

# Priprava i karakterizacija mikročestica hitozana

---

**Đumbir, Ana-Maria**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2015**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:149:248286>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-18**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Ana-Maria Đumbir

PRIPRAVA I KARAKTERIZACIJA MIKROČESTICA HITOZANA

DIPLOMSKI RAD

Voditelj diplomskog rada: Izv. prof. dr. sc. Gordana Matijašić

Članovi ispitne komisije: Izv. prof. dr. sc. Gordana Matijašić  
Doc. dr. sc. Krunoslav Žižek  
Prof. dr. sc. Mirela Leskovic

Zagreb, srpanj 2015.

Ovaj je rad izrađen u Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije.

*Zahvaljujem cijelom Zavodu na pomoći oko provedbe eksperimentalnog dijela ovog diplomskog rada.*

*Posebice zahvaljujem izv. prof. dr. sc. Gordani Matijašić na pomoći oko izrade diplomskog rada i izdvojenom vremenu.*

*Također, zahvaljujem doc. dr. sc. Krunoslavu Žižeku na suradnji i pomoći kada je to bilo potrebno.*

*Zahvaljujem i prof. dr. sc. Mireli Leskovic sa Zavoda za inženjerstvo površina polimernim materijala na uloženom vremenu i pomoći oko određivanja kontaktnog kuta na goniometru.*

*Veliko hvala mojim roditeljima i sestri na ogromnoj podršci i razumijevanju tijekom cijelog mog školovanja.*

---

## SAŽETAK

U ovom radu je istraženo kako procesni uvjeti i vrsta hitozana utječu na morfologiju mikročestica hitozana. Korištene su dvije vrste hitozana – srednje i male molekulske mase. Ispitivanja su provedena u sušioniku s raspršivanjem s ciljem dobivanja što sferičnijih i veličinski ujednačenih čestica proizvoda.

Pripravljene su otopine hitozana masene koncentracije 0,5 %. Otopine su sušene u sušioniku s raspršivanjem pri različitim protocima zraka za raspršivanje (40%, 50 % i 60%) i različitim temperaturama (160 °C i 180 °C). Protok pojne smjese bio je konstantan u svim eksperimentima (20 %). Zbog povećanja stabilnosti hitozana, pripremljene su otopine u koje je prije sušenja dodan umreživač natrijev tripolifosfat.

SEM mikrografije su pokazale razliku u morfologiji nastalih čestica. Dobivene su čestice oblika krafne, klobuka gljive i sferične. Najveći udio sferičnih čestica uočen je kod sušenja otopina hitozana srednje molekulske mase pri temperaturi od 160 °C i protoku zraka 40 %. Raspodjela veličina čestica kreće se u rasponu od 0,2 μm do 300 μm, a izražena je srednjim Sauterovim promjerom. Veće vrijednosti srednjeg Sauterovog promjera mogu biti posljedica sljepljivanja čestica. Rezultati su pokazali da se pravilnim odabirom procesnih uvjeta može pristupiti dizajniranju oblika čestica hitozana.

Ključne riječi: hitozan, umrežavanje, natrijev tripolifosfat, sušenje raspršivanjem, mikročestice, SEM mikrografija, raspodjela veličina čestica

## **Preparation and characterization of chitosan microparticles**

This paper investigates how the process conditions and the type of chitosan affect the morphology of the chitosan microparticles. Two types of chitosan were used – medium and low molecular weight. Tests were conducted in a spray-dryer in order to obtain spherical particle of uniform particle sizes.

Solutions of chitosan were prepared at 0.5 % mass concentration. The solutions were dried in the spray-dryer at different flow rates of atomizing air (40 %, 50 % and 60 %) and different temperatures (160 °C and 180 °C). Feed rate was constant for all experiments (20 %). Due to the increased stability of chitosan, some of the solutions were prepared with the addition of the crosslinking agent, sodium tripolyphosphate.

SEM micrographs showed the difference in the morphology of the particles. The resulting particles are donut-shaped, mushroom caps and spherical. The largest proportion of spherical particles was observed for the medium molecular weight chitosan dried at 160 °C and with 40 % flow rate of atomizing air. The particle size distribution is ranging from 0.2 to 300 microns, and it expressed as the Sauter mean diameter. Higher values of Sauter diameter may be due to adherences of particles. The results showed that the design of shape of chitosan particles can be accomplished with the proper selection of process conditions.

**Keywords:** chitosan, crosslinking, tripolyphosphate, spray drying, microparticles, SEM micrographs, particle size distribution.

# Sadržaj

1. UVOD .....	1
2. TEORIJSKI DIO .....	2
2.1. Hitozan .....	2
2.2. Karakteristike hitozana.....	2
2.2.1. Kemijska struktura.....	2
2.2.2. Fizikalno-kemijska svojstva .....	3
2.2.3. Biološka svojstva hitozana .....	4
2.3. Dobivanje hitozana iz hitina.....	5
2.3.1. Umrežavanje hitozana .....	6
2.4. Metoda sušenja raspršivanjem.....	7
2.4.1. Dijelovi sušionika s raspršivanjem .....	8
2.4.2. Princip metode.....	9
2.4.3. Kritični parametri pri sušenju raspršivanjem .....	10
2.5. Mikroinkapsuliranje .....	11
2.5.1. Mehanizmi otpuštanja aktivne tvari.....	11
2.5.2. Tehnike mikroinkapsuliranja .....	12
3. EKSPERIMENTALNI DIO.....	13
3.1. Materijali .....	13
3.2. Uređaji i procesni uvjeti .....	13
3.3. Metode ispitivanja .....	14
3.3.1. Rotacijski viskozimetar .....	14
3.3.2. Goniometar .....	15
3.3.3. Pretražni elektronski mikroskop .....	15
3.3.4. Laserska difrakcija.....	16
3.3.5. Sadržaj vlage .....	17
3.4. Obrada rezultata .....	17
3.4.1. Procjena veličine atomiziranih kapljica.....	17
3.4.2. Raspodjela veličina čestica i srednji promjer čestica.....	18
4. REZULTATI.....	19
4.1. Fizikalna svojstva otopine hitozana.....	19
4.2. Veličina atomiziranih kapljica.....	19
4.3. Rezultati SEM analize .....	21
4.4. Sadržaj vlage .....	23
4.5. Raspodjela veličina čestica.....	24
4.6. Odnos između promjera kapljica i srednjih promjera .....	28
5. RASPRAVA.....	29
6. ZAKLJUČAK .....	32
7. SIMBOLI .....	33
8. LITERATURA.....	34
ŽIVOTOPIS .....	35

# 1. UVOD

Hitozan je prirodni linearni polisaharid. Polazna sirovina za proizvodnju hitozana je hitin, građevna tvar iz oklopa rakova, ljuštura i krila kukaca. Hitozan se odlikuje hidrofilnošću, biokompatibilnošću i biorazgradljivošću i netoksičan je. Budući da je hitozan jedini kationski polisaharid prirodnog porijekla, smatra se pogodnim za razna biomedicinska i farmaceutska istraživanja kao nosač aktivne tvari u lijeku.

Još jedna od prednosti hitozana je ta što se kemijskim modificiranjem ne mijenja primarna struktura hitozana, ali se postižu nova poboljšana svojstva.

Sušenje raspršivanjem je jednostavan separacijski proces. Princip metode je transformacija pojne tekuće smjese u suhi praškasti proizvod. U jednom tehnološkom procesu se odvija i formiranje praškastog proizvoda i sušenje. Odabirom procesnih uvjeta može se utjecati na morfologiju i fizikalno-kemijske karakteristike krajnjeg, željenog proizvoda. Mijenjanjem ulazne temperature zraka, koncentracije otopine, protoka zraka za raspršivanje, protoka pojne smjese, utječe se na izlaznu temperaturu, količinu nastalog proizvoda i sadržaj vlage te stanje disperznosti.

Metoda je veliku primjenu pronašla u prehrambenoj i farmaceutskoj industriji.

Cilj rada je istražiti kako procesni uvjeti i vrsta hitozana, s obzirom na molekulsku masu, utječu na krajnje mikročestice hitozana. Ispitivanja su provedena u sušioniku s raspršivanjem s ciljem dobivanja što sferičnijih i veličinski ujednačenih čestica proizvoda.



## **2. TEORIJSKI DIO**

### **2.1. Hitozan**

Hitozan je tvar prirodnog porijekla. Dobiva se parcijalnim deacetiliranjem hitina koji je sastavni dio oklopa rakova i krila kukaca. Uz celulozu je drugi najzastupljeniji biopolimer u prirodi. Hitozan se odlikuje brojnim dobrim svojstvima i pozitivnim učincima u primjeni. Neka od dobrih svojstva, poput biokompatibilnosti i biodegradacije, su rezultat polikationske prirode. Sve veći broj istraživanja je usmjeren prema hitozanu i njegovoj primjeni. Zahvaljujući gelirajućim svojstvima i mogućnosti umrežavanja, hitozani su pronašli veliku primjenu u farmaceutskoj industriji pri izradi nosača lijekova. Uz to, hitozani imaju sposobnost brzog zacjeljivanja rana. [1] Derivati hitozana se koriste u kozmetičke svrhe jer imaju svojstva omekšavanja, vlaženja i zaštite kože od štetnih utjecaja.

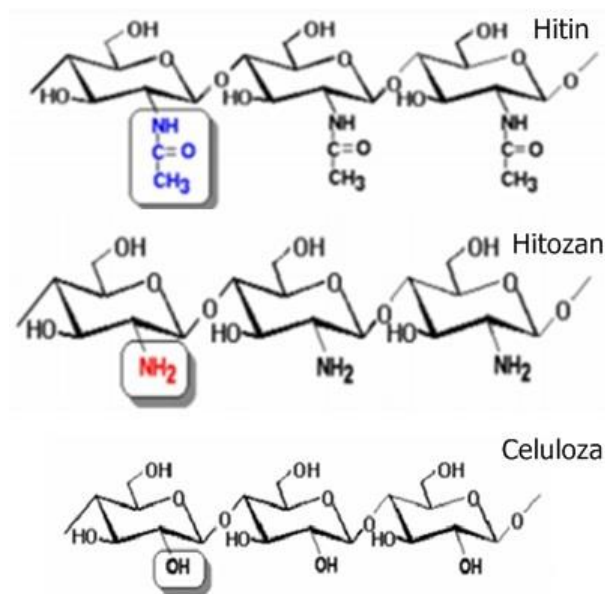
### **2.2. Karakteristike hitozana**

#### **2.2.1. Kemijska struktura**

Hitozan je deacetilirani derivat hitina. Primarne jedinice 2-amino-2-deoksi-D-glukoze međusobno su povezne  $\beta$ -(1-4)-glukozidnom vezom. Dobivanje hitozana iz hitina se temelji na konverziji acetamidnih grupa u primarne amino grupe. Prisutnost amino skupina u hitozanu uzrokuje njegovu kemijsku aktivnost, ali i utječe na svojstva kao što je biorazgradljivost, mukoadhezivnost, biodegradacija. [2]

Hitin, hitozan i celuloza su linearni polisaharidi. Kemijska struktura, biološka svojstva i zaštitna svojstva hitina su slična svojstvima celuloze. Unutar kristalne strukture hitina i celuloze je sličan raspored inter- i intra- vodikovih veza. (Slika 1.) [3]

Na temelju molekulske mase, hitozani se dijele na hitozane male molekulske mase (< 150 kDa), srednje i velike molekulske mase (700 – 1000 kDa).



Slika 1. Usporedba kemijskih struktura hitina, hitozana i celuloze

### 2.2.2. Fizikalno-kemijska svojstva

Hitozan je semikristalni polimer koji pokazuje polimorfizam. Važna fizikalno-kemijska svojstva hitozana su: stupanj deacetiliranja, prosječna molekulska masa, viskoznost, polikationsko svojstvo, topljivost, raspodjela molekulskih masa.

#### *Stupanj deacetiliranja*

Stupanj deacetiliranja (DD) se definira kao postotak primarnih amino ( $-\text{NH}_2$ ) skupina u strukturi polimera. Jedan je od najvažnijih faktora koji utječu na fizikalno-kemijska svojstva, biološka svojstva, antibakterijsko djelovanje i samu primjenu hitozana. Ovisno o procesnim uvjetima dobivanja hitozana vrijednost stupnja deacetiliranja (DD) se kreće u rasponu od 56–99 %. Za postizanje dobre topljivosti u slabo kiselim otopinama, stupanj deacetiliranja treba iznositi minimalno 85 %. Stupanje deacetiliranja se određuje direktno iz sadržaja amino skupina u hitozanu ili indirektno iz sadržaja acetil skupina u hitozanu (stupanj N-acetiliranja). Metode za određivanje stupnja deacetiliranja su: kiselo-bazna titracija, UV spektroskopija, FTIR metoda. [5]

#### *Prosječna molekulska masa*

Prosječna molekulska masa ovisi o načinu i polaznoj sirovini za preradu hitozana iz hitina. Vrijednost molekulske mase utječe na mikrobiološko svojstvo hitozana. Molekulska masa prirodnog hitozana je veća od one komercijalnog hitozana. [5]

Stupanj deacetiliranja tipičnog komercijalnog hitozana je između 70 i 95 %, a molekulska masa između 10 i 1 000 kDa. Izgleda je sličnog pahulji, bez boje i mirisa. [4]

### *Viskoznost*

Viskoznost definira antimikrobiološka svojstva hitozana, i utječe na njegovu primjenu.

Viskoznost hitozana je u funkciji stupnja deacetiliranja, koncentracije otopine, temperature i pH vrijednosti. Raste s porastom koncentracije otopine i stupnja deacetiliranja, a smanjuje se povećanjem temperature i pH vrijednosti otopine.[4]

### *Polikationsko svojstvo*

Zbog polikationskog svojstva hitozan ima sposobnost stvaranja jakih interakcija s negativno nabijenim tvarima. [3]

### *Topljivost*

Topljivost hitozana ovisi o stupnju deacetiliranja. Hitozni su topljivi u vodi i u većini organskih kiselina. [3]

Topljivost hitozana se temelji na protoniranju amino skupine na položaju C-2 glukozaminskih jedinica, gdje je polisaharid postao polikation u kiselom mediju. Hitozani imaju slabu topljivost pri pH 7,4. Povećanje pH na 7,5 potaknut će deprotoniranje i povećati topljivost polimera. [4]

### *Sigurnost hitozana*

Hitozan je netoksična i neiritirajuća tvar. Koristi se kao pomoćna tvar u farmaceutskim formulacijama.[4]

## **2.2.3. Biološka svojstva hitozana**

Biološka svojstva hitozana su: mukoadhezivnost, antibakterijsko djelovanje, antivirusno djelovanje, biokompatibilnost, biodegradacija, antioksidacijsko djelovanje, antitumorsko djelovanje.

### *Mukoadhezivnost*

Mukoadhezivnost je sposobnost vezanja za biološke membrane prekrivene mukuzom. To je najznačanije biološko svojstvo hitozana. S porastom stupnja deacetiliranja raste i broj slobodnih –NH<sub>2</sub> skupina koje su protonirane, a time raste i mukoadhezivnost. Kod hitozana veće molekulske mase mukoadhezivnost je izraženija u usporedbi s hitozanom male molekulske mase. To se objašnjava utjecajem viskoznosti. [5]

### *Antibakterijsko djelovanje*

Antibakterijsko djelovanje se temelji na molekulskoj masi, stupnju deacetiliranja, vrsti supstituenta i o vrsti bakterije. Hitozani velike molekulske mase ne mogu proći kroz membranu pa zato formiraju zaštitni film koji sprječava prolazak hranjivih tvari u stanicu bakterije. Antimikrobno djelovanje uključuje gram pozitivne i gram negativne bakterije. [6]

### *Antitumorsko djelovanje*

Antitumorsko djelovanje hitozana je još uvijek u fazi istraživanja. Smatra se da hitozan ubija tumorske stanice koje nastaju velikom brzinom. [6]

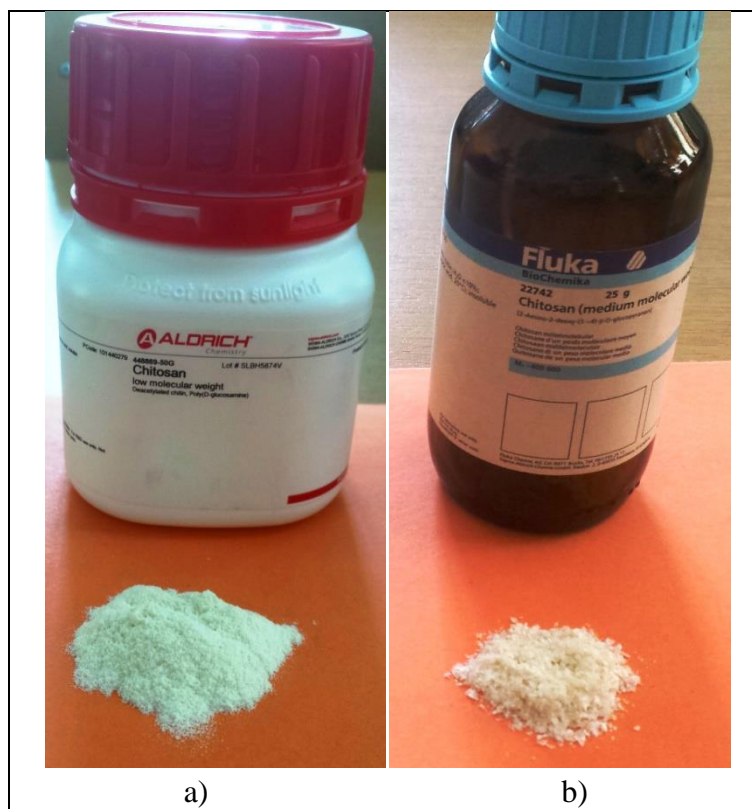
## **2.3. Dobivanje hitozana iz hitina**

Dobivanje hitozana iz hitina se provodi u četiri koraka:

1. Demineraliziranje
2. Uklanjanje proteina
3. Uklanjanje obojenja
4. Deacetiliranje

Primarni komercijalni izvor hitina su oklopi rakova i škampa. Usitnjenim ljušturama dodaje se otopina natrijevog hidroksida (1–10 %) pri visokoj temperaturi (85–100 °C). Nakon toga se u postupku demineraliziranja uklanja kalcijev karbonat dodatkom otopine klorovodične kiseline (1–10 %) pri sobnoj temperaturi. Hitin će se obezbojiti otapanjem u organskom otapalu ili u jako razrijeđenoj otopini natrijevog hipoklorita.

Završna faza, faza deacetiliranja, se odvija zagrijavanjem pri visokim temperaturama (90–120°C) u jakoj otopini natrijevog hidroksida. Zatim se dobiveni hitozan usitnjava u sitni prah, pahulje ili ljuskice (Slika 2.). Ovisno o procesnim uvjetima pri obradi hitina, dobit će se hitozani različitih fizikalno-kemijskih svojstava. [1]



Slika 2. Oblici hitozana: a) prah, b) ljuskice

### 2.3.1. Umrežavanje hitozana

Umrežavanje je postupak kojim umreživač stvara kovalentne veze između makromolekula polisaharida. Postupak se provodi u lužnatoj sredini. Umreživač može reagirati s drugom makromolekulom ili sam sa sobom u polimerizaciji. Umreživači se dijele na fizikalne i kemijske. Kemijsko umrežavanje je raširenije od fizikalnog.

#### *Kemijsko umrežavanje*

Kemijsko umrežavanje polisaharida se često primjenjuje zbog dobre mehaničke stabilnosti. Prije umrežavanja kovalentne veze su prisutne između različitih lanaca polimera ili između polimera i umreživača. Tijekom umrežavanja protuioni difundiraju u polimer i umreživač reagira s polisaharidom formirajući intermolekularne ili intramolekularne veze.

Parametri koji utječu na kemijsko umrežavanje su koncentracija umreživača i vrijeme umrežavanja.

Mehanizam umrežavanja definiran je odabirom umreživača. Pojedini umreživač ima jedinstveni mehanizam umrežavanja. Jedan od umreživača je i tripolifosfat (TPP). Tripolifosfat je ionski umreživač. Mehanizam umrežavanja TPP se temelji na povećanju pH vrijednosti i ionske veze u otopini, pri čemu formira gel i stvara ionske veze između amino grupa hitozana i TPP-a. [7]

## 2.4. Metoda sušenja raspršivanjem

Sušenje raspršivanjem je metoda sušenja tekućih otopina u struji vrućeg zraka s ciljem dobivanja praškastih proizvoda. Pojna smjesa može biti otopina, emulzija ili suspenzija. Temperatura vrućeg zraka izaziva isparavanje tekućine i formiraju se praškaste čestice. Suhi uzorak može biti praškasti, aglomerat ili granula, ovisno o procesnim uvjetima i sastavu pojne smjese. Velika prednost ove metode je što se sušenje provodi u samo jednoj tehnološkoj operaciji.

Sušenje raspršivanjem je brza, jeftina, fleksibilna i produktivna tehnika mikroinkapsuliranja koja se lako prenosi u veća mjerila. Metoda se primjenjuje u brojnim granama industrije s naglaskom na prehrambenu i farmaceutsku industriju. Primjer primjene u prehrambenoj industriji je dobivanje mlijeka u prahu i sokova. U farmaceutskoj industriji, sušenje raspršivanjem se koristi za antibiotike, vitamine i sušenje enzima. Također, primjenjuje se i u poljoprivrednoj industriji za dobivanje različitih zrnatih materijala. [8]

Sredinom prošlog stoljeća sušenje raspršivanjem je bilo samo jedan od međukoraka u farmaceutskoj industriji za proizvodnju krutih uzoraka. U tim procesima je korištena laktoza za dobivanje čvrstih suspenzija, granulata i praškastih materijala za inhalacijske lijekove. [9] Uređaj može raditi u širokom području kapaciteta, od nekoliko grama po satu do par stotina tona godišnje.

### Prednosti

- Svojstva i veličina proizvoda su kontrolirani.
- Proces se odvija kontinuirano u uređaju jednostavne konstrukcije.
- Dobivaju se sferične čestice.

### Nedostaci

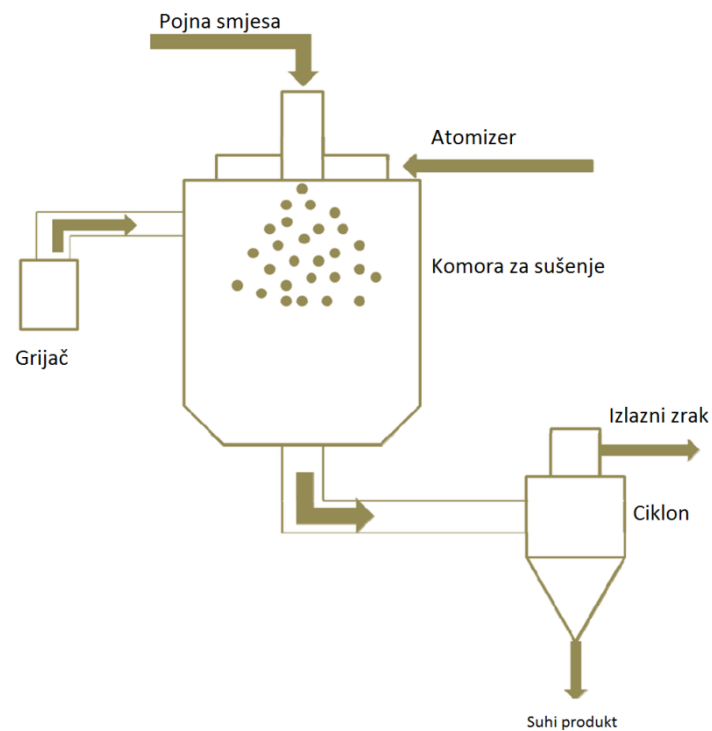
- Nemogućnost proizvodnje čestica složene strukture.
- Ukoliko je uređaj namijenjen za dobivanje finih uzoraka, nije ga moguće prenamijeniti za dobivanje grubih uzoraka, i obrnuto. [10]

### 2.4.1. Dijelovi sušionika s raspršivanjem

Osnovni dijelovi sušionika s raspršivanjem su prikazani na slici 3. Konstrukcija sušionika s raspršivanjem je jednostavna.

Dijelovi:

- a) Grijač – zagrijavanje plina na ulazu u komoru za sušenje.
- b) Pumpa – uvođi pojnu smjesu u raspršivač.
- c) Raspršivač – raspršivanje pojne smjese u sprej kapljica.
- d) Komora za sušenje – sušenje u struji vrućeg zraka.
- e) Ciklon – razdvajanje osušenih čestica iz struje vrućeg zraka.



Slika 3. Dijelovi sušionika s raspršivanjem

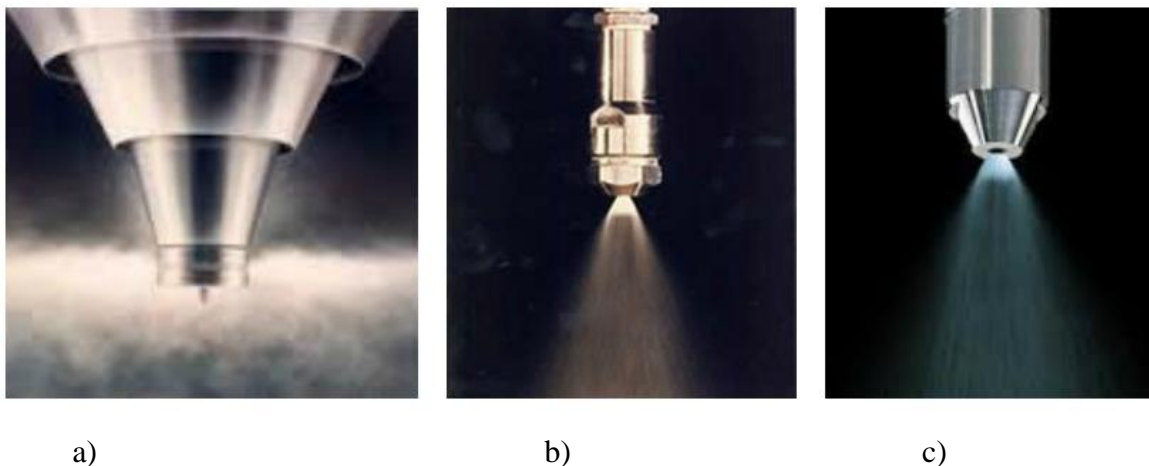
## 2.4.2. Princip metode

Proces sušenja je jednostavan. Kroz raspršivač se uvodi pojna smjesa čije se kapljice grupiraju u sprej. Na sprej kapljica djeluje vrući zrak koji potiče isparavanje vode. Kada dovoljna količina tekućine ispari, preostali čvrsti materijal se formira u zasebnu česticu, a nakon toga se izdvaja iz struje zraka. Prosječno vrijeme za formiranje čestice je od nekoliko milisekundi do nekoliko sekundi. Formiranje kapljice je definirano veličinom kapi i brzinom isparavanja. Isparavanje je kontrolirano prijenosom topline u kapljice, prijenosom tvari iz kapljice u struju plina i specifičnim sastojcima komponenata. [8]

Sušenje raspršivanjem se provodi u četiri stupnja:

### *Atomizacija*

Atomizacija je najvažniji korak u procesu sušenja raspršivanjem. Pravilan odabir vrste raspršivača utječe na formiranje spreja kapljica, samim time i na veličinu nastalih kapljica u procesu atomizacije. Veličina raspršenih kapljica utječe na raspodjelu veličina čestica praškastog proizvoda. Konstrukcija komore za sušenje također ovisi o odabiru raspršivača. U praksi se koriste različite izvedbe raspršivača ( slika 4.), a najčešće su raspršivači s rotirajućim diskovima i s mlaznicama pod pritiskom (s jednom mlaznicom). Pneumatski raspršivač (s dvije mlaznice) koristi se rijetko.



Slika 4. Vrste raspršivača: a) s rotirajućim diskovima; b) s mlaznicom pod pritiskom; c) pneumatski.

### *Miješanje kapljica s vrućim zrakom*

Miješanje kapljica s vrućim zrakom se odvija u sušioniku. Kontakt između kapljica i vrućeg zraka utječe na brzinu sušenja, konačni sadržaj vlage i svojstva praškastog proizvoda. Razlikujemo tri režima strujanja u sušioniku: istostrujni, protustrujni i mješoviti tok.



## *Sušenje*

Sušenjem se uklanja vlaga iz vlažnog materijala s ciljem dobivanja suhog proizvoda. To je toplinski proces. Toplina se materijalu može dovesti konvekcijom, kondukcijom i radijacijom te postavljanjem vlažnog materijala u visokofrekventno elektromagnetsko polje prilikom mikrovalnog i infracrvenog sušenja.[12]

## *Odvajanje suhog proizvoda*

Završna faza je separacija praškastog proizvoda od struje plina upotrebom ciklona. Osušene čestice odvajaju se u zasebnu posudu. [11]

### **2.4.3. Kritični parametri pri sušenju raspršivanjem**

Kritični parametri pri procesu sušenja raspršivanjem su:

#### *Ulazna temperatura zraka*

Ulazna temperatura zraka uzrokuje brže isparavanje vode što može negativno utjecati na toplinski osjetljiv materijal.

#### *Izlazna temperatura zraka*

Izlazna temperatura zraka kontrolira konačni sadržaj vlage u praškastom materijalu.

#### *Viskoznost*

Viskoznost utječe na formiranje kapljica. Što je viskoznost manja bit će potrebna manja energija/tlak za formiranje spreja kapljica.

#### *Površinska napetost*

Površinska napetost utječe na širinu spreja kapljica i na veličinu kapljice. Dodatkom površinski aktivne tvari, površinska napetost se može smanjiti, a time će se postići veća širina mlaza spreja, manja veličina kapljice i veća brzina pada kapljice.

#### *Materijal mlaznice*

U većini farmaceutskih procesa koriste se mlaznice od nehrđajućeg čelika. [13]

## 2.5. Mikroinkapsuliranje

Mikroinkapsuliranje je proces kojim se čestice krute tvari, kapljice tekućine ili plina zatvaraju drugom tvari (npr. polimerom). Na taj način se dobivaju mikrokapsule građene od jezgre i zaštitne ovojnice. Jezgra sadrži aktivnu tvar, a zaštitna opna štiti jezgru od nepovoljnih vanjskih utjecaja. Zaštitna opna je najčešće od biorazgradivih i biokompatibilnih polimera (slika 5 ). U usporedbi s drugim tehnologijama oblaganja, mikroinkapsuliranje se provodi u jednom koraku. Raspon promjera mikrokapsule je od 1 do 1000  $\mu\text{m}$ .

S obzirom na morfologiju dobivenih mikročestica razlikujemo – mikrokapsule i mikrosfere. Pod pojmom „mikrokapsule“ se podrazumijeva čestica u kojoj je ljekovita tvar u potpunosti prekrivena polimernom ovojnicom. Ljekovita tvar može biti tekuća, kruta ili plinovita, dok ovojnica može biti porozna i neporozna. Mikroinkapsuliranje omogućuje kontrolirano otpuštanje aktivne tvari.



Slika 5. Presjek mikrokapsule

### 2.5.1. Mehanizmi otpuštanja aktivne tvari

Otpuštanje aktivne tvari odvija se mehanizmima degradacije ovojnice, difuzije i erozije.

#### *Degradacija ovojnice*

Ljekovita tvar je jednoliko raspodijeljena i otopljena u jezgri. Čvrsto je vezana za jezgru i biva otpuštena degradacijom ovojnice. Brzina otpuštanja aktivne tvari je manja u odnosu na brzinu degradacije ovojnice.

#### *Difuzija*

Postoje dva oblika mehanizma otpuštanja aktivne tvari difuzijom. Jedan je kontroliran aktivnošću zaštitne ovojnice, a drugi aktivnošću jezgre.

- Difuzija kontrolirana zaštitnom ovojnicom – Aktivna tvar se otpušta difuzijom prije ili istovremeno s degradacijom polimerne ovojnice. Brzina otpuštanja aktivne tvari ovisi o mehanizmu degradacije ovojnice.

- Difuzija kontrolirana aktivnošću jezgre – Aktivna tvar se otpušta brzinom kojom prolazi kroz membranu i neovisna je brzini degradacije jezgre.

### *Erozija*

Aktivna tvar se otpušta na temelju enzimske hidrolize pri čemu se koriste stearati i razni voskovi.

## **2.5.2. Tehnike mikroinkapsuliranja**

Tehnike mikroinkapsuliranja se dijele na fizikalne i kemijske (tablica 2.).

Tablica 1. Tehnike mikroinkapsuliranja

Fizikalne metode	Kemijske metode
<ul style="list-style-type: none"> <li>• koacervacija</li> <li>• koacervacija – fazna separacija</li> <li>• sušenje raspršivanjem</li> <li>• oblaganje</li> <li>• centrifugalna ekstruzija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• isparavanje otapala</li> <li>• polimerizacija na granici faza</li> <li>• <i>in situ</i> polimerizacija</li> </ul>

### *Koacervacija*

Koacervacija se temelji na separaciji otopine hidrofilnog polimera u dvije tekuće faze – guste kapljice bogate polimerom i razrijeđena otopina. S obzirom na broj prisutnih polimera, razlikujemo jednostavnu i složenu koacervaciju. [14]

To je jedan od postupaka ionskog umrežavanja. Koacervacija se koristi za pripremu otopina hitozana kojima se dobivaju nosači proteina. Umreživač se dodaje kap po kap u kiselu otopinu hitozana koja se ujednačeno miješa. U usporedbi s kemijskim umrežavanjem, koacervacija je pogodnija za proteine. [7]

## 3. EKSPERIMENTALNI DIO

### 3.1. Materijali

Za pripremu otopina korišten je hitozan srednje relativne molekulske mase i male molekulske mase proizvođača Sigma Aldrich.

U rezultatima su otopine hitozana srednje relativne molekulske mase označene sa SM, a male molekulske mase s MM.

Tijekom provedbe eksperimentalnog rada je pripremljeno je deset 0,5 %-tnih otopina hitozana volumena 200 ml, s 0,5 ml octene kiseline. Pripremljene otopine su miješane pomoću magnetske miješalice. pH pripremljenih otopina kretao se u rasponu od 3,7 do 4,3. Dodatkom 1 %-tne otopine NaOH podešen je pH otopina na vrijednost iznad 5,0.

Za postupak umrežavanja korištena je 1 %-tna otopina natrijevog tripolifosfata proizvođača Acros Organics.

### 3.2. Uređaji i procesni uvjeti

Otopine su sušene u laboratorijskom sušioniku s raspršivanjem B-290 (Büchi Labortechnik AG, Switherland), prikazanim na slici 6.



Slika 6. Sušionik s raspršivanjem

Procesni uvjeti prikazani su u tablici 2. Eksperimenti su provedeni pri konstantnom protoku otopine i s jednom vrstom raspršivača – dvo-fluidna sapnica s vanjskim miješanjem.

Temperatura zraka za sušenje i protok zraka za raspršivanje su mijenjani u eksperimentima.

Tablica 2. Procesni uvjeti

Promjer mlaznice za raspršivanje	0,7 mm
Protok pojne smjese	(20 %) $1,0 \times 10^{-7} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$
Protok zraka za raspršivanje	(40 %) $1,85 \times 10^{-4} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$ (50 %) $2,92 \times 10^{-4} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$ (60 %) $4,84 \times 10^{-4} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$
Zrak za sušenje	100 %) $1,06 \times 10^{-2} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$
Ulazna temperatura zraka za sušenje	160 °C 180 °C

### 3.3. Metode ispitivanja

Karakterizacije otopina: određivanje viskoznosti otopina, određivanje površinske napetosti otopina iz izmjerenih kontaktnih kuteva. Morfologija osušenih uzoraka istražena je pomoću pretražne elektronske mikroskopije, raspodjela veličina čestica u uzorcima je analizirana metodom laserske difrakcije, a sadržaj vlage određen je sušenjem.

#### 3.3.1. Rotacijski viskozimetar

Viskoznost pripremljenih otopina je određena iz reoloških dijagrama koji su dobiveni mjerenjem na rotacijskom viskozimetru. Rotacijski viskozimetar DV III+ (Brookfield Engineering) se sastoji od dva cilindra. Kapljevina je podvrgnuta smičnom naprezanju između dviju površine na principu rotora i statora. Reološka svojstva se mjere pri kontroliranoj brzini rotacije ili sili, a mjeri se zakretni moment.

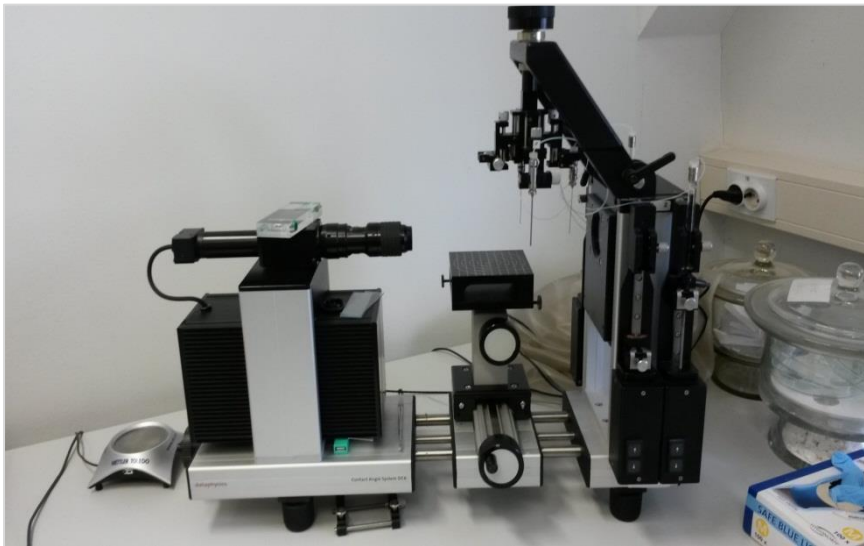


Slika 7. Rotacijski viskozimetar

### 3.3.2. Goniometar

Goniometar je instrument za mjerenje kontaktnog kuta. Na temelju mjerenja kontaktnih kuteva izmjerene su vrijednosti površinske napetosti. Za mjerenje kontaktnog kuta se koriste tri različite metode: *Sessile drop*, *Wihelmyova metoda* i *Washburnova metoda*.

*Sessile drop metoda* ili metoda viseće kapi – kada kap tekućine dođe u kontakt s čvrstom ravnom površinom kapljica formira određeni oblik. Kontaktni kut se mjeri između osnovne ravnine (dodirne površine tekućine i krute tvari) i tangente kapljice na granici triju faza (čvrsto, tekuće i plinovito).



Slika 8. Goniometar

### 3.3.3. Pretražni elektronski mikroskop

Morfologija uzorka istražena je pomoću pretražne elektronske mikroskopije (SEM) na uređaju *Tescan Vega 3 SEM* (Slika 9.). Uzorak se nanosi na vodljivu vrpču te se fiksira na metalni nosač koji se potom stavlja u komoru neparivača (*sputter coater*) Quorum SC7620 u atmosferu od inertnog plina (Ar). Radna komora mora biti pod tlakom  $<10^{-2}$  mbar, koji se ostvaruje uključivanjem rotacijske pumpe.

Katoda, omotač komore, građena je od platine i rodija te služi za oblaganje uzorka ovim metalima. Kada se elektrode priključe na visoki napon (800 – 1200 V), električno polje ionizira argon te njegovi ioni udaraju u katodu i izbijaju atome platine i rodija, koji oblažu uzorak te time uzorak postaje vodljiv i spreman za analizu elektronskim mikroskopom.

Navedeni uređaj namijenjen je uvidu u strukturu površine sve do nanometarske razine i s mogućnošću povećanja do milijun puta.



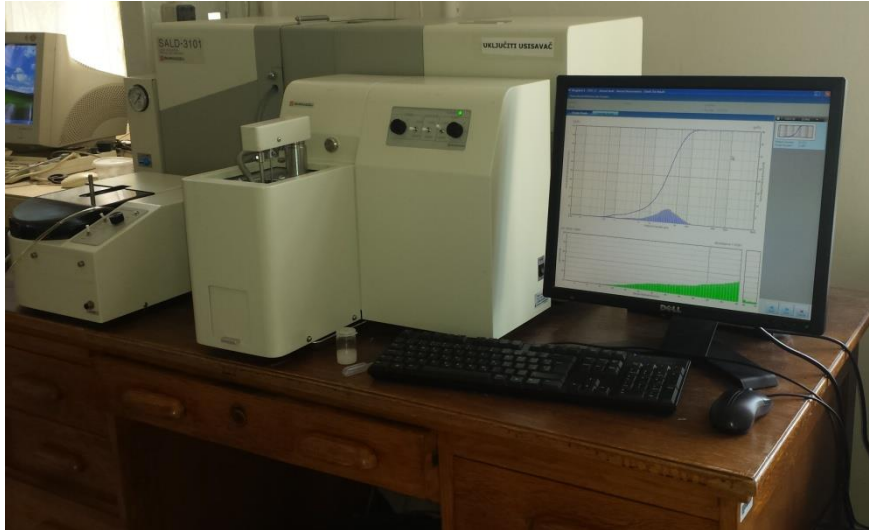
Slika 9. Pretražni elektronski mikroskop

### 3.3.4. Laserska difrakcija

Raspodjela veličina čestica uzoraka određena je na uređaju laserske difrakcije SALD-3101 (Shimadzu, Japan) čije je mjerno područje od 0,4 do 3000  $\mu\text{m}$ . (Slika 10.)

Određivanje raspodjele veličine čestica se temelji na činjenici da je kut difrakcije obrnuto proporcionalan veličini čestica.

Uređaj se sastoji od jedinice za mjerenje raspodjele veličine čestica suhих praškastih uzoraka u struji zraka i za mokro mjerenje u odgovarajućem otapalu. Suho mjerenje se provodi za materijale koji su topljivi u otapalima ili za koje ne postoji odgovarajuće disperzno sredstvo. U ovom eksperimentalnom radu uzorci hitozana su dispergirani u etanolu. Za svaki uzorak provedena su tri mjerenja, a konačna raspodjela veličina čestica izražena je kao srednja vrijednost.



Slika 10. Uređaj za lasersku difrakciju

### 3.3.5. Sadržaj vlage

Sadržaj vlage određen je pomoću infracrvenog analizatora vlage KERN MLS-C.

Uzorak je zagrijavan pri konstantnoj temperaturi od 120 °C do konstantne mase, odnosno do trenutka kada je promjena mase u pet minuta manja od 1 mg.

Sadržaj vlage izražen je u kg vlage po kilogramu suhog materijala, a izračunat prema sljedećem izrazu:

$$X = \frac{m_{\text{poč.}} - m_{\text{kon.}}}{m_{\text{kon.}}} \quad (1)$$

## 3.4. Obrada rezultata

### 3.4.1. Procjena veličine atomiziranih kapljica

Za procjenu veličine raspršenih kapljica korišten je izraz 2. Na temelju tog izraza se procjenjuje srednji površinski promjer, odnosno Sauterov promjer atomiziranih kapljica [15]:

$$D_{3,2} = \frac{585 \cdot 10^3 \cdot \sqrt[3]{\sigma}}{v_{REL} \cdot \sqrt{\rho}} + 597 \cdot \left( \frac{\mu}{\sqrt{\sigma \cdot \rho}} \right)^{0,45} \cdot \left( \frac{1000 \cdot \dot{V}_{otop.}}{\dot{V}_{zrak}} \right)^{1,5} \quad (2)$$

S obzirom na vrstu raspršivača, za dvo-fluidne sapnice s vanjskim raspršivanjem u literaturi se često koristi izraz za srednji promjer kapljice [15]:



$$D_{50} = 604,53 \cdot \frac{\sigma^{0,41} \cdot \mu^{0,32}}{(v_{REL}^2 \cdot \rho_{zrak})^{0,57} \cdot A_G^{0,36} \cdot \rho_{otop}^{0,16}} + 330,71 \cdot \left[ \left( \frac{\mu}{\sigma \cdot \rho_{otop}} \right)^{0,17} \cdot \left( \frac{1}{v_{REL}^{0,54}} \right) \cdot \left( \frac{\dot{M}_{otop}}{\dot{M}_{zrak}} \right)^{0,5} \right] \quad (3)$$

Za usporedbu rezultata dobivenih prema drugim modelima, koristi se ovisnost između srednjeg i Sauterovog promjera:

$$D_{3,2} = 0,83 \cdot D_{50} \quad (4)$$

### 3.4.2. Raspodjela veličina čestica i srednji promjer čestica

Raspodjela veličina čestica praškastih uzoraka određena je metodom laserske difrakcije. Rezultati kumulativne funkcije raspodjele ( $Q_3(d)$ ) prikazani su grafički u diferencijalnom obliku ( $\Delta Q_3(d)$ ) što predstavlja udio čestica određene veličine  $d$ . Na temelju udjela određenih veličina čestica izračunat je srednji promjer čestica ( $d_{1,0}$ ) i Sauterov promjer ( $d_{3,2}$ ). [16]

$$d_{1,0} = \sum_{i=1}^n [\Delta Q_3(d_i)] \cdot d_i \quad (5)$$

$$d_{3,2} = \frac{\sum_{i=1}^n d_i^3 \cdot [\Delta Q_3(d_i)]}{\sum_{i=1}^n d_i^2 \cdot [\Delta Q_3(d_i)]} \quad (6)$$

## 4. REZULTATI

U ovom poglavlju su prikazani rezultati istraživanja. Rezultati su podijeljeni u četiri osnovne grupe:

- Fizikalna svojstva otopina hitozana.
- Veličina atomiziranih kapljica.
- Rezultati SEM analize.
- Sadržaj vlage.
- Usporedba raspodjele veličine čestica i procjena srednjeg promjera čestica nakon sušenja.
- Odnos između promjera čestica i promjera kapljica.

### 4.1. Fizikalna svojstva otopine hitozana

Tablica 3. Fizikalna svojstva otopine hitozana

	MM	SM	MM+TPP	SM+TPP
Viskoznost, Pa s	0,0485	0,0263	0,0078	0,0238
Površinska napetost, N/m	0,07386	0,07380	0,07984	0,07872
Gustoća, kg/m <sup>3</sup>	1010	1005	1080	1088

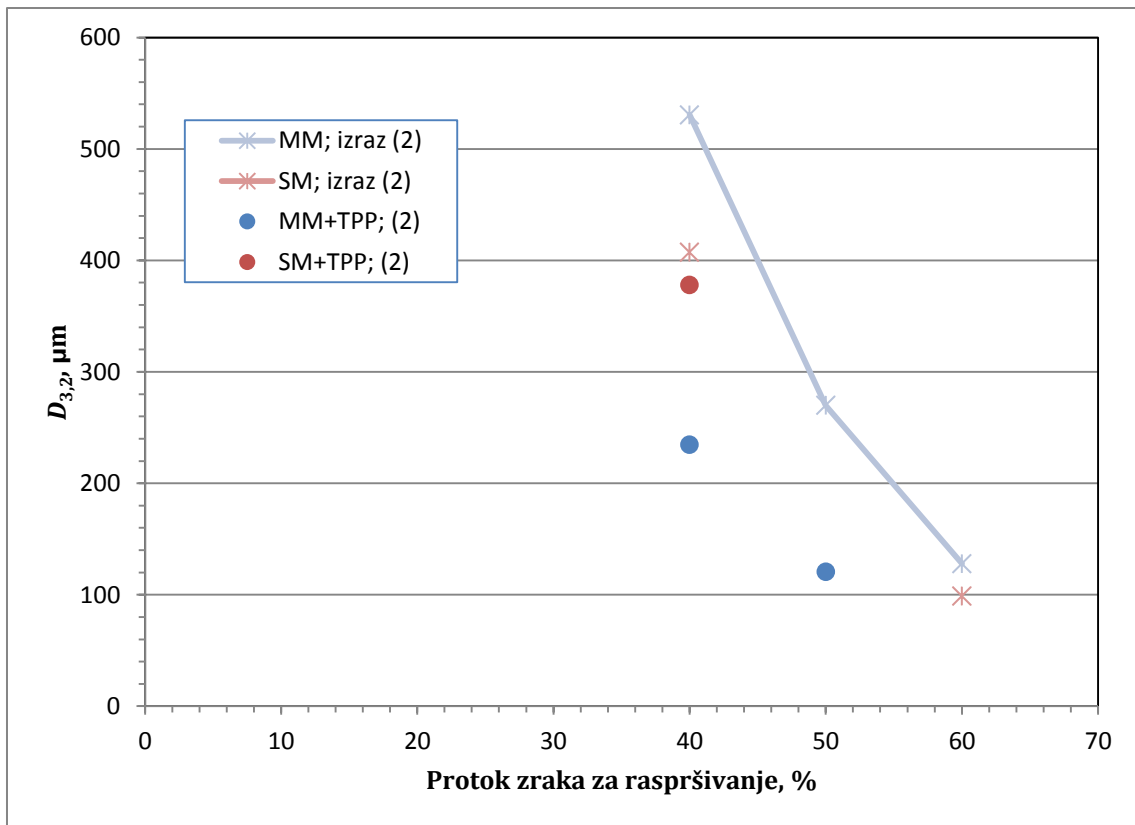
### 4.2. Veličina atomiziranih kapljica

Tablica 4. Srednja veličina atomiziranih kapljica ( $D_{3,2}$ ,  $\mu\text{m}$ ) procijenjena na temelju izraza 2

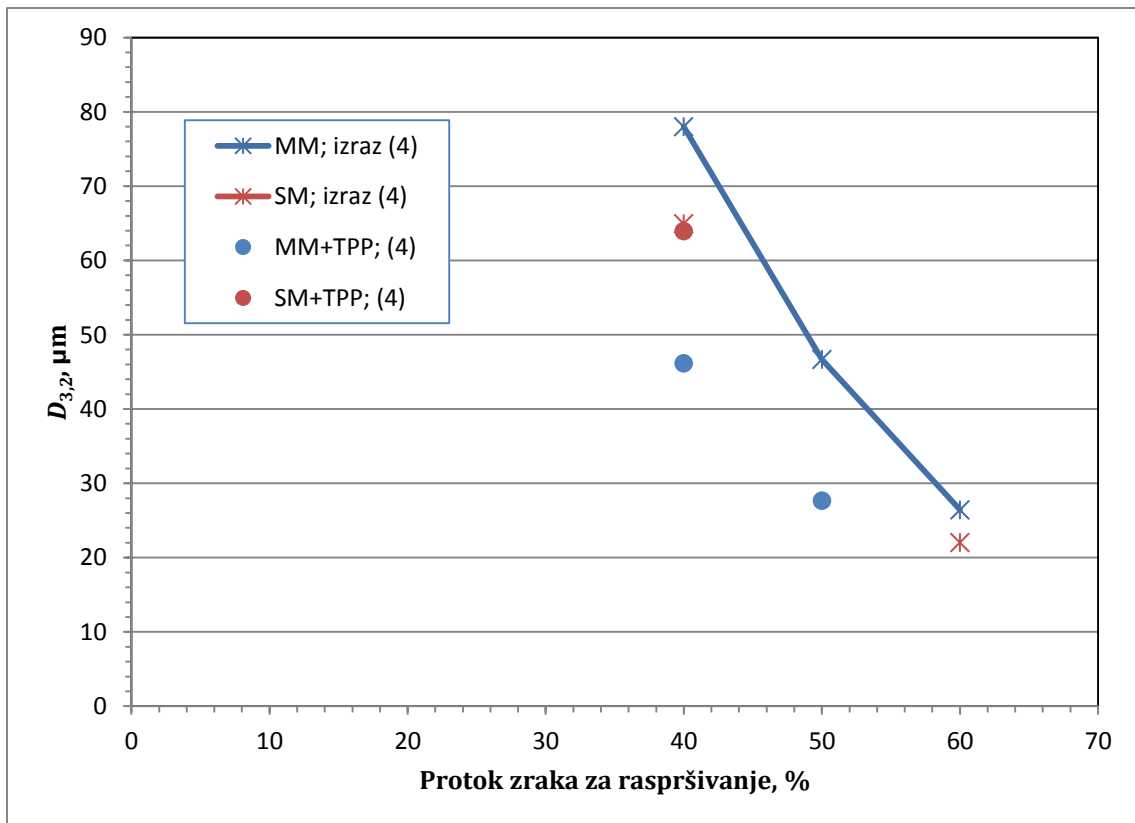
Protok zraka za raspršivanje, %	MM	SM	MM+TPP	SM+TPP
40	530,63	407,28	234,77	377,89
50	269,96	-	120,58	-
60	127,84	98,68	-	-

Tablica 5. Srednja veličina atomiziranih kapljica ( $D_{3,2}$ ,  $\mu\text{m}$ ) procijenjena na temelju izraza 4

Protok zraka za raspršivanje, %	MM	SM	MM+TPP	SM+TPP
40	77,98	64,95	46,15	63,93
50	46,67	-	27,67	-
60	26,42	22,03	-	-

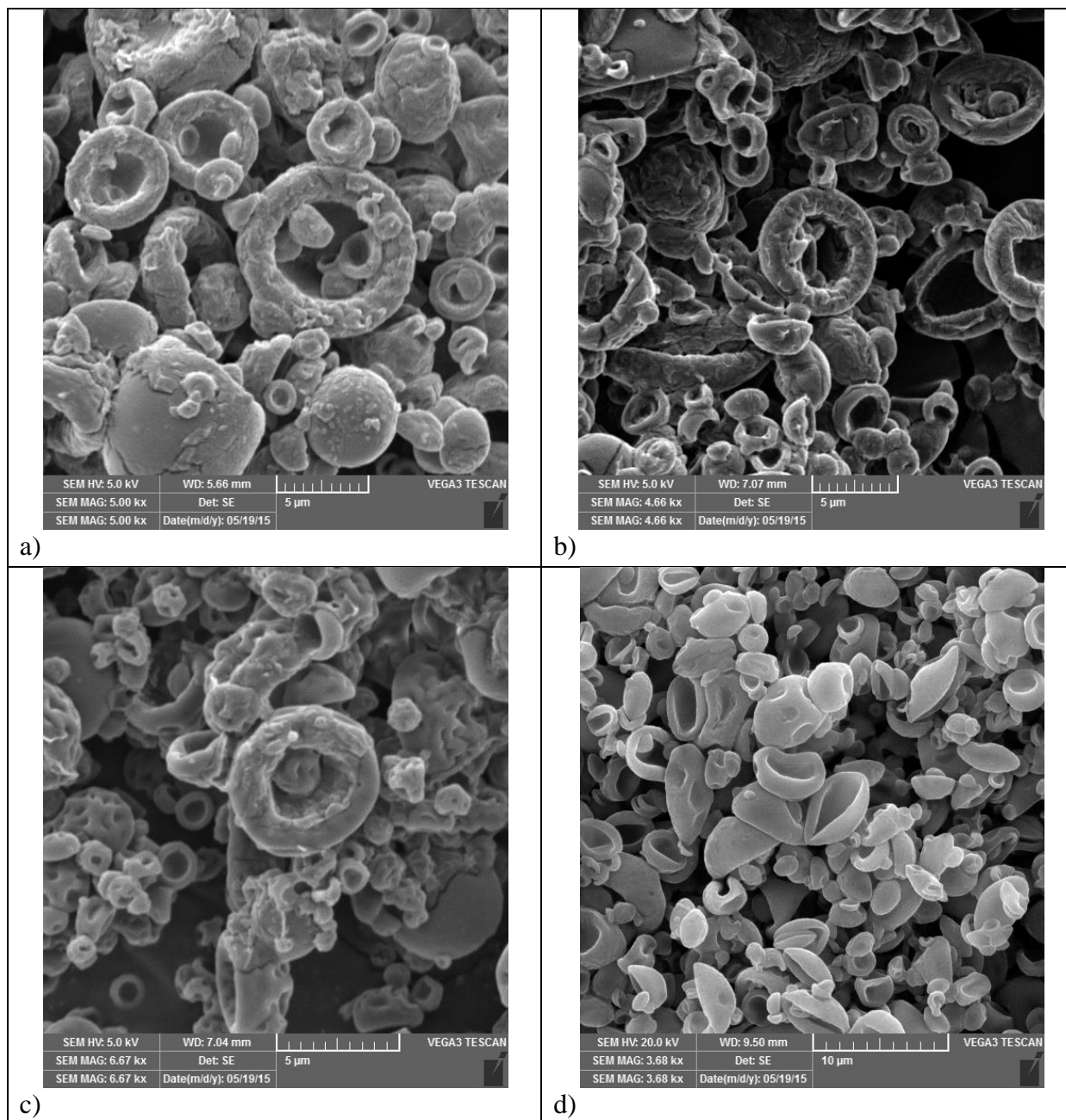


Slika 11. Ovisnost Sauterovog promjera atomiziranih kapljica o protoku zraka za raspršivanje

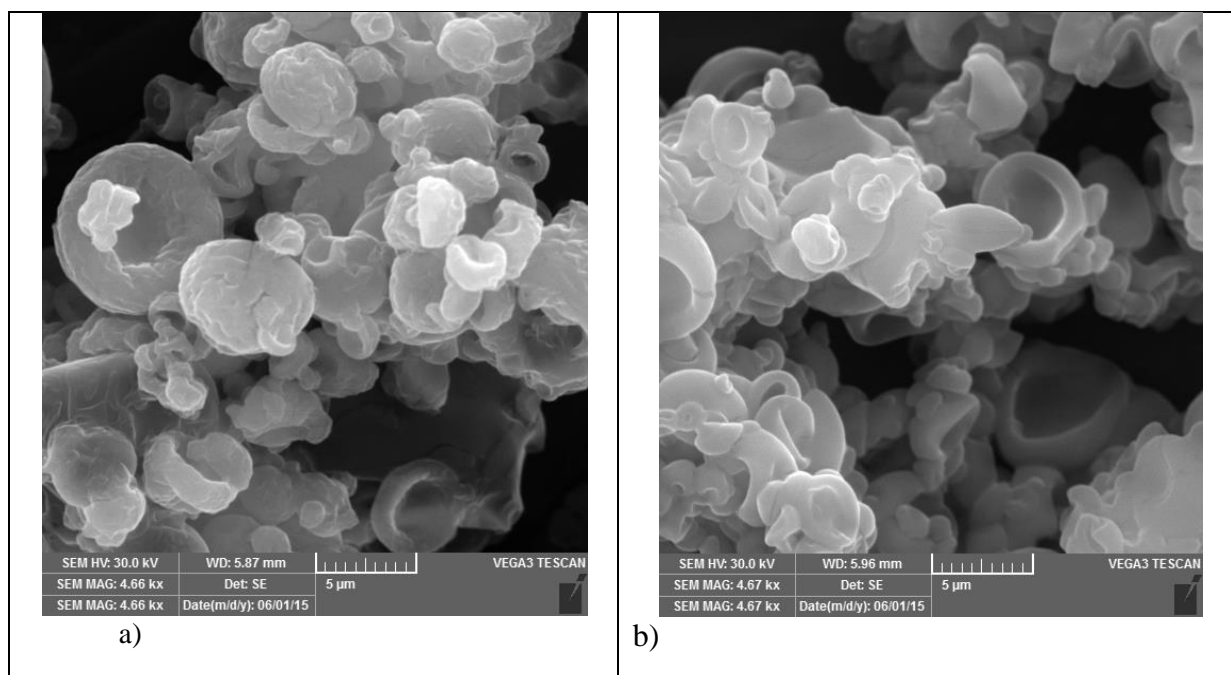


Slika 12. Ovisnost Sauterovog promjera atomiziranih kapljica o protoku zraka za raspršivanje

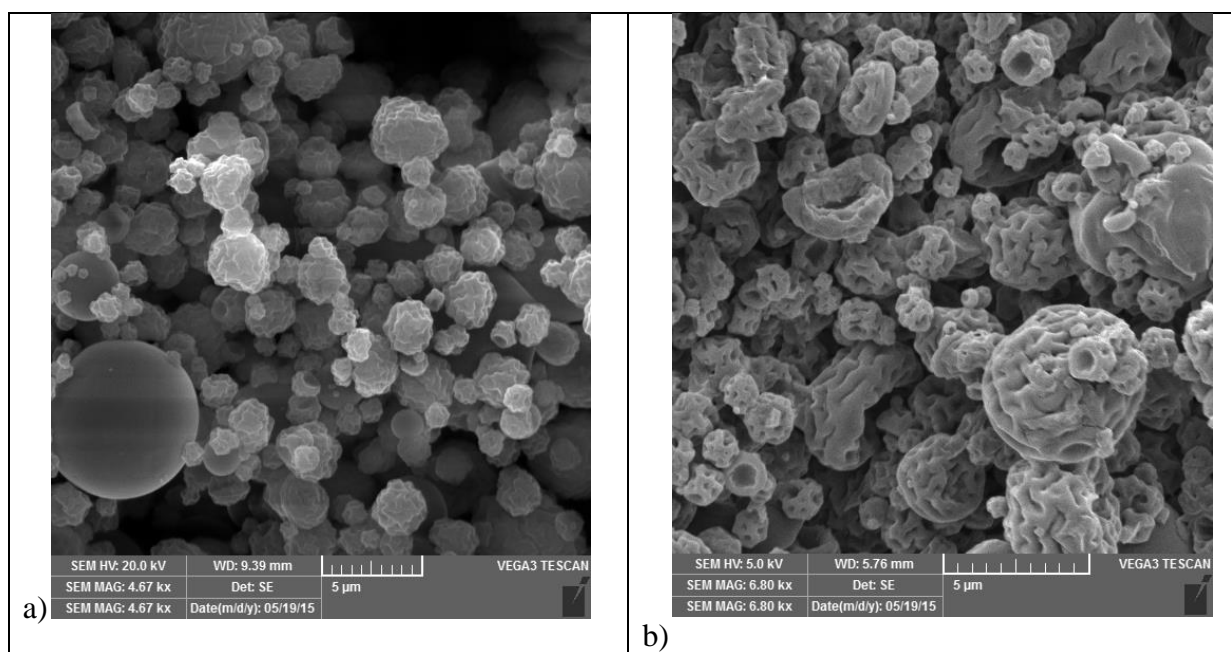
### 4.3. Rezultati SEM analize



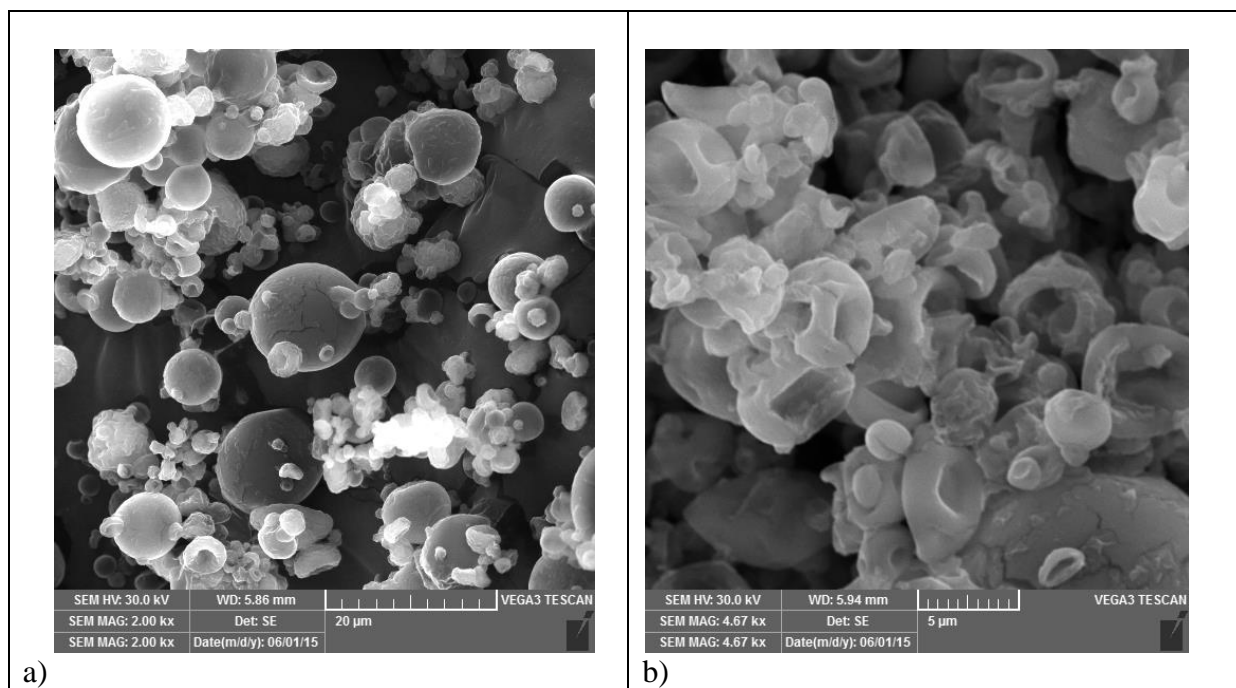
Slika 13. SEM mikrografije čestica hitozana male molekulske mase (MM) pri temperaturi 180 °C i različitim protocima zraka: a) 40 % , b) 50 % , c) 60 % , d) umrežavanje pri protoku zraka 50 % (MM+TPP).



Slika 14. SEM mikrofotografije čestica hitozana male molekulske mase pri temperaturi 160 °C i protoku zraka 40%: a) hitozan male molekulske mase (MM), b) umrežavanje pri protoku zraka 40 % (MM+TPP).



Slika 15. SEM mikrofotografije čestica hitozana srednje molekulske mase (SM) pri temperaturi 180 °C i različitim protocima zraka: a) protok zraka 40 % , b) protok zraka 60 %



Slika 16. SEM mikrografije čestica hitozana srednje molekulske mase pri temperaturi 160 °C i protoku zraka 40 % a) hitozan srednje molekulske mase (SM), b) umreženi hitozan (SM+TPP).

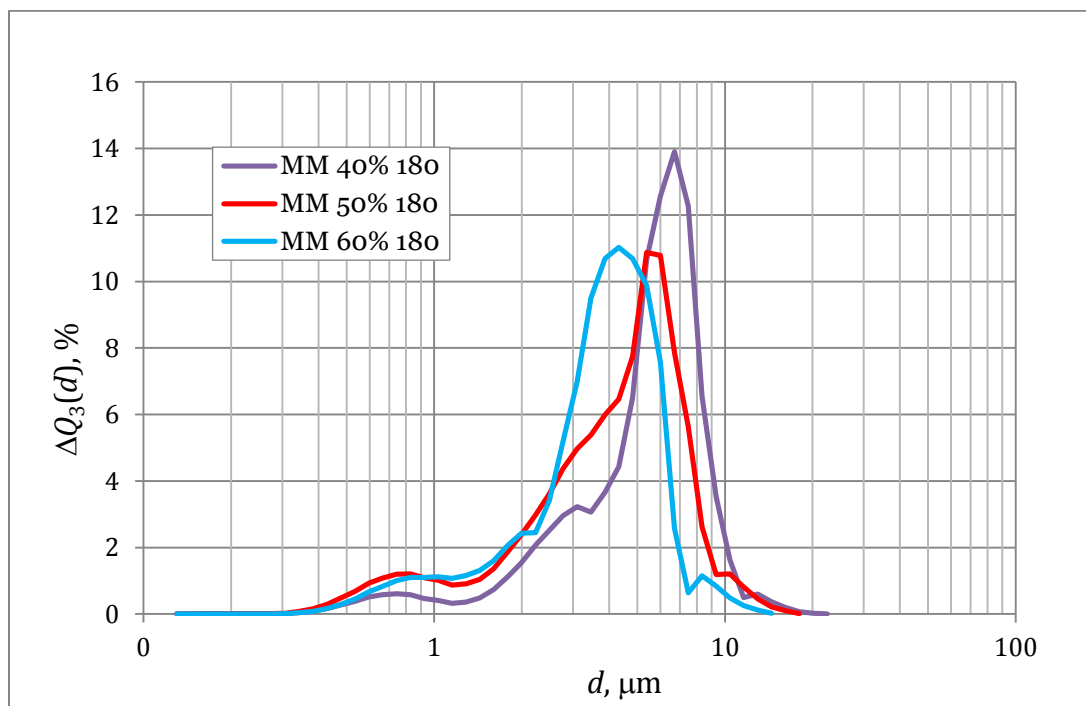
#### 4.4. Sadržaj vlage

Sadržaj vlage uzoraka prikazan je u tablici 6.

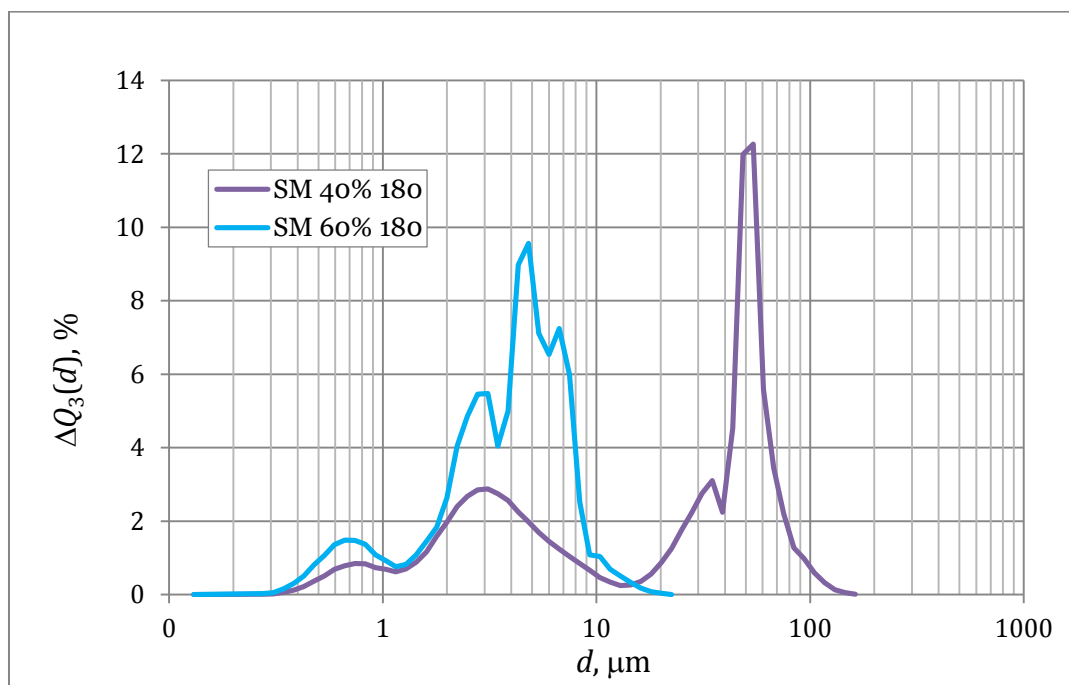
Tablica 6. Sadržaj vlage ( $X$ ,  $\text{kg}_{\text{H}_2\text{O}}/\text{kg}_{\text{s.m.}}$ ) uzoraka dobivenih sušenjem otopina hitozana

PROTOK, %	MM		SM		MM+TPP		SM+TPP	
	160 °C	180 °C	160 °C	180 °C	160 °C	180 °C	160 °C	180 °C
40	0,071	0,090	0,147	0,104	0,111		0,208	
50		0,130				0,121		
60		0,166		0,105				

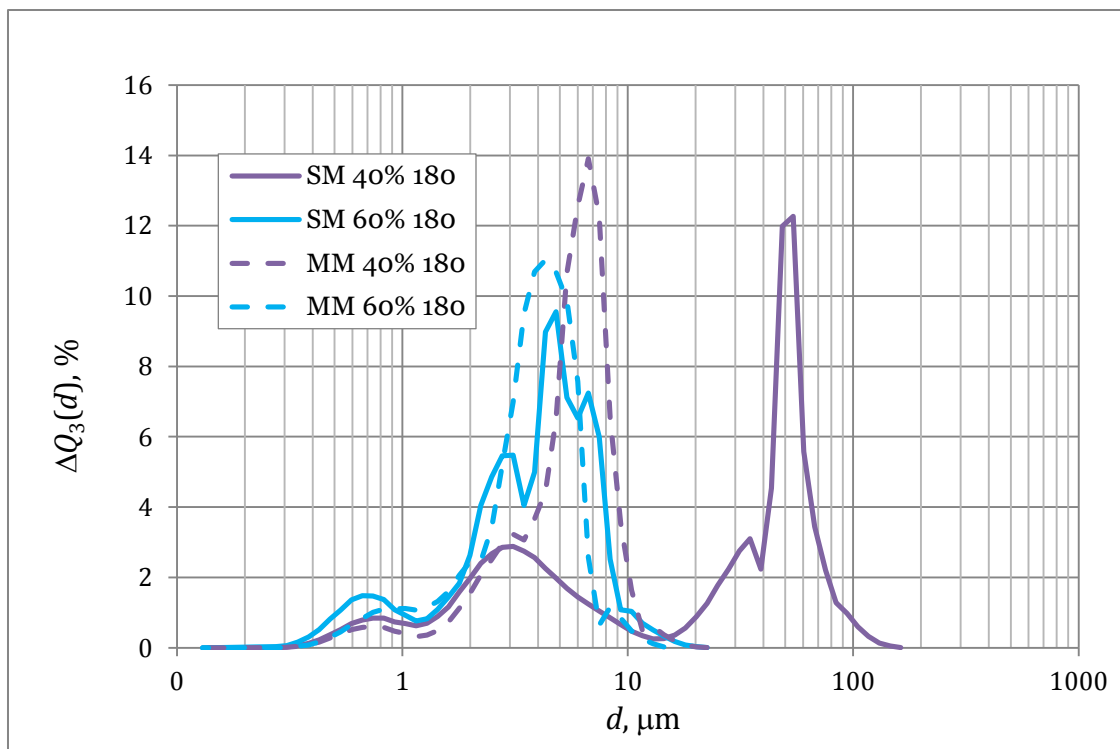
## 4.5. Raspodjela veličina čestica



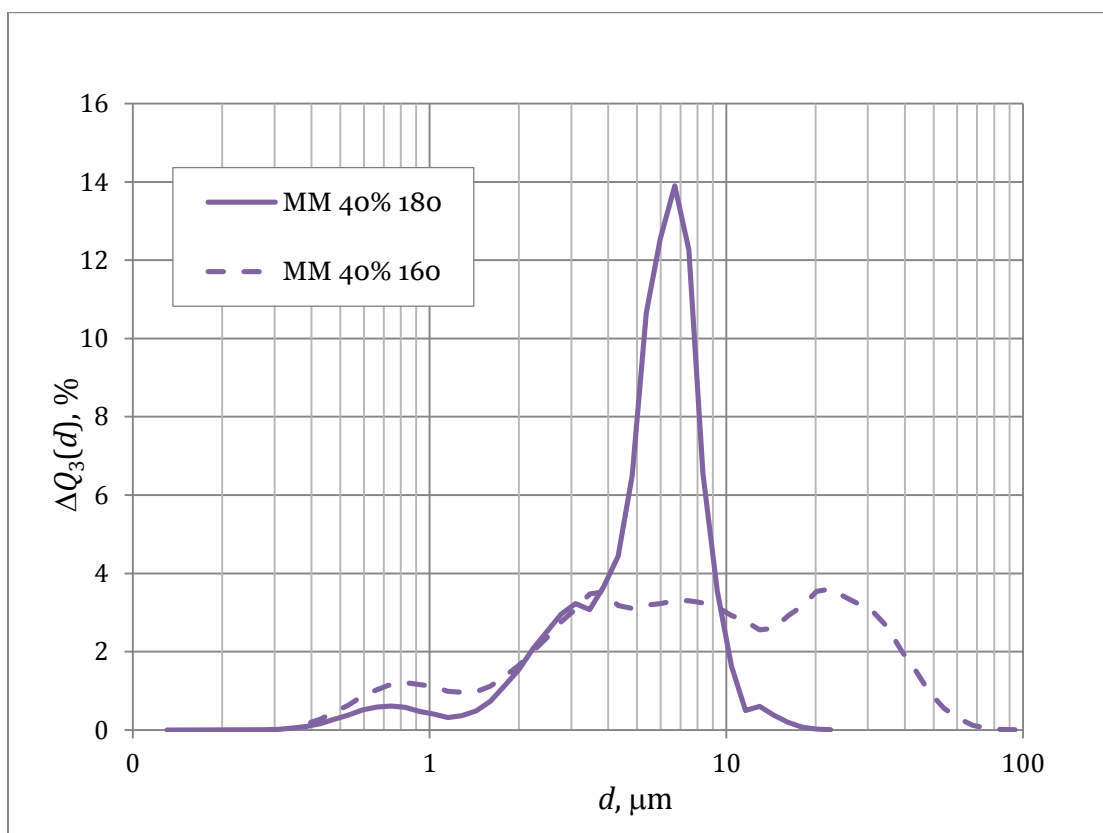
Slika 17. Usporedba raspodjele veličina čestica hitozana male molekulske mase za različite protoke pri temperaturi 180 °C



Slika 18. Usporedba raspodjele veličina čestica hitozana srednje molekulske mase za različite protoke pri temperaturi 180 °C

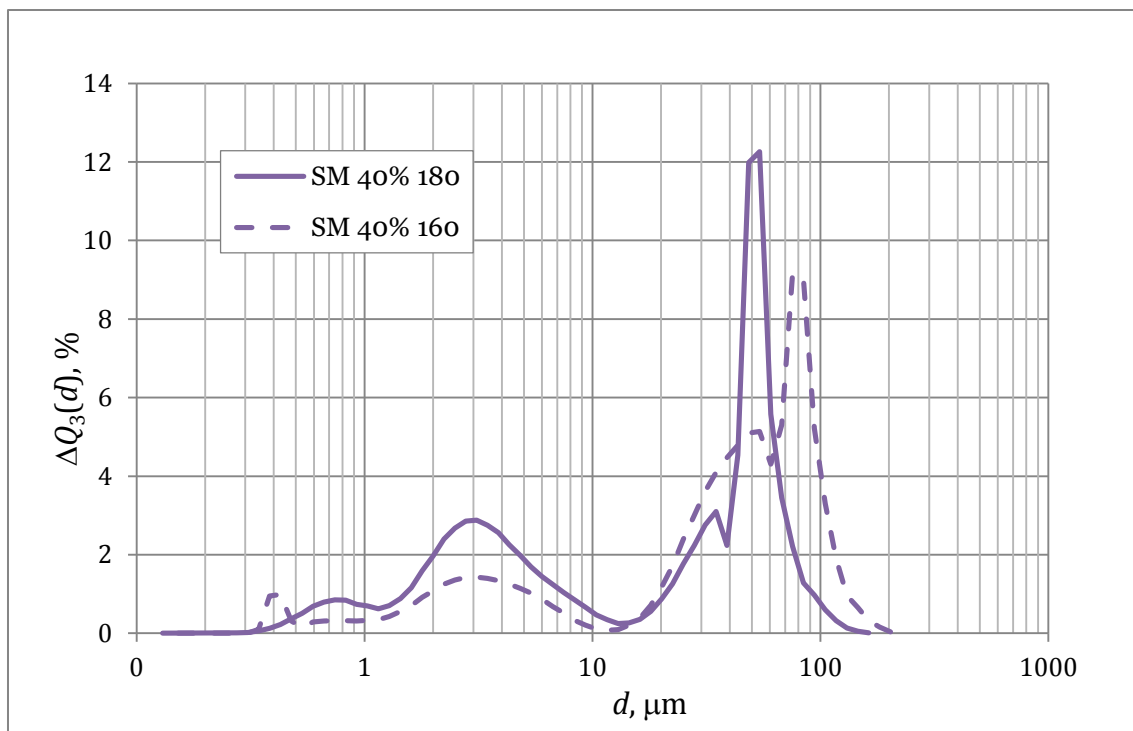


Slika 19. Usporedba raspodjele veličina čestica hitozana srednje i male molekulske mase za iste procesne uvjete

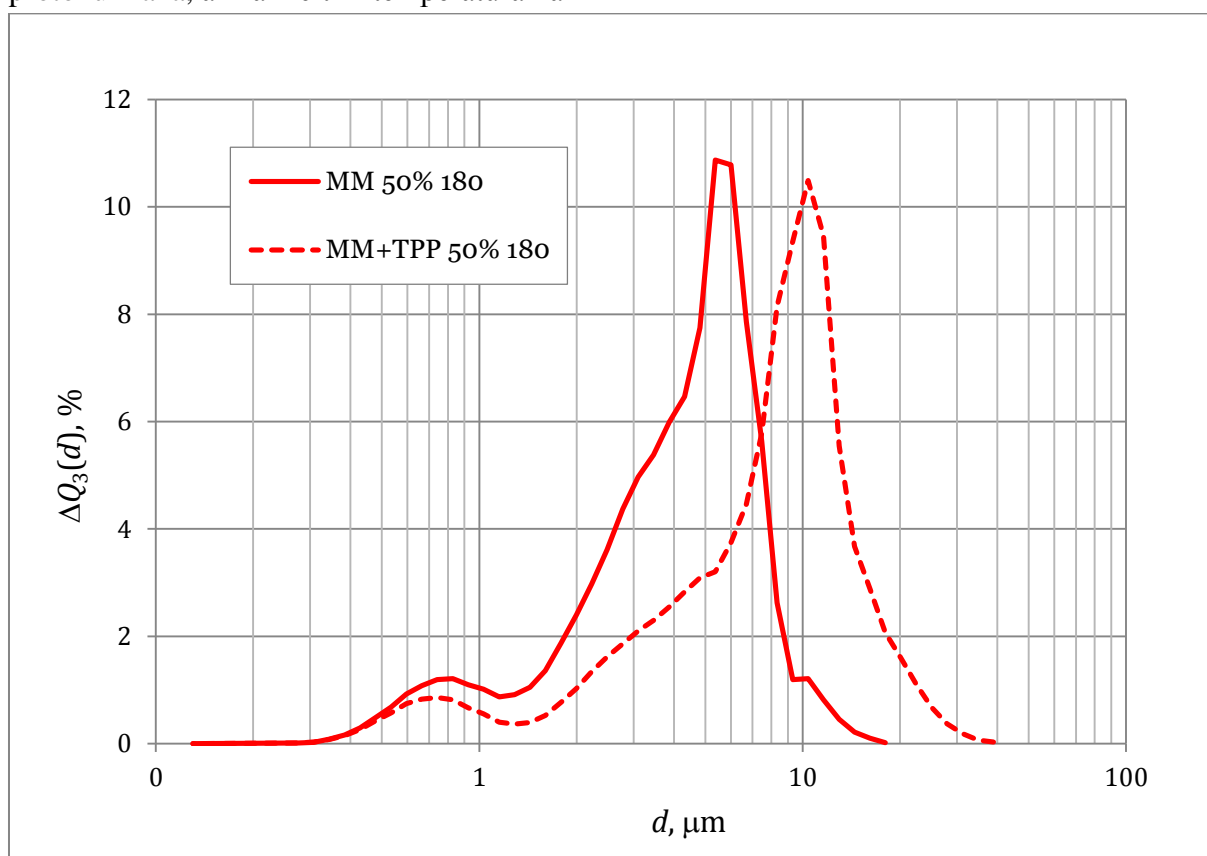


Slika 20. Usporedba raspodjele veličina čestica hitozana male molekulske mase pri istom protoku zraka, ali različitim temperaturama

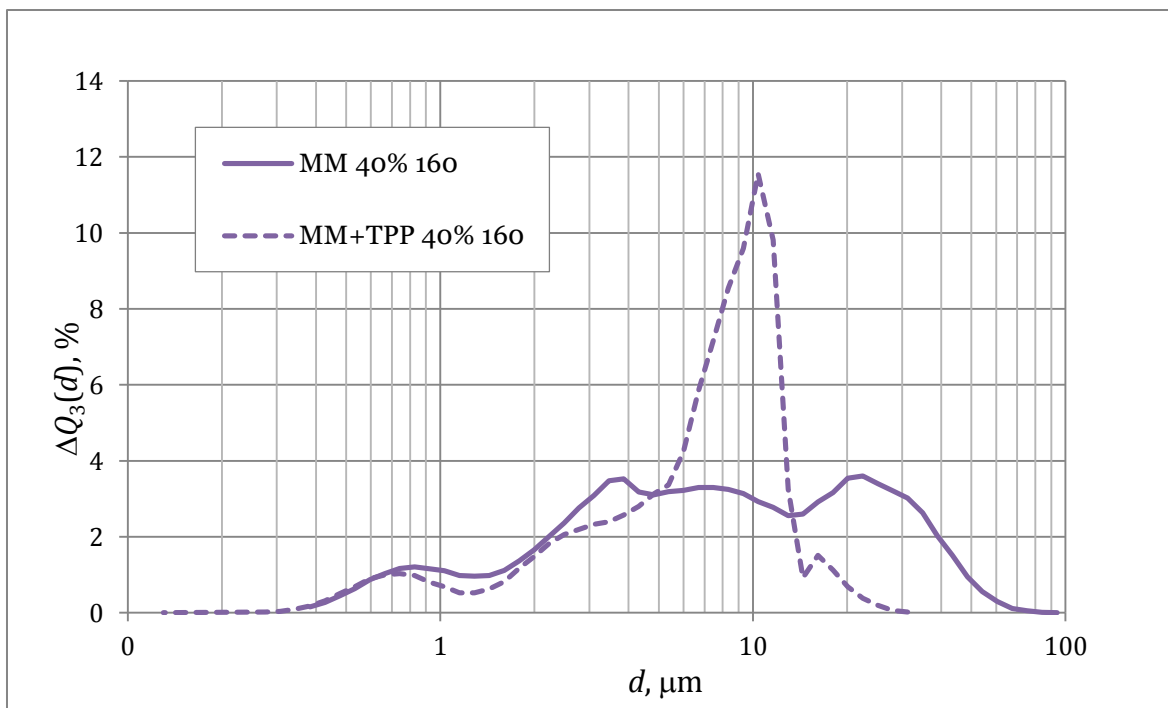




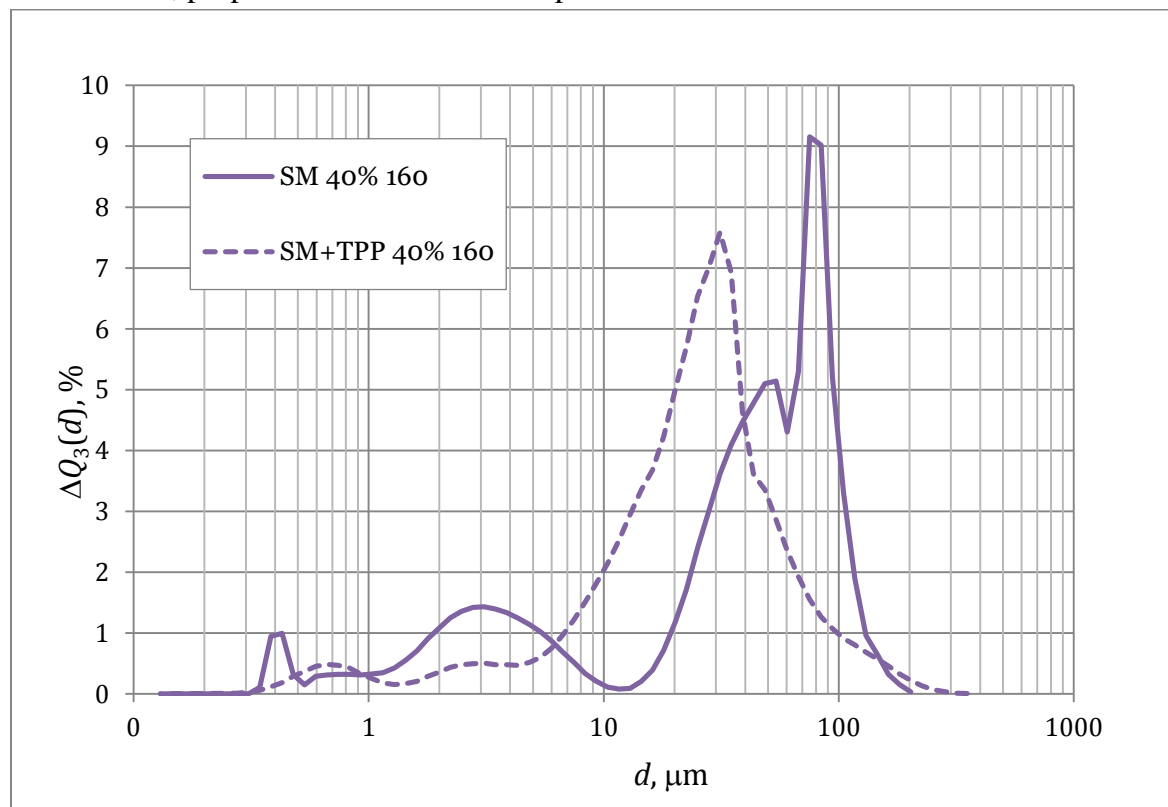
Slika 21. Usporedba raspodjele veličina čestica hitozana srednje molekulske mase pri istom protoku zraka, ali različitim temperaturama



Slika 22. Usporedba raspodjele veličina čestica hitozana male molekulske mase, s i bez dodatka TPP, pri protoku zraka 50 % i temperaturi 180 °C



Slika 23. Usporedba raspodjele veličina čestica hitozana male molekulske mase, s i bez dodatka TPP, pri protoku zraka 40 % i temperaturi 160 °C



Slika 25. Usporedba raspodjele veličina čestica hitozana srednje molekulske mase, s i bez dodatka TPP, pri protoku zraka 40 % i temperaturi 160 °C

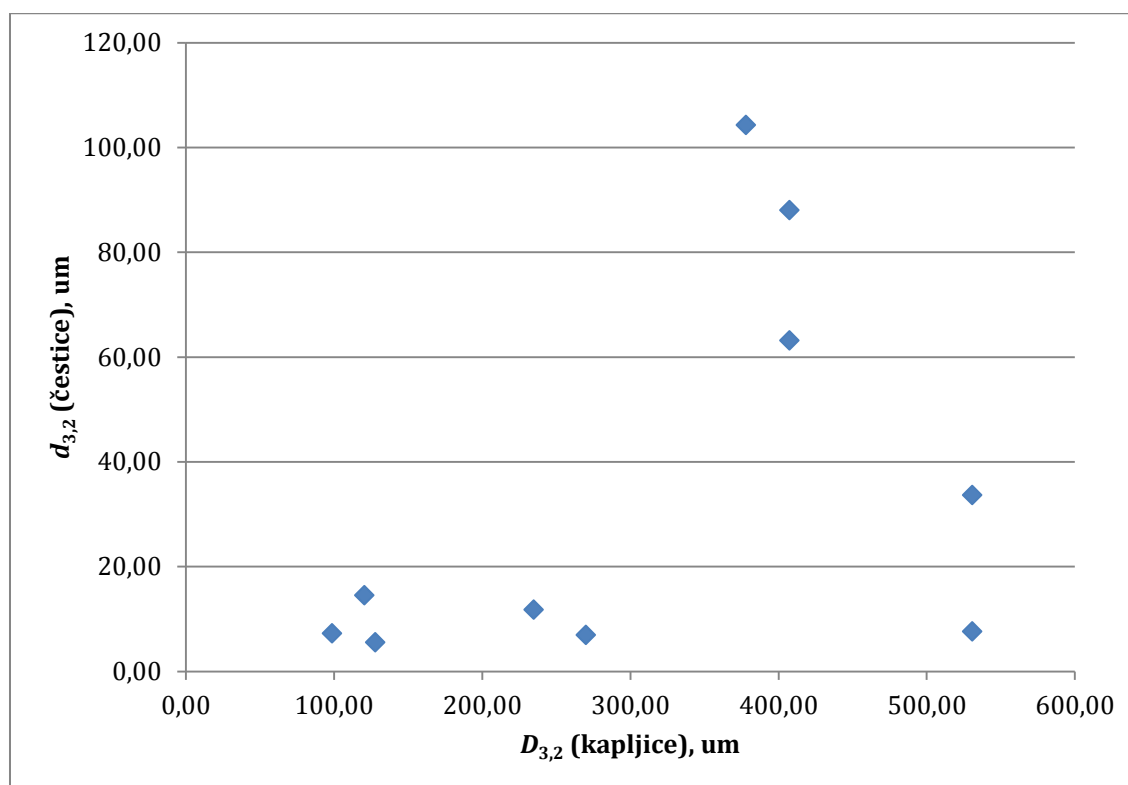
Tablica 7. Srednji promjeri uzoraka ( $d_{1,0}$ ,  $\mu\text{m}$ ) dobivenih sušenjem otopina hitozana

PROTOK, %	MM		SM		MM+TPP		SM+TPP	
	160 °C	180 °C	160 °C	180 °C	160 °C	180 °C	160 °C	180 °C
40	12,42	5,64	48,95	31,02	7,43		32,64	
50		4,54				8,63		
60		3,92		4,30				

Tablica 8. Srednji promjeri uzoraka ( $d_{3,2}$ ,  $\mu\text{m}$ ) dobivenih sušenjem otopina hitozana

PROTOK, %	MM		SM		MM+TPP		SM+TPP	
	160 °C	180 °C	160 °C	180 °C	160 °C	180 °C	160 °C	180 °C
40	33,64	7,58	88,02	63,15	11,72		104,25	
50		6,90				14,47		
60		5,51		7,23				

#### 4.6. Odnos između promjera kapljica i srednjih promjera



Slika 26. Odnos između Sauterovog promjera čestica i srednjeg promjera kapljica (izraz 2)

## 5. RASPRAVA

U ovom radu je istraženo kako procesni uvjeti u procesu sušenja raspršivanjem, utječu na morfologiju čestica hitozana. Eksperimenti su provedeni s 0,5%-tnom otopinom hitozana pri dvije temperature, 180 °C i 160 °C te protocima zraka za raspršivanje 40 %, 50 % i 60 % što odgovara vrijednostima prikazanim u tablici 2. Korištena su dvije vrste hitozana – male molekulske mase i srednje molekulske mase. Hitozan male molekulske mase je bijele boje i u obliku praška je, dok je hitozan srednje molekulske mase više žućkaste boje i u obliku ljuskica. Pokazalo se da je topljivost hitozana male molekulske mase veća od topljivosti hitozana srednje molekulske mase. Priprema otopine hitozana srednje molekulske mase zahtijevala je duže vrijeme miješanja upravo zbog slabije topljivosti. Pripravljene su i 0,5 %-tne otopine s dodatkom umreživača natrijevog tripolifosfata. Budući da fizikalna svojstva utječu na veličinu kapljica, svim otopinama je izmjerena viskoznost, površinska napetost i gustoća.

Viskoznost otopine hitozana srednje molekulske mase (0,0263 Pa s) je manja od viskoznosti otopine hitozana male molekulske mase (0,0485 Pa s). Dodatkom umreživača, natrijevog tripolifosfata, uočeno je značajno smanjenje viskoznosti otopina hitozana male molekulske mase (0,0078 Pa s). Otopine hitozana srednje viskoznosti pokazale su znatno manje smanjenje viskoznosti dodatkom TPP (0,0238 Pa s).

Površinska napetost otopina hitozana, srednje i male molekulske mase, je manja od površinske napetosti otopina hitozana s umreživačem. Isto se može zaključiti i s gustoćama. Gustoća otopine hitozana srednje i male molekulske mase je dosta manja od gustoće otopina hitozana s umreživačem.

Veličina atomiziranih kapljica,  $D_{3,2}$ , izračunata je na temelju dva empirijska modela (izrazi 2. i 4.). Na temelju izraza 2. procjenjuje se srednji površinski promjer, odnosno Sauterov promjer atomiziranih kapljica. Vrijednosti Sauterovog promjera atomiziranih kapljica su prikazane u tablici 4. Iz tabličnog prikaza je vidljivo da je povećanjem protoka zraka za raspršivanje došlo do smanjenja veličine kapljica kao što je i očekivano (slike 11 i 12). Za otopinu hitozana male molekulske mase, pri protoku zraka 40%, srednja veličina atomizirane kapljice iznosi 530,63  $\mu\text{m}$ , a za otopinu istog sastava pri protoku 60%, srednja veličina atomizirane kapljice je 127,84  $\mu\text{m}$ . Isti trend je uočen i kod otopine hitozana srednje molekulske mase kao i kod otopina hitozana s umreživačem.

U tablici 5. su prikazane vrijednosti srednje veličine atomiziranih kapljica, koje su procijenjene na temelju izraza 4. Izraz 4. se koristi za procjenu srednje veličine atomiziranih kapljica dobivenih pomoću dvo-fluidne sapnice s vanjskim raspršivanjem. Uspoređujući brojčane vrijednosti srednjih veličina atomiziranih kapljica dobivenih pomoću izraza 2. i 4. vidljivo je da su vrijednosti promjera atomiziranih kapljica dobivene iz izraza 2. znatno više od onih dobivenih izrazom 4. Budući da sušenjem dolazi do smanjenja veličine kapljice i direktnog nastajanja čestice iz kapljice, za procjenu veličina kapljica korišten je izraz 2 koji je rezultirao većim kapljicama od srednjeg promjera čestica.

Morfološka svojstva dobivenih praškastih produkata analizirana su pretražnim elektronskim mikroskopom (SEM). Rezultati SEM mikrografija su prikazani na slikama 13.-16. Na slici 13. su prikazane SEM mikrografije uzoraka otopine hitozana male molekulske mase koje su

sušene pri temperaturi 180°C i pri različitim protocima zraka za raspršivanje, 40%, 50% i 60%. Vidljivo je da čestice hitozana nisu sferične već da imaju oblik „krafne“. Razlog stvaranja ovakvih čestica je velika vrijednost Pecletove značajke. Pecletova značajka je definirana kao omjer brzine isparavanja s površine čestice i brzine difuzije. Kod manjih vrijednosti Pecletove značajke ( $< 1$ ), veličina čestica i gustoća se postepeno mijenjaju. Time se omogućuje molekulama otapala da brže difundiraju do površine pri čemu će u procesu sušenja formirati pravilnu, sferičnu česticu. Kod velikih vrijednosti Pecletove značajke, brzina isparavanja s površine čestice je veća, brzo se postiže kritični sadržaj vlage i trenutačno se stvara kora na površini čestice. U tom slučaju, nastaju velike čestice nepravilnog oblika. [17] Struktura i izgled uzorka ovisi o procesnim uvjetima, ponajprije o ulaznoj temperaturi zraka. Sušenjem otopine hitozana srednje molekulske mase pri 180 °C i protoku zraka za raspršivanje 60 %, uočava se neravna i smežurana površina (Slika 15.b). Sušenjem te iste otopine pri temperaturi 160 °C i protoku zraka za raspršivanje 40 % dobivene su najvećim dijelom sferične čestice s ujednačenijom površinom (Slika 16 a). Slični rezultati se postižu i sušenjem otopine male molekulske mase pri istim uvjetima, međutim kod ovih otopina nisu dobivene sferične čestice. Sušenjem otopina hitozana male molekulske mase, većina čestica poprima oblik klobuka gljive ili krafne (Slike 13. i 14.). Značajno je primijetiti (Slika 14.) da je kod sušenja hitozana male molekulske mase došlo do značajnog sljepljivanja čestica što je moglo rezultirati većim srednjim promjerom čestica od stvarnog.

U poglavlju 4.5. je prikazana raspodjela veličina čestica dobivena sušenjem otopina hitozana male i srednje molekulske mase pri različitim procesnim uvjetima. Na slikama 17. i 18. prikazane su raspodjele veličina čestica dobivene sušenjem otopina hitozana male i srednje molekulske mase, pri temperaturi od 180 °C. Veći raspon čestica se uočava sušenjem otopine srednje molekulske mase, gdje su čestice do 105  $\mu\text{m}$ , dok je sušenjem otopine male molekulske mase dobivena raspodjela veličina čestica do 20  $\mu\text{m}$ .

Na slici 19. je prikazana usporedba raspodjele veličina čestica otopina oba oblika hitozana pri istim uvjetima. Može se uočiti da je pri temperaturi 180 °C i protoku zraka za raspršivanje 60 % dobivena podjednaka raspodjela veličina čestica obje otopine.

Sušenjem otopine hitozana male molekulske mase s i bez dodatka umreživača pri temperaturi 180 °C i protoku zraka za raspršivanje 50 % dobivena je uglavnom monodalna raspodjela. (slika 22.) Na slikama 21. – 25. dobivene su raspodjele veličine čestica u približno jednakim rasponima.

U tablicama 7. i 8. su prikazani srednji promjeri uzoraka dobiveni sušenjem otopina hitozana. Iz tabličnih prikaza je vidljivo da se povećanjem temperature smanjuje srednji promjer uzorka uslijed velike brzine sušenja. Trend smanjenja srednjeg promjera uzorka, povećanjem protoka zraka za raspršivanje je jače izražen pri višim temperaturama kod uzoraka otopine hitozana srednje molekulske mase. Povećanje srednjeg promjera uzorka se može objasniti međusobnim sljepljivanjem čestica, kao što je primjer kod uzorka dobivenog umrežavanjem hitozana srednje molekulske mase pri 160 °C i protoku zraka za raspršivanje 40 % (Slika 15 b). Sljepljivanje čestica je nastalo već u prvom stupnju sušenja raspršivanjem, u atomizaciji. Atomizacijom su nastajale velike kapljice koje su rezultirale sljepljivanjem čestica.

Na proces raspršivanja utječu svojstva otopine (viskoznost, gustoća, površinska napetost). Prema tome, otopine manje viskoznost, gustoće i površinske napetosti formiraju manje

kapljice, a samim time i čestice manjih veličina. Na slici 26. prikazana je ovisnost promjera nastalih čestica o promjeru raspršenih kapljica otopine. Srednji promjeri izraženi su kao Sauterovi promjeri populacije kapljica i čestica. Uočen je trend porasta veličina čestica s promjerom kapljica. Međutim, značajnije odstupanje uočeno je kod hitozana srednje molekulske mase što može biti posljedica sljepljivanja čestica.

Rezultati su pokazali da se pravilnim odabirom procesnih uvjeta može pristupiti dizajniranju oblika čestica hitozana bez obzira na njegovu molekulsku masu.

## 6. ZAKLJUČAK

Pripremljene otopine hitozana su sušene u sušioniku s raspršivanjem pri različitim procesnim uvjetima.

Uočeno je da su najbolji rezultati postignuti sušenjem 0,5 %-tne otopine hitozana srednje molekulske mase pri temperaturi 160 °C i protoku zraka za raspršivanje 40 %. Pri tim uvjetima su dobivene sferične čestice glatke površine. Sušenjem pri višoj temperaturi dobivene su čestice oblika „krafne“ i smežurane površine.

Iz izračunatih vrijednosti Sauterovog promjera atomiziranih kapljica vidljivo je da se povećanjem protoka zraka za raspršivanje smanjuje veličina kapljica.

Raspodjela veličina čestica dobivena sušenjem otopine hitozana srednje molekulske mase je šira u odnosu na raspodjelu veličina čestica otopine hitozana male molekulske mase.

Povećanjem temperature srednji promjer uzorka se smanjuje. Međutim, kod uzorka s umreživačem izražen je trend povećanja srednjeg promjera uzorka što je posljedica sljepljivanja čestica.

Odabirom optimalnih procesnih uvjeta utječe se na željeni dizajn oblika čestica hitozana bez obzira na njegovu molekulsku masu.

## 7. SIMBOLI

- $A_G$  – površina poprečnog presjeka prstena sapnice,  $m^2$
- $d_{1,0}$  – srednji promjer čestica,  $\mu m$
- $d_{3,2}$  – Sauterov promjer čestica,  $\mu m$
- $D_{3,2}$  – Sauterov promjer kapljica,  $\mu m$
- $D_{50}$  – srednja veličina kapljica,  $\mu m$
- $\dot{M}$  – maseni protok otopine,  $kg\ s^{-1}$
- $q_r(d)$  – funkcija gustoće raspodjele,  $\mu m^{-1}$
- $Q_r(d)$  – kumulativna funkcija raspodjele
- $X$  – sadržaj vlage,  $kg\ vlage/kg\ suhog\ materijala$
- $v_{REL}$  – relativna brzina između zraka i kapljevine = brzina zraka na izlazu iz sapnice,  $m\ s^{-1}$
- $\dot{V}$  – volumni protok,  $m^3\ s^{-1}$
- $\mu$  – dinamička viskoznost kapljevine,  $Pa\ s$
- $\rho$  – gustoća,  $kg\ m^{-3}$
- $\sigma$  – napetost površine,  $N\ m^{-1}$



## 8. LITERATURA

1. K. S. K. Swatantra, K. R. Awani, S. Satyawani, Chitosan: A platform for targeted drug delivery, *Int. J. Pharm. Techn. Res.* 4 (2010) 2271-2282.
2. D. Jocić, T. Topalović, Biopolimer hitozan: svojstva, interakcije i primjena u obradi tekstilnog materijala, *Hem. ind.* 58 (2004) 457-469.
3. J. Shaji, V. Jain, S. Lodha, Chitosan: A novel pharmaceutical excipient, *Int. J. Pharm. Appl. Sci.* 1 (2010) 11-27.
4. T. A. Sonia, C. P. Sharma, Chitosan and its derivatives for drug delivery perspective, *Adv. Polym. Sci.* 243 (2011) 23-54.
5. B. Čalija, J. Milić, D. Krajišnik, A. Račić, Karakteristike i primena hitozana u farmaceutskim/biomedicinskim preparatima, *Arh. Farm.* 63 (2013) 347-364.
6. Se-Kwon Kim, Chitin and Chitosan Derivates, *Advances in Drug Discovery and Developments*, Taylor & Francis Group, 2014.
7. A. Shweta, S. Pahuja, Pharmaceutical relevance of crosslinked chitosan in microparticulate drug delivery, *Int. Res. J. Pharm.* 4 (2011) 45-51
8. B. N. Estevinho, F. Rocha, L. Santos, A. Alves, Microencapsulation with chitosan by spray drying for industry applications, *Tr. Food Sci. Techn.* 31 (2013) 138-155
9. H. E. Snyder, D. Lechuga-Ballesteros, Spray drying: Theory and pharmaceutical applications. In *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Vol. 1.: Unit Operations and 48 Mechanical Properties*; L. L. Augsberg, S. W. Hoag, Ed., Informa Healthcare USA: New York (2008) 227-256.
10. I. Filkova, A. S. Mujumdar, Industrial Spray Drying Systems. In *Handbook of Industrial Drying*; Mujumdar, A.S., Ed.; Marcel Dekker, New York, 1995.
11. K. Cal, K. Sollohub, Spray Drying Tehnique. I: Hardware and Process Parameters, *J. Pharm. Sci.* 99 (2009) 575-586.
12. A. Sander, Jedinične operacije u ekoinženjerstvu – Toplinski separacijski procesi (Interna skripta), Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2011.
13. R. P. Patel, M. P. Patel and A. M. Suthar, Spray drying technology, *Ind. J. Sci. Techn.* 2 (2009) 44-47.
14. S. Benita, Microencapsulation – Methods and Industrial Applications, Taylor & Francis Group, 2006.
15. P. D. Hedeia, P. Bach, A. D. Jensen, Two-fluid spray atomisation and pneumatic nozzles for fluid bed coating/agglomeration purposes: A review, *Chem. Eng. Sci.* 63 (2008) 3821-3842.
16. G. Matijašić, Mehaničko procesno inženjerstvo, Nastavni materijali, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2014./2015.
17. D. Huang, Modeling of particle formation during spray drying, *Europ. Drying Conf.*, (2011) 1-3.

## ŽIVOTOPIS

Rođena sam 21. travnja 1991. u Sisku. Odrasla sam i živim u Sisku, s roditeljima i sestrom. Godine 2006. sam se upisala u Gimnaziju Sisak, opći smjer. Sve razrede srednje škole sam završila s odličnim uspjehom.

Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu sam upisala 2010. godine, studijski program kemijsko inženjerstvo. Stručnu praksu sam odradila u Rafineriji nafte Sisak. Akademski naziv sveučilišna prvostupnica inženjerka kemijskog inženjerstva sam stekla 2013. godine obranivši završni rad „Utjecaj procesnih uvjeta na mješljivost pomoćnih tvari u farmaceutskoj industriji“, pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Gordane Matijašić.

Zatim sam upisala sveučilišni diplomski studij na istom fakultetu, studijski program kemijsko inženjerstvo, modul kemijsko-procesno inženjerstvo.

Dvije godine sam obavljala demonstraturu na Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije.