanje toplotnega toka vzorca med segrevanjem, ohlajanjem ali pri izotermnih pogojih. TGA lahko uporabimo za določanje termične in oksidacijske stabilnosti, spremljanje vsebnosti vlage in aditivov, študije kinetike degradacije itd. Z DSC pa lahko določimo fazne spremembe materiala, kinetiko in entalpijo reakcij itd. Na sliki 3-12 je prikazan običajen potek DSC krivulje, iz katere lahko razberemo stopnjo kristaličnosti, temperaturno območje zamreženja in najugodnejše temperature procesiranja polimerov. Podrobnejši opis posamezne metode najdemo v literaturi [100].



Slika 3-11: Značilna DSC krivulja s faznimi prehodi materiala (povzeto po [101]).

### Opis merilnega sistema

Pri termični analizi smo uporabili termogravimeter Mettler Toledo TGA/DSC 1, STAR<sup>e</sup> System (Nemčija), ki je prikazan na sliki 3-13. Aparat obratuje pri najvišji temperaturi 973 K s hitrostjo segrevanja  $100 \text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$  (natančnost  $\pm 0,01 \text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$ ) in pri najvišjem tlaku 10 MPa. Proces analize nadzorujemo preko programske opreme Mettler Toledo STA Resoftware 10.0. [102]. Glavna dela termogravimetra sta mikrotehnica (natančnost  $\pm 0,1 \mu\text{g}$ ) in temperaturni senzor (natančnost  $\pm 0,25 \text{ K}$ ), ki hkrati merita spremembo toplote in mase v odvisnosti od časa. Volumen vzorca je lahko do  $100 \mu\text{L}$  [103]. Analizo je možno opraviti z ali brez preprihovanja vzorca s plinom.



Slika 3-12: Naprava Mettler Toledo TGA/DSC 1.

### Opis eksperimentalnega postopka

V naši raziskavi smo TGA/DSC analize izvajali v temperaturnem območju od 30 K do 600 K, s hitrostjo segrevanja  $5 \text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$ , pri atmosfer. tlaku, brez preprihovanja vzorca s plinom. V aluminjaste lončke (tip ME-24123;  $V_{\text{lonček}} = 70 \mu\text{L}$ ) smo zatehtali približno 10 mg čistega ali

formuliranega fenofibrata ali čistega Brij S100, jih vstavili v avtomatski vzorčevalnik aparata in zagnali analizo. Po 115 minutni meritvi nam je program izrisal TGA in DSC krivuljo.

### 3.5.4 Določitev velikosti in velikostne porazdelitve delcev produkta

Pri raziskavi smo želeli ugotoviti vpliv procesnih parametrov pri PGSS<sup>TM</sup> postopku (tlak in razmerje učinkovina/polimer) na velikost delcev formuliraga produkta. Velikost in velikostno porazdelitev delcev smo določili vzorcu čistega mikroniziranega polimera Brij S100 in vsem osmim vzorcem produkta fenofibrat/Brij S100. Meritve so opravili v podjetju Vitiva d. d., Slovenija. Uporabili so laserski analizator CILAS 1090, ki omogoča analizo delcev velikosti od 0,2  $\mu\text{m}$  do 500  $\mu\text{m}$  z visoko ponovljivostjo ( $\geq 1\%$ ). Pri tem so uporabili moker disperzijski način določanja velikosti delcev. Analizator CILAS 1090 izpolnjuje zahteve standarda ISO 13320 glede natančnosti in ponovljivosti meritev [74].

### 3.5.5 Določitev morfoloških lastnosti produkta

Morfološke lastnosti, natančneje površino in obliko, nekaterih formuliranih vzorcev smo analizira z okoljskim vrstičnim elektronskim mikroskopom (ESEM) Quanta 200 3D (FEI Company, ZDA) na Univerzitetnem centru za elektronsko mikroskopijo, Fakultete za strojništvo, Univerze v Mariboru. Predpona »okoljski« nam pove, da lahko mikroskopiramo pri različnih tlakih in 100 % vlažnosti. Aparat je opremljen z volframovo katodo kot izvorom elektronov. Ti na površini delca tvorijo interakcije z atomi v vzorcu. Med drugim pride tudi do zbivanja sekundarnih elektronov, ki jih detektor zazna in se kot ojačan signal prikaže na ekranu. Možni so trije načini obratovanja, in sicer pri visokem vakuumu z ločljivostjo do 3,5 nm, pri nizkem vakuumu z ločljivostjo do 15 nm in pri t. i. »ESEM« načinu pri nizkem vakuumu, kjer se doda vodna para, ki omogoča nastanek dodatnih sekundarnih elektronov in tako izboljša ločljivost do 3,5 nm. Fotografijo aparata smo prikazali na sliki 3-14, podrobnejši opis pa najdemo v literaturi [104], [105]. Pri naši analizi, vzorcev ni bilo potrebno predhodno pripraviti, saj smo te posneli pri nizkem vakuumu (od 0,13 MPa do 0,001 MPa), kar je omogočalo zadostno ločljivost za proučevanje morfologije delcev.



Slika 3-13: Naprava ESEM z odprto komoro za določanje morfoloških lastnosti vzorcev.

### 3.5.6 Določitev hitrosti raztapljanja fenofibrata

Meritve hitrosti raztapljanja smo izvedli z namenom primerjave topnosti čistega in obdelanega fenofibrata v vodnem mediju. Želeli smo ugotoviti, ali je proces formulacije izboljšal topnost in podaljšal čas sproščanje fenofibrata v vodnem mediju.

#### Opis merilnega sistema

Pri meritvah smo uporabili aparat za določanje hitrosti sproščanja Agilent 708-DS. Aparat je sestavljen iz 8 cilindričnih posod, motorja, ki je povezan z mešalom, in vodne kopeli. Mešalni element tvori kovinska pogonska os in cilindrična košarica ali vreteno. Posode imajo hemisferično dno in prostornino 900 mL. Potopljene so v vodno kopel, ki zagotavlja izvajanje meritev pri izotermnih pogojih. Pokrov posode preprečuje izparevanje analitskega medija. Ima pa manjšo odprtino za pogonsko os, termometer in za odvzem vzorca s siringo. Na sliki 3-15 smo prikazali fotografijo opisanega aparata.



Slika 3-14: Naprava za določanje hitrosti raztapljanja substanc.

#### Opis eksperimentalnega postopka

Naše analize hitrosti raztapljanja so potekale takole. Najprej smo na aparat namestili vretenasta mešala in nastavili program merjenja. Nato smo pripravili analitski medij – 0,1 M raztopino HCl in jo zlili v posode aparata. Ker se proces razkroja in absorpcije fenofibrata prične v želodcu, smo z uporabo 0,1 HCl kot analitskega medija želeli simulirati tamkašnje fiziološke pogoje ( $\text{pH} = 1$ ). Vodno kopel smo nastavili na temperaturo 310 K in počakali, da se je ves sistem segrel. Zatehtali smo 50 mg čistega fenofibrata in 900 mg vsakega od štirih vzorcev produkta (z 2 g fenofibrata na 20 g Brij S100). Prav tako smo pripravili fizikalno mešanico fenofibrat/Brij S100 v masnem razmerju 1:10. Pripravljene vzorce smo istočasno stresli v analitski medij in pričeli z merjenjem. Hitrost vrtenja mešal smo nastavili na 100 rpm. Po 5, 10, 15, 20, 30, 45 in 60 minutah smo z injekcijsko brizgo odvzeli 2 mL vsakega vzorca. Na brizgo smo namestili filtrski nastavek z 0,45  $\mu\text{m}$  filtrom in vzorce prefiltrirali. Z UV/Vis spektrofotometrom (BioTek, Synergy 2) smo pri valovni dolžini 287 nm izmerili absorbance in iz enačbe umeritvene krivulje preračunali koncentracije fenofibrata v odvzetih vzorcih [74].

## 4 Rezultati

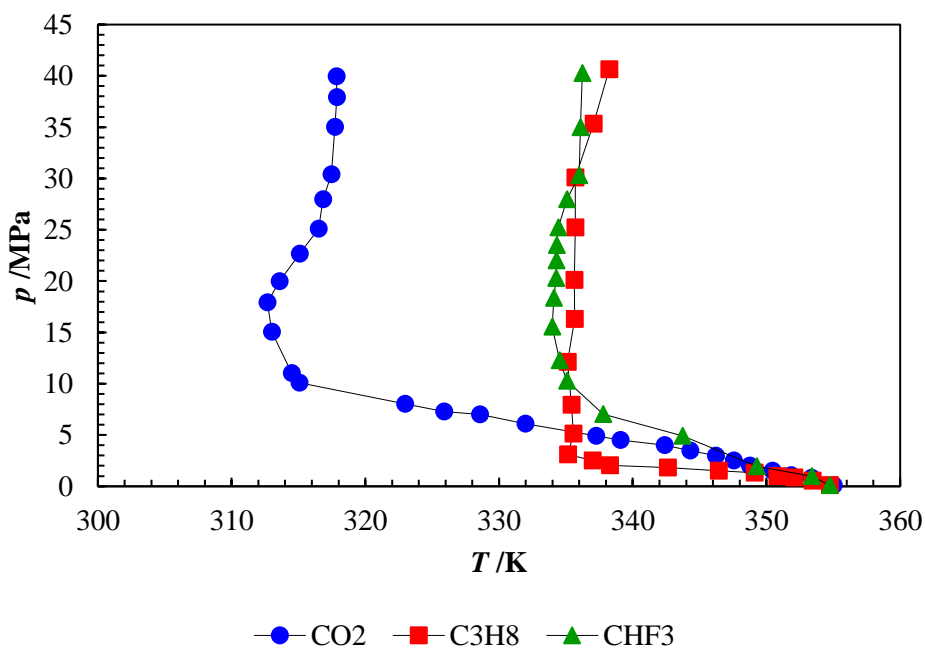
Poglavje je razdeljeno na tri dele, in sicer v prvem delu so predstavljeni rezultati termodinamskih lastnosti zmesi fenofibrat/zgoščen plin, v drugem delu so termodinamske lastnosti zmesi Brij S100/zgoščen plin, v zadnjem delu pa so karakteristične lastnosti produkta, ki smo ga predhodno obdelali s pomočjo PGSS<sup>TM</sup> postopka.

### 4.1 Termodinamske lastnosti zmesi fenofibrat/zgoščen plin

V nadaljevanju smo predstavili eksperimentalno dobljene rezultate ravnotežne topnosti in ravnotežne trdno-tekoče-plinasto fazne prehode fenofibrata v prisotnosti različnih plinov.

#### 4.1.1 Ravnotežna trifazna krivulja fenofibrata pod tlakom plina

Trdno-tekoče-plinasto fazne prehode fenofibrata pod tlakom CO<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>8</sub> in CHF<sub>3</sub> smo izmerili z modificirano kapilarno metodo v tlačnem razponu od 0,1 MPa do 41 MPa. Rezultate meritev smo zbrali v prilogi 1. Ravnotežne trifazne krivulje binarnih zmesi smo vrisali v  $p$ ,  $T$ -diagram, ki je prikazan na sliki 4-1.



Slika 4-1:  $p$ ,  $T$ -diagram fenofibrata pod tlakom CO<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>, CHF<sub>3</sub>.

Temperatura tališča fenofibrata se pod tlakom zgoščenega CO<sub>2</sub> znatno zniža od 355,03 K pri atmosferskem tlaku na 315,80 K pri tlaku 10,10 MPa. V tlačnem območju od 10,10 MPa do 17,91 MPa se temperatura tališča zelo počasi znižuje (približno za 2,4 K) in doseže svoj minimum pri 312,68 K. Pri tlakih nad 17,91 MPa pa se zvišuje.

Ravnotežna trifazna krivulja za zmes fenofibrat/C<sub>3</sub>H<sub>8</sub> doseže temperaturni minimum pri relativno nizkem tlaku (3,10 MPa). Padec temperature tališča v tlačnem območju 0,10–30,31 MPa je približno 20 K. Med 3,10 MPa in 30,31 MPa je temperatura tališča konstantna in se z nadaljnjim zviševanjem tlaka zvišuje.



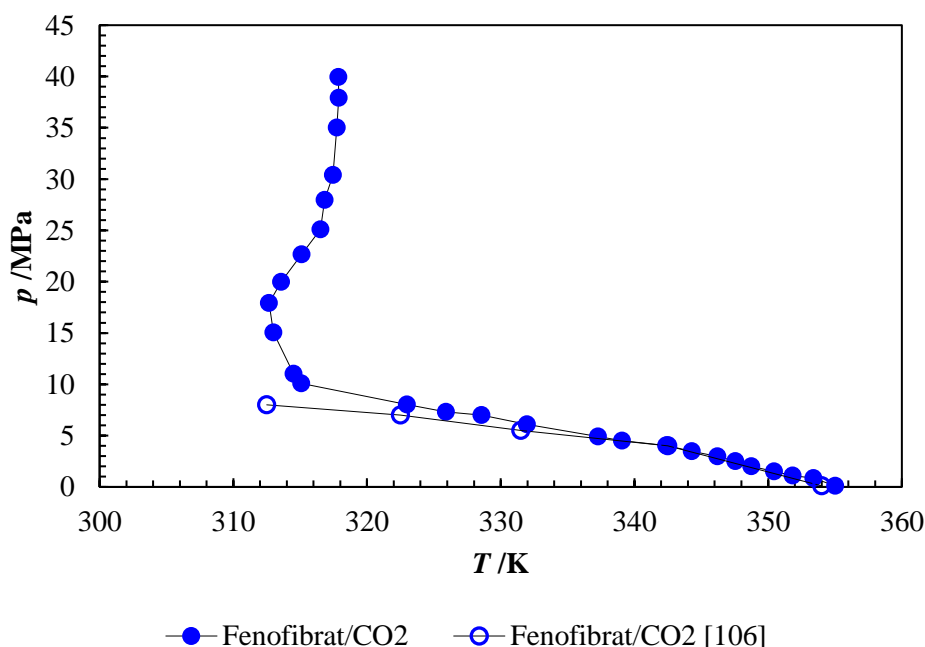
Zmes fenofibrat/ $\text{CHF}_3$  ima podoben potek ravnotežne trifazne krivulje s temperaturnim minimumom kot zmes fenofibrat/ $\text{C}_3\text{H}_8$ , vendar z višjim minimalnim tlakom in manj izrazitim negativnim  $dp/dT$  naklonom. Temperatura tališča se v območju od 354,73 K pri tlaku 0,10 MPa do 333,98 K pri tlaku 15,55 MPa znižuje in z nadaljnjim zviševanjem tlaka do 25,55 MPa ostane konstanta. Nad tem območjem pa ima talilna krivulja pozitiven  $dp/dT$  naklon.

Rezultati meritev so pokazali, da imajo vse raziskani binarne zmesi ravnotežno trifazno krivuljo s temperaturnim minimumom, ki je za zmes fenofibrat/ $\text{CO}_2$  pri 312,68 K in 17,91 MPa, fenofibrat/ $\text{C}_3\text{H}_8$  pri 335,15 K in 3,10 MPa ter fenofibrat/ $\text{CHF}_3$  pri 333,98 K in 15,55 MPa. Najvišji padec temperature tališča ima fenofibrat pod tlakom  $\text{CO}_2$  (43 K), sledita  $\text{CHF}_3$  in  $\text{C}_3\text{H}_8$  s približno enakim padcem (20 K). Topnost plina v substanci ima velik pliv na temperaturo tališča. Padec temperature tališča je tem višji čim višja je topnost plina v talini substance. V našem primeru to pomeni, da je topnost  $\text{CO}_2$  v fenofibratu višja kot pri ostalih dveh plinih. Predvidevamo da zato, ker so molekule  $\text{CO}_2$  manjše od molekul  $\text{C}_3\text{H}_8$  in  $\text{CHF}_3$  in tako lažje difundirajo v talino učinkovine [74].

### Primerjava ravnotežnih trdno-tekoče-plinasto krivulj z literaturo

V obstoječi literaturi najdemo ravnotežne trifazne trdno-tekoče-plinasto podatke za fenofibrat pod tlakom  $\text{CO}_2$ , medtem ko za ostale pline tega podatka še ni. Na sliki 4-2 smo prikazali rezultate naših meritev in podatke iz literature.

Cha idr. [106] so pri določanju tališč fenofibrata pod tlakom  $\text{CO}_2$  uporabil metodo prve kapljice. Zasledil je precejšen padec temperature tališča od približno 354 K pri 0,1 MPa na 312,5 K pri 8 MPa. Eksperimentalni rezultati naših meritev so torej skladni s tistimi v literaturi, kar potrjuje zanesljivost merilne naprave in procedure, uporabljene v tej študiji.



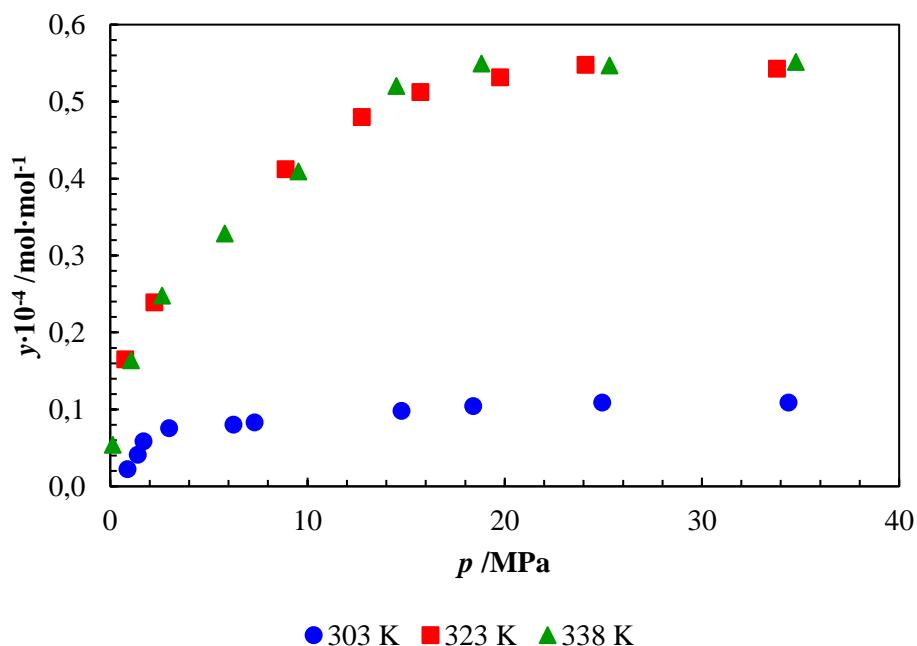
Slika 4-2:  $p$ ,  $T$ -diagram fenofibrata pod tlakom  $\text{CO}_2$  - primerjava z literaturo.

#### 4.1.2 Ravnotežna topnost fenofibrata v zgoščenem plinu

Ravnotežne topnosti fenofibrata v zgoščenem plinu CO<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>8</sub> in CHF<sub>3</sub> smo izmerili pri temperaturi 303 K, 323 K in 338 K in v tlačnem razponu od 0,1 MPa do 40 MPa. Rezultate eksperimentalnih meritev smo zbrali v prilogi 1 in grafično prikazali na slikah od 4-3 do 4-10. Ravnotežne topnosti smo predstavili v obliki molskega ( $y$  /mol·mol<sup>-1</sup>) oz. masnega ( $c$  /g·kg<sup>-1</sup>) deleža učinkovine v zgoščenem plinu in sicer v odvisnosti od obratovalnega tlaka ( $p$  /MPa) oz. gostote plina ( $\rho$  /kg·m<sup>-3</sup>). V literaturi lahko najdemo topnostne podatke za fenofibrat v prisotnosti CO<sub>2</sub>, medtem ko uporaba drugih plinov še ni raziskana.

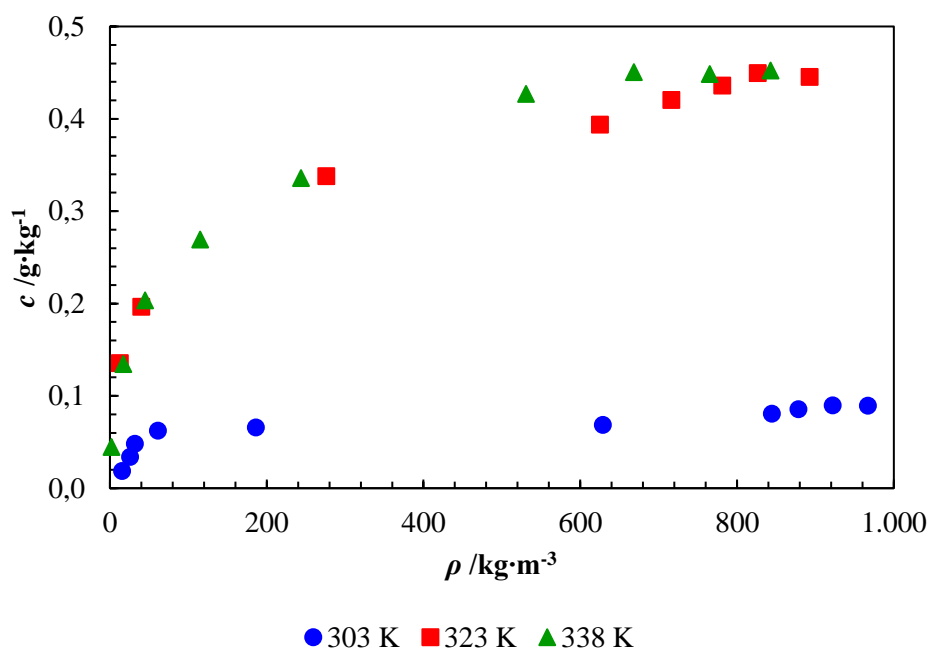
##### Zmes fenofibrat/CO<sub>2</sub>

Ravnotežne topnosti fenofibrata v CO<sub>2</sub> bogati fazi v odvisnosti od obratovnega tlaka smo prikazali na sliki 4-3. Vse tri topnostne krivulje naraščajo z naraščanjem tlaka pri konstantni temperaturi. Najnižjo topnost opazimo pri temperaturi 303 K, ki se giba med  $0,023 \cdot 10^{-4}$  mol·mol<sup>-1</sup> pri tlaku 0,87 MPa in  $0,080 \cdot 10^{-4}$  mol·mol<sup>-1</sup> pri tlaku 6,24 MPa in je z nadaljnim zviševanje tlaka približno konstantna. Topnost pri 323 K in 338 K ni odvisna od temperature in ima približno pet krat višjo vrednost kot pri 303 K v celotnem tlačnem območju. Vzrok za to je višja gostota in posledično višja moč raztapljanja superkričnega CO<sub>2</sub>. To lahko razberemo iz slike 4-4. Molski delež fenofibrata v CO<sub>2</sub> je pri temperaturi 323 K in 338 K in tlaku višjem od približno 15 MPa praktično konstanten, saj se tvori homogen fazni sistem. Podoben potek topnostnih izoterm najdemo tudi v literaturi za nekatere druge binarne sisteme [89], [107].



Slika 4-3: Ravnotežna topnost v odvisnosti od tlaka za zmes fenofibrat/CO<sub>2</sub>.

Na sliki 4-4 smo prikazali ravnotežno topnost kot funkcijo gostote plina CO<sub>2</sub>, ki je pri omenjenih procesnih pogojih v plinastem, tekočem ali superkričnem stanju. Vidimo, da se topnost zvišuje z zviševanjem gostote plina pri konstantni temperaturi in s temperaturo plina pri konstantni gostoti.



Slika 4-4: Ravnotežna topnost v odvisnosti od gostote za zmes fenofibrat/ $\text{CO}_2$ .

Obnašanje faz med meritvijo za zmes fenofibrat/ $\text{CO}_2$  smo prikazali na sliki 4-5. Topnostna izoterma pri 303 K ustreza trdni učinkovini, medtem ko izoterme pri 323 K in 338 K ustrežata trdni in tekoči učinkovini.

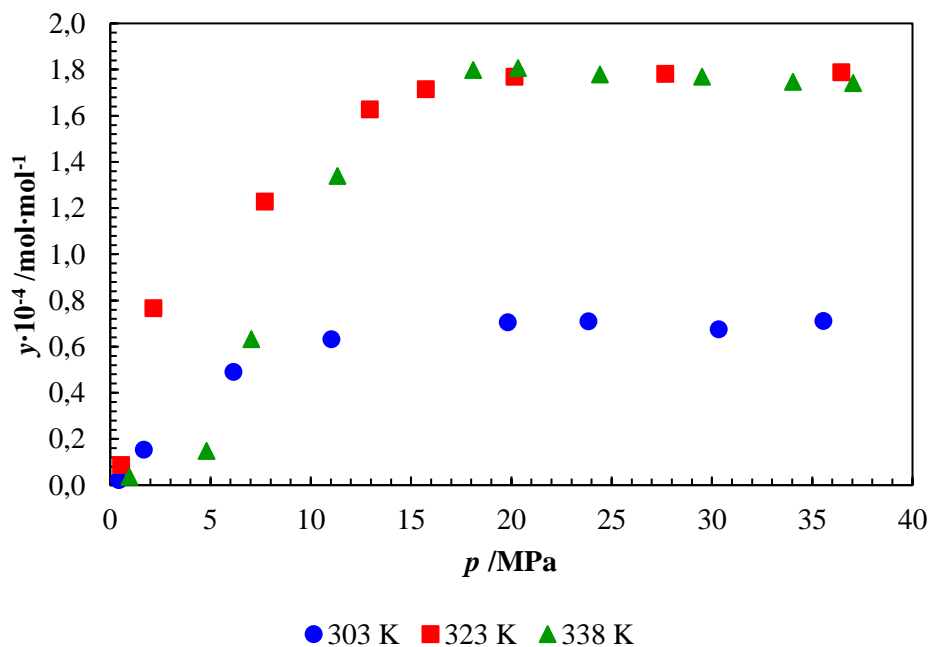


Slika 4-5: Fazno obnašanje fenofibrata v plinu  $\text{CO}_2$ .

Iz poteka topnostnih izoterm v odvisnosti od tlaka ni mogoče razbrati faznih prehodov, čeprav je pri temperaturi 323 K oz. 338 K in tlaku 5 MPa prisoten fazni prehod trdno-tekoče. V literaturi zasledimo, da se pri faznem prehodu ali v njegovi bližini topnost težje komponente v plinu zniža, zaradi obratnega efekta – zvišanja topnosti plina v težji komponenti [108]. Predvidevamo, da fazni prehod na topnostni krivulji ni viden, ker smo vzorčili pri preširokih tlačnih razmakih ali pa je topnost CO<sub>2</sub> v talini fenofibrata zanemarljiva v primerjavi s topnostjo fenofibrata v CO<sub>2</sub>. Slednje bi bilo potrebno preveriti v naslednjih študijah.

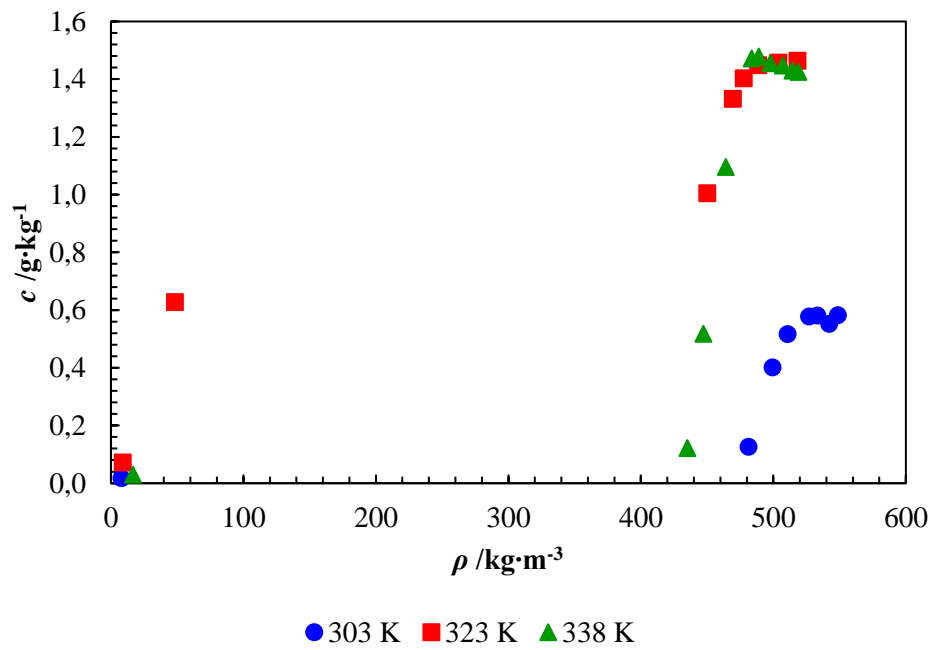
### Zmes fenofibrat/C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>

Izmed vseh uporabljenih plinov, smo najvišjo ravnotežno topnost učinkovine izmerili v C<sub>3</sub>H<sub>8</sub> (slika 4-6), in sicer v območju molških deležev od  $0,022 \cdot 10^{-4}$  do  $0,711 \cdot 10^{-4}$  pri temperaturi 303 K, in od  $0,087 \cdot 10^{-4}$  do  $1,789 \cdot 10^{-4}$  pri temperaturi 323 K, ter od  $0,036 \cdot 10^{-4}$  do  $1,741 \cdot 10^{-4}$  pri temperaturi 338 K. V splošnem vse topnostne izoterme naraščajo z naraščanjem tlaka pri konstantni temperaturi. Enako velja za topnostne izoterme v odvisnosti od gostote plina C<sub>3</sub>H<sub>8</sub> (slika 4-7). C<sub>3</sub>H<sub>8</sub> je pri danih pogojih v plinastem in subkričnem stanju.



Slika 4-6: Ravnotežna topnost v odvisnosti od tlaka za zmes fenofibrat/C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>.

Iz slike 4-8 lahko razberemo, da topnostna izoterma pri 303 K in 323 K predstavlja učinkovino v trdnem stanju, medtem ko topnostna izoterma pri 338 K učinkovino v trdnem in tekočem stanju, s faznim prehodom trdno-tekoče pri tlaku okoli 2,50 MPa. Pri temperaturi 338 K in v območju tlakov do okoli 8 MPa so vrednosti ravnotežnih topnosti nižje kot pri temperaturi 303 K in 323 K. Fazni prehod namreč vpliva na znižanje topnosti fenofibrata v C<sub>3</sub>H<sub>8</sub> in zvišanje topnosti slednjega v talini učinkovine. Podobne primere smo našli tudi v literaturi [108], [109].



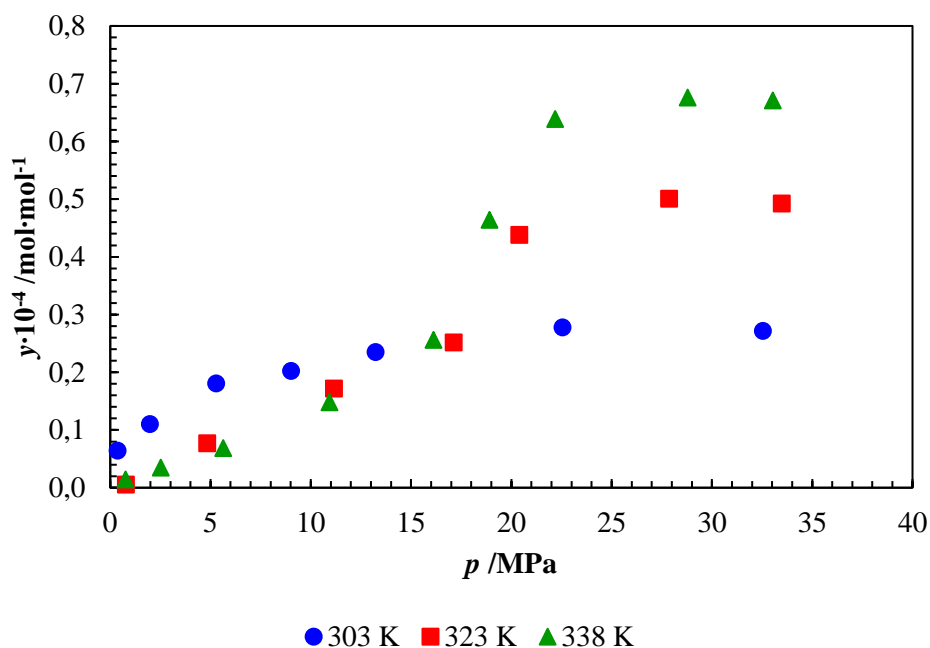
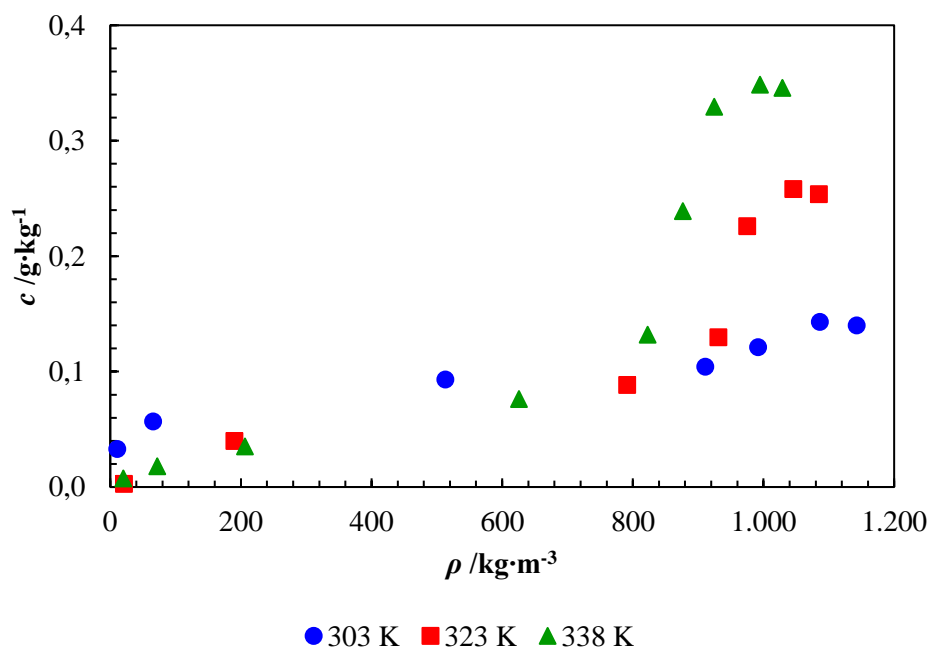
Slika 4-7: Ravnotežna topnost v odvisnosti od gostote za zmes fenofibrat/C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>.



Slika 4-8: Fazno obnašanje fenofibrata v plinu C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>.

**Zmes fenofibrat/CHF<sub>3</sub>**

Ravnatežno topnost fenofibrata v odvisnosti od tlaka in gostote CHF<sub>3</sub> smo prikazali na slikah 4-9 in 4-10. Opazimo, da je ravnatežna topnost fenofibrata v CHF<sub>3</sub> relativno nizka, saj ima molekula CHF<sub>3</sub> s tetraedrično strukturo polarni značaj, ki pa slabo raztaplja nepolarno učinkovino. Topnosti so v območju molskih deležev od  $0,064 \cdot 10^{-4}$  do  $0,272 \cdot 10^{-4}$  pri temperaturi 303 K, od  $0,005 \cdot 10^{-4}$  do  $0,492 \cdot 10^{-4}$  pri temperaturi 323 K in od  $0,014 \cdot 10^{-4}$  do  $0,671 \cdot 10^{-4}$  pri temperaturi 338 K.

Slika 4-9: Ravnotežna topnost v odvisnosti od tlaka za zmes fenofibrat/CHF<sub>3</sub>.Slika 4-10: Ravnotežna topnost v odvisnosti od gostote za zmes fenofibrat/CHF<sub>3</sub>.

Za omenjeno zmes opazimo običajen potek topnostnih izoterm v odvisnosti od tlaka oz. gostote pri superkritičnih pogojih. Izoterme se sekajo pri tlaku okoli 16 MPa, kjer gostota fluida precej naraste. Ravnotežna topnost se zvišuje z zviševanjem tlaka oz. gostote pri konstantni temperaturi. Vpliv temperature na topnost fenofibrata pri izobarnih pogojih je nekoliko bolj zapleten. Pod prehodnim območjem prevlada vpliv gostote, pri čemer se gostota CHF<sub>3</sub> in s tem topnost fenofibrata z zvišanjem temperature zniža. Nad prehodnim območjem, kjer so prisotni visoki tlaki, je gostota CHF<sub>3</sub> le malo odvisna od temperature, zato se topnost z zvišanjem temperature zviša, saj se zviša parni tlak fenofibrata [110]. O pojavu tovrstnega topnostnega fenomena so poročali tudi drugi avtorji [109], [111].

Na sliki 4-11 smo prikazali fazno obnašanje fenofibrata v CHF<sub>3</sub> med meritvijo. Pri temperaturi 303 K in 323 K je učinkovina v trdnem stanju, medtem ko je pri temperaturi 338 K in tlaku okoli 6 MPa viden fazni prehod trdno-tekoče. Pri temperaturi 338 K in tlaku višjem od 20 MPa opazimo homogen fazni sistem, kjer se celotna količina fenofibrata raztopi v CHF<sub>3</sub>. CHF<sub>3</sub> je pri omenjenih pogojih plin ali superkritični fluid. Tako kot pri binarni zmesi fenofibrat/CO<sub>2</sub>, tudi v tem primeru ni mogoče opaziti vpliva faznega prehoda na ravnotežno topnost.

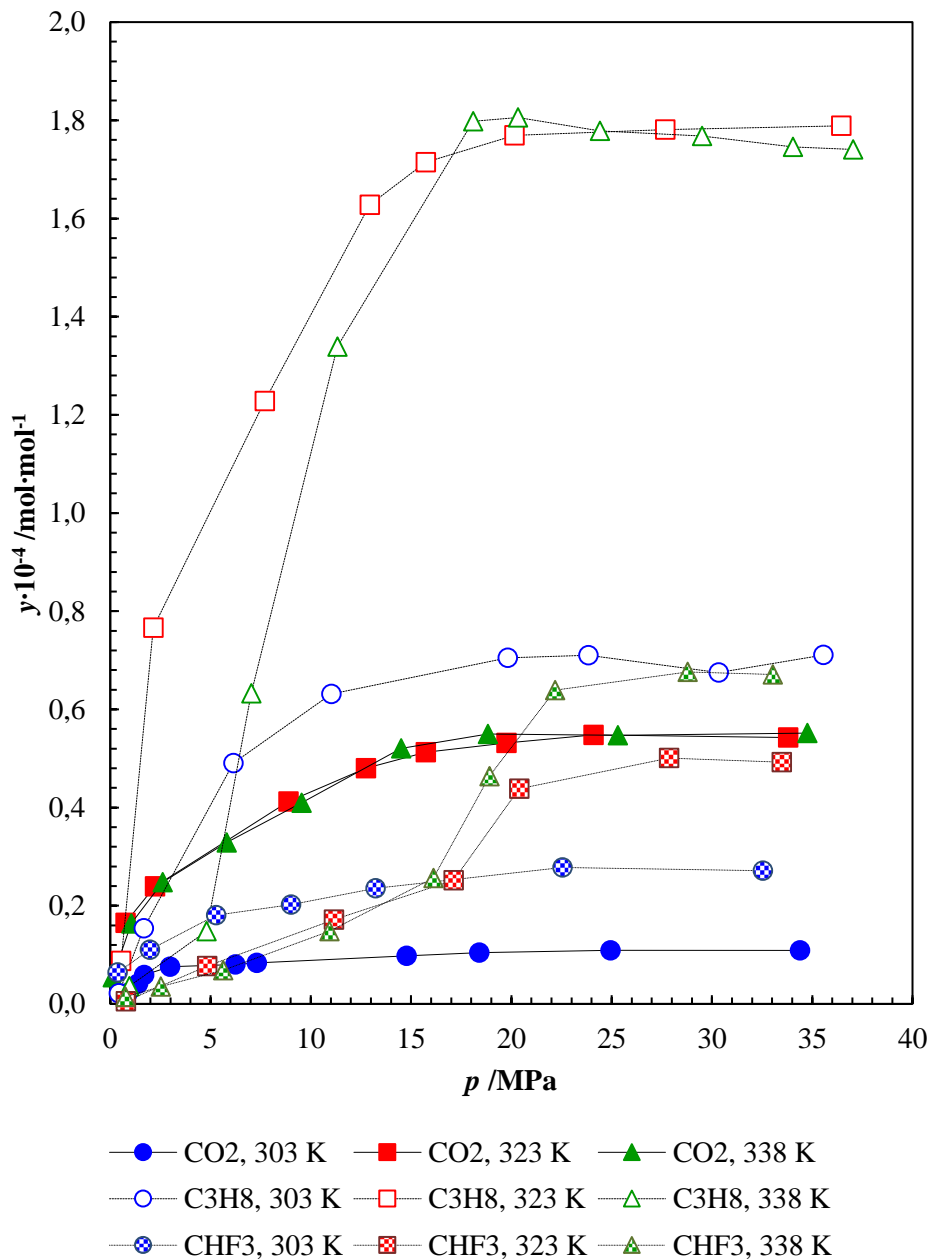


Slika 4-11: Fazno obnašanje fenofibrata v plinu CHF<sub>3</sub>.

### Primerjava ravnotežnih topnosti med uporabljenimi plini

Na sliki 4-12 smo prikazali ravnotežne topnosti fenofibrata v odvisnosti od procesnega tlaka za vse tri uporabljene pline. Zaključimo lahko, da je topnost fenofibrata v CO<sub>2</sub> pri 323 K in 338 K in do 16 MPa dva krat višja v primerjavi s topnostjo v CHF<sub>3</sub> pri enakih pogojih. Nad točko prehoda (16 MPa) topnostnih izoterm za zmes fenofibrat/CHF<sub>3</sub>, pa se molski delež fenofibrata v CHF<sub>3</sub> skokovito zviša in doseže približno enake vrednosti kot v CO<sub>2</sub>. Fenofibrat je izmed vsemi uporabljenimi plini najboljše topen v C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>, in sicer v celotnem raziskovanem

območju temperatur in tlakov. Pri temperaturi 323 K in 338 K je topnost celo do trikrat višja kot v  $\text{CO}_2$  in  $\text{CHF}_3$ . Vzrok za to leži v nepolarni naravi obeh fenofibrata in  $\text{C}_3\text{H}_8$ .



Slika 4-12: Ravnotežna topnost v odvisnosti od tlaka (primerjava med plini).

### Primerjava ravnotežnih topnosti z literaturo

V literaturi smo zasledili podatke za ravnotežno topnost fenofibrata v  $\text{CO}_2$ , izmerjeno v polpretočnem aparatu pri temperaturi 308 K, 318 K in 328 K ter v tlačnem razponu od 10 MPa do 25 MPa [112]. Medtem uporaba ostalih plinov še ni bila raziskana. Rezultati meritev predložene študije so do  $10^2$ -krat nižje v primerjavi s predhodno objavljenimi. Sklepamo, da je do tega prišlo zato, ker smo uporabili plin oz. učinkovino druge čistosti, drugo metodo določevanja topnosti in postopek vzorčevanja. Se pa red velikosti naših topnostnih podatkov sklada s podatki nekaterih ostalih avtorji, ki so sicer analizirali druge učinkovine [113], [114].

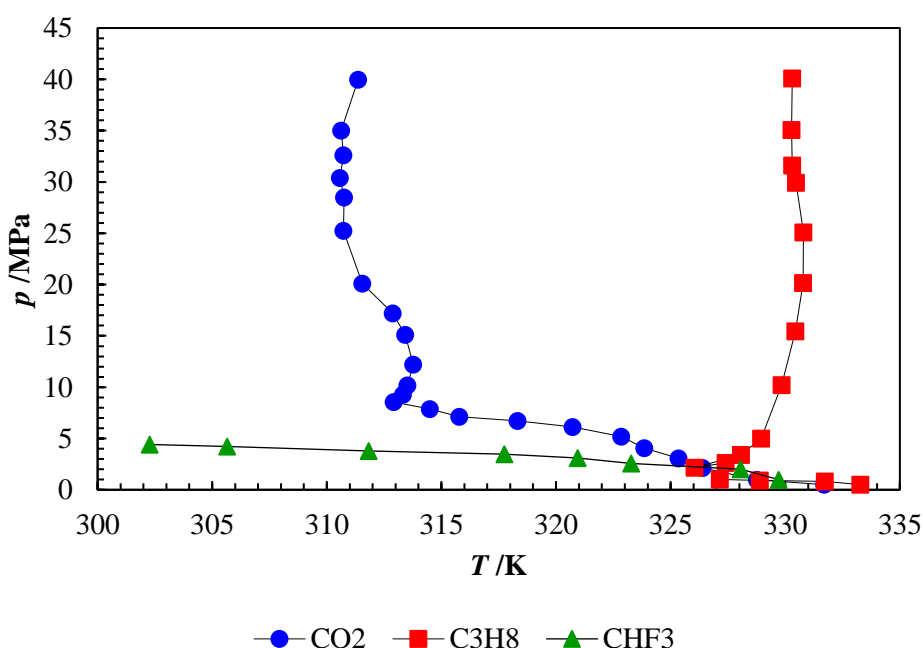


## 4.2 Termodinamske lastnosti zmesi Brij S100/zgoščen plin

V tem poglavju smo predstavili rezultate ravnotežnih trdno-tekoče-plinasto faznih prehodov Brij S100 pod tlakom različnih plinov, ravnotežne topnosti CO<sub>2</sub> v Brij S100, gostote in medfazne napetosti Brij S100 v CO<sub>2</sub> atmosferi.

### 4.2.1 Ravnotežna trifazna krivulja Brij S100 pod tlakom plina

Trdno-tekoče-plinasto fazne prehode polimera Brij S100 pod tlakom različnih plinov (CO<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>8</sub> in CHF<sub>3</sub>) smo izmerili z modificirano kapilarno metodo v tlačnem razponu od 0,1 MPa do 41 MPa. Validacijo metode najdemo v literaturi [115]. Rezultate meritev smo priložili v prilogi 2 in jih v grafični obliki prikazali na spodnjem  $p, T$ -diagramu (slika 4-13).



Slika 4-13:  $p, T$ -diagram Brij S100 pod tlakom CO<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>, CHF<sub>3</sub>.

Opazimo, da se je temperatura faznega prehoda Brij S100 pod tlakom CO<sub>2</sub> znižala, in sicer od 331,70 K pri 0,50 MPa do 312,93 K pri 8,56 MPa, nato nekoliko zvišala, in ponovno znižala do globalnega temperaturnega minimuma pri 310,58 K in tlaku 30,41 MPa. Nad slednjim prične ponovno naraščati. Celoten padec temperature znaša približno 21 K.

Ravnotežna trifazna krivulja za zmes Brij S100/C<sub>3</sub>H<sub>8</sub> doseže svoj temperaturni minimum (326,05 K) pri zelo nizkem tlaku (2,15 MPa). Podobno smo opazili pri zmesi fenofibrat/C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>. Padec temperature tališča v tem tlačnem območju je približno 8 K. Nad 2,15 MPa pa se temperatura s tlakom počasi zvišuje.

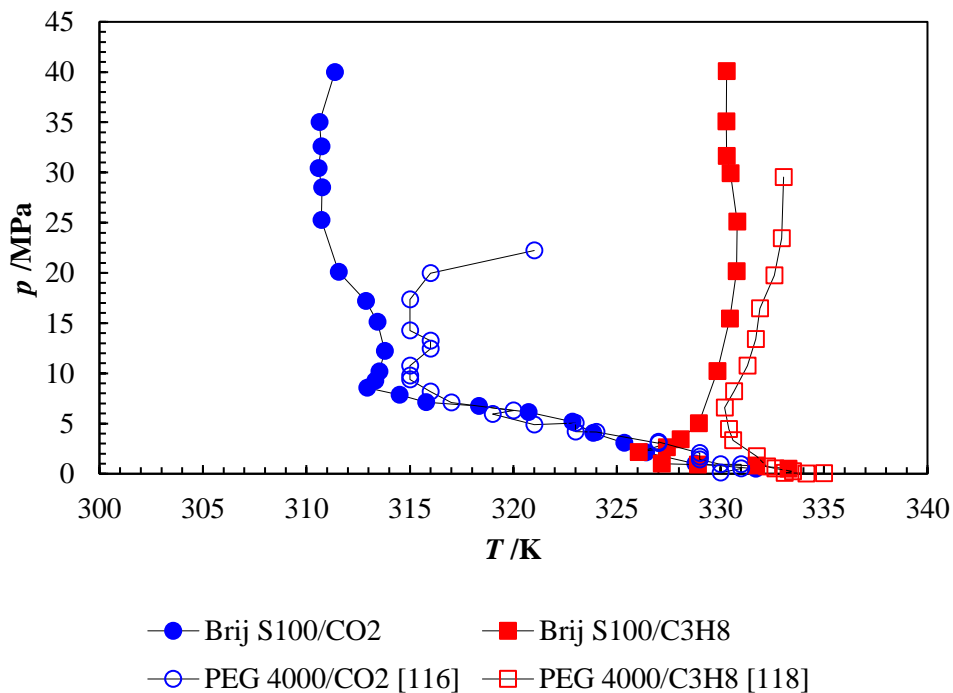
Ravnotežna trifazna krivulja za Brij S100 pod tlakom CHF<sub>3</sub> ima v celotnem raziskovanem območju tlakov (od 0,99 MPa do 4,42 MPa) in temperatur (od 329,73 K do 302,28 K) negativen  $dp/dT$  naklon. Padec temperature tališča poteka pri zelo nizkih tlakih.

Znižanje temperature tališča do nekega minimuma in nato njeno zvišanje lahko razložimo z dvema nasprotnojučima si efekta, in sicer znižanje molskega volumna plina in zvišanje tališča polimera zaradi zvišanja hidrostatskega tlaka [116].

Za zmesi z ravnotežno trifazno krivuljo s temperaturnim minimumom ali negativnim  $dp/dT$  naklonom velja, da je plin zelo dobro topen v talini substance, kakor tudi čim višji je padec temperature tališča tem višja je topnost [116]. V našem primeru je torej v polimeru najboljše topen  $\text{CHF}_3$ , nato  $\text{CO}_2$  in precej slabše  $\text{C}_3\text{H}_8$ . To je verjetno posledica polarne narave molekul Brij S100 in  $\text{CHF}_3$ , kar sledi pravilu »podobno se topi v podobnem«, in večjega plastifikacijskega efekta  $\text{CHF}_3$  [117] v primerjavi z ostalimi plini. Namreč raztopljen plin poveča prosti volumen polimera in s tem nabrekanje polimera, kar povzroči znižanje viskoznosti in plastifikacijo [81]. Zato lahko polimere obdelujemo pri nižjih temperaturah.

### Primerjava ravnotežnih trdno-tekoče-plinasto krivulj z literaturo

V literaturi nismo zasledili podatkov ravnotežnih trifaznih trdno-tekoče-plinasto prehodov za Brij S100 pod tlakom kateregakoli plina. Zato smo se odločili, da si za primerjavo izberemo polimer PEG 4000 [116], [118], ki je podobne molske mase kot Brij S100 in katerega fazni prehodi pod tlakom plina so bili določeni z enako metodo kot smo jo uporabili v naši študiji. Fazne prehode obeh polimerov pod tlakom  $\text{CO}_2$  in  $\text{C}_3\text{H}_8$  smo grafično prikazali na sliki 4-14.

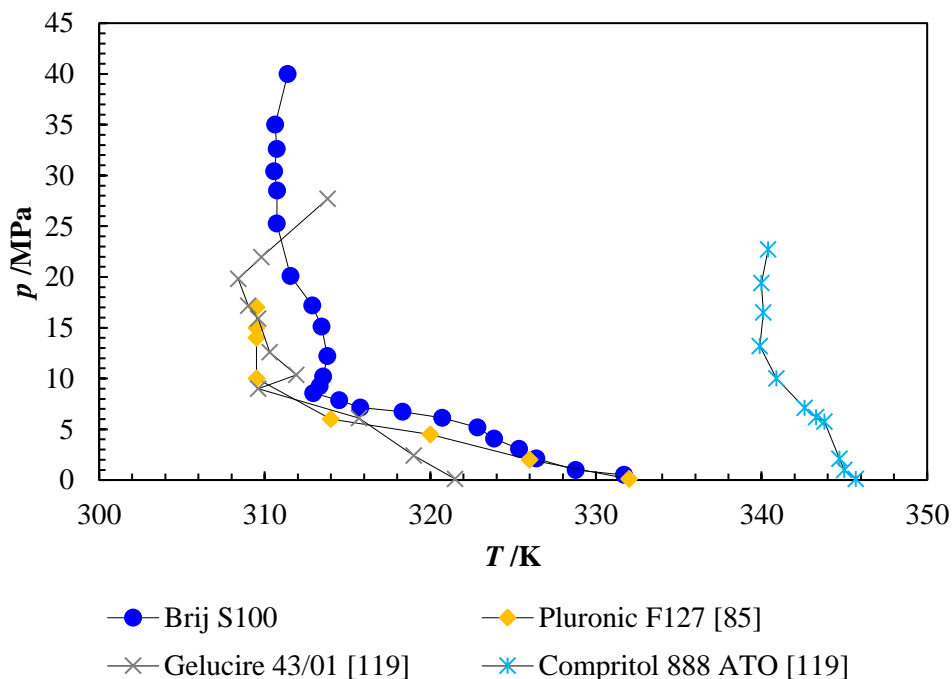


Slika 4-14:  $p$ ,  $T$ -diagram Brij S100 in PEG 4000 pod tlakom  $\text{CO}_2$ ,  $\text{C}_3\text{H}_8$ .

Iz slike 4-14 je razvidno, da ima zmes Brij S100/ $\text{CO}_2$  globalni temperaturni minimum pri 310,58 K in 30,41 MPa, zmes PEG 4000/ $\text{CO}_2$  pa pri 315,00 K in 9,40 MPa. Znižanje temperature tališča polimera Brij S100 je približno za 5 K večje kot pri PEG 4000. Torej je  $\text{CO}_2$  bolje topen v Brij S100 kot v PEG 4000. To lahko potrdimo z rezultati ravnotežne topnosti  $\text{CO}_2$  v Brij S100 v odvisnosti od tlaka, predstavljenimi na sliki 4-14. Podobno smo ugotovili pri uporabi plina  $\text{C}_3\text{H}_8$ . Zmes Brij S100/ $\text{C}_3\text{H}_8$  ima temperaturni minimum pri nižjem tlaku in za 4,15 K večje znižanje temperature tališča kot zmes PEG 4000/ $\text{C}_3\text{H}_8$ . To nam pove, da je tudi  $\text{C}_3\text{H}_8$  (tako kot  $\text{CO}_2$ ) bolje topen v Brij S100 kot v PEG 4000.

V nadaljevanju smo zbrali podatke ravnotežnih faznih prehodov oz. temperatur tališč nekaterih pomembnih polimerov in gliceridov, ki se v farmacevtski industriji najpogosteje uporabljajo kot nosilci aktivnih učinkovin, encimov in kot pomožne snovi pri razvoju

formulacijskih oblik. Največ raziskav je narejenih na materialu Pluronic™ (etilen oksid-propilen oksid blok kopolimer), Gelucire™ (lavril polioksil glicerid) in Compritol™ (gliceril behenat). Na sliki 4-15 smo primerjali ravnotežne trifazne trdno-tekoče-plinasto krivulje za Brij S100 in predhodno omenjene materiala pod tlakom CO<sub>2</sub>.



Slika 4-15:  $p$ ,  $T$ -diagram različnih polimernih nosilcev pod tlakom CO<sub>2</sub>.

De Sousa idr. [119] so določili temperaturo tališča lipidnima nosilcema Gelucire 43/01 in Compritol 888 ATO z modificirano kapilarno metodo v območju tlakov do 30 MPa. Rezultati so predstavljeni v obliki srednje vrednosti začetne in končne točke talilnega intervala. Fraile idr. [85] so pri določanju tališča Pluronic F127 pod tlakom CO<sub>2</sub> prav tako uporabili modificirano kapilarno metodo, le da so rezultate podali kot končne točke tališča (vsa substanca staljena). Če primerjamo podatke iz literature opazimo, da pri zmesi Brij S100/CO<sub>2</sub> dosežemo globalni temperaturni minimum pri nekoliko višjem tlaku kot pri ostalih zmeseh. Gelucire ima minimum pri 308,40 K in 19,80 MPa, Compritol pri 339,90 K in 13,20 MPa, Pluronic pa pri 309,50 K in 17,00 MPa. Največji padec temperature tališča zasledimo pri Pluronic (22,50 K), nato pri Brij S100 (21,12 K), manj pri Gelucire (12,10 K) in najmanj pri Compritol (5,80 K).

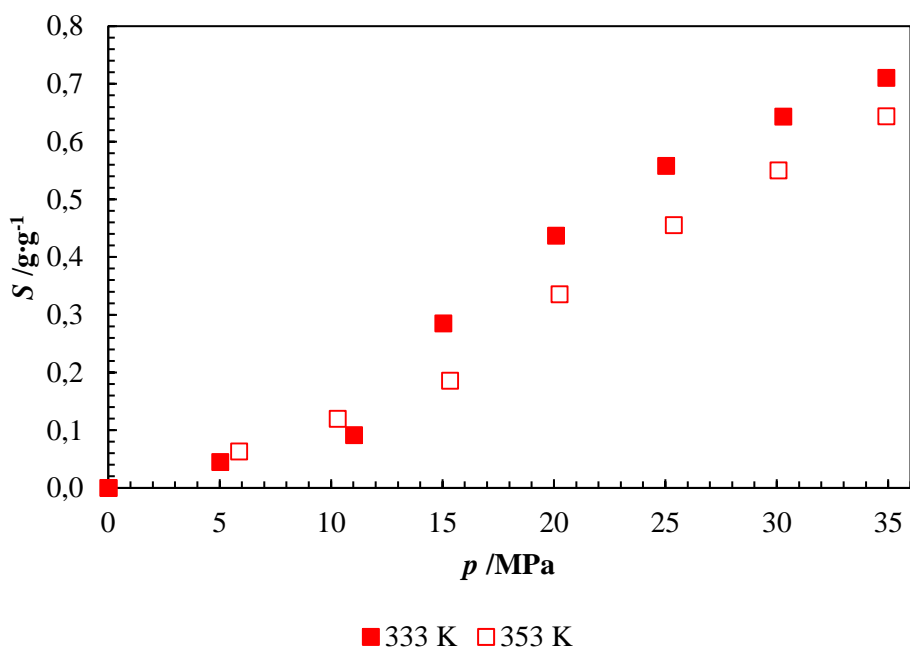
V splošnem lahko povzamemo, da je polimer Brij S100, zaradi velikega znižanja temperature tališča v CO<sub>2</sub> atmosferi, primerni nosilec za formulacijo številnih termolabilnih aktivnih učinkovin s pomočjo PGSS™ postopka.

#### 4.2.2 Ravnotežna topnost CO<sub>2</sub> v Brij S100

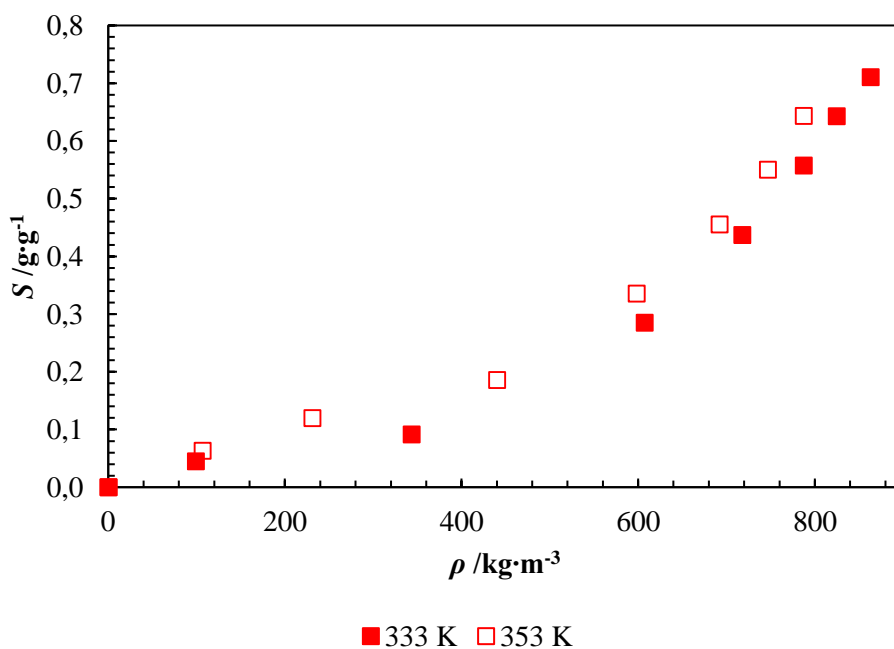
Ravnotežno topnost CO<sub>2</sub> v Brij S100 smo določili z magnetno suspenzijsko tehtnico pri temperaturi 333 K in 353 K in v območju tlakov do 35 MPa. Rezultate meritev smo podali kot g CO<sub>2</sub> na g polimera v odvisnosti od tlaka oz. gostote CO<sub>2</sub> (priloga 2, slika 4-16 in 4-17).

Ravnotežne topnosti CO<sub>2</sub> v Brij S100 so visoke, in sicer pri 333 K do 0,71 g·g<sup>-1</sup>, pri 353 K pa do 0,64 g·g<sup>-1</sup>. Na sliki 4-16 vidimo, da se topnost zviša z zvišanjem tlaka pri konstantni temperaturi, zaradi zvišanja gostote in s tem moči raztapljanja CO<sub>2</sub>. Tlak namreč potiska

molekule CO<sub>2</sub> med polimerne verige, kar povzroči povečanje prostega volumna med molekulami in povečanje mobilnosti polimernih verig. Absorpcija molekul CO<sub>2</sub> se tako zviša. Ta efekt je bolj izrazit pri tlakih nad kritično točko CO<sub>2</sub>, saj se gostota CO<sub>2</sub> znatno poveša, s čimer se povečajo interakcije med molekulami CO<sub>2</sub> in Brij S100. Z zvišanjem temperature pri konstantnem tlaku pa se topnost zniža, saj se zaradi znižanja gostote CO<sub>2</sub> le-ta slabše raztapljanje v talini polimera [117]. Vpliv temperature je skoraj zanemarljiv pri nižjih tlakih in bolj izrazit pri višjih tlakih.



Slika 4-16: Topnost CO<sub>2</sub> v Brij S100 v odvisnosti od tlaka.



Slika 4-17: Topnost CO<sub>2</sub> v Brij S100 v odvisnosti od gostote.

Na sliki 4-17 opazimo, da je topnost do gostote  $400 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$  približno enaka za obe raziskani temperaturi in se zelo počasi zvišuje z zviševanjem gostote  $\text{CO}_2$ . Topnost  $\text{CO}_2$  pa se nad gostoto  $400 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$  eksponentno zvišuje z gostoto  $\text{CO}_2$ . To potrjujejo dejstvo, da se z zvišanjem gostote  $\text{CO}_2$  tudi moč raztapljanja  $\text{CO}_2$  in s tem topnost  $\text{CO}_2$  v polimeru zviša.

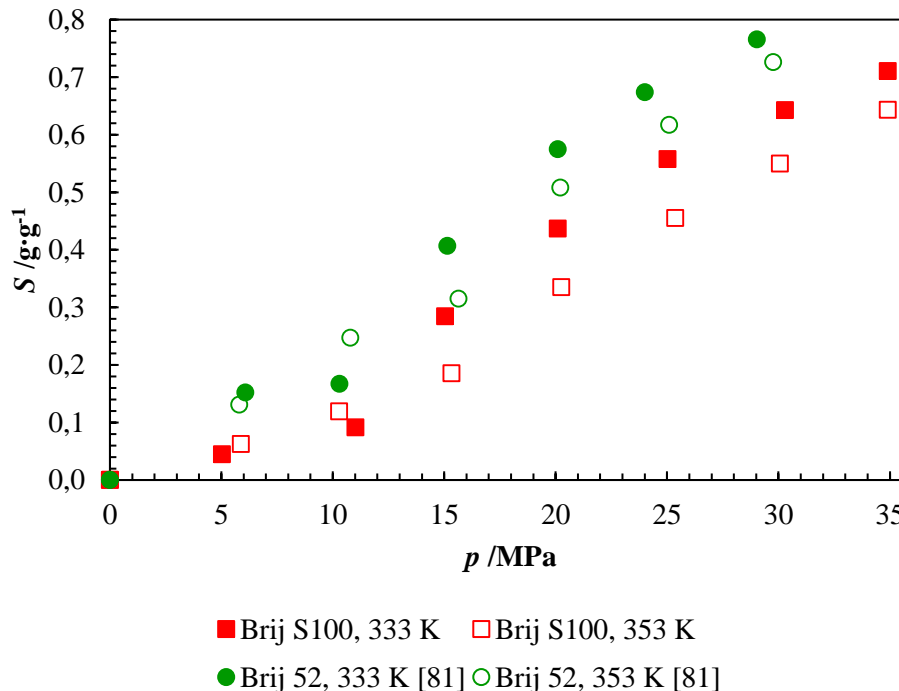
Topnost plina v substanci je zelo pomemben parameter pri načrtovanju PGSS<sup>TM</sup> procesa, saj višja kot je topnost tem višja je stopnja nasičenja zmesi, kar vodi v tvorbo majhnih delcev z enakomerno velikostno porazdelitvijo.

### Primerjava ravnotežne topnosti z literaturo

Na topnost plina v polimeru vpliva več dejavnikov, in sicer temperatura, tlak oz. gostota, kemijska struktura in molekulska masa polimera ter interakcije med polimerom in plinom [120]. V nadaljevanju smo primerjali vpliv omenjenih dejavnikov na polimer Brij S100 in druge polimere različnih molekulskih mas in kemijske sestave. Podatki za topnost  $\text{CO}_2$  v polimeru Brij S100 še do danes niso bili objavljeni v literaturi.

Vpliv temperature in tlaka na rezultate topnosti za zmes Brij S100/ $\text{CO}_2$  se ujema s podatki za zmes PEG/ $\text{CO}_2$  [116], PE/ $\text{CO}_2$  [121], Brij 52/ $\text{CO}_2$  [81], PLLA/ $\text{CO}_2$  [122], karboksiliran poliester/ $\text{CO}_2$  [120], SAN/ $\text{CO}_2$  [123], PCL/ $\text{CO}_2$  [124]. Zvišanje topnosti z znižanjem temperature in zvišanjem tlaka opazimo tudi pri zmesi PEG 1500/Ar [117] in PP/ $\text{N}_2$  [125].

Primerjali smo vrednosti topnosti  $\text{CO}_2$  v Brij S100 ( $M = 4670 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) in v Brij 52 [81] ( $M = 330 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) v odvisnosti od tlaka  $\text{CO}_2$ . To smo grafično prikazali na sliki 4-18. Topnost plina je nekoliko višja v Brij 52 kot v Brij S100 v celotnem tlačnem in temperaturnem območju. Razlike so večje pri višjih tlakih.

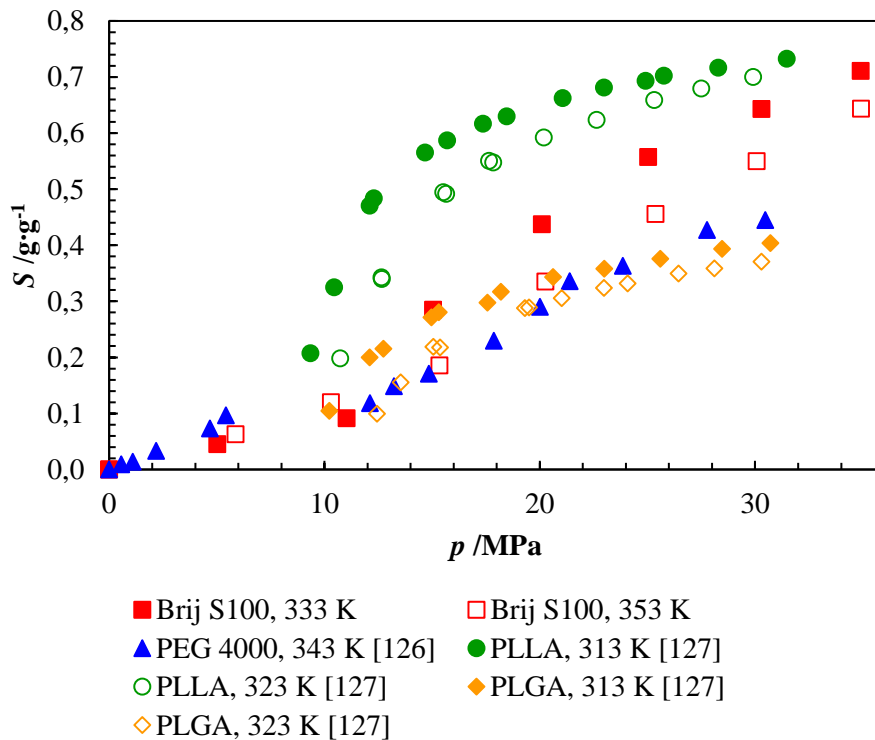


Slika 4-18: Primerjava topnosti  $\text{CO}_2$  v Brij S100 in Brij 52 v odvisnosti od tlaka.

Na tem primeru vidimo, da se topnost plina zniža z zvišanjem molekulske mase polimera, saj ima le-ta verjetno nižjo mobilnost verig kot polimer nižje molekulske mase. To so ugotovili tudi K. Hrnčič idr. [126] pri raziskavah na polimeru PEG različnih gostot. Na razlike v topnosti

prav tako vpliva fizikalna struktura polimernih verig (dolžina in razvejanost), kar se kaže v različnih interakcijah med molekulami CO<sub>2</sub> in polimera. Tak primer smo našli tudi v študiji določitev topnosti CO<sub>2</sub> v Brij 52 in PEG 600, ki so jo naredili Kegl idr. [81].

Na sliki 4-19 smo prikazali topnost CO<sub>2</sub> v polimeru Brij S100, PEG 4000 [126], PLLA in PLGA [127] v odvisnosti od tlaka. Topnostne izoterme so bile izmerjene pri različnih temperaturah, za kar lahko pride do manjših odstopanj pri primerjavi rezultatov. CO<sub>2</sub> je med izbranimi polimeri najboljše topen v polimeru PLLA. V njegovi polimerni verigi so namreč prisotne metilne skupine, zaradi katerih ima polimer velik začetni prosti volumen [128], ki je lažje dostopen molekulam CO<sub>2</sub>, in prisotne karbonylnne skupine, ki reagirajo z molekulami CO<sub>2</sub> [129], [130]. Z vidika topnosti je PLLA zelo primeren za obdelavo s PGSS<sup>TM</sup> procesom, vendar je njegova temperatura tališča razmeroma visoka (450 K), za kar bi bila formulacija termolabilnih substanc v PLLA otežena ali neizvedljiva. Topnost CO<sub>2</sub> v preostalih polimerih je v območju nižjih tlakov približno enaka. Pri tlakih nad 20 MPa pa je opaziti višje rezultate topnosti za zmes Brij S100/CO<sub>2</sub>. Brij S100 bi bil primerni polimerni nosilec za termolabilne substance ali kot pomožna snov pri PGSS<sup>TM</sup> procesu, saj ima nizko tališče, velik padec tališča pod tlakom CO<sub>2</sub> in visoko topnost CO<sub>2</sub> (še posebej pri visokih tlakih).



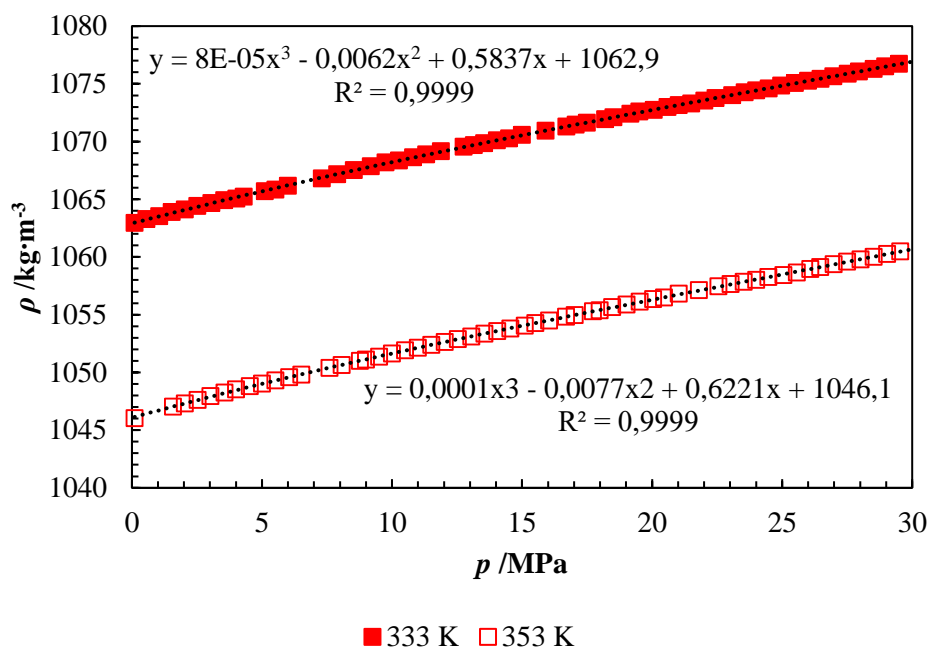
Slika 4-19: Primerjava topnosti CO<sub>2</sub> v različnih polimerih v odvisnosti od tlaka.

### 4.2.3 Gostota Brij S100 pod tlakom CO<sub>2</sub>

Gostoto zmesi Brij S100/CO<sub>2</sub> smo določili z visokotlačnim gototometrom z nihajočo U-cevko, in sicer pri temperaturi 333 K in 353 K ter v območju tlakov do 30 MPa. Rezultati meritev so prikazani v prilogi 2. Odvisnost gostote Brij S100 od tlaka CO<sub>2</sub> pri različnih temperaturah pa smo v grafični obliki prikazali na sliki 4-20.

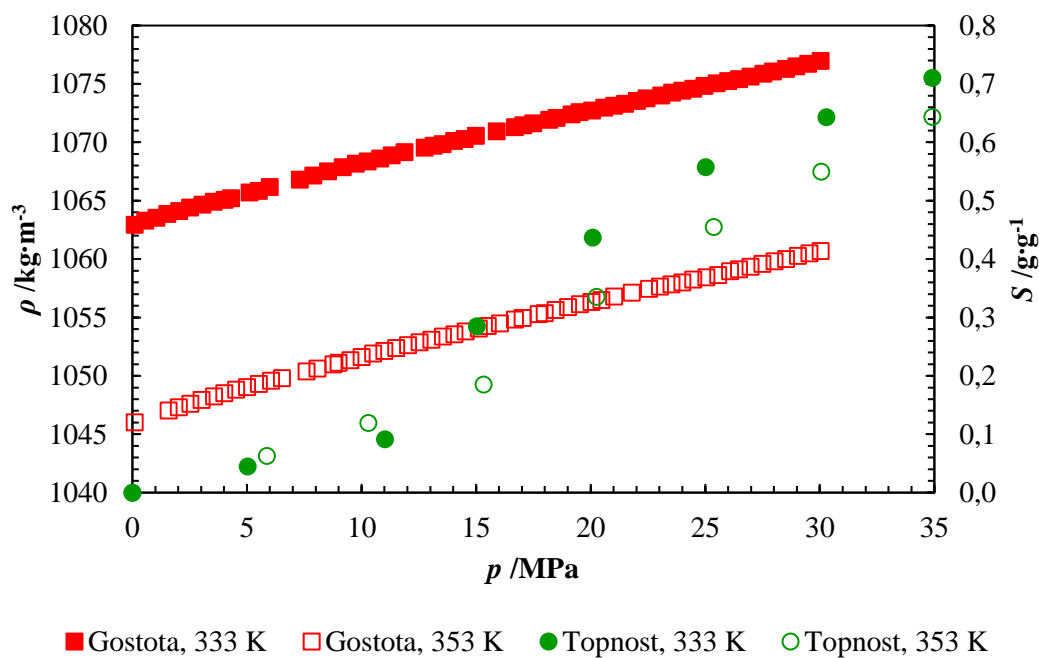
Gostota zmesi Brij S100/CO<sub>2</sub> pri temperaturi 333 K se giblje med 1062,95 kg·m<sup>-3</sup> pri 0,10 MPa in 1076,97 kg·m<sup>-3</sup> pri 30,04 MPa, medtem ko se pri temperaturi 353 K giblje med 1045,04 kg·m<sup>-3</sup> pri 0,10 MPa in 1060,70 kg·m<sup>-3</sup> pri 30,04 MPa. Gostota zmesi Brij S100/CO<sub>2</sub>

je odvisna od tlaka in temperature. Zvišuje se z zviševanjem tlaka pri konstantni temperaturi in z zniževanjem temperature pri konstantnem tlaku.



Slika 4-20: Gostota Brij S100 v odvisnosti od tlaka CO<sub>2</sub>.

Na sliki 4-21 smo prikazali gostoto in topnost zmesi Brij S100/CO<sub>2</sub> kot funkcijo tlaka pri različnih temperaturah. Termodinamski lastnosti sta premo sorazmerni, zvišata se z zvišanjem tlaka in znižanjem temperature.

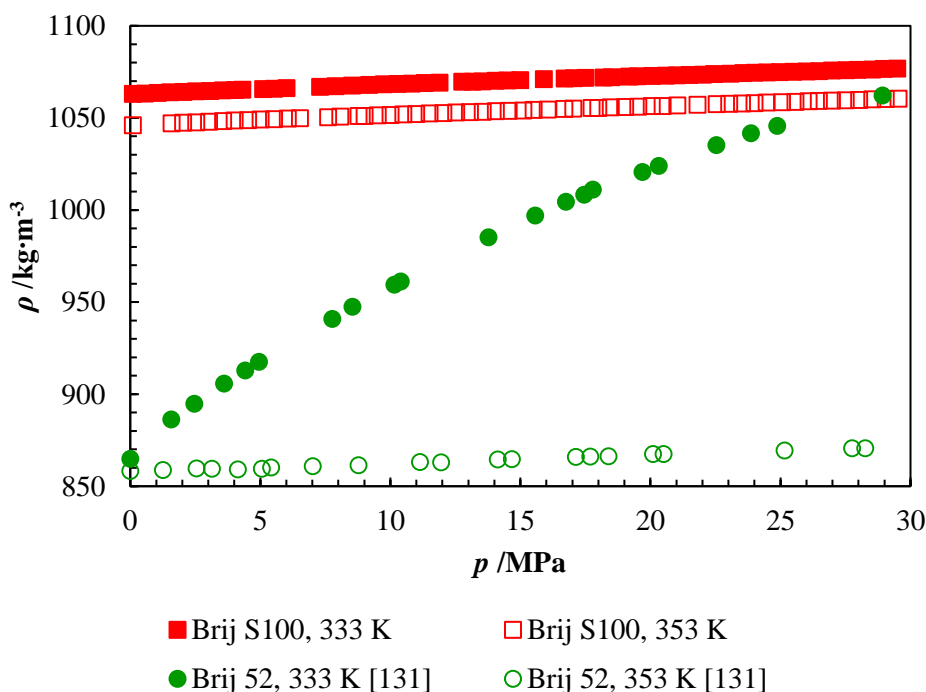


Slika 4-21: Primerjava gostote in topnosti Brij S100/CO<sub>2</sub> v odvisnosti od tlaka.

### Primerjava gostote z literaturo

V literaturi nismo zasledili podatkov za gostoto zmesi Brij S100/CO<sub>2</sub>, le za podobno zmes Brij 52/CO<sub>2</sub> [131]. Primerjava dobljenih rezultatov s podatki iz literature je težavna, saj se gostote med različnimi skupinami polimerov precej razlikujejo. Npr. gostota zmesi PEG/CO<sub>2</sub> [132] je precej višja kot za zmes Brij S100/CO<sub>2</sub> in je v območju od 1100 kg·m<sup>-3</sup> pri atmosferskem tlaku do 1600 kg·m<sup>-3</sup> pri 30 MPa in 343 K, odvisno od molekulske mase in metode določanja gostote. Gostota zmesi PDMS/CO<sub>2</sub> je v primerjavi z zmesjo Brij S100/CO<sub>2</sub> precej nižja, in sicer za 343 K od 873 kg·m<sup>-3</sup> pri 36 MPa in 935 kg·m<sup>-3</sup> pri 49 MPa.

Na sliki 4-22 smo predstavili gostoto Brij S100 in Brij 52 pod tlakom CO<sub>2</sub> do 30 MPa pri temperaturi 333 K in 353 K. V obeh primerih je bila gostota določena z visokotlačnim gostotometrom z nihajočo U-cevko. V splošnem je gostota Brij S100/CO<sub>2</sub> višja kot Brij 52/CO<sub>2</sub>. Gostota Brij S100/CO<sub>2</sub> pri obeh temperaturah in Brij 52/CO<sub>2</sub> pri 333 K se le malo spreminja s tlakom v primerjavi z Brij S52/CO<sub>2</sub> pri 353 K.



Slika 4-22: Primerjava gostote Brij S100 in Brij 52 v odvisnosti od tlaka CO<sub>2</sub>.

Vpliv tlaka in temperature na dobljene rezultate Brij S100/CO<sub>2</sub> se ujema z rezultati nekaterih drugih proučevanih zmesi, in sicer PE/*n*-pentan (15–50 MPa in 413–423 K).

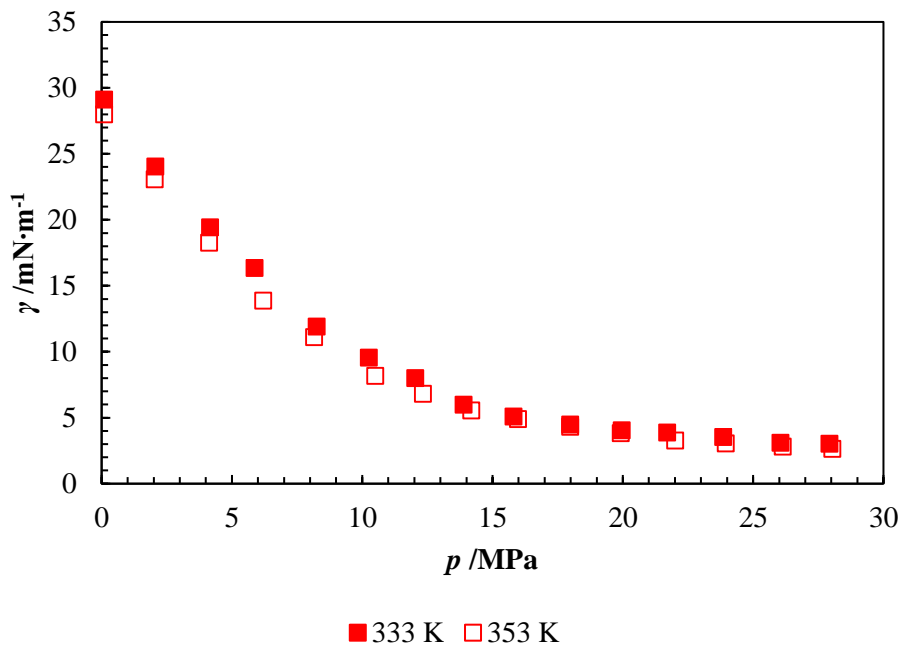
#### 4.2.4 Medfazna napetost Brij S100 pod tlakom CO<sub>2</sub>

Medfazno napetost zmesi Brij S100/CO<sub>2</sub> smo izmerili z metodo kapilarnega dviga pri temperaturi 333 K in 353 K ter v območju tlakov do 30 MPa. Rezultate meritev smo podali v priložo 2. Medfazno napetost kot funkcijo tlaka CO<sub>2</sub> smo prikazali na sliki 4-23.

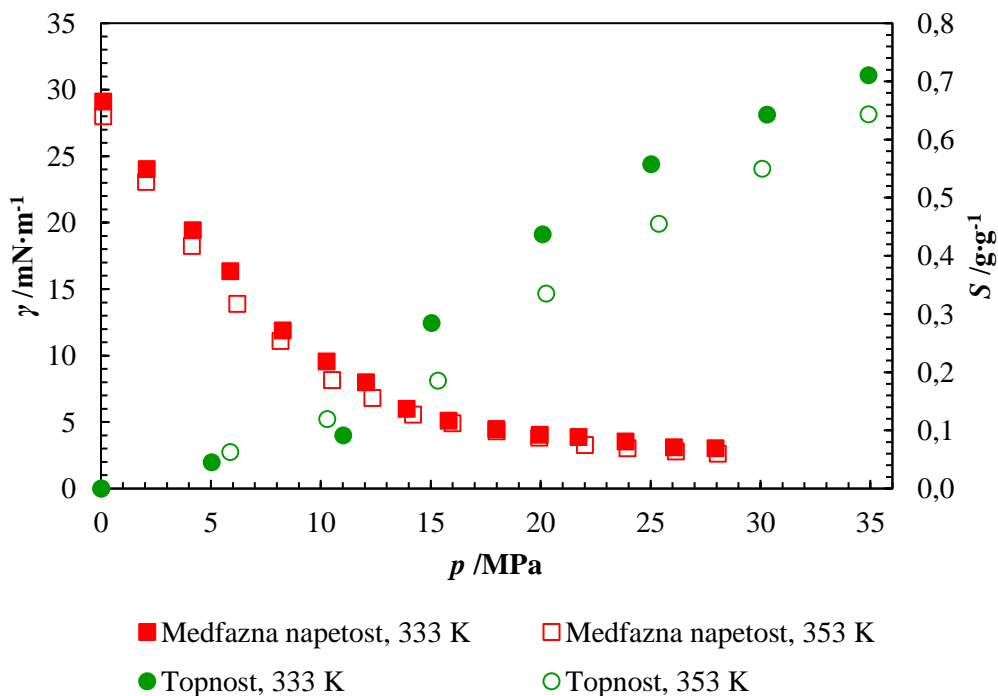
Medfazna napetost zmesi se znižuje z zviševanjem tlaka pri konstantni temperaturi, in sicer od 29,14 nN·m<sup>-1</sup> pri 0,10 MPa do 3,03 nN·m<sup>-1</sup> pri 27,94 MPa za 333 K ter od 28,00 nN·m<sup>-1</sup> pri 0,10 MPa do 2,62 nN·m<sup>-1</sup> pri 28,05 MPa za 353 K. Vpliv tlaka na padec medfazne napetosti je velik pri nižjih tlakih (do 15 MPa). Pri tlakih nad 15 MPa se medfazna napetost zmesi počasi znižuje s tlakom in asimptotično približuje konstantni vrednosti. Vpliv temperature na



medfazno napetost je minimalen pri nižjih tlakih (do 15 MPa). Medfazna napetost se za malo zniža z zvišanjem temperature pri konstantnem tlaku. Pri višjih tlakih (nad 15 MPa) pa medfazna napetost ni temperaturno odvisna.



Slika 4-23: Medfazna napetost Brij S100 v odvisnosti od tlaka CO<sub>2</sub>.



Slika 4-24: Primerjava medfazne napetosti in topnosti Brij S100/CO<sub>2</sub> v odvisnosti od tlaka.

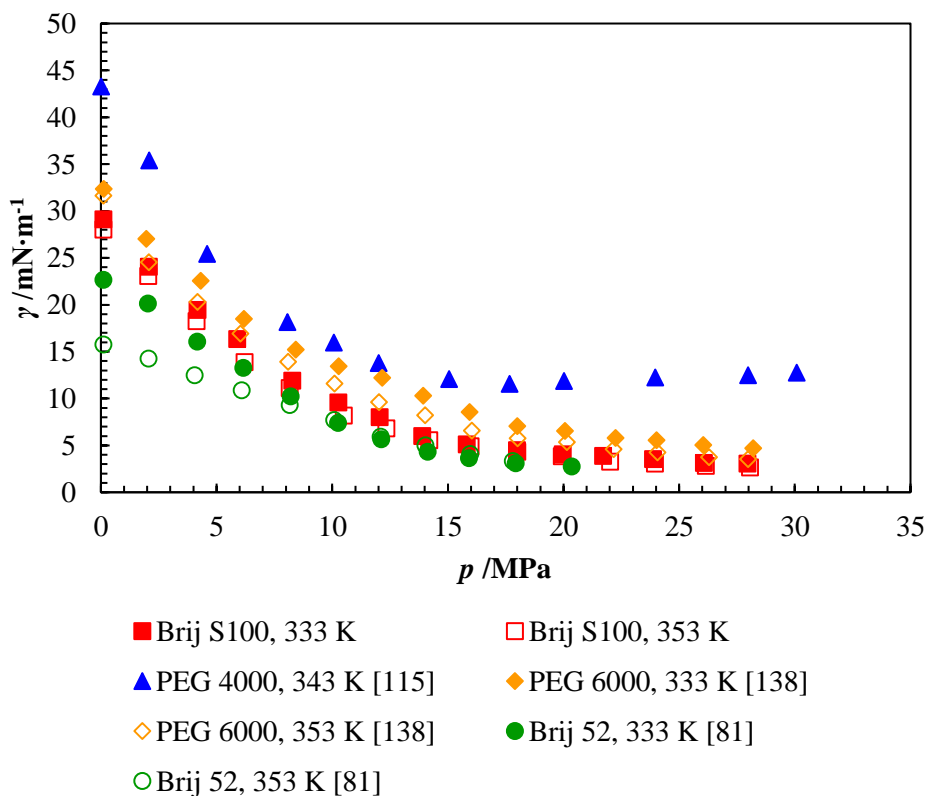
Vpliv tlaka in temperature na medfazno napetost lahko razložimo na osnovi proste energije  $E = U - T \cdot S$ . Ta je sestavljena iz notranje energije  $U$  in entropije  $S$ , ki sta si nasprotujoči.

Notranja energija povečuje ločitev, entropija pa mešanje molekul CO<sub>2</sub> in polimera. Zvišanje temperature zmesi vodi v zmanjšanje učinkovitih interakcij med molekulami CO<sub>2</sub> in polimera, s čimer ima zmes nižjo notranjo energijo. Po drugi strani, pa entropija prispeva pomembnejši del k prosti energiji. Zato se izboljša mešanje molekul CO<sub>2</sub> in polimera na fazni meji. Pri tem se fazna meja poveča in posledično medfazna napetost zmanjša. Ta vpliv prevladuje pri nižjih tlakih, ko je medfazna napetost nižja pri višji temperaturi. Pri višjih tlakih pa je medfazna napetost skoraj neodvisna od temperature, zaradi dveh nasprotujočih efektov. Zvišanje temperature zniža medfazno napetost in hkrati zvišanje temperature zniža topnost in s tem zviša medfazno napetost [133], [134]. Z zviševanjem tlaka se medfazna napetost znižuje, zaradi zmanjševanja razlike v gostoti CO<sub>2</sub> na eni strani in polimera na drugi strani medfaze [133].

Na sliki 4-24 smo prikazali medfazno napetost in topnost zmesi Brij S100/CO<sub>2</sub> kot funkcijo tlaka pri različnih temperaturah. Opazimo, da je sta ti termodinamski lastnosti obratno sorazmerni. Medfazna napetost polimera Brij S100 in CO<sub>2</sub> se znižuje s tlakom, medtem ko se topnost CO<sub>2</sub> v polimeru zvišuje s tlakom. Pri nižjih tlakih (do 13 MPa) je naklon krivulj medfaznih napetosti večji kot naklon topnostnih izoterm, medtem ko je pri višjih tlakih (nad 13 MPa) obratno.

### Primerjava medfazne napetosti z literaturo

Odvisnost tlaka in temperature naših rezultatov se ujema z rezultati LPP/CO<sub>2</sub> in BPP/CO<sub>2</sub> (6,9–31 MPa in 453–493 K) [135], PS/CO<sub>2</sub> (3,5–18 MPa in 443–483 K) [133], PLA/CO<sub>2</sub> (0–15 MPa in 416–441 K) [136], TPU/CO<sub>2</sub> in TPU/N<sub>2</sub> (do 25 MPa in 463–503 K) [137], idr.



Slika 4-25: Primerjava medfazne napetosti različnih polimerov v odvisnosti od tlaka.

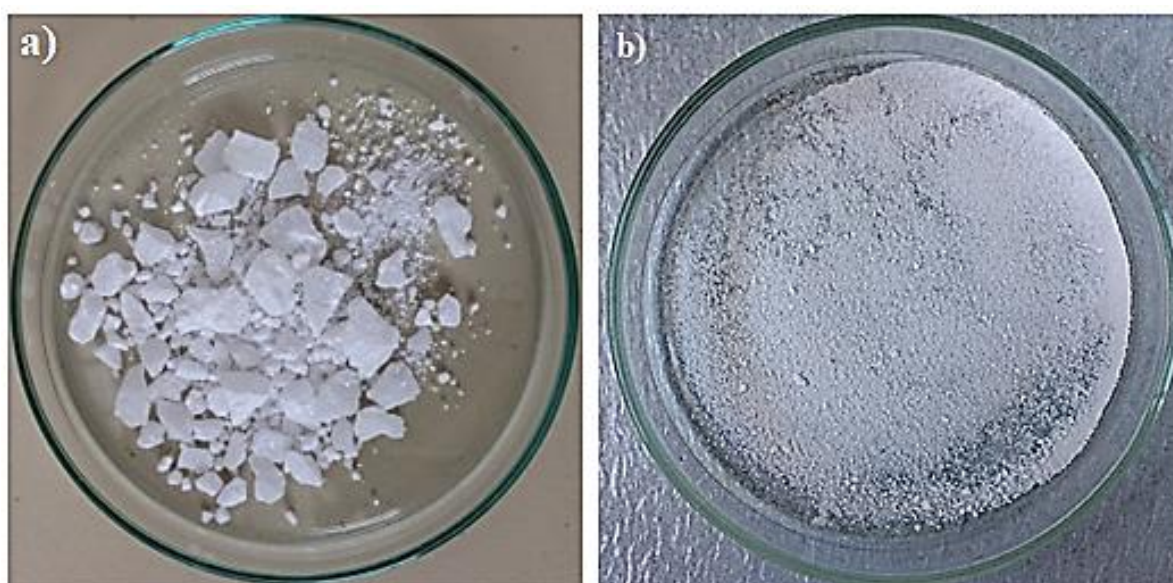
Na sliki 4-25 smo primerjali naše rezultate za zmes Brij S100 in rezultate iz literature za zmes PEG/CO<sub>2</sub> z molsko maso 4000 g·mol<sup>-1</sup> pri 343 K [115] in 6000 g·mol<sup>-1</sup> pri 333 K in 353 K

[138]. Prav tako smo dodali rezultate za zmes Brij 52/CO<sub>2</sub> pri 333 K in 353 K [81]. Glede na dobro ujemanje rezultatov, sklepamo, da so tudi dobljeni rezultati za zmes BrijS100/CO<sub>2</sub> zanesljivi. V obstoječi literaturi ni podatkov za zmes Brij S100/CO<sub>2</sub>.

### 4.3 Karakteristične lastnosti formuliranega produkta fenofibrat/Brij S100

Učinkovino fenofibrat (slika 4-27) smo formulirali v polimerni nosilec Brij S100 s PGSS<sup>TM</sup> postopkom s CO<sub>2</sub> v laboratorijskem merilu pri temperaturi 333 K in v tlačnem območju od 10 MPa do 25 MPa. Plin CO<sub>2</sub> smo izbrali na osnovi preliminarnih raziskav trdno-tekoče-plinasto faznih prehodov, saj izmed vseh uporabljenih plinov izkazuje najvišjo topnost v učinkovini in dobro topnost v polimeru, kar je zaželjena lastnost pri PGSS<sup>TM</sup> postopku. Formulacijo smo izvedli pri nekoliko višji temperaturi kot je minimalna temperatura tališča fenofibrata in polimera pod tlakom CO<sub>2</sub>, s čimer smo se želeli izogniti aglomeraciji delcev.

Najprej smo izvedli mikronizacijo čistega Brij S100 pri 333 K in 15 MPa, saj smo se želeli prepričati o primernosti izbranega polimera za proces formulacije. Iz slike 4-26 je razvidno, da je bila mikronizacija uspešna.

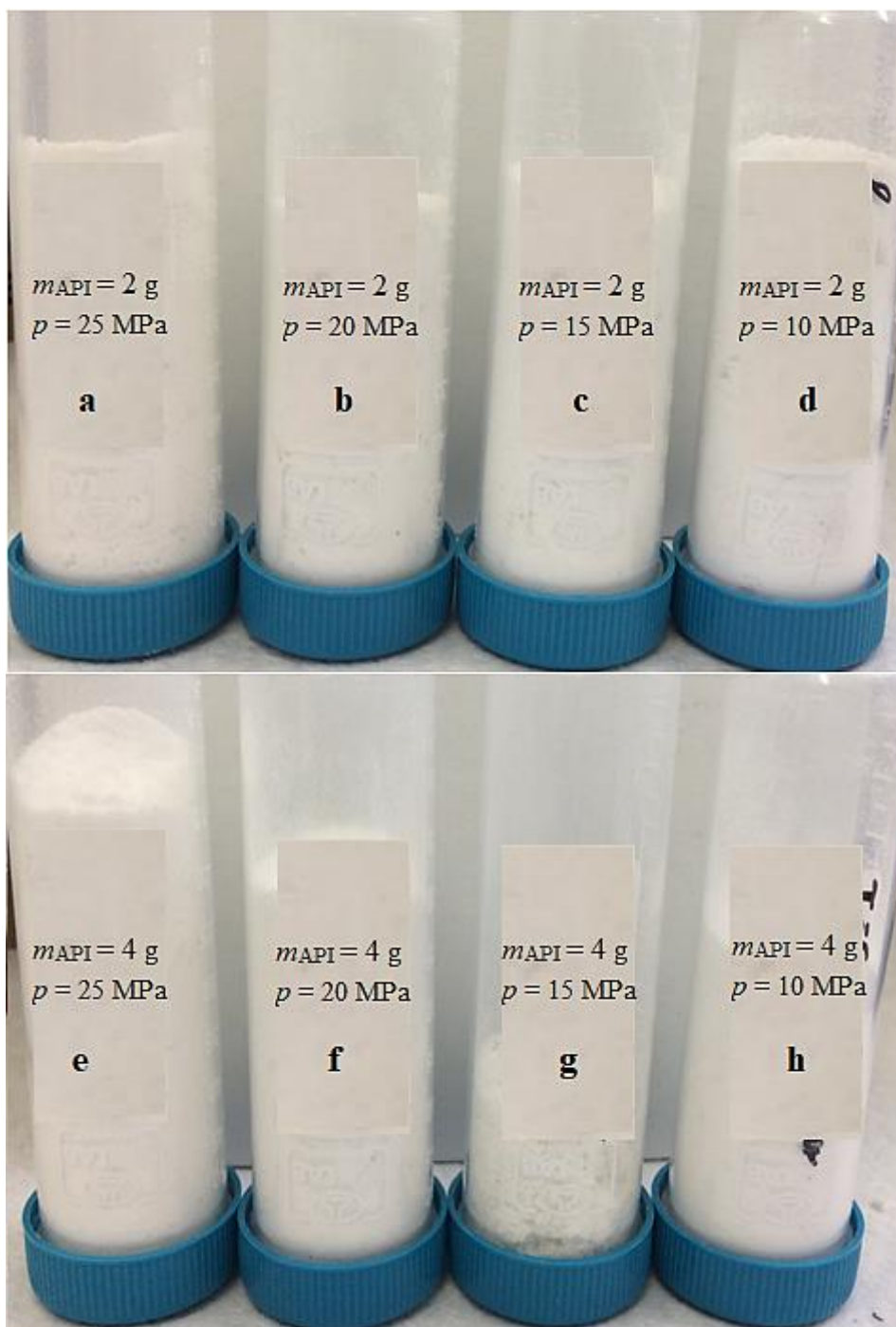


Slika 4-26: Polimer Brij S100 a) pred in b) po PGSS<sup>TM</sup> procesu.



Slika 4-27: Učinkovina fenofibrat pred PGSS<sup>TM</sup> procesu.

Formulirani vzorci fenofibrata so prikazani na sliki 4-28. Vzorci, označeni z a, b, c, d, e, f in h, so bili fini in sipki, tudi rahlo aglomerirani, medtem ko je vzorec g bil aglomeriran v večje skupke. Dobljena količina vzorca g je bila precej nižja v primerjavi z ostalimi vzorci, saj je določena količina vzorca ostala zlepljena na stene razpršilnega stolpa. Barva vzorcev se ni spremenila, zato verjetno ni prišlo do oksidacije učinkovine ali polimera.

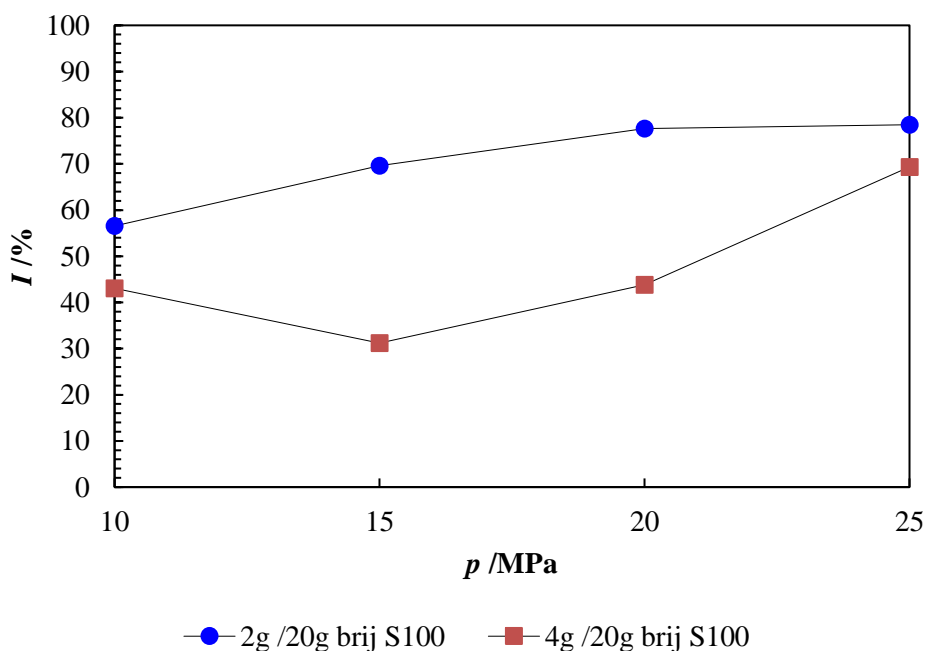


Slika 4-28: Vzorci po PGSS<sup>TM</sup> procesu.

Formulirane vzorce smo nadalje analizirali.

### 4.3.1 Izkoristek PGSS<sup>TM</sup> procesa

V magistrski nalogi smo proučevali vpliv predekspanzijskega tlaka in masnega razmerja učinkovine in polimernega nosilca (g /g Brij S100) na izkoristek PGSS<sup>TM</sup> procesa. Rezultate meritev smo vrisali v diagram izkoristek v odvisnosti od tlaka, ki je prikazan na sliki 4-29 in dodali v priložo 3. Ugotovili smo, da se izkoristek procesa pri nižjem masnem razmerju komponent (2 g /20 g Brij S100) z zviševanjem procesnega tlaka zvišuje, in sicer od 56,56 % do 78,48 %. Pri zvišanju procesnega tlaka se viskoznost zmesi zniža, pri čemer se zviša topnost in difuzija CO<sub>2</sub> v talino zmesi. To vodi v višjo stopnjo nasičenja zmesi s plinom, kar se kaže v povečani tvorbi in rasti majhnih delcev med procesom prševanja [139]. Izkoristek procesa pri višjem masnem razmerju komponent (4 g /20 g Brij S100) je nižji v primerjavi z izkoristkom pri nižjem masnem razmerju in sicer pri vseh obratovalnih tlakih. Vrednosti se gibljejo med 31,19 % in 69,35 %. Opazimo, da se izkoristek procesa pri tlaku 15 MPa zniža in z nadaljnim zviševanjem tlaka zvišuje. To je posledica zlepljenja materiala na stene razpršilnega stolpa, s katerih smo ga lahko odstranili le s pomočjo topila. V tem primeru smo za izračun izkoristka procesa upoštevali le maso vzorca produkta v zbirni posodi. Masa zbranih vzorcev, kljub slabemu izkoristku v nekaterih primerih, je bila med 8 g in 18 g po vsakem eksperimentu, kar zagotavlja njihovo reprezentativnost pri določanju karakteristik.



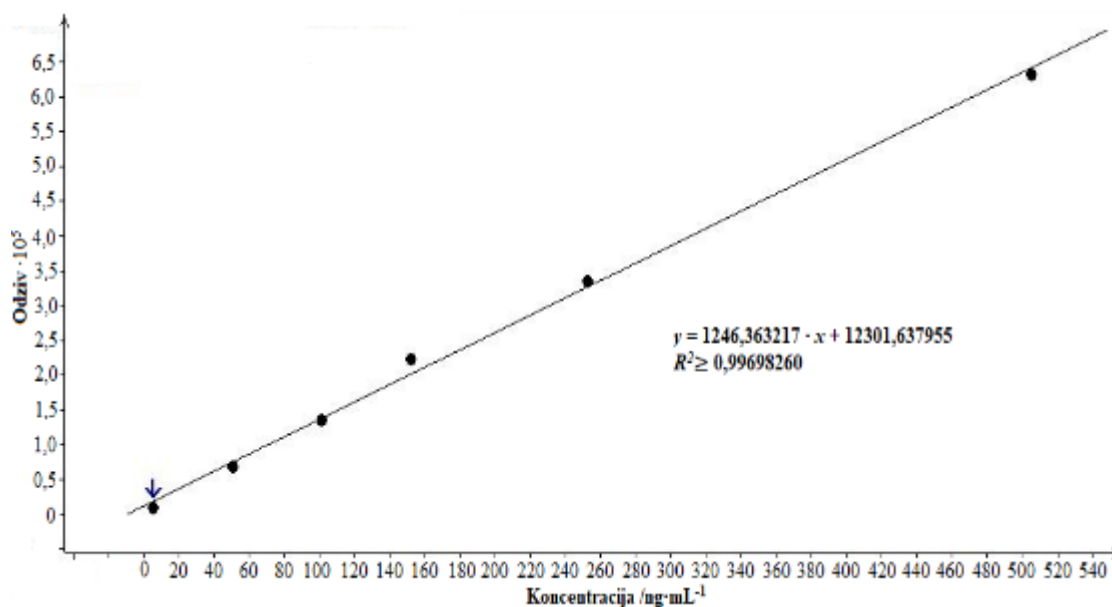
Slika 4-29: Vpliv tlaka in masnega razmerja komponent na izkoristek PGSS<sup>TM</sup> procesa.

Tudi de Paz idr. [140] so ugotovili, da se izkoristek PGSS<sup>TM</sup> procesa (32– 44 %) pri konstantni predekspanzijski temperaturi, tlaku in času homogenizacije z znižanjem molskega razmerja  $\beta$ -karotena/PLLA zviša. Vezzu idr. [141] so poročali o vplivu temperature avtoklava in šobe na izkoristek PGSS<sup>TM</sup> procesa. Višja temperatura avtoklava vodi v višji izkoristek procesa, saj je viskoznost zmesi nižja, topnost plina v zmesi pa višja. Nižja kot je temperatura šobe, nižji je izkoristek procesa, zaradi predčasne tvorbe delcev znotraj šobe, kar povzroči njeno zamašitev. V naši študiji smo se tej težavi izognili tako, da smo hkrati pri enaki temperaturi ogrevali avtoklav in šobo.

### 4.3.2 Vsebnost učinkovine v vzorcih po PGSS<sup>TM</sup> postopku

Po PGSS<sup>TM</sup> procesu smo kvali- in kvantitativno ovrednotili vsebnost fenofibrata v vzorcih z LC/MS metodo. Analiza je pomembna z vidika določanja učinkovitosti PGSS<sup>TM</sup> procesa.

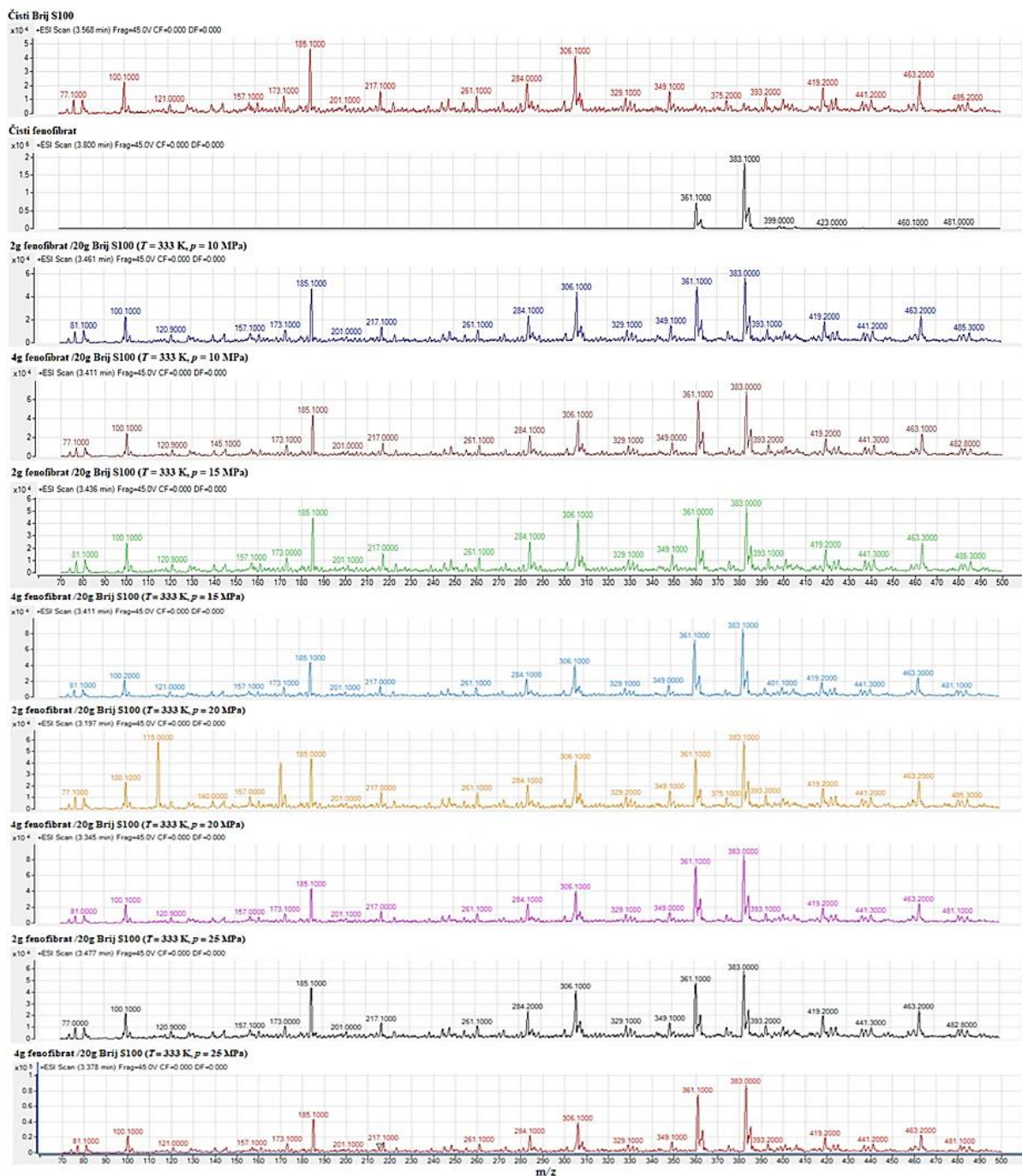
Metoda LC/MS za določanje vsebnosti fenofibrata je linearna v celotnem koncentracijskem območju, saj je zadoščeno kriteriju linearnosti  $R^2 \geq 0,99$ . Na sliki 4-30 smo prikazali pripadajočo umeritveno krivuljo za standard fenofibrata.



Slika 4-30: Odvisnost odziva od koncentracije standarda fenofibrata.

Dobljene masne spektre čistega fenofibrata, čistega Brij S100 in formuliranih vzorcev smo prikazali na sliki 4-31. Sledi njihova podrobna analiza.

Monoizotopna masa fenofibrata znaša  $360,11 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ . Ob injiciranju standarda učinkovine pa je inštrument v masnem spektrofotometru zaznal  $M+H^+$  ion z  $m/z$  361,1, kar je skladno s podatki iz literature [142]. Po fragmentaciji prekursorskega iona bi morali nastati še ion  $C_{13}H_9ClO_2+H^+$  pri  $m/z$  233, ion  $ClC_6H_4-C=O]^+$  pri  $m/z$  139, ion  $OH-C_6H_4-C=O^+$  pri  $m/z$  121 in ion  $ClC_6H_4^+$  pri  $m/z$  111. Ti ioni niso vidni na masnem spektru. Opazimo pa izrazit vrh pri  $m/z$  383,1. Sklepamo, da je to posledica prisotnosti nečistot v dobavljenem materilu. Celotni masni spekter polimera Brij S100 je zelo kompleksen, zato smo skalo  $m/z$  osi prikazali le do vrednosti 500, pri čemer smo želeli jasno razbrati prisotne fragmente. V nasprotnem primeru bi imeli težave pri analizi masnih spektrov formuliranih vzorcev, saj bi bil karakteristični vrh fenofibrata slabo razločen. Masni spekter izbranega polimera smo primerjali s tistim od PEG, ki je podan v literaturi [143, 144]. Po pričakovanju opazimo podobnost, saj sta si polimera po kemijski strukturi podobna, razlikujeta se le v funkcionalni skupini in/ali dolžini verige. Masni spektri formuliranih vzorcev so sestavljeni iz karakterističnih fragmentov polimera in učinkovine. Tako lahko zaključimo, da med procesom formulacije ni prišlo do degradacije učinkovine ali nastanka stranskih produktov.



Slika 4-31: Masni spekter čistega fenofibrata in Brij S100 ter vzorcev po PGSS<sup>TM</sup> procesu.

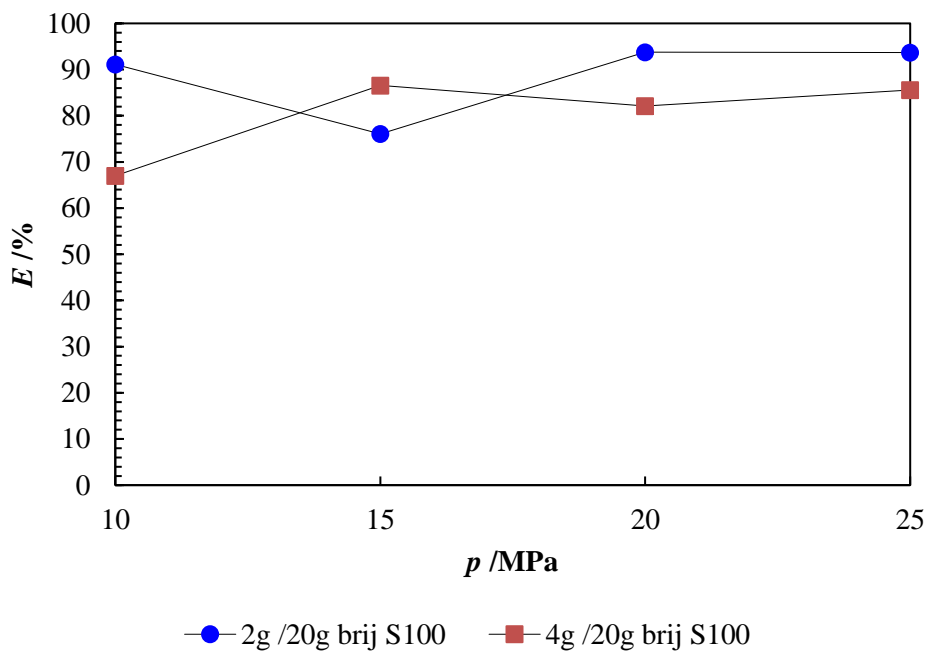
### 4.3.3 Učinkovitost PGSS<sup>TM</sup> procesa

V naši študiji smo želeli ugotoviti vpliv predkspanzijskega tlaka in koncentracije učinkovine (g /g Brij S100) na učinkovitost vgrajevanje fenofibrata v polimerni nosilec Brij S100 (slika 4-32 in priloga 3). Poudariti moramo, da ne vemo ali je učinkovina homogeno porazdeljena po celotnem vzorcu, zakar lahko prihaja do nihanj koncentracij učinkovine znotraj enega vzorca.

Učinkovitost procesa je pri nižjem masnem razmerju komponent (med 76,06 % in 93,77 %) višja kot pri višjem masnem razmerju (med 67,00 % in 86,57 %), z izjemo pri tlaku 15 MPa, kjer se pojavi obraten efekt. Pri teh pogojih je tudi izkoristek procesa nižji. Razlog za nižjo



učinkovitost procesa pri višjem masnem razmerju komponent je nižja disperzija fenofibrata v polimerni zmesi, ki povzroči aglomeracijo delcev v avtoklavu ali šobi. Podobno soodvisnost parametrov pri mikroenkapsulaciji lososovega olja in astaksantina v PEG 6000 s pomočjo PGSS<sup>TM</sup> postopka so opazili Haq idr. [145]. Tudi Pedro idr. [146] so ugotovili, da se učinkovitost vgrajevanja kurkumina v trdne lipidne delce z zviševanjem koncentracije učinkovine v zmesi znižuje, tako v prisotnosti zraka kot helija pri prševanju. Učinkovitost procesa je višja v helijevi (med 40 % in 90 %) kot pa v zračni (med 30 % in 70 %) atmosferi. Helij se namreč med procesom pršenja adsorbira v lipidno zmes, pri čemer spremeni njene fizikalno-kemijske lastnosti, in tako pospeši disperzijo učinkovine v njej, kar prepreči predčasno precipitacijo in segregacijo delcev med PGSS<sup>TM</sup> postopkom. V prihodnosti bi lahko poskusili pršenje izvesti v helijevi atmosferi in s tem ugotoviti ali bi v tudi v našem primeru prišlo do izboljšanja učinkovitosti procesa. Iz naših rezultatov ne moremo razbrati univerzalne zveze med tlakom in učinkovitostjo PGSS<sup>TM</sup> procesa. Po podatkih iz literature [140], bi morala biti vsebnost neke komponente v formuliranem vzorcu višja pri višjih tlakih. To je povezano s teorijo zvišanja topnosti učinkovine, zaradi zvišanja gostote in s tem solvatne moči plina. Hkrati se zviša tudi topnost plina v zmesi, vendar do neke maksimalne vrednosti, zaradi omejenega nabrekanja polimera. V nekaterih primerih pride celo do desopcije CO<sub>2</sub> z nadaljnjim zviševanjem tlaka, saj prevlada vpliv hidrostatskega tlaka nad vplivom gostote CO<sub>2</sub> [122]. Glede na omenjeno, je učinkovitost vgrajevanja komponent še posebej odvisna od fizikalno-kemijskih lastnosti (npr. topnost plina, nabrekanje) polimernega nosilca. Champeau idr. [129] so tako proučevali vpliv različnih procesnih parametrov ( $T$ ,  $p$ ) na učinkovitost impregniranja aspirina in ketoprofena z različnimi polimernimi nosilci (PLLA, PET in PP). Rezultati raziskav so pokazali, da je bila vsebnost obeh učinkovin tudi do 10-krat višja v PLLA kot v preostalih dveh. Po podatkih prejšnjih raziskav [122] je namreč topnost CO<sub>2</sub> najvišja v PLLA, precej manj v PET in PP. Pri PGSS<sup>TM</sup> procesu pa je zaželjena ravno visoka topnost plina v zmesi, s čimer dosežemo visoko stopnjo nasičenja in s tem tvorbo finih delcev z enakomerno velikostno porazdelitvijo.

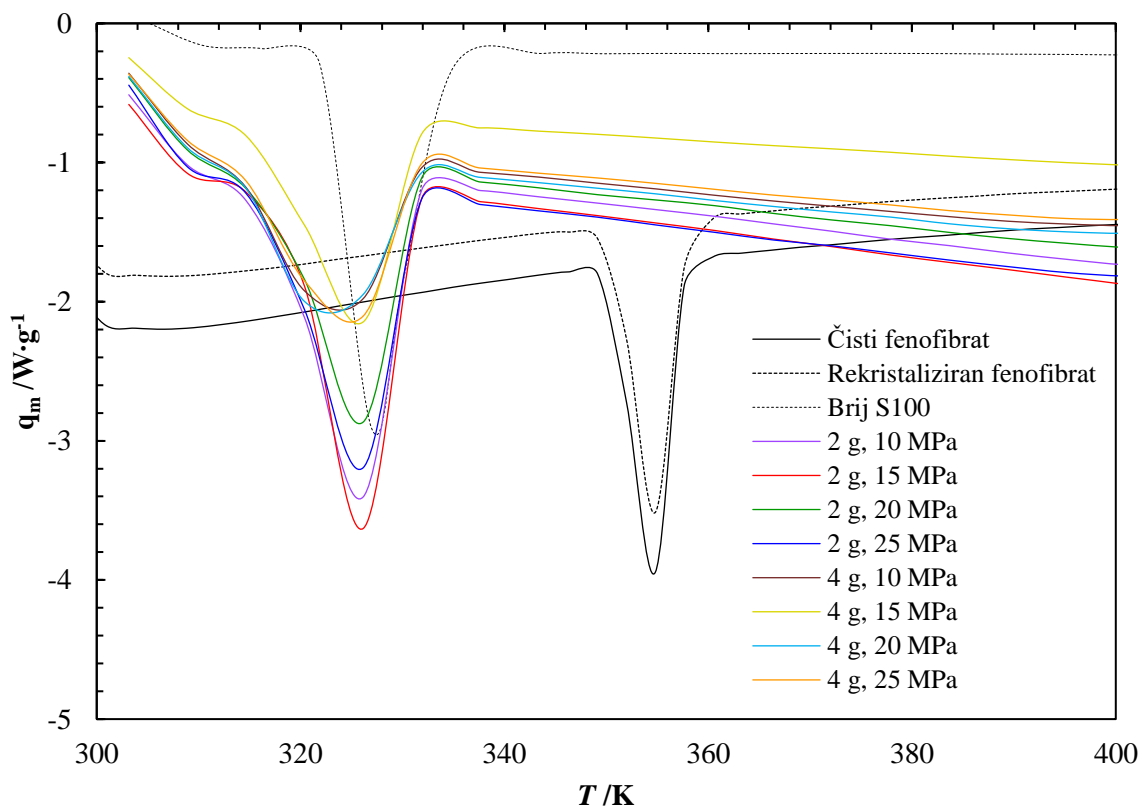


Slika 4-32: Vpliv tlaka in masnega razmerja komponent na učinkovitost PGSS<sup>TM</sup> procesa.

V literaturi najdemo študije, ki prikazujejo vpliv nekaterih drugih parametrov, kot je premer odprtine šobe, predekspanzijska temperatura in temperatura šobe, na učinkovitost PGSS<sup>TM</sup> procesa. Vpliv premera odprtine šobe na učinkovitost procesa ne moremo napovedati, zato ga je potrebno za določen primer eksperimentalno določiti [145]. Tako kot izkoristek se tudi učinkovitosti procesa z zniževanjem temperature šobe znižuje [141]. Višja predekspanzijska temperatura pa vodi v višjo vsebnost učinkovine v vzorcu, zaradi nižje viskoznosti zmesi in s tem boljše homogenizacije učinkovine in polimernega nosilca [140], [129].

#### 4.3.4 Termična analiza čistega fenofibrata in vzorcev po PGSS<sup>TM</sup> procesu

S pomočjo DSC analize smo določili temperaturo tališča in talilno entalpijo izhodiščnega fenofibrata in polimera ter vzorcev po formulaciji. Prav tako smo analizirali vzorec rekristaliziranega fenofibrata. Namreč, pri določanju faznih ravnotežij v visokotlačni optični celici se je fenofibrat pod vplivom visoke temperature in tlaka stalil. Pri nastavitvi milejših obratovalnih pogojev (pod  $T_m$ ) pa ponovno kristaliziral. Tudi pri PGSS<sup>TM</sup> procesu celotna zmes rekristalizira. Zato smo še pred pričetkom formulacije s PGSS<sup>TM</sup> procesom želeli ugotoviti ali rekristalizacija vpliva na spremembo polimorfne oblike izhodiščne učinkovine. Dobljene DSC krivulje smo v poenostavljeni obliki prikazali na sliki 4-33, celotne DSC krivulje pa dodali v priložo 3.



Slika 4-33: DSC krivulja Brij S100, fenofibrata pred in po PGSS<sup>TM</sup> procesu.

Na DSC krivulji čistega fenofibrata opazimo izrazit talilni vrh pri temperaturi 354,72 K. To je značilna temperatura tališča kristalinične oblike I [15]. Potek DSC krivulj rekristaliziranega in izhodiščnega fenofibrata je približno enak, zato sklepamo da po rekristalizaciji (med merjenjem faznih ravnotežij) v CO<sub>2</sub> atmosferi ni prišlo do spremembe polimorfne oblike.

DSC krivulja čistega Brij S100 ima talilni vrh pri temperaturi 326,98 K, kar ustreza temperaturi tališča, ki jo je podal proizvajalec.

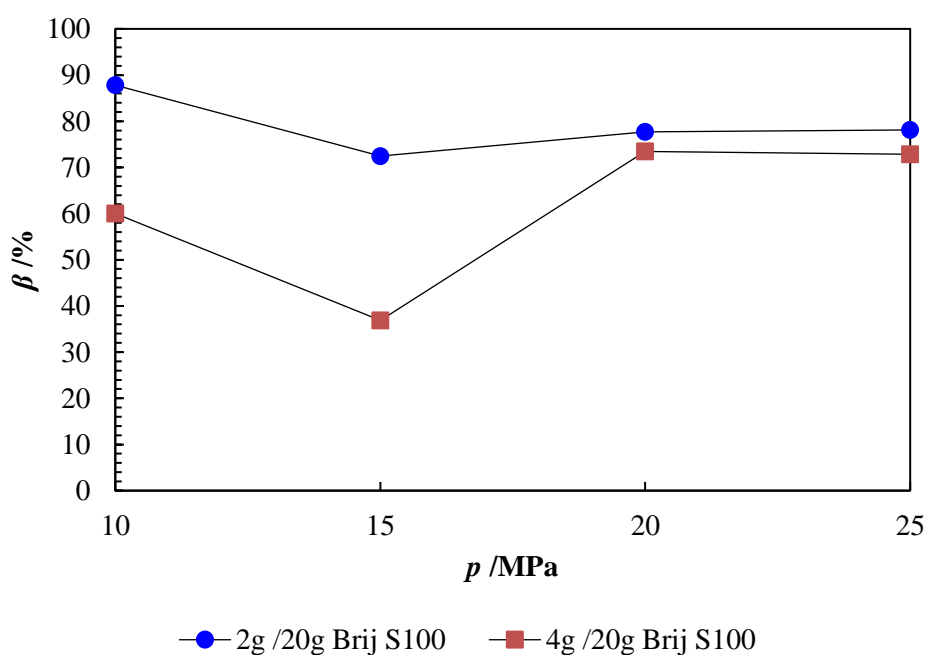
DCS krivulje formuliranih vzorcev imajo en talilni vrh pri temperaturi okoli 326 K, kar potrjuje prisotnost kristaliničnega polimera. Vendar je temperatura tališča obdelanega polimera za 0,98 K nižja kot od čistega polimera, kar nakazuje na znižanje kristaliničnosti. To smo dokazali v nadaljevanju. Na DSC krivuljah formuliranih vzorcev talilni vrh fenofibrata ni opazen. To bi pomenilo, da je učinkovina med PGSS<sup>TM</sup> amorfizirala, o čemer so poročali tudi v literaturi [147], [148]. Morebiti pa smo pri zatehti vzorca za analizo zajeli premajhno količino učinkovine ali pa le Brij S100. Tak razlog za omenjen pojav so navedli tudi drugi avtorji pri svojih raziskavah [85]. Na DSC diagramu (izven prikazanega temperaturnega območja) opazimo talilni vrh tudi pri temperaturi približno 573 K in 673 K. To so verjetno tališča prisotnih nečistoč (npr. dlačiče čopiča).

V nadaljevanju smo v tabeli 4-1 prikazali vrednosti talilnih entalpij in stopnje kristaliničnosti vzorcev po PGSS<sup>TM</sup> procesu, ki smo jih izračunali glede na neobdelan polimer Brij S100. Talilna entalpija 100 % kristaliničnega polimera, ki smo jo povzeli iz literature [149], znaša 230 J·g<sup>-1</sup>. Pri tem smo predpostavili, da je stopnja kristaliničnosti dobavljenega Brij S100 pred procesom formulacije 100 %.

Tabela 4-1: Stopnja kristaliničnosti vzorcev po PGSS<sup>TM</sup> procesu.

Vzorec	2g fenofibrat /20g Brij S100				4g fenofibrat /20g Brij S100				
	<i>p</i> /MPa	10	15	20	25	10	15	20	25
$\Delta_t H$ /J·g <sup>-1</sup>		201,96	166,66	178,69	179,65	138,05	84,80	168,94	167,61
$\beta$ /%		87,81	72,46	77,69	78,11	60,02	36,87	73,45	72,87

Vpliv procesnih parametrov na stopnjo kristaliničnosti vzorcev smo prikazali na sliki 4-34.



Slika 4-34: Stopnja kristaliničnosti v odvisnosti od predekspanzijskega tlak.

Stopnja kristaliničnosti vzorcev z 2 g učinkovine se je znižala za največ 30 %, medtem ko se je vzorcem s 4 g učinkovine znižala tudi za 65 %. Na DSC diagramu to opazimo kot širši in nižji talilni vrh v primerjavi s čistim Brij S100. Vpliv predekspanzijskega tlaka pri PGSS<sup>TM</sup> procesu na stopnjo kristaliničnosti vzorcev je pokazal različne trende. Vzorcem z 2 g učinkovine se stopnja kristaliničnosti z zvišanjem tlaka zniža. Pri vzorcih s 4 g učinkovine pa se pojavi obraten efekt, z izrazitim padcem za vzorec obdelan pri 15 MPa. Pri teh procesnih parametrih je tudi izkoristek procesa najnižji in vizualni izgled različen od ostalih vzorcev.

Stopnja kristaliničnosti materiala se spremeni zaradi preurejanja molekul med raztapljanjem CO<sub>2</sub> pri PGSS<sup>TM</sup> procesu. Raztopljen plin zniža viskoznost zmesi, pri tem pa poveča njen prosti volumen in gibljivost molekul [120].

#### 4.3.5 Velikost in velikostna porazdelitev delcev

Po mikronizaciji čistega Brij S100 in formulaciji fenofibrata v Brij S100 s pomočjo PGSS<sup>TM</sup> postopka smo določili red velikosti delcev (v območju od 0,02 µm do 500 µm) s CILAS metodo. Rezultate celotne analize smo prikazali v prilogi 3.

V tabeli 4-2 smo povzeli velikost in velikostno porazdelitev delcev mikroniziranega Brij S100 in formuliranih vzorcev z 2 g učinkovine. Pred PGSS<sup>TM</sup> procesom je bila velikost medianskega delca Brij S100 nekje 0,5 cm, fenofibrata pa 180 µm. Po procesiranju so se vrednosti precej znižale, in sicer na 42,19 µm pri Brij S100 in na 47,63–70,56 µm pri formuliranem fenofibratu v Brij S100. Velikost medianskega delca slednjega se z zvišanjem predekspanzijskega tlaka od 10 MPa do 20 MPa zniža, pri nadaljnjem zvišanju na 25 MPa pa precej zviša. To je skladno z obliko krivulje diferencialne porazdelitve mas. Vzorec formuliran pri 15 MPa in 20 MPa ima unimodalno-, vzorec formuliran pri 10 MPa in 25 MPa pa bimodalno obliko krivulje, ki dokazuje prisotnost aglomeratov, o čemer bomo poročali v naslednjem podpoglavju.

Tabela 4-2: Red velikosti delcev polimera Brij S100 in vzorcev po PGSS<sup>TM</sup> procesu.

<i>p</i> /MPa	<i>d</i> <sub>10%</sub> /µm	<i>d</i> <sub>50%</sub> /µm	<i>d</i> <sub>90%</sub> /µm	<i>d</i> <sub>min</sub> /µm	<i>d</i> <sub>max</sub> /µm	<i>d</i> <sub>z</sub> /µm	Oblika krivulje
Brij S100 po PGSS <sup>TM</sup> procesu							
15	15,69	42,19	63,33	0,8	90	50	unimodal
Vzorci 2 g fenofibrat /20 g Brij S100 po PGSS <sup>TM</sup> procesu							
10	16,92	69,99	109,74	0,02	180	80	bimodal
15	19,79	60,06	104,74	1,1	180	80	unimodal
20	17,12	47,62	74,77	0,3	112	50	unimodal
25	21,33	70,56	111,95	0,5	180	80	bimodal

Predekspanzijaki tlak pri PGSS<sup>TM</sup> procesu odločujoče vpliva na količino raztopljenega plina v nasičeni zmesi in s tem na atomizacijo zmesi skozi šobo. V splošnem se topnost in difuzija CO<sub>2</sub> v zmesi z zvišanjem tlaka zviša. Tako je med pršenjem stopnja nasičenosti zmesi višja, čas potreben za strditev kapljic taline pa krajši, zaradi izrazitejšega Joule-Thomsonovega efekta, kar zmanjša možnost pojava koalescence [150] in vodi v nastanek manjših delcev z enakomerno velikostno porazdelitvijo [151]. Tovrstno odvisnost parametrov opazimo pri PGSS<sup>TM</sup> mikronizaciji: nifedipina pri 458–548 K in 10–20 MPa [87], zmesi nimodipin/Brij S100 pri 333 K in 10–25 MPa [74], zmesi ibuprofen/PEG 6000 pri 333 K in 10–25 MPa [84],

zmesi sivkino olje/PEG 9000 [152], zmesi  $\beta$ -karoten/PLLA [140], itd. Vendar se topnost in difuzija CO<sub>2</sub> v zmesi v odvisnosti od tlaka zviša le do neke maksimalne vrednosti, ki pa je odvisna od sestave in temperature zmesi. Nad temi pogoji pride do desorpcije CO<sub>2</sub>. Tak parabolichen trend odvisnosti reda velikosti delcev in tlaka, kot v našem primeru, opazimo tudi pri zmesi triesterin/PEG 5000, mikronizirani z modificiranim PGSS™ postopkom pri 328 K in 10–17 MPa [141] in pri SAS mikronizaciji viteksina pri 323–343 K in 15–25 MPa [153].

V prihodnosti bi bilo zanimivo proučiti tudi vpliv drugih parametrov, kot je predekspanzijska temperatura, oblika in premer odprtine šobe, velikost razpršilnega stolpa itd. na red velikosti delcev. Glede na obstoječe podatke v literaturi [141], bi lahko v našem primeru pričakovali, da se velikost delcev z zvišanjem predekspanzijske temperature poveča. To lahko pojasnimo s teorijo temperaturne odvisnosti topnosti CO<sub>2</sub>. Pri nižji temperaturi lahko dobimo manj viskozno zmes, zaradi višje topnosti CO<sub>2</sub>. Nasičena raztopina se učinkovito razprši v majhne kapljice, ki se strdijo v fine trdne delce. Pri višji temperaturi pa je topnost CO<sub>2</sub> nižja in s tem viskoznost zmesi višja. Sile viskoznosti v zmesi so večje v primerjavi s silami ekspanzije plina, zaradi česar pride do zakasnitve razprševanja raztopine. Za pridobitev majhnih delcev je zato potrebno poiskati kompromis med topnostjo CO<sub>2</sub> in časom strjevanja materiala. Tudi premer odprtine šobe vpliva na velikost delcev, in sicer z večjim premerom dobimo večje delce [75].

V literaturi smo našli članek avtorja [83], ki je izvedel formulacijo fenofibrata (Ph. Eur. 7) v amfifilni nosilec Gelucire™ v priostnosti CO<sub>2</sub> s pomočjo PGSS™ postopka. Najmanjšo velikost medianskega delca (8,79  $\mu$ m) je dobil pri visokem tlaku 24 MPa, nizki temperaturi 323 K in majhnem premeru šobe 0,2 mm. Prav tako je proučeval vpliv razmerja učinkovina/polimerni nosilec na red velikosti delcev in pri tem ugotovil, da se red velikosti delcev z višanjem razmerja zvišuje.

Glede na podrobno analizo rezultatov lahko zaključimo, da je bila mikronizacija Brij S100 in formulacija fenofibrata v Brij S100 (2 g /20 g Brij S100) pri 333 K in 10–25 MPa pod tlakom CO<sub>2</sub> uspešna, saj smo zmanjšali velikost delcev formuliranega fenofibrata na 47,62  $\mu$ m.

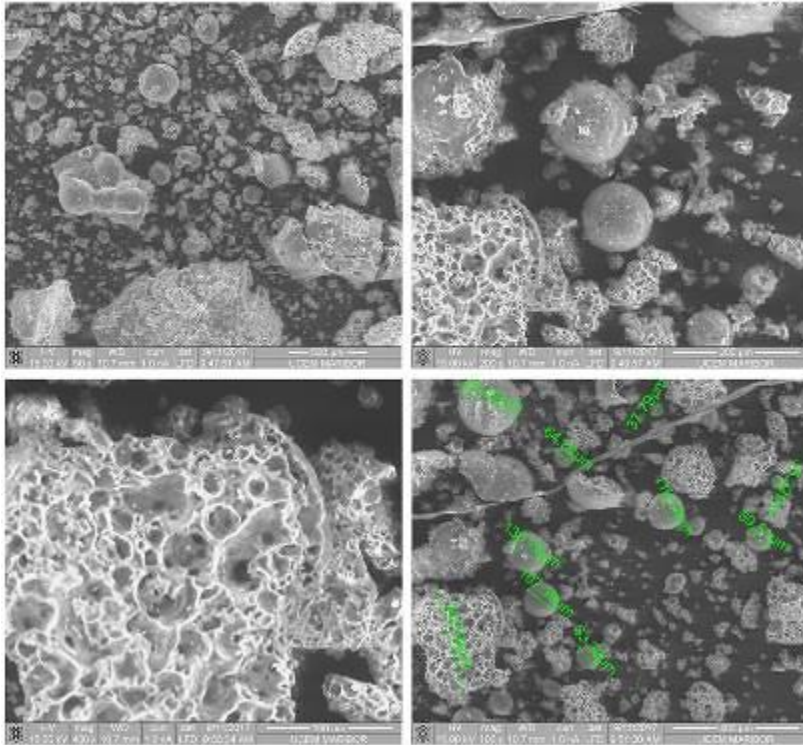
#### 4.3.6 Morfološka analiza vzorcev po PGSS™ procesu

Po PGSS™ procesu smo z SEM analizo določili obliko delcev v vzorcu z 2 g fenofibrata /20 g Brij S100 (slika 4-35), formuliranega pri 333 K in tlaku 10 MPa, in z 4 g fenofibrata /20 g Brij S100 (slika 4-36), formuliranega pri 333 K in 15 MPa. V obeh primerih so nastali delci različnih oblik in dimenzij, kar je značilno za PGSS™ proces [154].

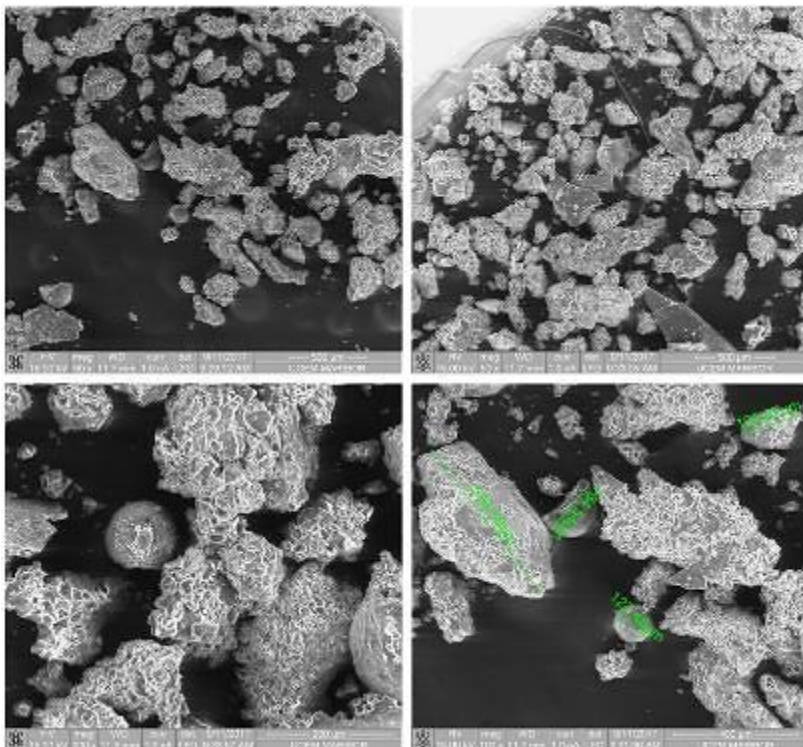
Na sliki 4-35 so vidni (posamezni, združeni in porozni) sferični delci z gladko površino in porozni aglomerati nepravilnih oblik. Slednji so v večini vidni tudi na sliki 4-36. Ti nastanejo zaradi pojava medfazne napetosti in posledično privlačnih (kapilarnih) sil med delci [152]. Poroznost delcev se pojavi zaradi uplinjanja CO<sub>2</sub> med PGSS™ procesom. Delce s podobnimi morfološki lastnostmi opazimo tudi pri PGSS™ formulaciji nimodipina v Brij S100 pri 333 K in 15 MPa [74].

PGSS™ proces omoča izdelavo nano- in mikrodelsev z različnimi morfološki lastnostmi, ki so odvisne od različnih procesnih parametrov (temperatura, tlak, oblika in premer šobe, velikost razpršilnega stolpa). Obsežna študija na to temo je bila narejena za polimer PEG 6000 pod tlakom CO<sub>2</sub> [155], kjer so preučevali vpliv temperature, tlaka in razmerja plin/talina na velikost, velikostno porazdelitev in morfologijo delcev. Napravili so tudi korelaciji med omenjenimi parametri. Pred kratkim pa smo v našem laboratoriju obstoječe podatke dodatno korelirali z viskoznostjo in medfazno napetostjo [138].

V naši raziskavi bi si želeli pridobiti delce sferičnih oblik, saj imajo ti v primerjavi z ostalimi oblikami največjo možno površino, kar omogoča večji stik s topilom in s tem višjo topnost. To ima za posledico višjo biorazpoložljivost učinkovine in boljši terapevtski učinek zdravila. Verjamemo, da bi s spreminjanjem procesnih pogojev pridobili željeno morfologijo delcev.



Slika 4-35: 2 g fenofibrat /20 g Brij S100 pri 333 K in 10 MPa (SEM).

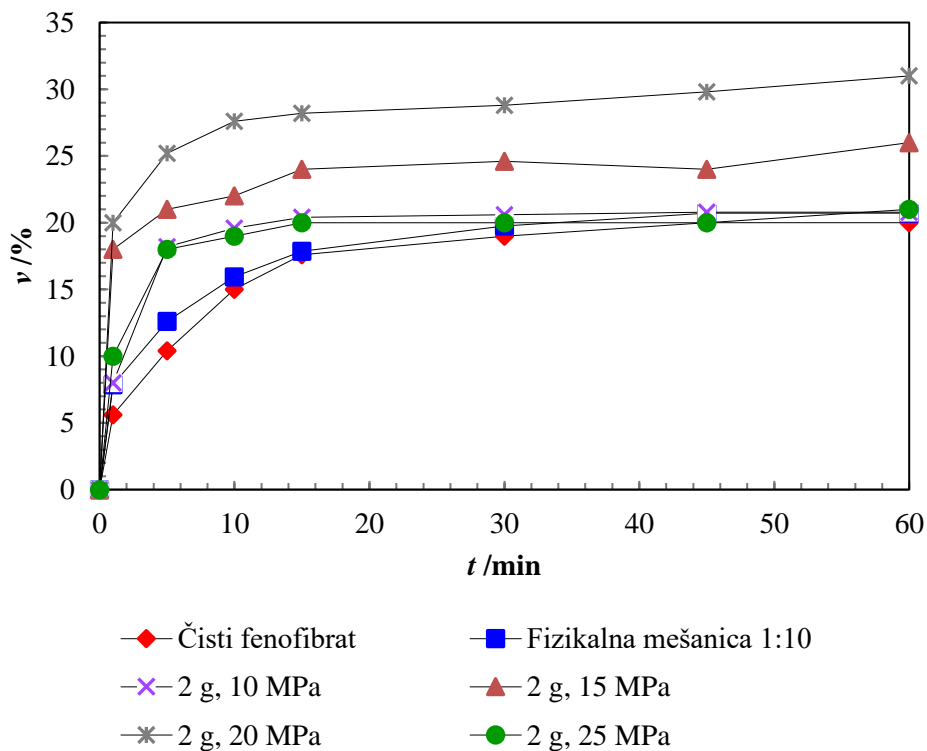


Slika 4-36: 4 g fenofibrat /20 g Brij S100 pri 333 K in 15 MPa (SEM).

### 4.3.7 Hitrost raztapljanja fenofibrata

Po PGSS<sup>TM</sup> procesu smo določili hitrost raztapljanja vzorcev z 2 g fenofibrata /20 g Brij S100 (procesirani pri 10–25 MPa). Dobljene profile smo primerjali s tistim od čistega fenofibrata in fizikalne mešanice fenofibrat:Brij S100 (1:10). Zanimalo nas je, ali zmanjšanje velikosti delcev pri PGSS<sup>TM</sup> procesu vpliva na zvišanje hitrosti raztapljanja učinkovine.

Na sliki 4-37 smo prikazali količino raztopljenе učinkovine v odvisnosti od merjenega časa. V 60 minutah se raztopi 20 % čistega fenofibrata in približno tudi toliko fenofibrata v fizikalni mešanici. Hitrost raztapljanja le-teh je nižja v primerjavi s formuliranih fenofibratom. Najvišjo hitrost raztapljanja učinkovine po 60 minutah izjavanja meritev opazimo pri vzorcu, ki je bil formuliran pri 20 MPa (31 %), sledi pri 15 MPa (26 %), in najnižjo pri 25 MPa (22 %) in 10 MPa (21 %). Profili raztapljanja so skladni z rezultati velikosti delcev, katere podatke najdemo v tabeli 4-2. Zvišanje hitrosti raztapljanja lahko pripišemo zmanjšanemu reda velikosti delcev. Manjši delci se zaradi večje površine hitreje in v večji količini raztopijo. Na hitrost raztapljanja naj bi prav tako vplivala polimorfna oblika učinkovine. Majhen amorfen delec ima višjo hitrost raztapljanja in s tem višjo biorazpoložljivost kot kristaliničen delec [153]. Raztapljanje in močenje učinkovine se izboljša v prisotnosti hidrofilnega nosilca.



Slika 4-37: Profil raztapljanja fenofibrata pred in po PGSS<sup>TM</sup> procesu.

V splošnem lahko trdimo, da smo s pomočjo PGSS<sup>TM</sup> procesa izboljšali profil raztapljanja fenofibrata v simuliranem želodnem soku, vendar bi si želeli doseči še višjo stopnjo topnosti.

#### 4.3.8 Primerjava rezultatov PGSS<sup>TM</sup> z drugimi visokotlačnimi postopki

V literaturi zasledimo, da so učinkovino fenofibrat poskušali obdelati s PGSS<sup>TM</sup>, RESS in RESOLV postopkom. Namen vseh raziskav je bil povečati topnost fenofibrata v vodnih medijih in s tem izboljšati njegovo biorazpoložljivost v človeškem telesu. In to storiti z zmanjšanjem velikosti delcev.

V preteklosti so v našem laboratoriju že izvedli PGSS<sup>TM</sup> mikronizacijo samega fenofibrata pri 353 K, 343 K, 338 K in 19 MPa ter mikronizacijo zmesi fenofibrat/PEG 4000 pri 333 K in 19 MPa, vse pod tlakom plina CO<sub>2</sub>. V nobenem primeru niso uspeli zmanjšati velikosti delcev, celo nasprotno, velikost delcev se je povečala iz 7 µm na 32 µm. Pri 353 K in 19 MPa je prišlo do predčasne strditve fenofibrata v šobi, verjetno zaradi prenizke topnosti CO<sub>2</sub> v talini zmesi. Pri 343 K in 19 MPa so delci delno, pri 338 K in 19 MPa pa v celoti aglomerirali. Ker je bila mikronizacija neuspešna, tudi vidnega izboljšanja v profilu raztapljanja fenofibrata ni bilo.

V tabeli 4-3 smo primerjali rezultate naše raziskave, kjer smo fenofibrat formulirali v polimerni nosilec Brij S100 s PGSS<sup>TM</sup> postopkom, s podatki iz literature, kjer so avtorji uporabili druge visokotlačne postopke.

Tabela 4-3: Primerjava rezultatov med visokotlačnimi postopki pri optimalnih pogojih.

Visokotlačni postopek	PGSS <sup>TM</sup>	RESS	RESOLV
<b>Substanca</b>	Fenofibrat/Brij S100	Fenofibrat	Fenofibrat
<b>Procesni parametri</b>	$T = 333 \text{ K}$ $p = 20 \text{ MPa}$ $d_{\text{šobe}} = 1 \text{ mm}$	$T = 308 \text{ K}$ $p = 20 \text{ MPa}$ $d_{\text{šobe}} = 0,2 \text{ mm}$	$T = 333 \text{ K}$ $p = 20 \text{ MPa}$ $d_{\text{šobe}} = 0,127 \text{ mm}$
<b>Rezultati in opažanja</b>			
<i>Velikost delcev pred/po</i>	180 µm /48 µm	69 µm /4 µm	Ni podatka /0,5 µm
<i>Oblika delcev</i>	Delno sferični in delno aglomerirani delci nepravilnih in poroznih oblik.	Delci nepravilnih oblik.	Delci nepravilnih oblik.
<i>Spremembe v strukturi</i>	Enaka kemijska struktura.	Enaka kemijska in kristalna struktura.	Enaka kemijska in fizikalna struktura.
<i>Profil raztapljanja</i>	Izboljša za 11 %.	Izboljša za 30 %.	Ni podatka.
<i>Vir</i>	B. Ljubec	[156]	[157]

Opazimo, da smo pri PGSS<sup>TM</sup> postopku uspeli najmanj zmanjšati velikost delcev v primerjavi z ostalimi postopki. Verjeten razlog za to je uporaba precej večje šobe. Temu primerno se je tudi profil raztapljanja obdelanega fenofibrata napram neobdelanemu nekoliko bolj izboljšal kot pri RESS postopku. V vseh primerih je struktura učinkovine po obdelavi ostala enaka. Pomembno je omeniti, da smo zgolj pri PGSS<sup>TM</sup> postopku dobili tudi sferične in porozne delce, ki omogočajo vgrajevanje zdravnih učinkovin ali drugih substanc in so npr. primerni pri dostavnih sistemih za nadzorovano sproščanje, za ciljno terapijo.

Tako lahko zaključimo, da je PGSS<sup>TM</sup> postopek primeren za obdelavo fenofibrata. V prihodnosti pa bi bilo potrebno proces še optimirati.



## 5 Zaključek

V magistrskem delu smo se posvetili določanju termodinamskih lastnosti za binarno zmes učinkovina/zgoščen plin in polimer/zgoščen plin. Na osnovi teh podatkov smo izvedli formulacijo učinkovine v polimerni nosilec z izbranim visokotlačnim postopkom in preučevali vpliv različnih procesnih parametrov na karakteristične značilnosti dobljenega produkta.

V študijo smo vključili tri različne pline: CO<sub>2</sub>, ki je zaradi svojih ugodnih lastnosti in nizke dobavne cene najpogosteje uporabljen plin, C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>, ki je tipično nepolaren plin in zato zelo dobro raztaplja nopolarne substance, in CHF<sub>3</sub>, ki je tipično polaren plin z nizkimi kritičnimi pogoji, kar je primerno za obdelavo termolabilnih substanc. Proučevana farmacevtska učinkovina je fenofibrat, ki je slabo topna v vodi in izkazuje nizko biološko uporabnost. Ta problem smo želeli rešiti z zmanjšanjem velikosti delcev učinkovine s pomočjo visokotlačnega PGSS<sup>TM</sup> postopka. Kot polimerni nosilec smo izbrali Brij S100. Dodatek nosilca zniža temperaturo, potrebno za obdelavo zmesi, s čimer se prepreči morebitna degradacija produkta. V razpoložljivi študiji najdemo ravnotežne podatke za fenofibrat v plinu CO<sub>2</sub>, medtem ko uporaba drugih plinov še ni raziskana. Prav tako termodinamski podatki za zmes Brij S100/CO<sub>2</sub> še do danes niso bili objavljeni v literaturi.

Študija je sestavljena iz štirih sklopov. Sklop termodinamske lastnosti zmesi fenofibrat/zgoščen plin je obsegal določitev ravnotežnih trifaznih prehodov fenofibrata pod tlakom različnih plinov (z modificirano kapilarno metodo v visokotlačni optični celici v območju tlakov do 40 MPa) in ravnotežnih topnosti fenofibrata v različnih zgoščenih plinih (z statično-analitično metodo v visokotlačni optični celici pri temperaturi 303 K, 323 K, 338 K in v območju tlakov do 35 MPa). V sklopu termodinamskih lastnosti zmesi Brij S100/zgoščen plin smo določili ravnotežne trifazne prehode Brij S100 pod tlakom različnih plinov (z modificirano kapilarno metodo v visokotlačni optični celici v območju tlakov do 40 MPa), ravnotežne topnosti CO<sub>2</sub> v polimeru (z magnetno suspenzijsko tehniko pri temperaturi 333 K in 353 K, v območju tlakov do 35 MPa), gostote Brij S100 v CO<sub>2</sub> atmosferi (v visokotlačnem gostotometrom z nihajočo U-cevko pri temperaturi 333 K in 353 K, v območju tlakov do 35 MPa) in medfazne napetosti Brij S100 pod tlakom CO<sub>2</sub> (z metodo kapilarnega dviga v visokotlačnem avtoklavu pri temperaturi 333 K in 353 K, v območju tlakov do 30 MPa). Na osnovi preliminarnih raziskav smo se odločili za izvedbo PGSS<sup>TM</sup> postopka pri temperaturi 333 K in tlakih 10 MPa, 15 MPa, 20 MPa in 25 MPa. V zadnjem sklopu raziskav smo izračunali izkoristek in učinkovitost procesa ter dobljenemu produktu izmerili vsebnost učinkovine (z metodo LC/MS), termične lastnosti (z metodo DSC), velikost in velikostno porazdelitev delcev (z metodo CILAS), morfologijo delcev (z metodo SEM) in hitrost raztapljanja učinkovine.

Pri analizi termodinamskih podatkov za zmes fenofibrat/zgoščen plin smo prišli do naslednjih zaključkov:

- Ravnotežne trifazne krivulje fenofibrata pod tlakom vseh plinov imajo negativni  $dp/dT$  naklon in temperaturni minimum. Največji padec temperature tališča ima pod tlakom CO<sub>2</sub>, nato C<sub>3</sub>H<sub>8</sub> in CHF<sub>3</sub>. To bi naj pomenilo, da je v fenofibratu najbolje topen CO<sub>2</sub>. Zmes fenofibrat/CHF<sub>3</sub> ima temperaturni minimum pri najnižjem tlaku. Rezultati za zmes fenofibrat/CO<sub>2</sub> se ujemajo z obstoječimi podatki v literaturi.
- Ravnotežne topnosti fenofibrata se v vseh uporabljenih zgoščenih plinih zvišujejo s tlakom zaradi zvišanja gostote plina. Vpliv temperature je bolj zapleten. Fenofibrat je najbolje topen v C<sub>3</sub>H<sub>8</sub> v celotnem temperaturnem in tlačnem omočju, nato v CO<sub>2</sub> in CHF<sub>3</sub>. Dobljeni rezultati za zmes fenofibrat/CO<sub>2</sub> so za 10<sup>3</sup>-krat nižji kot v literaturi.

Zaključki analize termodinamskih podatkov za zmes Brij S00/zgoščen plin so naslednji:

- Zmes fenofibrat/ $\text{CHF}_3$  ima padec temperature tališča v celotnem raziskovanem območju tlakov. Fazni krivulji fenofibrata pod tlakom  $\text{CO}_2$  in  $\text{C}_3\text{H}_8$  pa imata temperaturni minimum, ki je v primeru  $\text{C}_3\text{H}_8$  dosežen pri zelo nizkem tlaku. Rezultate smo primerjali s podatki za PEG 4000 pod tlakom  $\text{CO}_2$ ,  $\text{C}_3\text{H}_8$  in pri tem opazili, da ima Brij S100 večji padec temperature tališča kot PEG 4000 pri obeh plinih.
- Topnost  $\text{CO}_2$  v Brij S100 je visoka in se zviša s tlakom zaradi zvišanja gostote plina. Ta vpliv je bolj izrazit pri tlakih nad kritično točko  $\text{CO}_2$ . Vpliv temperature je praktično zanemarljiv pri nižjih tlakih in bolj izrazit pri višjih tlakih, kjer se z zvišanjem temperature, topnost zniža.
- Gostota Brij S100 v  $\text{CO}_2$  atmosferi se skoraj linerano zviša z zvišanjem tlaka in znižanjem temperature.
- Medfazna napetost Brij S100 se znižuje s tlakom  $\text{CO}_2$ . Vpliv temperature je minimalen pri nižjih tlakih, pri višjih tlakih pa je medfazna napetost neodvisna od temperature. Dobljena odvisnost se ujema s podatki drugih zmesi v literaturi.

Po PGSS<sup>TM</sup> procesu smo analizirali karakteristične lastnosti produkta in pri tem ugotovili:

- Izkostitek procesa je višji pri nižjem razmerju komponent v avtoklavu in se zvišuje s predekspanzijskim tlakom. Učinkovitost procesa je višja pri višjih predekspanzijskih tlakih in ni opazne povezave med učinkovitostjo in razmerjem komponent.
- DSC krivulje vzorcev produkta imajo karakterističen talilni vrh za Brij S100, ne pa tudi za fenofibrat. Zato zaključki o fizikalnem stanju fenofibrata niso možni. Se pa stopnja kristaliničnosti vzorcev produkta zniža v primerjavi z neobdelanim Brij S100.
- Velikost delcev produkta fenofibrat/Brij S100 je manjša kot od čistega fenofibrata in Brij S100.
- SEM analiza je pokazala posamezne, združene ali porozne sferične delce z gladko površino in porozne aglomerate nepravilnih oblik.
- Profil raztapljanja obdelanega fenofibrata v primerjavi z neobdelanim se je izboljšal in se kaže očitna odvisnost od velikosti delcev. Čim manjši so delci, tem višja je njihova hitrost raztapljanja. Manjši delci se zaradi večje površine hitreje in v večji količini raztopijo.

Formulacija kompozitnih delcev fenofibrat/Brij S100 s pomočjo PGSS<sup>TM</sup> postopka je bila uspešno izvedena, saj se je zmanjšala velikost delcev in s tem izboljšal profil raztapljanja učinkovine. Kljub temu pa bi bilo potrebno proces optimirati, da bi morebiti še dodatno zmanjšali velikost delcev in dobili zgolj sferične delce, ki so zelo zaželeni na področju vgrajevanja različnih substanc. Pri PGSS<sup>TM</sup> procesu bi bilo zelo zanimivo uporabiti drug plin  $\text{C}_3\text{H}_8$  ali  $\text{CHF}_3$  in preučiti vpliv katerih drugih procesnih parametrov, kot sta predekspanzijska temperatura in velikost šobe, na karakteristične lastnosti produkta. Prav tako bi lahko dobljene termodinamske podatke korelirali s (semi)empiričnimi modeli ali enačbami stanja.

## 6 Literatura

- [1] Kawabata Y., Wada K., Nakatani M., Yamade S., Onoue, A. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications. *International Journal of Pharmaceutics*, 420, 1–10, 2010.
- [2] Blagden N., de Matas M., Gavan, P. T., York P. Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59, 617–630, 2007.
- [3] Sailaja U., Thayyil M., Kumar N., Govindara G. Molecular dynamics of amorphous pharmaceutical fenofibrate studied by broadband dielectric spectroscopy. *Journal of pharmaceutical Analysis*, 6 (3), 165–170, 2016.
- [4] Reverchon E., Adami R., Campardelli R., Della Porta G., De Marco I., Scognamiglio M. Supercritical fluids based techniques to process pharmaceutical products difficult to micronize: Palmitoylethanolamide. *The Journal of Supercritical Fluids*, 102, 24–31, 2015.
- [5] Subramaniam B., Rajewski R., Snavely K. Pharmaceutical Processing with Supercritical Carbon Dioxide. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 86 (8), 885–890, 1997.
- [6] Knez Ž., Škerget M. Termodifuzijski separacijski procesi: zbrano gradivo za predmet Termodifuzijska tehnika. Maribor: Univerza v Mariboru, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, 2009.
- [7] Savjani K., Gajjar A., Savjani A. Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. *ISRN Pharmaceutics*, 195727, 2012.
- [8] DrugBank (dostop 5. 5. 2018).
- [9] Pubchem. Fenofibrate. Open Chemistry Database (dostop 5. 5. 2018).
- [10] Guay D. Update on Fenofibrate. *Cardiovascular Drug Reviews*, 20 (1), 281–302, 2012.
- [11] McKeage K., Keating G. M. Fenofibrate. *Drugs*, 71 (14), 1917–1946, 2011.
- [12] Yang, L. P. H., Keating G. M. Fenofibric Acid. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 9 (6), 401–409, 2009.
- [13] Chapman M. J., Ginsberg H., Amarenco P., Andreotti F., Boren J., Catapano A., Descamps O., Fisher E., Kovanen P., Kuivenhoven J., Lesnik P., Masana L., Nordestgaard B., Ray K. K., Reiner Ž., Taskinen M., Tokgozoglu L., Tybjaerg-Hansen A., Watts G. F. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *European Heart Journal*, 32 (11), 1345–1361, 2011.
- [14] Tsume Y., Mudie D. M., Langguth P., Amidon G. E., Amidon G. L. The Biopharmaceutics Classification System: Subclasses for in vivo predictive dissolution (IPD) methodology and IVIVC. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 57, 152–163, 2014.
- [15] Heinz A., Gordon K. C., McGoverin C. M., Rades T., Strach C. J. Understanding the solid-state forms of fenofibrate – A spectroscopic and computational study. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 71 (1), 100–108, 2009.
- [16] Tipduangta P., Takieddin K., Fabian L., Belton P., Qi S. A New Low Melting-Point Polymorph of Fenofibrate Prepared via Talc Induced Heterogeneous Nucleation. *Crystal Growth & Design*, 15 (10), 5011–5020, 2015.
- [17] Tipduangta P., Takieddin K., Fabian L., Belton P., Qi S. Toward controlling the crystallisation behaviour of fenofibrate melt: triggers of crystallisation and polymorphic transformation. *RSC Advances*, 8 (24), 13513–13525, 2018.

- [18] Ling H., Luoma J.T., Hilleman D. A Review of Currently Available Fenofibrate and Fenofibric Acid Formulations. *Cardiology Research*, 4 (2), 47–55, 2013.
- [19] Kim K. S., Kim J. H., Jin S. G., Kim D. W., Kim D. S., Yong C. S., Cho K. H., Li D. X., Woo J. S., Choi H. G. Effect of magnesium carbonate on the solubility, dissolution and oral bioavailability of fenofibric acid powder as an alkalising solubilizer. *Archives of Pharmacal Research*, 39 (4), 531–538, 2016.
- [20] Rawat N., Kumar S.M., Mahadevan N. Solubility: particle size reduction is a promising approach to improve the bioavailability of lipophilic drugs. *International Journal of Advances in Pharmaceutical Sciences*, 1, 8–18, 2011.
- [21] Guichard J. P., Blouquin P., Qing Y. A New Formulation of Fenofibrate: Suprabioavailable Tablets. *Current Medical Research and Opinion*, 16 (2), 134–138, 2006.
- [22] Guivarc'h P. H., Vachon M. G., Fordyce D. A new fenofibrate formulation: results of six single-dose, clinical studies of bioavailability under fed and fasting conditions. *Clinical Therapeutics*, 26 (9), 1456–1469, 2004.
- [23] Bosselmann S., Williams R. O. Has nanotechnology led to improved therapeutic outcomes? *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 38 (2), 158–170, 2014.
- [24] Wei X., Li P., Lui M., Du Y., Wang M., Zhang J., Wang J., Lui H., Lui X. Absolute oral bioavailability of fenofibric acid and choline fenofibrate in rats determined by ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Biomedical Chromatography*, 31 (4), 3832, 2016.
- [25] Jones P. H., Davidson M. H., Kashyap M. L., Kelly M. T., Buttler S. M., Setze C. M., Sleep D. J., Stolzenbach J. C. Efficacy and safety of ABT-335 (fenofibric acid) in combination with rosuvastatin in patients with mixed dyslipidemia: A phase 3 study. *Atherosclerosis Journal*. 204 (1), 208–215, 2009.
- [26] Trilipix – fenofibric acid capsule, delayed release. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/022224s003lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022224s003lbl.pdf) (dostop 6. 6. 2018).
- [27] Cowie J. M. G., Arrighi V. *Polymers: Chemistry and Physics of Modern Materials*. ZDA: Taylor & Francis Group, 2007.
- [28] Ebewele R. O. *Polymer science and technology*. New York: CRC Press, 2000.
- [29] Šturm R. Gradiva-Polimeri. <http://lab.fs.uni-lj.si/latem/IZPITI-IN-PREDAV/STURM/Slike%20s%20predavanj/19-Polimeri.pdf> (dostop 11. 6. 2018).
- [30] Sigma-Aldrich. Brij S100. <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/466387?lang=en&region=SI> (dostop 5. 6. 2018).
- [31] Croda C. C. Brij S100. [https://www.crodacropcare.com/en-gb/products-and-applications/product-finder/product/10/Brij\\_1\\_S100](https://www.crodacropcare.com/en-gb/products-and-applications/product-finder/product/10/Brij_1_S100) (dostop 29. 5. 2018).
- [32] Croda H. I. a. N. Brij S100. [https://www.crodahomecare.com/en-gb/products-and-applications/product-finder/product/749/Brij\\_1\\_S100#tab-collapse-typical-properties](https://www.crodahomecare.com/en-gb/products-and-applications/product-finder/product/749/Brij_1_S100#tab-collapse-typical-properties) (dostop 29. 5. 2018).
- [33] Gašperlin M. *Površinsko aktivne snovi*. Maribor: Univerza v Mariboru, Fakulteta za farmacijo, 2014.
- [34] Croda C. P. Brij S100. Available from: [https://www.crodacoatingsandpolymers.com/en-gb/products-and-applications/product-finder/product/305/Brij\\_1\\_S100#tab-collapse-details](https://www.crodacoatingsandpolymers.com/en-gb/products-and-applications/product-finder/product/305/Brij_1_S100#tab-collapse-details) (dostop 29. 5. 2018).
- [35] Prospector. Brij S100. <https://www.ulprospector.com/en/na/PersonalCare/Detail/134/22364/Brij-S100> (dostop 29. 5. 2018).
- [36] Wikipedia. Fazni diagram. [https://sl.wikipedia.org/wiki/Fazni\\_diagram](https://sl.wikipedia.org/wiki/Fazni_diagram) (dostop 6. 6. 2018).
- [37] Mrvar M. *Superkritične tekočine*. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za matematiko in fiziko, 2012.

- [38] Reid R. C., Prausnitz J. M., Poling B. E. *The Properties of Gases and Liquids*. New York: McGraw-Hill, 1987.
- [39] Tsar M., Ghasemiziarhani M., Ofori K. The effect of well orientation (vertical vs. horizontal) on CO<sub>2</sub> sequestration in a water saturated formation-saline aquifer in western Australia. EAGE Annual Conference & Exhibition incorporating SPE Europec: Society of Petroleum Engineers, 2013.
- [40] PubChem Compound Database. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6373> (dostop 12. 4. 2018).
- [41] NIST. Chemistry WebBook (dostop 15. 5. 2018).
- [42] Krinninger K. D. *Kohlendioxid-Kohlensäure-CO<sub>2</sub>: Herstellung, Verteilung, Anwendung*. Nemčija: Messer Griesheim, 1996.
- [43] Budisa N., Schulze-Makuch D. Supercritical Carbon Dioxide and Its Potential as a Life-Sustaining Solvent in a Planetary Environment. *Open Access Journal*, 4 (3), 331–340, 2014.
- [44] Wikipedia. Ogljikov dioksid. [https://sl.wikipedia.org/wiki/Ogljikov\\_dioksid](https://sl.wikipedia.org/wiki/Ogljikov_dioksid) (dostop 8. 6. 2018).
- [45] Vazquez de Silva M. *Recent Progress in Chemistry and Chemical Engineering*. ZDA: Nova Science Publishers Inc, 2010.
- [46] Wikipedia. Propane. <https://en.wikipedia.org/wiki/Propane> (dostop 1. 6. 2018).
- [47] Schwarz C. E., Paulse Q. H., Knoetze J. H. Phase equilibria of methyl esters in supercritical propane. *The Journal of Supercritical Fluids*, 99, 61–67, 2015.
- [48] Correa M., Mesomo M. C., Pianowski K. E., Torres Y. R., Corazza M. L. Extraction of inflorescences of *Musa paradisiaca* L. using supercritical CO<sub>2</sub> and compressed propane. *The Journal of Supercritical Fluids*, 113, 128–135, 2016.
- [49] Praxair Specialty gases and Equipment. Danbury: Praxair Technology, 2013.
- [50] Wikipedia. Fluoroform. <https://en.wikipedia.org/wiki/Fluoroform> (dostop 1. 6. 2018).
- [51] Gasservei. R-23. <https://www.gas-servei.com/en/componentes/sustitutos-directos-del-r-502/r-23> (dostop 1. 6. 2018).
- [52] Langebach R. Alternativen zum Kältemittel R23, in *Chillventa die Messe fuer Energieeffizienz, Wärmepumpen und Kältetechnik*. Nürnberg: 2016.
- [53] Song W., Patel N., Maroncelli M. A 2-Site Model for Simulating Supercritical Fluoroform. *The Journal of Physical Chemistry*, 106 (34), 8783–8789, 2000.
- [54] Oprešnik M. *Termodinamika zmesi: Binarne realne zmesi*. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za strojništvo, 1988.
- [55] McHugh M. A., Krukonis V. J. *Supercritical fluid extraction: Phase Diagrams for Supercritical Fluid-Solute Mixtures*. Stoneham: Butterworth-Heinemann, 1994.
- [56] Levelt Sengers J. M. H. *Supercritical Fluids: Their Properties and Applications*. The Netherlands: Kluwer Academic Publisher, 2000.
- [57] Brignole E., Pereda S. *Phase Equilibrium Engineering*. The Netherlands: Elsevier, 33–57, 2013.
- [58] de Swaan A. J., Diepen G. A. M. Thermodynamic study of melting equilibria under pressure of a supercritical gas. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, 82 (3), 249–256, 1963.
- [59] Mukhopadhyay M. *Phase Equilibrium in Solid-Liquid-Supercritical Fluid System*. New York: Marcel Dekker, 2004.
- [60] Fukné-Kokot K., König A., Knez Ž., Škerget M. Comparison of different methods for determination of the S–L–G equilibrium curve of a solid component in the presence of a compressed gas. *Fluid Phase Equilibria*, 173 (2), 297–310, 2000.
- [61] de Loos T. W. On the phase behaviour of asymmetric systems: The three-phase curve solid–liquid–gas. *The Journal of Supercritical Fluids*, 39 (2), 154–159, 2006.

- [62] Tsivintzelis I., Economou I. G., Kontogeorgis G. M. Modeling the Phase Behavior in Mixtures of Pharmaceuticals with Liquid or Supercritical Solvents. *The Journal of Physical Chemistry*, 113 (18), 6446–6458, 2009.
- [63] Rede K., Ekstrakcija s superkritični fluidi. Ljubljana: Študentska sekcija Slovenskega farmacevtskega društva, 11–12, 2014.
- [64] Knez Ž., Markočič E., Leitgeb M., Primožič M., Knez Hrnčič M., Pkerget M. Industrial applications of supercritical fluids: A review. *Energy*, 77, 235–243, 2014.
- [65] Fages J., Lochard H., Letourneau J. J., Sauceau M., Rodier E. Particle generation for pharmaceutical applications using supercritical fluid technology. *Powder Technology*, 141 (3), 219–226, 2014.
- [66] Nunes A. V. M., Duarte C. M. M. Dense CO<sub>2</sub> as a Solute, Co-Solute or Co-Solvent in Particle Formation Processes: A Review. *Materials*, 4 (11), 2017–2041, 2014.
- [67] Knez Ž. Particles Formulation Using PGSSTM Process. AIChE Annual Meeting, 2010.
- [68] Knez Ž., Markočič E., Novak Z., Knez Hrnčič M. Processing Polymeric Biomaterials using Supercritical CO<sub>2</sub>. *Chemie Ingenieur Technik*, 83 (9), 1371–1380, 2011.
- [69] Perva-Uzunalić A. Fazna ravnotežja kot osnova za načrtovanje visokotlačne mikronizacije s PGSSTM postopkom. Maribor: Univerza v Mariboru, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, 2007.
- [70] Knez Ž., Weidner E. Particles formation and particle design using supercritical fluids. *Current opinion in solid state and materials science*, 7 (4-5), 353–361, 2003.
- [71] Weidner E., Steiner R., Knez Ž. Powder generation from polyethyleneglycols with compressible fluids. *The Netherlands: Elsevier*, 223–228, 1996.
- [72] Perinelli D., Cespi M., Bonacucina G., Naylor A., Whitaker M., Lam J. K. W., Hodle S. M., Casettari L., Palmieri G. F. Pegylated biodegradable polyesters for PGSS microparticles formulation: processability, physical and release properties. *Current drug delivery*, 13 (5), 673–681, 2016.
- [73] Whitaker M. J., Hao J., Davies O. R., Serhatkulu G., Stolnik-trenkič S., Howdle S. M., Shakesheff K. M. The production of protein-loaded microparticles by supercritical fluid enhanced mixing and spraying. *Journal of Controlled Release*, 101 (1), 85–92, 2005.
- [74] Kravanja G., Knez ž., Kotnik P., Ljubec B., Knez Hrnčič M. Formulation of nimodipine, fenofibrate, and o-vanillin with Brij S100 and PEG 4000 using the PGSS™ process. *The Journal of Supercritical Fluids*, 135, 245–253, 2018.
- [75] Yun J.-H., Lee H.-Y., Asaduzzaman A. K. M., Chun B.-S. Micronization and characterization of squid lecithin/polyethylene glycol composite using particles from gas saturated solutions (PGSS) process. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 19 (2), 686–691, 2013.
- [76] Couto R., Alvarez V., Temelli F. Encapsulation of Vitamin B2 in solid lipid nanoparticles using supercritical CO<sub>2</sub>. *The Journal of Supercritical Fluids*, 120, 432–442, 2017.
- [77] Calderone M., Rodier E., Letourneau J.-J., Fages J. Solidification of Precirol® by the expansion of a supercritical fluid saturated melt: From the thermodynamic balance towards the crystallization aspect. *The Journal of Supercritical Fluids*, 42 (2), 189–199, 2007.
- [78] Mandžuka Z. Visokotlačna mikronizacija sistemov višje viskoznosti. Maribor: Univerza v Mariboru, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, 2010..
- [79] Tandia A., Dehghani F., Foster N. R. Micronization of cyclosporine using dense gas techniques. *The Journal of Supercritical Fluids*, 37 (3), 272–278, 2006.

- [80] Bigec K. Formulacija biološko aktivnih učinkovin s superkričnimi fluidi. Maribor: Univerza v Mariboru, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, 2016.
- [81] Kegl T., Kravanja G., Knez Ž., Knez Hrnčič M. Effect of addition of supercritical CO<sub>2</sub> on transfer and thermodynamic properties of biodegradable polymers PEG 600 and Brij52. *The Journal of Supercritical Fluids*, 122, 10–17, 2017.
- [82] Kerc J., Srčič S., Knez Ž., Senčar-Božič P. Micronization of drugs using supercritical carbon dioxide. *International journal of pharmaceutics*, 182 (1), 33–39, 1999.
- [83] Pestieau A., Krier F., Lebrun P., Brouwers A., Strel B., Evrard B. Optimization of a PGSS (particles from gas saturated solutions) process for a fenofibrate lipid-based solid dispersion formulation. *International Journal of Pharmaceutics*, 485 (1), 295–305, 2015.
- [84] Chen W., Hu X., Hong Y., Su Y., Wang H., Li Y. Ibuprofen nanoparticles prepared by a PGSS™-based method. *Powder Technology*, 245, 241–250, 2013.
- [85] Fraile M., Martin Y., Deodato D., Rodriguez-Rojo S., Nogueira I. D., Simplicio A. L., Cocero M. J., Duarte C. M. M. Production of new hybrid systems for drug delivery by PGSS (Particles from Gas Saturated Solutions) process. *The Journal of Supercritical Fluids*, 81, 226–235, 2013.
- [86] García-González C. A., Argemi A., Sousa A. R., Duarte C. M. M., Saurina J., Domingo C. Encapsulation efficiency of solid lipid hybrid particles prepared using the PGSS® technique and loaded with different polarity active agents. *The Journal of Supercritical Fluids*, 54 (3), 342–347, 2010.
- [87] Senčar-Božič P., Srčič S., Knez Ž., Kerč J. Improvement of nifedipine dissolution characteristics using supercritical CO<sub>2</sub>. *International Journal of Pharmaceutics*, 48, 123–130, 1997.
- [88] Rodrigues M., Peirico N., Matos H., Gomes de Azevedo E., Lobato M. R., Almeida A. J. Microcomposites theophylline/hydrogenated palm oil from a PGSS process for controlled drug delivery systems. *The Journal of Supercritical Fluids*, 29 (1), 175–184, 2004.
- [89] Sabegh M. A., Rajaei H., Esmaeilzadeh F., Lashkarbolooki M. Solubility of ketoprofen in supercritical carbon dioxide. *The Journal of Supercritical Fluids*, 72, 191–197, 2012.
- [90] Knez Ž., Škerget M. Phase equilibria of the vitamins D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> and K<sub>3</sub> in binary systems with CO<sub>2</sub> and propane. *The Journal of Supercritical Fluids*, 20 (2), 131–144, 2001.
- [91] Gupta K. R., Askarkar S. S., Rathod P. R., Wadodkar S. G. Validated spectrophotometric determination of Fenofibrate in formulation. *Der Pharmacia Sinica*, 1 (1), 173–178, 2010.
- [92] Gast T. Development of the magnetic suspension balance. *Measurement*, 4 (2), 53–62, 1986.
- [93] Mokrushina L. Magnetic Suspension Balance (MSB). <https://www.tvt.cbi.uni-erlangen.de/forschung/thermodynamik/MSB.pdf> (25. 5. 2018).
- [94] Trupej N. Termodinamske in transportne lastnosti sistemov polimerov in biološko aktivnih spojin s superkričnimi fluidi. Maribor: Univerza v Mariboru, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, 2016.
- [95] Pečar D. Termodinamske lastnosti binarnih raztopin pri povišani temperaturi in tlakih. Maribor: Univerza v Mariboru, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, 2005.
- [96] Knez Ž., Škerget M., Ilič J., Lütge C. Vapor–liquid equilibrium of binary CO<sub>2</sub>–organic solvent systems (ethanol, tetrahydrofuran, ortho-xylene, meta-xylene, para-xylene). *The Journal of Supercritical Fluids*, 43 (3), 383–389, 2008.
- [97] Površinska napetost: [https://si.openprof.com/wb/povr%C5%A1inska\\_napetost?ch=1176](https://si.openprof.com/wb/povr%C5%A1inska_napetost?ch=1176) (dostopno 1. 6. 2018).

- [98] Rayleigh J. Surface tension. <http://www.cns.gatech.edu/~predrag/courses/PHYS-4421-13/Lautrup/surface.pdf> (dostop 3. 6. 2018).
- [99] Technologies. Agilent 6400 Series Triple Quadrupole LC/MS System (dostop 1. 6. 2018).
- [100] Ulčnik M., Žerjal B., Ban B. Termogravimetrija – metoda za opredeljevanje lastnosti mešanic polimerov. *Kovine, zlitine, tehnologije*, 367–370, 1994.
- [101] Shivakumar T. Thermal analysis. <https://www.slideshare.net/shivadheeraj/dta-raj-bpharm> (dostop 1. 6. 2018).
- [102] TGA/DSC 1 STARe System. <http://anff-q.org.au/wp-content/uploads/2016/07/Thermal-analysis-characterisation-suite-METTLER-TOLEDO-TGA-DSC-1-brochure.pdf> (dostop 3. 6. 2018).
- [103] Mettler Thermogravimetric Analyzer. Model TGA/DSC 1. <https://tmi.utexas.edu/core-facilities/equipment/differential-scanning-calorimeterthermagravimetric-analysis-mettler-toledo-tgadsc-1/> (dostop 25. 5. 2018).
- [104] FEI Quanta 200 3D. <http://www.fs.um.si/univerzitetni-center-za-elektronsko-mikroskopijo/vrsticna-elektronska-mikroskopija-sem/fei-quanta-200-3d/> (dostop 15. 6. 2018).
- [105] Lutar M. Priprava vzorcev halofilnih nitastih gliv za vrstično elektronsko mikroskopijo. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Enota medoddelčnega študija mikrobiologije, 2009.
- [106] Cha K.-H., Cho K.-J., Kim M.-S., Kim J.-S., Park H. J., Park J., Cho W., Park J.-S., Hwang S.-J. Enhancement of the dissolution rate and bioavailability of fenofibrate by a melt-adsorption method using supercritical carbon dioxide. *International Journal of Nanomedicine*, 7, 5565–5575, 2012.
- [107] Stassi A., Bettini R., Gazzaniga A., Giordano F., Schiraldi A. Assessment of Solubility of Ketoprofen and Vanillic Acid in Supercritical CO<sub>2</sub> under Dynamic Conditions. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 45 (2), 161–165, 2000.
- [108] Trupej N., Škerget M., Petek O., Cör D., Knez Ž. Thermodynamic Data for Processing Naphthol with Supercritical Carbon Dioxide. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 62 (4), 1223–1231, 2017.
- [109] Škerget M., Čretnik L., Knez Ž., Škrinjar M. Influence of the aromatic ring substituents on phase equilibria of vanillins in binary systems with CO<sub>2</sub>. *Fluid Phase Equilibria*, 231 (1), 11–19, 2005.
- [110] Knez Ž., Rižner-Hraš A., Kokot K., Mauman D. Solubility of some solid triazine herbicides in supercritical carbon dioxide. *Fluid Phase Equilibria*, 152 (1), 95–108, 1998.
- [111] Khimeche K., Alessio P., Kikič I., Dahmani A. Solubility of diamines in supercritical carbon dioxide: Experimental determination and correlation. *The Journal of Supercritical Fluids*, 41 (1), 10–19, 2007.
- [112] Chen, Y.-M., Lin P.-C., Tang M., Chen Y.-P. Solid solubility of antilipemic agents and micronization of gemfibrozil in supercritical carbon dioxide. *The Journal of Supercritical Fluids*, 52 (2), 175–182, 2010.
- [113] Hojjati M., Yamini Y-, Khajeh M., Vatanara A. Solubility of some statin drugs in supercritical carbon dioxide and representing the solute solubility data with several density-based correlations. *The Journal of Supercritical Fluids*, 41 (2), 187–194, 2007.
- [114] Sodeifian G., Sajadian S. A., Ardestani N. S. Determination of solubility of Aprepitant (an antiemetic drug for chemotherapy) in supercritical carbon dioxide: Empirical and thermodynamic models. *The Journal of Supercritical Fluids*, 128, 102–111, 2017.



- [115] Kravanja G., Knez Hrnčič M., Škerget M., Knez Ž. Interfacial tension and gas solubility of molten polymer polyethylene glycol in contact with supercritical carbon dioxide and argon. *The Journal of Supercritical Fluids*, 108, 45–55, 2016.
- [116] Weidner E., Weismet V., Knez Ž., Škerget M. Phase equilibrium (solid-liquid-gas) in polyethyleneglycol-carbon dioxide systems. *The Journal of Supercritical Fluids*, 10 (3), 139–147, 1997.
- [117] Trupej N., Knez Hrnčič M., Škerget M., Knez Ž. Solubility and binary diffusion coefficient of argon in polyethylene glycols of different molecular weights. *The Journal of Supercritical Fluids*, 103, 10–17, 2015.
- [118] Trupej N., Škerget M., Knez Ž. Thermodynamic data for processing polyethylene glycol with non-conventional fluids. *The Journal of Supercritical Fluids*, 118, 39–47, 2016.
- [119] de Sousa A. S., Rocha J., Costa G. M. N., Cbral-Albuquerque E. C. M., Alves T. L. M., Pinto J. C., Fialho R. L. Solubility of carbon dioxide in three lipid-based biocarriers. *The Journal of supercritical fluids*, 39 (1), 13–19, 2016.
- [120] Škerget, M., et al., Solubility and diffusivity of CO<sub>2</sub> in carboxylated polyesters. *The Journal of Supercritical Fluids*, 51 (3), 306–311, 2010.
- [121] Čuček D., Knez Ž., Škerget M. Determination of Vapor–Liquid Equilibria of the Binary System of Sub- and Supercritical CO<sub>2</sub> and Diethyl Fumarate. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 59 (5), 1528–1532, 2014.
- [122] Champeau M., Thomasin J. M., Jerome C., Tassaing T. In situ FTIR microspectroscopy to investigate polymeric fibers under supercritical carbon dioxide: CO<sub>2</sub> sorption and swelling measurements. *The Journal of Supercritical Fluids*, 90, 44–52, 2014.
- [123] Balashova I. M., Danner R. P. Solubility and diffusivity of carbon dioxide in poly(styrene-co-acrylonitrile). *Fluid Phase Equilibria*, 428, 92–94, 2016.
- [124] Pastore Carbone M. G., Di Mario E., Scherillo G., Mensitieri G., Iannace S. Solubility, mutual diffusivity, specific volume and interfacial tension of molten PCL/CO<sub>2</sub> solutions by a fully experimental procedure: effect of pressure and temperature. *The Journal of Supercritical Fluids*, 67, 131–138, 2012.
- [125] Sato Y., Fujiwara K., Takikawa T., Sunarmo, Takishima S., Masuoka H. Solubilities and diffusion coefficients of carbon dioxide and nitrogen in polypropylene, high-density polyethylene, and polystyrene under high pressures and temperatures. *Fluid Phase Equilibria*, 162 (1), 261–276, 1999.
- [126] Knez Hrnčič K., Markočič E., Trupej N., Škerget M., Knez Ž. Investigation of thermodynamic properties of the binary system polyethylene glycol/CO<sub>2</sub> using new methods. *The Journal of Supercritical Fluids*, 87, 50–58, 2014.
- [127] Aionicesei E. Polymer processing using supercritical fluids. Maribor: Univerza v Mariboru, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, 2009.
- [128] Aionicesei E., Škerget M., Knez Ž. Measurement of CO<sub>2</sub> solubility and diffusivity in poly(l-lactide) and poly(d,l-lactide-co-glycolide) by magnetic suspension balance. *The Journal of Supercritical Fluids*, 47 (2), 296–301, 2008.
- [129] Champeau M., Thomassin J.-M., Tassaing T., Jerome C. Drug Loading of Sutures by Supercritical CO<sub>2</sub> Impregnation: Effect of Polymer/Drug Interactions and Thermal Transitions. *Macromolecular Materials and Engineering*, 300 (6), 596–610, 2015.
- [130] Kazarian S. G., Vincent M. F., Bright F. V., Liotta C. L., Eckert C. A. Specific intermolecular interaction of carbon dioxide with polymers. *Journal of the American Chemical Society*, 118 (7), 1729–1736, 1996.
- [131] Kegl T. Merjenje fizikalno-kemijskih in transportnih lastnosti sistema polimer/SCF. Maribor: Univerza v Mariboru, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, 2016.

- [132] Hrnčič M. K., Škerget M., Knez Ž. Density and viscosity of the binary polyethylene glycol/CO<sub>2</sub> systems. *The Journal of Supercritical Fluids*, 95, 641–668, 2014.
- [133] Park H., Thompson R. B., Lanson N., Tzoganakis C., Park C. B., Chen P. Effect of Temperature and Pressure on Surface Tension of Polystyrene in Supercritical Carbon Dioxide. *The Journal of Physical Chemistry*, 111 (15), 3859–3868, 2007.
- [134] Sarikhani K., Jeddi K., Thompson R. B., Park C. B., Chen P. Effect of pressure and temperature on interfacial tension of poly lactic acid melt in supercritical carbon dioxide. *Thermochimica Acta*, 609, 1–6, 2015.
- [135] Liao X., Li Y. G., Park C. B., Chen P. Interfacial tension of linear and branched PP in supercritical carbon dioxide. *The Journal of Supercritical Fluids*, 55 (1), 386–394, 2010.
- [136] Nofar M., Park C. B. *Poly lactide PVT, Solubility, and Interfacial Tension Behavior in Presence of Dissolved CO<sub>2</sub>*, ZDA: William Andrew Publishing, 35–56, 2018.
- [137] Primel A., Ferec J., Ausias G., Tirel Y., Veille J. M., Grohens Y. Solubility and interfacial tension of thermoplastic polyurethane melt in supercritical carbon dioxide and nitrogen. *The Journal of Supercritical Fluids*, 122, 52–57, 2017.
- [138] Kravanja G., Knez Ž., Knez Hrnčič M. Density, interfacial tension, and viscosity of polyethylene glycol 6000 and supercritical CO<sub>2</sub>. *The Journal of Supercritical Fluids*, 2018.
- [139] Martín A., Cocero M. J. Micronization processes with supercritical fluids: Fundamentals and mechanisms. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60 (3), 339–350, 2008.
- [140] de Paz E., Martín A., Cocero M. J. Formulation of  $\beta$ -carotene with poly-( $\epsilon$ -caprolactones) by PGSS process. *Powder Technology*, 217, 77–83, 2012.
- [141] Vezzù K., Borin D., Bertucco A., Bersani S., Salmaso S., Caliceti P. Production of lipid microparticles containing bioactive molecules functionalized with PEG. *The Journal of Supercritical Fluids*, 54 (3), 328–334, 2010.
- [142] Niessen W. M., Correa R. A. *Interpretation of MS-MS mass spectra of drugs and pesticides*. ZDA: Wiley, 2017.
- [143] Chen R., Li L. Lithium and transition metal ions enable low energy collision-induced dissociation of polyglycols in electrospray ionization mass spectrometry. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 12 (7), 832–839, 2001.
- [144] Chen R., Yu X., Li L. Characterization of poly(ethylene glycol) esters using low energy collision-induced dissociation in electrospray ionization mass spectrometry. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 13 (7), 888–897, 2002.
- [145] Haq M., Chun B.-S. Microencapsulation of omega-3 polyunsaturated fatty acids and astaxanthin-rich salmon oil using particles from gas saturated solutions (PGSS) process. *LWT*, 92, 523–530, 2018.
- [146] Pedro A. S., Villa S. D., Caliceti P., Melo S., Albuquerque E. C., Bertucco A., Salmaso S. Curcumin-loaded solid lipid particles by PGSS technology. *The Journal of Supercritical Fluids*, 107, 534–541, 2016.
- [147] Zhang D., Cheung A., Lu B. C. Y. Multiphase equilibria of binary and ternary mixtures involving solid phase(s) at supercritical-fluid conditions. *The Journal of Supercritical Fluids*, 5 (2), 91–100, 1992.
- [148] Shamma R. N., Basha M. Soluplus®: A novel polymeric solubilizer for optimization of Carvedilol solid dispersions: Formulation design and effect of method of preparation. *Powder Technology*, 237, 406–414, 2013.
- [149] Sivasankaran S., Jonnalagadda S. *Melting Behavior in Polyethylene Glycol (PEG) of Different Molecular Weights Using Modulated Differential Scanning Calorimetry*. University of the Science.

- [150] Strumendo M., Bertuccio A., Elvassore N. Modeling of particle formation processes using gas saturated solution atomization. *The Journal of Supercritical Fluids*, 41 (1), 115–125, 2007.
- [151] Prausnitz J. M., Lichtenthaler R. N., de Azevedo E. G. *Molecular Thermodynamics of Fluid-Phase Equilibria*. ZDA: Prentice Hall PTR, 1999.
- [152] Varona S., Kareth S., Martin A., Cocero M. J. Formulation of lavandin essential oil with biopolymers by PGSS for application as biocide in ecological agriculture. *The Journal of Supercritical Fluids*, 54 (3), 369–377, 2010.
- [153] Zu Y., Zhang Q., Zho X., Wang D., Li W., Sui X., Zhang Y., Jiang S., Wang Q., Gu C. Preparation and characterization of vitexin powder micronized by a supercritical antisolvent (SAS) process. *Powder Technology*, 228, 47–55, 2012.
- [154] Vijayaraghavan M., Stolnik S., Howdle S. M., Ilium L. Suitability of polymer materials for production of pulmonary microparticles using a PGSS supercritical fluid technique: Preparation of microparticles using PEG, fatty acids and physical or chemicals blends of PEG and fatty acids. *International Journal of Pharmaceutics*, 441 (1), 580–588, 2013.
- [155] Kappler P. *Partikelbindung und -morphologie bei der Hochdruckmikronisierung gashaltiger Lösungen*. Bohum: Ruhr-Universität Bochum Deutschland, Fakultät für Maschinenbau, 2002.
- [156] Hiendrawan S., Veriansyah B., Tjandrawinata R. R. Preparation of Fenofibrate Microparticles Using Top-down and Bottom-up Processes. *Procedia Chemistry*, 9, 257–264, 2014.
- [157] Dalvi S. V., Azad M. A., Dave R. Precipitation and stabilization of ultrafine particles of Fenofibrate in aqueous suspensions by RESOLV. *Powder Technology*, 236, 75–84, 2013.

## 7 Priloge

### 7.1 Priloga 1: Rezultati termodinamskih lastnosti zmesi fenofibrat/zgoščen plin

Rezultati ravnotežnih trifaznih prehodov fenofibrata pod tlakom plina\*.

CO <sub>2</sub>		C <sub>3</sub> H <sub>8</sub>		CHF <sub>3</sub>	
<i>p</i> /MPa	<i>T</i> /K	<i>p</i> /MPa	<i>T</i> /K	<i>p</i> /MPa	<i>T</i> /K
0,10	355,03	0,10	354,73	0,10	354,73
0,84	353,38	0,56	353,45	1,00	353,40
1,09	351,83	0,85	352,08	1,97	349,28
1,52	350,45	1,00	350,82	4,92	343,73
2,01	348,75	1,32	349,10	7,03	337,78
2,51	347,55	1,53	346,43	10,29	335,08
2,99	346,22	1,82	342,62	12,29	334,53
3,49	344,30	2,05	338,30	15,55	333,98
4,03	342,38	2,51	337,00	18,35	334,10
4,51	339,08	3,10	335,15	20,29	334,28
4,92	337,27	5,14	335,55	22,01	334,30
6,09	331,97	7,95	335,43	23,51	334,33
7,01	328,57	12,14	335,13	25,22	334,43
7,30	325,90	16,31	335,65	27,97	335,08
8,04	322,98	20,10	335,63	30,31	336,00
1,10	315,08	25,22	335,70	35,01	336,08
1,03	314,50	30,09	335,70	40,27	336,23
15,06	313,00	35,34	337,07		
17,91	312,68	40,64	338,25		
19,98	313,58				
22,66	315,10				
25,10	316,51				
27,96	316,83				
30,39	317,45				
35,03	317,73				
37,92	317,88				
39,94	317,85				

\* Standardni odklon  $u$ :  $u(p) = 0,05$  MPa,  $u(T) = 0,5$  K.

## Rezultati ravnotežne topnosti fenofibrata v zgoščenem plinu\*.

CO <sub>2</sub>			C <sub>3</sub> H <sub>8</sub>			CHF <sub>3</sub>		
<i>p</i> /MPa	<i>ρ</i> /kg·m <sup>-3</sup>	<i>y</i> ·10 <sup>-4</sup> /mol·mol <sup>-1</sup>	<i>p</i> /MPa	<i>ρ</i> /kg·m <sup>-3</sup>	<i>y</i> ·10 <sup>-4</sup> /mol·mol <sup>-1</sup>	<i>p</i> /MPa	<i>ρ</i> /kg·m <sup>-3</sup>	<i>y</i> ·10 <sup>-4</sup> /mol·mol <sup>-1</sup>
<b>T = 303 K</b>								
0,87	15,76	0,023	0,43	8,07	0,022	0,37	10,56	0,064
1,38	25,85	0,041	1,66	481,41	0,154	1,98	65,26	0,110
1,68	32,01	0,059	6,14	499,51	0,491	5,28	512,74	0,181
2,97	64,46	0,076	11,03	510,88	0,631	9,01	910,61	0,202
6,24	186,34	0,080	19,81	527,02	0,705	13,23	991,34	0,235
7,31	629,09	0,083	23,83	533,24	0,710	22,54	1086,20	0,278
14,77	844,45	0,098	30,33	542,22	0,675	32,54	1142,20	0,272
18,40	878,27	0,104	35,55	548,68	0,711			
24,94	922,05	0,109						
34,39	967,10	0,109						
<b>T = 323 K</b>								
0,76	12,74	0,165	0,54	9,01	0,087	0,77	21,02	0,005
2,23	40,12	0,239	2,15	48,25	0,766	4,83	189,73	0,077
8,89	276,03	0,412	7,70	450,21	1,228	11,14	790,87	0,172
12,75	625,12	0,513	12,94	469,56	1,628	17,12	930,81	0,252
15,72	716,25	0,532	15,73	477,67	1,714	20,40	974,69	0,438
19,76	781,27	0,548	20,15	488,63	1,769	27,85	1045,20	0,501
24,10	826,46	0,480	27,67	503,84	1,781	33,47	1084,40	0,492
33,80	892,82	0,543	36,45	518,17	1,789			
<b>T = 338 K</b>								
0,13	1,96	0,054	0,95	17,92	0,036	0,77	19,94	0,014
1,05	17,03	0,164	4,80	470,38	0,148	2,51	71,90	0,035
2,62	44,96	0,248	7,04	472,30	0,632	5,63	205,89	0,069
5,80	155,24	0,329	11,32	485,43	1,339	10,93	625,66	0,148
9,54	243,82	0,409	18,09	501,51	1,798	16,11	822,24	0,256
14,50	530,79	0,520	20,32	506,00	1,806	18,90	876,21	0,464
18,82	668,58	0,550	24,41	513,51	1,778	22,17	924,44	0,639
25,31	765,29	0,547	29,50	521,81	1,768	28,78	994,43	0,676
34,76	843,04	0,552	34,04	528,46	1,746	33,03	1028,60	0,671
			37,04	532,54	1,741			

\* Standardni odklon  $u$ :  $u(p) = 0,05$  MPa,  $u(T) = 0,5$  K,  $u(\rho) = 0,05$  kg·m<sup>-3</sup>,  $u(x) = 0,032 \cdot 10^{-5}$  mol·mol<sup>-1</sup>.

## 7.2 Priloga 2: Rezultati termodinamskih lastnosti zmesi Brij S100/zgoščen plin

Rezultati ravnotežnih trifaznih prehodov Brij S100 pod tlakom plina\*.

CO <sub>2</sub>		C <sub>3</sub> H <sub>8</sub>		R23	
<i>p</i> /MPa	<i>T</i> /K	<i>p</i> /MPa	<i>T</i> /K	<i>p</i> /MPa	<i>T</i> /K
0,50	331,70	0,51	333,28	0,99	329,73
0,99	328,78	0,82	331,73	2,01	328,05
2,12	326,40	0,91	328,90	2,56	323,28
3,08	325,35	1,01	327,15	3,11	320,95
4,06	323,85	2,63	327,40	3,46	317,75
5,18	322,85	2,15	326,05	3,79	311,83
6,13	320,73	3,41	328,08	4,21	305,65
7,13	318,33	5,02	328,95	4,42	302,28
7,87	315,78	10,21	329,85		
8,56	314,50	15,45	330,45		
9,26	312,93	20,15	330,78		
10,19	313,33	25,10	330,80		
12,22	313,78	29,92	330,48		
15,12	313,43	31,63	330,30		
17,20	312,88	35,08	330,28		
20,09	311,55	40,09	330,30		
25,26	310,73				
28,50	310,75				
30,41	310,58				
32,60	310,73				
35,00	310,63				
39,98	311,38				

\* Standardni odklon  $u$ :  $u(p) = 0,05$  MPa,  $u(T) = 0,5$  K.

**Rezultati ravnotežne topnosti CO<sub>2</sub> v Brij S100\*.**

$p$ /MPa	$\rho_{\text{CO}_2}$ /kg·m <sup>-3</sup>	$S$ / g·g <sup>-1</sup>	$p$ /MPa	$\rho_{\text{CO}_2}$ /kg·m <sup>-3</sup>	$S$ / g·g <sup>-1</sup>
<b><math>T = 333</math> K</b>			<b><math>T = 353</math> K</b>		
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5,03	99,14	0,04	5,87	106,89	0,06
11,02	343,37	0,09	10,29	230,89	0,12
15,04	607,09	0,28	15,33	440,19	0,19
20,09	717,82	0,44	20,25	598,24	0,34
25,02	787,51	0,56	25,3,7	691,98	0,46
30,29	824,80	0,64	30,07	746,72	0,55
34,91	862,95	0,71	34,91	787,31	0,64

\* Standardni odklon  $u$ :  $u(p) = 0,05$  MPa,  $u(T) = 0,02$  g·g<sup>-1</sup>.**Rezultati medfazne napetosti Brij S100 pod tlakom CO<sub>2</sub>\*.**

$p$ /MPa	$\rho_{\text{Brij S100}}$ /kg·m <sup>-3</sup>	$\rho_{\text{CO}_2}$ /kg·m <sup>-3</sup>	$S$ / g·g <sup>-1</sup>	$p$ /MPa	$\rho_{\text{Brij S100}}$ /kg·m <sup>-3</sup>	$\rho_{\text{CO}_2}$ /kg·m <sup>-3</sup>	$S$ / g·g <sup>-1</sup>
<b><math>T = 333</math> K</b>				<b><math>T = 353</math> K</b>			
0,10	1062,96	1,67	29,11	0,10	1046,16	1,70	2800
2,07	1064,12	35,86	24,03	2,04	1047,29	32,73	23,07
4,17	1065,30	98,18	19,43	4,13	1048,45	70,69	18,25
5,88	1066,24	122,37	16,34	6,20	1049,54	115,16	13,88
8,26	1067,49	203,54	11,90	8,16	1050,52	165,07	11,11
10,26	1068,51	308,86	9,56	10,15	1051,53	239,37	8,17
12,04	1069,39	437,17	7,99	12,34	1052,47	311,30	6,08
13,89	1070,29	553,01	5,99	14,19	1053,29	391,68	5,56
15,81	1071,20	630,88	5,10	15,98	1054,05	467,60	4,90
17,98	1072,21	686,12	4,47	17,99	1054,89	537,87	4,31
19,996	1073,12	722,98	4,05	19,92	1055,67	591,79	3,83
21,71	1073,92	748,35	3,87	22,01	1056,50	636,48	3,27
23,86	1074,89	774,46	3,53	23,95	1057,25	670,44	3,04
26,06	1075,88	796,72	3,10	26,14	1058,10	701,55	2,80
27,94	1076,73	813,46	3,03	28,05	1058,84	725,91	2,62

\* Standardni odklon  $u$ :  $u(p) = 0,05$  MPa,  $u(S) = 0,02$  g·g<sup>-1</sup>.

Rezultati gostote Brij S100 pod tlakom CO<sub>2</sub>\*.

$p$ /MPa	$\tau$ /s <sup>-1</sup>	$\rho_{\text{Brij S100}}$ /kg·m <sup>-3</sup>	$p$ /MPa	$\tau$ /s <sup>-1</sup>	$\rho_{\text{Brij S100}}$ /kg·m <sup>-3</sup>
<b><math>T = 333</math> K</b>			<b><math>T = 353</math> K</b>		
0,10	0,779480	1062,94	0,10	0,781923	1046,03
0,56	0,779505	1063,28	1,58	0,781995	1047,03
1,05	0,779526	1063,53	2,03	0,782016	1047,32
1,53	0,779552	1063,88	2,53	0,782039	1047,62
2,04	0,779573	1064,12	3,02	0,782063	1047,95
2,52	0,779596	1064,41	3,56	0,782086	1048,24
3,06	0,779618	1064,66	4,01	0,782107	1048,52
3,55	0,779639	1064,91	4,53	0,782130	1048,81
4,02	0,779655	1065,07	5,00	0,782149	1049,04
4,30	0,779668	1065,23	5,52	0,782171	1049,31
5,11	0,779706	1065,70	6,05	0,782193	1049,58
5,52	0,77972	1065,84	6,52	0,782212	1049,81
6,00	0,779745	1066,17	7,60	0,782259	1050,39
7,30	0,779799	1066,80	8,07	0,782279	1050,63
7,89	0,779827	1067,16	8,77	0,782309	1050,99
8,53	0,779857	1067,53	9,00	0,782319	1051,11
9,18	0,779885	1067,87	9,51	0,78234	1051,36
9,75	0,779911	1068,19	10,00	0,782362	1051,63
10,27	0,779929	1068,37	10,50	0,782385	1051,91
10,81	0,779951	1068,62	10,99	0,782405	1052,14
11,32	0,779973	1068,89	11,51	0,782426	1052,38
11,88	0,779996	1069,16	12,03	0,782448	1052,63
12,76	0,780031	1069,55	12,53	0,782469	1052,87
13,15	0,780045	1069,70	13,05	0,78249	1053,11
13,54	0,780059	1069,85	13,55	0,782512	1053,37
14,04	0,780081	1070,12	14,05	0,782531	1053,57
14,50	0,780097	1070,28	14,55	0,782552	1053,81
14,99	0,78012	1070,57	15,11	0,782574	1054,05
15,90	0,780154	1070,94	15,51	0,782593	1054,28
16,70	0,780185	1071,29	16,04	0,782614	1054,50
17,06	0,7802	1071,47	16,69	0,782642	1054,82
17,49	0,780216	1071,64	17,03	0,782655	1054,96
18,19	0,780243	1071,94	17,73	0,782685	1055,30
18,51	0,780256	1072,10	17,99	0,782694	1055,39
19,17	0,780282	1072,39	18,47	0,782716	1055,65
19,51	0,780298	1072,60	19,02	0,782738	1055,88
20,06	0,780314	1072,73	19,53	0,78276	1056,13



$p$ /MPa	$\tau$ /s <sup>-1</sup>	$\rho_{\text{Brij S100}}$ /kg·m <sup>-3</sup>	$p$ /MPa	$\tau$ /s <sup>-1</sup>	$\rho_{\text{Brij S100}}$ /kg·m <sup>-3</sup>
<b><math>T = 333</math> K</b>			<b><math>T = 353</math> K</b>		
20,59	0,780335	1072,98	20,04	0,78278	1056,34
21,02	0,780351	1073,15	20,46	0,782795	1056,49
21,50	0,780366	1073,29	21,03	0,782822	1056,81
22,01	0,780387	1073,54	21,80	0,782852	1057,12
22,44	0,780405	1073,76	22,55	0,782883	1057,46
23,08	0,780428	1074,00	23,02	0,782901	1057,65
23,56	0,780449	1074,26	23,52	0,78292	1057,85
24,00	0,780465	1074,44	24,00	0,782937	1058,01
24,48	0,780481	1074,60	24,47	0,782958	1058,25
24,97	0,780501	1074,84	25,05	0,782978	1058,44
25,49	0,780521	1075,07	25,57	0,782998	1058,65
26,00	0,780539	1075,26	26,08	0,783023	1058,96
26,48	0,780555	1075,42	26,47	0,783039	1059,13
26,97	0,780574	1075,64	26,98	0,78306	1059,36
27,53	0,780595	1075,88	27,50	0,783081	1059,59
27,96	0,780612	1076,08	28,02	0,783101	1059,80
28,52	0,780632	1076,30	28,52	0,783121	1060,02
28,97	0,78065	1076,51	29,04	0,783143	1060,27
29,49	0,780669	1076,72	29,54	0,783163	1060,49
30,04	0,78069	1076,97	30,04	0,783182	1060,70

\* Standardni odklon  $u$ :  $u(p) = 0,05$  MPa,  $u(T) = 0,5$  K,  $u(\tau) = 0,00020$  s<sup>-1</sup>.

### 7.3 Priloga 3: Rezultati karakterizacije formuliranega produkta

#### Rezultati izkoristka PGSS<sup>TM</sup> procesa\*.

$T / \text{K}$	$p / \text{MPa}$	$m_{\text{učinkovina}}/m_{\text{polimer}} / \text{g} \cdot \text{g}^{-1}$	$m_{\text{pred PGSS}} / \text{g}$	$m_{\text{po PGSS}} / \text{g}$	$I / \%$
333	10	2 g / 20 g	22,10	12,50	56,56
	15		22,03	15,34	69,63
	20		22,07	17,13	77,62
	25		22,07	17,32	78,48
	10	4 g / 20 g	24,07	10,37	43,08
	15		24,05	7,50	31,19
	20		24,05	10,53	43,78
	25		24,01	16,65	69,35

\* Standardni odklon  $u$ :  $u(p) = 0,05 \text{ MPa}$ ,  $u(T) = 0,5 \text{ K}$ ,  $u(I) = 0,02 \%$ .

#### Rezultati učinkovitosti PGSS<sup>TM</sup> procesa.

$T / \text{K}$	$p / \text{MPa}$	$m_{\text{učinkovina}}/m_{\text{polimer}} / \text{g} \cdot \text{g}^{-1}$	$w_{\text{pred PGSS}} / \%$	$w_{\text{po PGSS}} / \%$	$E / \%$
333	10	2 g / 20 g	9,23	8,41	91,12
	15		9,12	6,94	76,06
	20		9,29	8,71	93,77
	25		9,11	8,53	93,66
	10	4 g / 20 g	16,70	11,19	67,00
	15		16,72	14,47	86,57
	20		16,79	13,79	82,09
	25		16,66	14,25	85,54

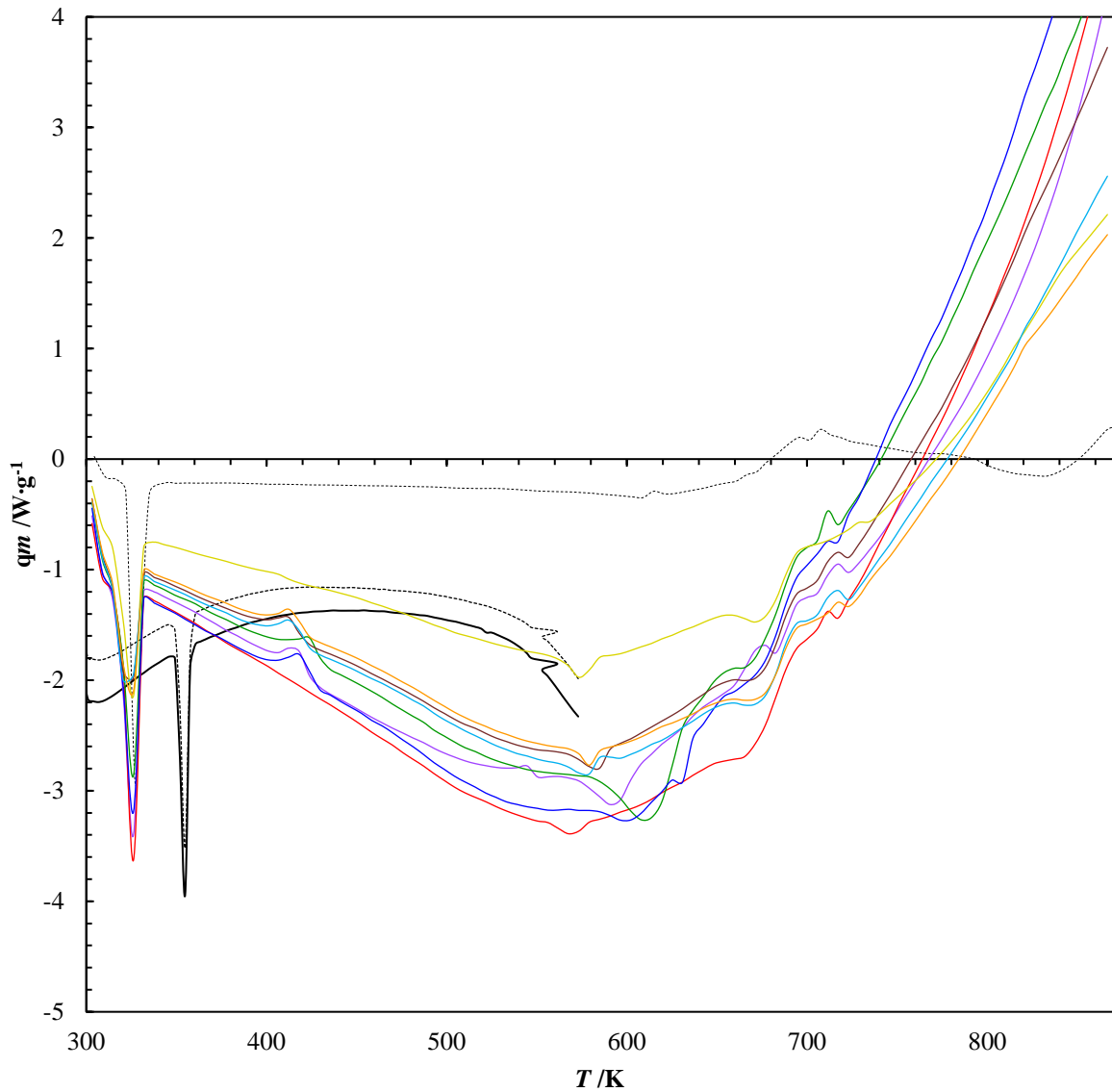
\* Standardni odklon  $u$ :  $u(p) = 0,05 \text{ MPa}$ ,  $u(T) = 0,5 \text{ K}$ ,  $u(E) = 0,02 \%$ .

#### Rezultati hitrosti raztapljanja fenofibrata pred in po PGSS<sup>TM</sup> procesu.

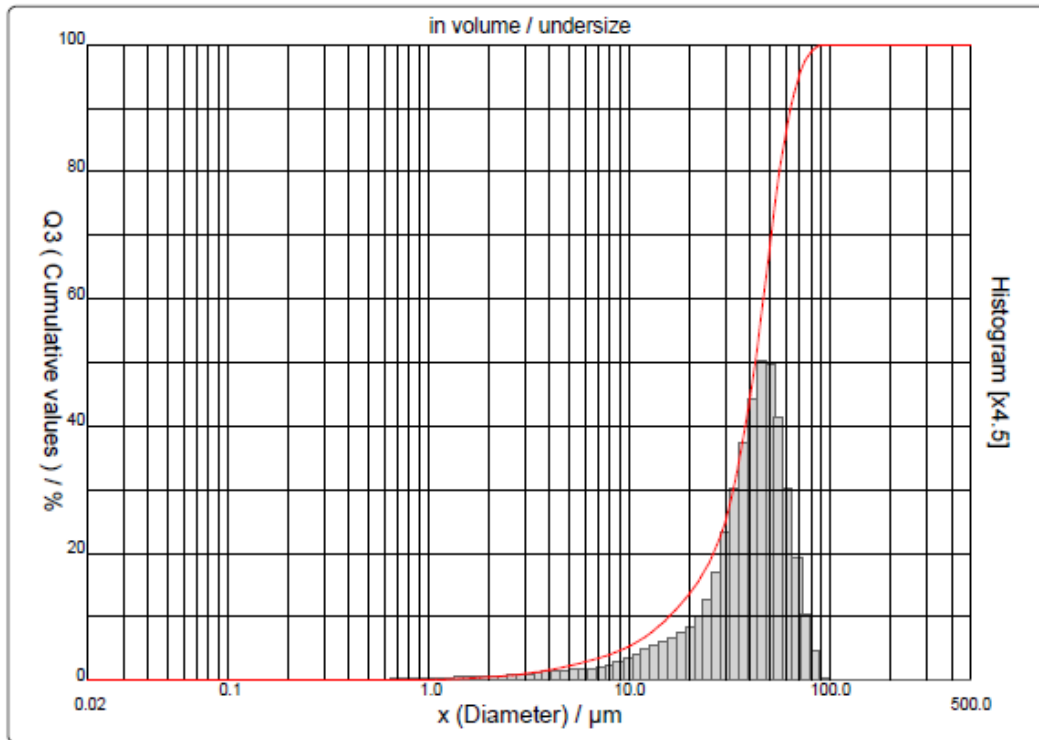
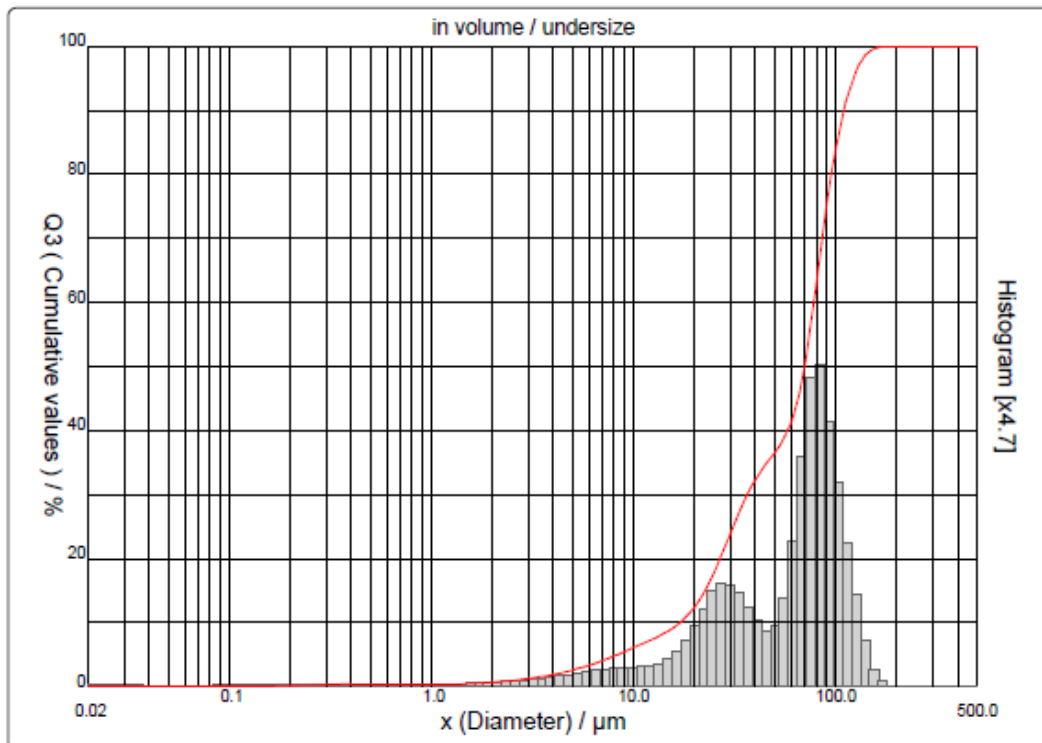
$t / \text{min}$	$v / \%$					
	Čista učinkovina	10 MPa	15 MPa	20 MPa	25 MPa	Fiz. mešanica 1:10
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	5,60	8,00	18,00	20,00	10,00	7,86
5	10,40	18,20	21,00	25,20	18,00	12,62
10	15,00	19,60	22,00	27,60	19,00	15,95
15	17,60	20,40	24,00	28,20	20,00	17,86
30	19,00	20,60	24,60	28,80	20,00	19,76
45	20,00	20,80	24,00	29,80	20,00	20,71
60	20,00	20,80	26,00	31,00	21,00	20,71
90	20,00	20,90	26,00	31,00	22,00	21,19

\* Standardni odklon  $u$ :  $u(p) = 0,05 \text{ MPa}$ ,  $u(T) = 0,5 \text{ K}$ ,  $u(v) = 0,03 \%$ .

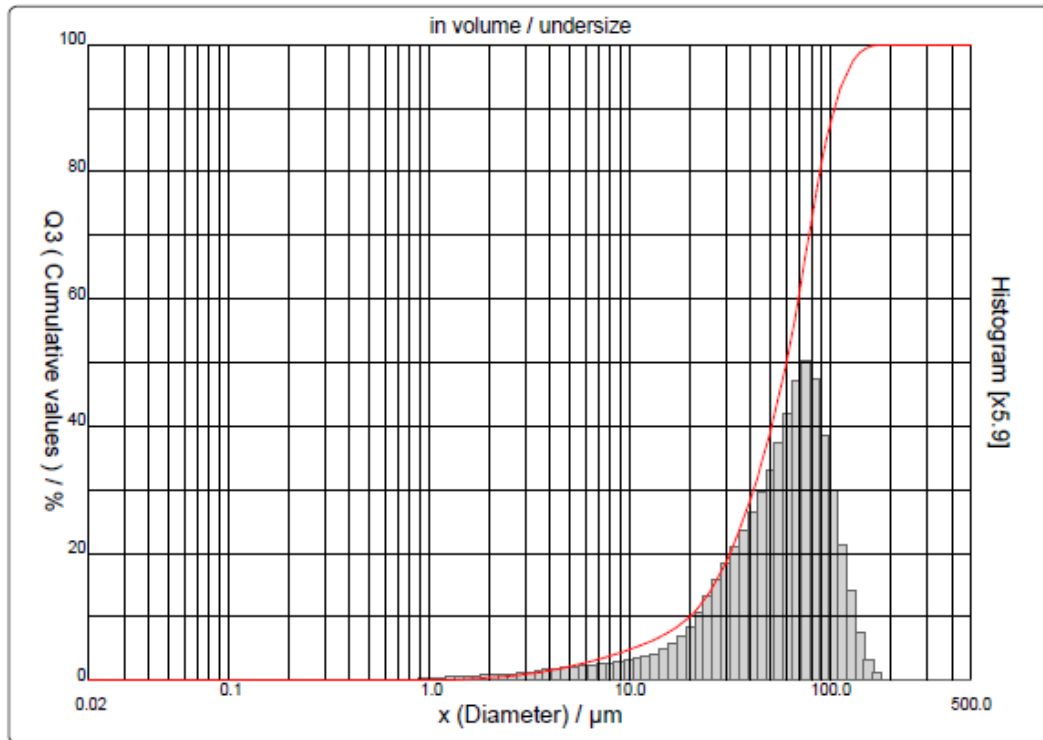
## Rezultati DSC analize čistega fenofibrata, Brij S100 in vzorcev po PGSS™ postopku.



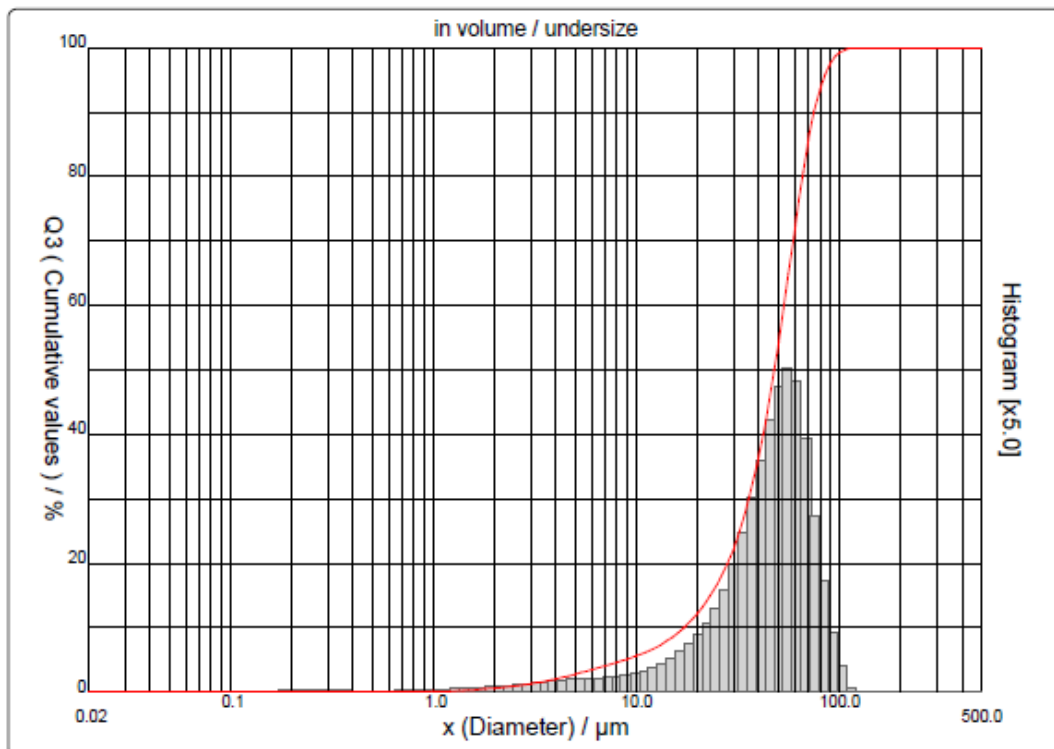
— Čisti fenofibrat	..... Rekristaliziran fenofibrat	..... Brij S100
— 2 g, 10 MPa	— 2 g, 15 MPa	— 2 g, 20 MPa
— 2 g, 25 MPa	— 4 g, 10 MPa	— 4 g, 15 MPa
— 4 g, 20 MPa	— 4 g, 25 MPa	

**Rezultati velikostne porazdelitve delcev s CILAS metodo.**Velikostna porazdelitev delcev polimera Brij S100 ( $T = 333\text{ K}$ ,  $p = 15\text{ MPa}$ ).Velikostna porazdelitev delcev 2 g fenofibrata /20 g Brij S100 ( $T = 333\text{ K}$ ,  $p = 10\text{ MPa}$ ).

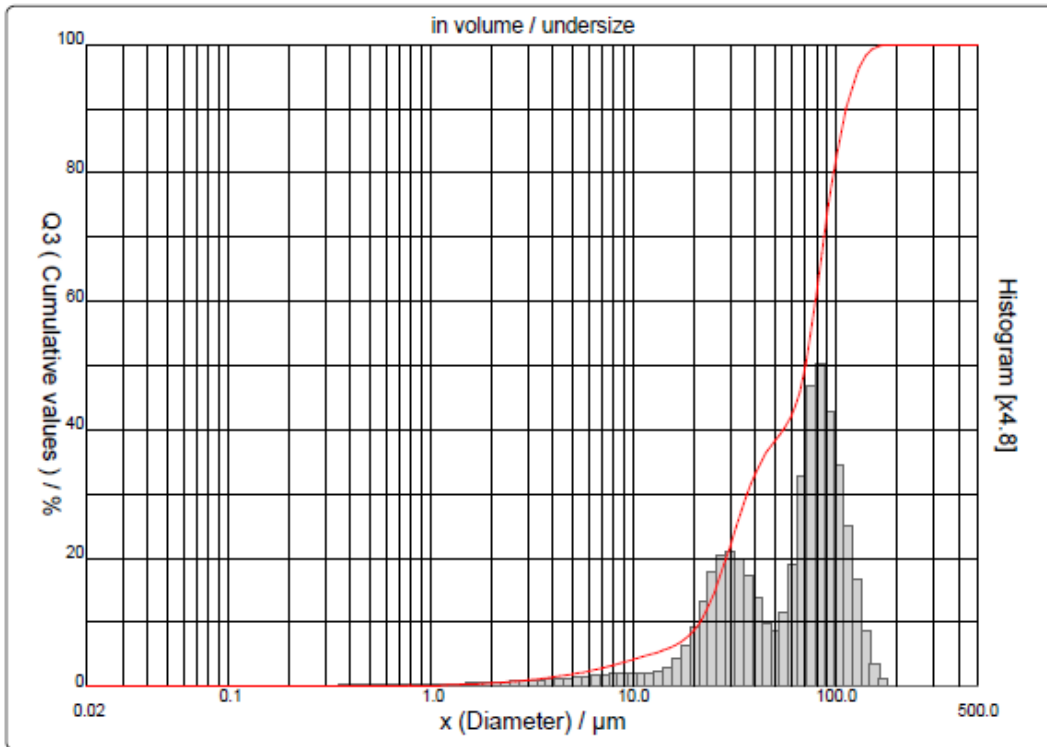
Velikostna porazdelitev delcev 2 g fenofibrata /20 g Brij S100 ( $T = 333 \text{ K}$ ,  $p = 15 \text{ MPa}$ ).



Velikostna porazdelitev delcev 2 g fenofibrata /20 g Brij S100 ( $T = 333 \text{ K}$ ,  $p = 20 \text{ MPa}$ ).



Velikostna porazdelitev delcev 2 g fenofibrata /20 g Brij S100 ( $T = 333\text{ K}$ ,  $p = 25\text{ MPa}$ ).



## 8 Življenjepis

### BARBARA LJUBEC

✉ ljubecbarbara@gmail.com

in <http://www.linkedin.com/in/barbara-ljubec>

#### IZOBRAZBA

**Magistrica inženirka kemijske tehnike, 2015–2018**

*Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Mariboru, Slovenija*

**Uni. dipl. inženirka kemijske tehnologije, 2012–2015**

*Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Mariboru, Slovenija*

**Gimnazijski maturant, 2008–2012**

*Škofijska gimnazija Antona Martina Slomška Maribor, Slovenija*

- Evropski oddelek.

#### DELOVNE IZKUŠNJE

**Praksa v tujini, okt–nov 2017**

*Lonza Group, Visp, Švica*

**Delo v proizvodnji učinkovin, jul 2017 – 3 tedne**

*Krka, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Slovenija*

**Strokovna praksa, avg 2015 – 3 tedne**

*Vipap Videm Krško d. d., Krško, Slovenija*

#### PROJEKTI

**Eko kozmetika, nov 2016/2017–dec 2016/2017**

*Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Mariboru, Slovenija*

**Kuhanje s tekočim dušikom, mar–maj 2016**

*Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Mariboru, Slovenija*

**Predelava soje v tofu s stališča varnosti in kakovosti, feb–jul 2015**

*Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo ter Fakulteta za kmetijstvo in biosistemske vede, Univerza v Mariboru, Slovenija*

**Biopolimeri – od materiala do končnega izdelka, sep 2014**

*Visoka šola za tehnologijo polimerov, Slovenj Gradec, Slovenija*

- Mednarodna poletna šola.

#### PRISPEVKI NA KONFERENCI

**Mikroenkapsulacija farmacevtskih učinkovin s PGSS™ postopkom**

*Slovenski kemijski dnevi, 2017.*

### **NAGRADE IN PRIZNANJA**

Dekanova nagrada za prostovoljno delo, 2017.  
Uvrstitev med 5 % najboljših študentov v generaciji, 2014, 3 zaporedna leta.  
Zoisova štipendija, 2008, 5 zaporednih let.

### **DRUGO**

Blagajnik Društva Kemik, 2015, 2 zaporedni leti.

### **ZNANJE JEZIKOV**

Angleščina (C1), nemščina (C1), hrvaščina (B1), ruščina (A2).



**COBISS Kooperativni online bibliografski sistem in servisi COBISS**

---

**Barbara Ljubec**  
**Osebna bibliografija za leto 2018**

---

**ČLANKI IN DRUGI SESTAVNI DELI**

**1.01 Izvirni znanstveni članek**

**1.** LJUBEC, Barbara, KNEZ HRNČIČ, Maša, CÖR, Darija, KRAVANJA, Gregor, KNEZ, Željko. Phase equilibria of the binary systems of fenofibrate and dense gases (carbon dioxide, propane, trifluoromethane). *Fluid phase equilibria*, ISSN 0378-3812. [Print ed.], 25 Oct. 2018, vol. 474, str. 110-115, doi: [10.1016/j.fluid.2018.07.018](https://doi.org/10.1016/j.fluid.2018.07.018). [COBISS.SI-ID [21584662](#)]

**2.** KRAVANJA, Gregor, KNEZ, Željko, KOTNIK, Petra, LJUBEC, Barbara, KNEZ HRNČIČ, Maša. Formulation of nimodipine, fenofibrate, and o-vanillin with Brij S100 and PEG 4000 using the PGSS<sub>T</sub>MPGSSTM process. *The Journal of supercritical fluids*, ISSN 0896-8446. [Print ed.], May 2018, vol. 135, str. 245-253, doi: [10.1016/j.supflu.2018.01.021](https://doi.org/10.1016/j.supflu.2018.01.021). [COBISS.SI-ID [21211414](#)]

Izpis bibliografskih enot: vse bibliografske enote

Izbrani format bibliografske enote: ISO 690

Razvrščanje bibliografskih enot: tipologija, leto - naraščajoče, naslov

Vir bibliografskih zapisov: Vzajemna baza podatkov COBISS.SI/COBIB.SI, 4. 9. 2018