

Mehanokemija: zeleni pristup u pripravi farmaceutskih proizvoda poboljšanih svojstava

Karniš, Adrijana

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:569139>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-04-03**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PRIJEDIPLOMSKI STUDIJ

Adrijana Karniš

ZAVRŠNI RAD

Zagreb, rujan 2024.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
POVJERENSTVO ZA ZAVRŠNE ISPITE

Kandidatkinja Adrijana Karniš

Predala je izrađen završni rad dana: 17. rujna 2024.

Povjerenstvo u sastavu:

prof. dr. sc. Krunoslav Žižek, Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije

prof. dr. sc. Jelena Macan, Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije

izv. prof. dr. sc. Petar Kassal, Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije

prof. dr. sc. Mirela Leskovic, Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije (zamjena)

povoljno je ocijenilo završni rad i odobrilo obranu završnog rada pred povjerenstvom u istom sastavu.

Završni ispit održat će se dana: 20. rujna 2024.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PRIJEDIPLOMSKI STUDIJ

Adrijana Karniš

**MEHANOHEMA:
ZELENI PRISTUP U PRIPRAVI FARMACEUTSKIH
PROIZVODA POBOLJŠANIH SVOJSTAVA**

ZAVRŠNI RAD

Voditelj rada:

prof. dr. sc. Krunoslav Žižek

Članovi ispitnog povjerenstva:

prof. dr. sc. Krunoslav Žižek

prof. dr. sc. Jelena Macan

prof. dr. sc. Mirela Leskovic

Zagreb, rujna 2024.

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

ZAHVALA

Hvala mentoru, voditelju rada prof. dr. sc. Krunoslavu Žižeku na prihvaćenom mentorstvu, izdvojenom vremenu, strpljenju i susretljivosti. Veliko hvala na trudu, prenesenom znanju i savjetima tijekom pisanja ovog rada.

Veliko hvala mojoj obitelji na moralnoj podršci, strpljenju i razumijevanju tijekom studija.

SAŽETAK

MEHANOKEMIJA: ZELENI PRISTUP U PRIPRAVI FARMACEUTSKIH PROIZVODA POBOLJŠANIH SVOJSTAVA

Izazovi današnjice zahtijevaju sve veću brigu za okoliš, stoga se i farmaceutska industrija susreće s novim izazovima u održivoj proizvodnji.

Nekoć su farmaceutska istraživanja bila fokusirana na otkrivanje novih djelatnih tvari, dok su danas mnoga orijentirana k poboljšanju svojstva već postojećih lijekova. Dodatni izazov je razvoj novog procesa proizvodnje koji slijedi načela zelene kemije kako bi se što manje utjecalo na okoliš i razvila održiva proizvodnja.

Rješenje ovih izazova nam daje mehanokemija. Za mehanokemijsku pripravu čvrstih disperzija u mlinovima nisu potrebna otapala te je moguće ovim “zelenim pristupom” proizvesti lijek poboljšanih svojstava.

Ključne riječi:

mehanokemija, zelena kemija, čvrsta disperzija, lijek poboljšanih svojstava

ABSTRACT

MECHANOCHEMISTRY: A GREEN APPROACH IN PREPARATION OF PHARMACEUTICAL PRODUCTS WITH IMPROVED PROPERTIES

Care for the environment is more important than ever, which is why the pharmaceutical industry is facing new challenges in terms of sustainable production.

Once, pharmaceutical research was focused on the discovery of new drugs, while today is oriented mainly on improving the properties of already existing drug products. Development of new production processes that follows the principles of green chemistry to minimise the environmental impact and develop sustainable production is a completely new challenge.

Mechanochemistry offers a solution to those challenges. No solvents are needed for mechanochemical preparation of solid dispersions in mills, and it is possible using this “green approach” to produce drug product with improved properties.

Keywords:

mechanochemistry, green chemistry, solid dispersion, drug with improved properties

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. OPĆI DIO.....	2
2.1. MEHANOKEMIJA	2
2.1.1. Povijesni razvoj mehanokemije	2
2.2. ZNAČAJ I PRIMJENA MEHANOKEMIJE	4
2.2.1. Supramolekulska kemija	4
2.2.2. Zelena kemija.....	5
2.3. UREĐAJI ZA MEHANOKEMIJSKU PRETVORBU TVARI.....	9
2.3.1. Kuglični mlinovi	9
2.3.1.3. Kriogeni mlin	12
2.3.2. Udarni mlin	13
2.3.3. Smični mlin.....	14
2.4. MEHANOKEMIJSKA AKTIVACIJA DJELATNE TVARI	15
2.4.1. Djelatna tvar.....	15
2.4.2. Pomoćne tvari	15
2.4.3. Dozirni oblici lijeka	16
2.4.4. Topljivost djelatne tvari u oralnim dozirnim oblicima.....	16
2.4.5. Mehanokemijska priprava čvrstih disperzija kao dozirnih oblika lijeka	17
poboljšanih svojstava	17
2.4.6. Određivanje aktivacije lijeka na temelju njegovog učinka	18
2.4.7. Čimbenici koji utječu na formulaciju lijeka procesom mljevenja	20
2.5. PRIMJENA MEHANOKEMIJE U POBOLJŠANJU SVOJSTVA LIJEKA.....	22
2.5.1. Priprema amorfnih čvrstih disperzija.....	22
2.5.2. Mehanokemijska sinteza inkluzijskih kompleksa djelatne tvari i monocikličkih	26
receptora.....	26
2.5.3. Mehanokemijska sinteza kompleksa djelatne tvari s metalo-organskim mrežama	
.....	29
3. ZAKLJUČAK	33
4. LITERATURA	34
5. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA	42

1. UVOD

U vremenima kada smo svakodnevno okruženi klimatskim promjenama u vidu visokih temperatura tokom cijele godine ili velikoj količini padalina ili iznenadnim olujama koje poharaju i naselja i polja, sada postajemo više svjesni čovjekovog negativnog utjecaja na okoliš. Ovim teorijskim stručnim radom nastoji se sažeto prikazati rekativno novi i zeleniji pristup u pripravi farmaceutskih oblika.

Mehanokemija kao znanstvena disciplina se zadnjih desetljeća sve više razvija, a osobito iz razloga što takva priprava/sinteza/aktivacija ne zahtijeva nužno primjenu otapala i time se može provoditi poštujući/slijedeći načela zelene kemije. Osim za sintezu novih materijala mehanokemijskom pretvorbom tvari, mehanokemija u visokoenergetskim mlinovima služi i za aktivaciju već postojećih djelatnih tvari te poboljšanje svojstava lijekova.

Lijekovi se često primjenjuju kao čvrsti oralni dozirni oblici za čiju je oralnu apsorpciju nužna dobra topljivost u vodenom mediju, kakvi su intestinalni fluidi u čovjeku. To predstavlja dodatni izazov farmaceutskoj industriji koja istražuje nove načine primjene i pripreme lijeka odnosno djelatne tvari. Pripravom amorfnih čvrstih disperzija s hidrofilnom polimernom matricom i sintezom inkluzijskog kompleksa s pogodnim i biorazgradivim makrocikličkim receptorom mogu se poboljšati svojstva lijeka i značajno utjecati na oralnu apsorpciju te bioraspoloživost lijeka.

Mehanokemijska priprava je visoko energetska obrada materijala koja ne koristi ili u vrlo maloj količini koristi otapala što je s aspekta zelene proizvodnje vrlo poželjno. Ekološki gledano poželjnije je imati reakcije bez otapala zbog velikih količina vode koja otapala zahtijevaju te je nakon kemijske reakcije nužno regenerirati iskorišteno otapalo kako ne bi došlo do zagađenja okoliša. S ekonomskog aspekta u industrijskoj proizvodnji poželjno je imati što više reakcija koje zahtijevaju manja ulaganja kako bi konačna dobit bila veća.

2. OPĆI DIO

2.1. Mehanokemija

Mehanokemija je grana kemije koja koristi mehaničku silu za induciranje kemijskih reakcija. Umjesto da se oslanja isključivo na tradicionalne metode zagrijavanja ili korištenje otapala za pokretanje reakcija, mehanokemija koristi energiju generiranu mehaničkim radnjama kao što su mljevenje ili usitnjavanje za pokretanje kemijskih reakcija.

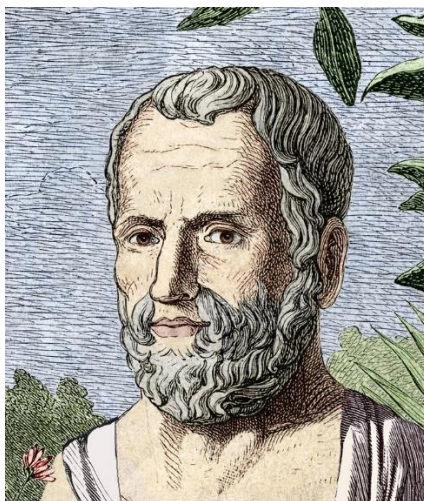
Intenzivniji razvoj mehanokemije započeo je u 21. stoljeću u okviru zelene kemije. Poticaj razvoju ove grane kemije dala su brojna otapala koja se koriste u kemijskim reakcijama sinteze, u farmaciji i prehrambenoj industriji, a koja mogu biti opasna za ljudsko zdravlje.

Osim zdravstvenih razloga, mehanokemija je ekološki vrlo prihvatljiva jer je puno čišća zbog vrlo malog nastanka otpadnih tvari, a i ekonomski gledano je isplativija [1].

2.1.1. Povijesni razvoj mehanokemije

Počeci mehanokemije mogu se vidjeti u prapovijesti kada je čovjek otkrio da pomoću trenja ili udaranjem kremenom može zapaliti vatru.

Prvi pisani tragovi opisuju mljevenje živine rude, cinabarita, s bakrom uz dodatak octa za dobivanje žive. Opisanu mehanokemijsku reakciju izveo je još u 4. stoljeću prije Krista Teofrastus, Aristotelov učenik, a opisao ju je u kratkoj knjižici pod naslovom „O kamenju“ čime je postala jedan od najranije sačuvanih dokumenata vezanih uz kemiju [2].



Slika 1. Teofrastus, Aristotelov učenik [3].

Mljevenje se još mnogo godina kasnije zadržalo kao važan način obrade ruda, žitarica (vodenice) i bilja (priprava lijekova pomoću tarionika i tučka). Tarionik i tučak su narednih godina postali standardni instrumenti u laboratorijima alkemičara i prvih kemičara [4].

Posljednjih desetljeća 19. stoljeća sve važnije postaje fino mljevenje zbog prerade cementnog klinkera i ruda te se kasnije koristilo u metalurgiji. Opsežnija istraživanja krajem 19. stoljeća i početkom 20. stoljeća proveli su Walthe`re Spring i M. Carey Lea. Spring je želio razumijeti nastanak minerala unutar Zemlje te je stoga i konstruirao uređaj s polugom kojim je mogao postići tlak do 6000 atmosfera. Svojim istraživanjima Spring je postavio temelje korištenja mehanokemije u geologiji.

Flavitsky je bio fasciniran reakcijama između krutih tvari te se bavio istraživanjem reakcija čvrstog stanja izazvanih mljevenjem. Kroz svoje kvalitativne kemijske analize 1901. razvio je identifikaciju 13 kationa i 19 aniona pomoću 36 krutih kemikalija. Trljanjem male količine nepoznate tvari s reaktantima u određenom nizu brzo i jednostavno bi se došlo do zaključka o kojem kationu ili anionu je riječ.

1919. godine Wilhelm Ostwald uključuje mehanokemiju u svoju kemijsku sistematiku, zajedno s termokemijom, fotokemijom i elektrokemijom čime mehanokemija postaje prihvaćena kao zasebna grana kemije. Mljevenje je visokoenergetski proces, stoga je važno povećati njegovu učinkovitost primjerice odgovarajućim površinski aktivnim aditivima. Aditivi potiču lomljenje čime se postiže značajna ušteda energije u industriji. Mehanokemiju aditiva za mljevenje prvi je proučavao Rehbinder, koji je otkrio njihove učinke nazvane po njemu [2,3].

2.2. Značaj i primjena mehanokemije

Potaknuti potragom za novim, čistijim sintetskim metodologijama u proteklim desetljećima istražuje se sve više mehanokemija odnosno kemijske reakcije, inicirane ili održavane mehaničkom silom. Mehanokemija nudi i potpuno nove mogućnosti u sintezi molekula i materijala te pristup onima za koje se smatralo da nije moguće sintetizirati [5].

Primjena mehanokemije očituje se u preradi mineralnih sirovina i proizvodnji građevinskih materijala, mineralnih gnojiva, metalnih legura te u području zaštite okoliša kao što je sanacija tla onečišćenog teškim metalima [6].

Unatoč velikom razvoju mehanokemije u industriji, farmaceutska industrija svoj je procvat doživjela od 1980-ih kada su se uvele prikladne obloge mlina od materijala visoke otpornosti na habanje. Time je omogućena proizvodnja farmaceutskih oblika bez uporabe otapala i mogućnost povećanja bioraspoloživosti slabo topivih lijekova u vodi. Mljevenjem se mikro kristali smanjuju na nano kristale i amorfne faze kojima je smanjena temperatura taljenja i entalpija lijeka, ali im je i stabilnost narušena. Stoga je mljevenom materijalu potrebno dodati stabilizator ili nosač s kojim materijal stupa u interakcije putem van der Waalsovih sila ili vodikovim vezama. Tipični stabilizatori uključuju umrežene polimere i ciklodekstrine [6].

2.2.1. Supramolekulska kemija

Supramolekulska kemija definirana je tek krajem 20. stoljeća, a definirao ju je Jean-Marie Lehn kao kemiju molekulskih nakupina i međumolekulskih veza, dok ju klasična kemija opisuje kao „kemiju izvan veze“, „kemiju nekovalentne veze“ i „nemolekularna kemija“.

Supramolekula se opisuje kao molekula koja se sastoji od dva dijela, domaćina i gosta. Molekula domaćina posjeduje intrizičnu molekularnu šupljinu, to su primjerice enzimi i sintetski ciklički spojevi, u koju ulazi molekula gosta, primjerice ioni ili molekula poput hormona i neurotransmitera. Zajedno u obliku supramolekule domaćin – gost čine vrlo stabilnu molekulu [7].

2.2.2. Zelena kemija

Zelena kemija po definiciji Američke agencije za zaštitu okoliša se definira kao kemija koja osmišljava kemijske proizvode i procese koji smanjuju ili uklanjaju upotrebu ili stvaranje štetnih tvari za okoliš [8].

Primjenom zelene kemije na industrijske procese proizvodnje potrebno je mijenjanje dosadašnjih primjenjivanih metoda i materijala, što zahtijeva dizajniranje novih, a time i suradnju znanstvenika i industrije te prije svega multidisciplinarnost [9].

Prilikom osmišljavanja procesa poželjno je udovoljiti što većem broju načela zelene kemije, kojih je ukupno 12.

Načela zelene kemije su sljedeća:

1. Sprječavanje otpada: dizajniranje kemijskih sinteza bez otpada, umjesto ostavljanja otpada za obradu ili čišćenje.
2. Povećanje ekonomičnosti procesa: osmišljavanje sinteze kojom će konačni produkt sadržavati maksimalan udio reaktanata, čime se gubi malo ili nimalo početnog materijala.
3. Dizajniranje manje opasne kemijske sinteze: dizajniranje kemijskih sinteza za stvaranje i korištenje tvari s malo ili nimalo toksina.
4. Dizajniranje sigurnijih kemikalija i proizvoda: osmišljavanje kemijskih proizvoda koji su učinkoviti, a imaju malo ili nimalo toksina.
5. Korištenje sigurnijih otapala i uvjeta reakcije: izbjegavati korištenje otapala, sredstava za odvajanje ili drugih pomoćnih kemikalija ili korištenje sigurnijih otapala.
6. Povećanje energetske učinkovitosti: kada god je moguće vršiti pokretanje kemijske reakcije na sobnoj temperaturi.
7. Korištenje obnovljivih sirovina: korištenje početnih materijala odnosno sirovina koji su obnovljivi, a ne iscrpivi. Izvori obnovljivih sirovina mogu biti poljoprivredni proizvodi ili otpad drugih procesa, dok su izvori iscrpivih sirovina često fosilna goriva ili rudarstvo.
8. Izbjegavanje kemijskih derivata: izbjegavanje korištenja blokirajućih ili zaštitnih skupina ili bilo kakvih privremenih izmjena ako je moguće. Derivati koriste dodatne reagense i stvaraju otpad.
9. Korištenje katalizatora, a ne stehiometrijskih reagensa: smanjenje otpada korištenjem kataliziranih reakcija. Katalizatori su učinkoviti i u malim količinama te mogu provesti

jednu reakciju mnogo puta. Poželjniji su od stehiometrijskih reagensa koje je potrebno koristiti u suvišku i provode reakciju samo jednom.

10. Osmišljavanje kemikalija i proizvoda za razgradnju nakon uporabe: osmišljavanje proizvoda koji se razgrađuju na bezopasne tvari nakon uporabe kako se ne bi nakupljali u okolišu.
11. Analiziranje u stvarnom vremenu kako bi se spriječilo onečišćenje: uključivanje nadzora procesa u realnom vremenu i kontrolu tijekom sinteze kako bi se smanjilo ili uklinilo stvaranje nusprodukta.
12. Smanjenje mogućnosti nesreća: osmišljavanje kemikalija i njihovih fizičkih oblika (krutine, tekućine ili plinovi) kako bi se smanjila mogućnost nesreća kao što su eksplozije, požari i ispuštanja u okoliš [8].

2.2.3. Primjena mehanokemije u drugim granama znanosti i industrije

Mehanokemijska sinteza i obrada materijala posljednjih je desetljeća u sve većem razvoju. Osim u farmaceutskoj industriji, moguće ju je primijeniti u poljoprivredi, elektronici, katalizatorima, desalinizaciji vode i mnogim drugim područjima. U tablici 1. prikazana su istraživanja u kojima se mehanokemijski sintetiziraju materijali s osvrtnom na njihovu primjenu.

Tablica 1. Primjena mehanokemije

ISTRAŽIVANJE	AUTORI/ LITERATURNI NAVOD	PRIMJENA
Upravljanje polimorfizmom i transformacijom topologije u metalno-organskim okvirima porfirin cirkonij putem mehanokemije	Karadeniz i sur. (2019.) [10]	topologija (topološki uređaji)
Mehanokemijsko stvaranje prebiotičke peptidne veze	Stolar i sur. (2021.) [11]	prebiotička kemija
Praktična mehanokemijska sinteza i elektrokemijska svojstva Mn_3O_4 za upotrebu u superkondenzatorima	Cuéllar-Herrera i sur. (2023.) [12]	elektrode superkondenzatora
Mehanokemijska sinteza MXena bez fluora	Ljubek i sur. (2023.) [13]	uređaji za pohranu energije, desalinizacija vode, kataliza, fleksibilna bioelektronika, senzori, aktuatori
Održiva sinteza dijamantoidnih etera visokotemperaturnim kugličnim mljevenjem	Alić i sur. (2023.) [14]	farmaceutski proizvodi, katalizatori, polimerni kompoziti
Mehanokemijska sinteza hidroksiapatita dopiranog cinkom za podesivo oslobađanje mikronutrijenata	Ammar i sur. (2024.) [15]	poljoprivreda
Inovacija u sintezi hidrazinborana mehanokemijskom metodom i hidroliza hidrazinborana s Pd/TiO ₂ katalizatorom	Bayram i sur. (2024.) [16]	skladištenje vodika
Mehanokemijska sinteza makromolekularnih stabilizatora na bazi polipropilena	Di Maro i sur. (2024.) [17]	plastični materijal za skladištenje poljoprivredno-prehrambenih proizvoda

MXen je 2D karbid/nitrid prijelaznog materijala s nasumično raspoređenim funkcionalnim skupinama na površini. Opća formula MXen-a je $M_{n+1}X_nT_x$ ($n = 2-4$) u kojoj M predstavlja prijelazne metale kao što su Sc, Ti, Zr, Hf, V, Nb, Ta, Cr i Mo, a X označava ugljik i/ili dušik, dok T označava površinske terminacijske skupine na primjer OH⁻, F⁻, O⁻ ili Cl⁻. Materijal karakterizira velika vodljivost, odlična mehanička svojstva, velika hidrofilnost, velika teorijska specifična površina, fotokatalitička aktivnost i slojevita struktura, što mu daje mogućnost široke primjene primjerice u uređajima za pohranu energije, desalinizaciji vode, katalizi, fleksibilnoj bioelektronici, sensorima i aktuatorima. Trenutno se većina MXen materijala priprema metodom mokrog kemijskog jetkanja pomoću otopine HF ili HCl/LiF pod visokim temperaturama. Ova metoda je vrlo opasna i ograničena za proizvodnju velikih količina MXen materijala zbog uporabe otrovnih reagensa koji sadrže fluor. U suradnji Rudarsko-geološko-naftnog fakulteta, Instituta Ruđer Bošković i Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, istražena je mogućnost mehanokemijske pripreme MXen materijala. Materijal je pripremljen u vibracijskom mlinu s kuglicama od nehrđajućeg čelika na sobnoj temperaturi mljevenjem Ti₃AlC₂ s različitim solima. Dobiveni materijal je analiziran UV/Vis spektroskopijom te je potvrđen nastanak MXen materijala, ali je potrebna ipak daljnja optimizacija procesa kako bi se dobio visokokvalitetni MXen bez fluora [13].

Dijamantoidi su zasićeni ugljikovodici čiji raspored ugljikovih atoma nalikuje strukturi dijamanta. Njegovi derivati su pootencijalni materijali za farmaceutske proizvode, katalizatore, polimerne kompozite, uređaje koji emitiraju svjetlost i mnoge druge. Derivati dijamantoida mogu se primijeniti kao gradivne jedinice na nano razini zbog svoje molekularne čvrstoće, raznolikih oblika, sklonosti samoasocijaciji i iznimnim elektroničkim svojstvima što ih čini obećavajućim materijalima za nano električne uređaje. Kemijska funkcionalizacija dijamantoida do sada se odvijala pomoću otopina, ali su znanstvenici s Instituta Ruđer Bošković, Zagreb, prvi mehanokemijski pripravili sedam tercijarnih dijamantoidnih etera od kojih su tri nova spoja. Mehanokemijski su sintetizirali derivate u vibracijskom kuglično mlinu na povišenoj temperaturi. Utvrđeno je da je moguća mehanokemijska sinteza dijamantoidnih etera u kraćem vremenskom periodu te mogućnost reakcije nukleofilne supstitucije bez uporabe otapala za stabilizaciju kationskih međuprodukata. Nadalje, pojednostavljena je procedura pripreme i eliminirana je uporaba otapala što dovodi do održivih i ekonomičnih postupaka sinteze materijala [14].

2.3. Uređaji za mehanokemijsku pretvorbu tvari

Uređaji za mehanokemijsku pretvorbu tvari dio su uređaja koji se koriste za usitnjavanje materijala. Ovisno o veličini čestica za koju se uređaji primjenjuju usitnjavanje materijala provodi se u drobilicama ili mlinovima. Drobljenje podrazumijeva smanjenje veličine čestica do 13-19 mm te se provodi suho. Mljevenjem se usitnjavaju čestice koje nisu veće od 13-19 mm i moguće ga je provoditi u suhom i mokrom obliku [18].

Mljevenjem se, osim povećanja površine čvrstih tvari, povećavaju i područja visoke aktivnosti na površini čime je omogućena mehanokemijska sinteza. Pojam visokoenergetsko mljevenje često se koristi u mehanokemiji kako bi se naglasio karakter primijenjenih uređaja koji usitnjavaju krutine do mikro i nano veličina [19].

Mlinove je moguće podijeliti u tri skupine: kuglične, smične i udarne mlinove te postoji zasebna kategorija mlinova: kriogeni, koji mogu biti sadržani kao svojstvo mlina svake od navedenih skupina. Za mehanokemijsku pretvorbu tvari najčešće se koriste planetarni i vibracijski kuglični mlin.

2.3.1. Kuglični mlinovi

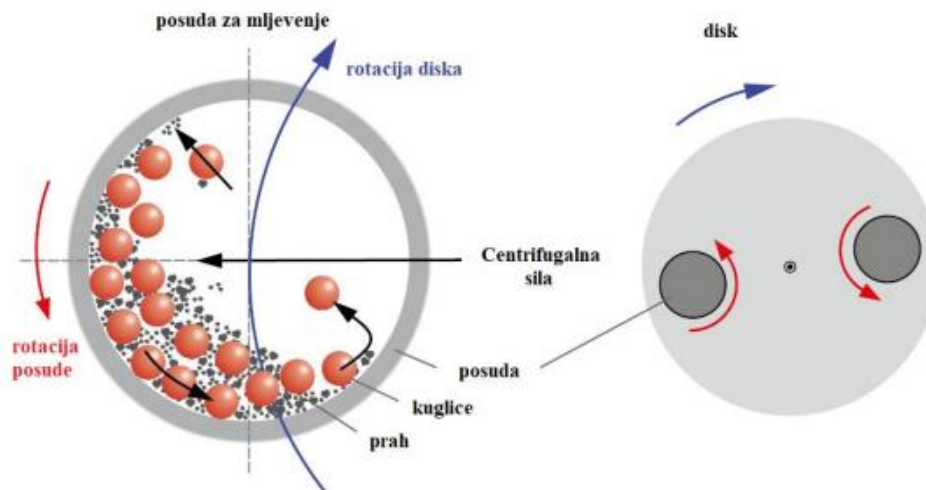
Kuglični mlin naziv je za bubnjasti mlin u kojem su smještene kugle kao tijela za usitnjavanje, a osim kugli moguće je primijeniti i druge oblike tijela kao što su šipke ili kocke. Uslijed gibanja bubnja odnosno posude gibaju se i čestice i kugle u njemu, a na kugle djeluje gravitacijska i centrifugalna sila čime dolazi do usitnjavanja čestica tvari [20].

2.3.1.1. Planetarni mlin

Planetarni kuglični mlin dobio je ime po planetarnom kretanju posuda. Posude u kojima se odvija mljevenje i disk na kojem se posude nalaze okreću se u suprotnim smjerovima čime se postiže djelovanje centrifugalne sile koja naizmjenično djeluje u istim i suprotnim smjerovima. Ovakvo kretanje uzrokuje spuštanje i podizanje kuglica za mljevenje i njihovo neprestano udaranje od stijenke posude čime se generira velika energija i materijal melje.

Planetarni mlinovi umjesto gravitacijskog ubrzavanja iskorištavaju princip centrifugalnog ubrzavanja. Na punjenje unutar posuda djeluje rotacijsko gibanje oko osi mlina i planetarno gibanje oko osi posude [19]. Ovi mlinovi mogu proizvesti ubrzanje do 100 puta veće od gravitacijske akceleracije [21].

Mlinovi su prikladni za ultrafino mljevenje i mehaničku aktivaciju, a posude i kuglice za mljevenje mogu biti načinjene od različitih materijala kao što su ahat, silicijev nitrid, cirkonijskog oksida, sinterirani korund, kromirani čelik, Cr-Ni čelik, volframov karbid i plastični poliamidi [21].



Slika 2. Prikaz posude za mljevenje [22].



Slika 3. Fotografija planetarnog kugličnog mlina [23].

2.3.1.2. Vibracijski mlin

Vibracijski mlin je šaržni mlin ili kontinuirani mlin kojim se može provoditi mokro i suho usitnjavanje. Posuda za mljevenje kreće se po kružnoj ili eliptičnoj putanji rotacijom utega koji nisu u ravnoteži. Trodimenzionalno gibanje sastoji se od četiri čimbenika: brzina vibracije, horizontalna amplituda, vertikalna amplituda i fazni kut.

Postoji više teorija o djelovanju vibracijskom mlina. Jednima prednost se daje visokofrekventnim vibracijama pri čemu je važno prilagoditi dimenzije kugli snazi i veličini sirovine koja se usitnjava, dok drugi tvrde da je od primarne važnosti amplituda vibracijskog mlina i količina punjenja [19].

Mlinovi su osim za laboratorije, prikladni i u pilot postrojenjima i industrijskim postrojenjima. Materijali od koji mogu biti načinjene posude su nehrđajući čelik ili poliuretan, dok su tijela za mljevenje izrađena od materijala otpornih na abraziju kao što su aluminij (Al_2O_3), cirkonij (ZrO_2) i ahat [21].

Vibracijski mlinovi koriste se za fino mljevenje, a u slučaju mehanokemijske sinteze dolazi do pripreme čestica nano veličina za koju je potrebno dulje vrijeme mljevenja. Nedostaci vibracijskih mlinova su mala učinkovitost zbog velikog unosa energije i male propusnosti materijala, a ujedno se i povisuje temperatura tokom mljevenja što nepogodno djeluje na termolabilne spojeve [19].



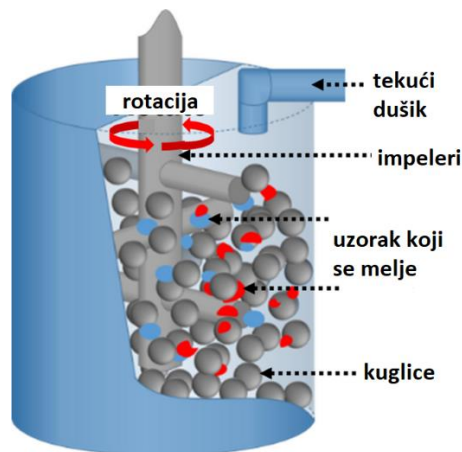
Slika 4. Fotografija vibracijskog mlina [24].

2.3.1.3. Kriogeni mlin

Pri normalnim temperaturama mljevenja neki materijali su osjetljivi, ljepljivi ili elastični te ih nije moguće fino usitniti. Kriogeni mlinovi pri mljevenju koriste tekući dušik ili suhi led kao medij za hlađenje čime se materijal sačuva te on ne mijenja svoj izvorni sastav. Ovim načinom materijal se može ohladiti odnosno zalediti na čak -196°C čime postaje krhkiji i dodatno se sam lomi [25].

Kriogeno mljevenje preporučljivo je za uzorke s elastičnim ponašanjem i uzorke koji sadrže hlapljive komponente. Primjer visoko elastičnog ponašanja pokazuju mnogi polimeri tijekom brušenja, što rezultira plastičnim deformacijama uzorka. Uzorci s hlapljivim komponentama teško je pravilno usitniti i pripremiti za analizu jer samim procesom usitnjavanja dolazi do povećanja specifične površine čestica čime hlapljiva komponenta lakše i brže izlazi iz uzorka [26].

Analize troškova su pokazale da je kriogeno mljevenje ekonomski prihvatljiv pristup u komercijalnoj proizvodnji nano materijala. U načelu mnogi mlinovi mogu biti izvedeni i kao kriogeni mlinovi, a najčešći su kuglični mlinovi i dezintegratori.



Slika 5. Shematski prikaz kriogenog mlina [27].

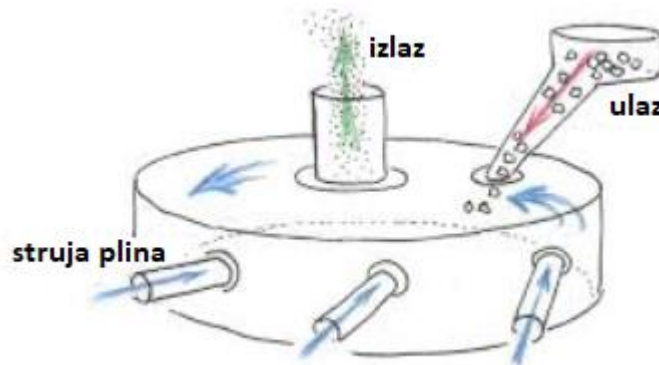
2.3.2. Udarni mlin

Kod udarnih mlinova energija se izravno prenosi na punjenje mlina. U ovu vrstu mlinova ubrajaju se dezintegrator i strujni mlin [28].

2.3.2.1. Strujni mlin

Kod strujnih mlinova ne postoje pokretni dijelovi nego su sudari čestica posljedica struje zraka, pare ili inertnog plina koji se pod tlakom i velikom brzinom uvodi u mlin. Uzorak se uvodi u komoru kroz jedan otvor, dok kroz raspoređene mlaznice ulazi radni medij. Do usitnjavanja dolazi kada se čestice međusobno i sa stijenkama sudaraju u zoni turbulencije i usitnjavanja, a brzina strujanja plina može biti između 100 i 1000 m/s. Čestice nakon zone turbulencije dalje putuju kroz mlin gdje se uslijed djelovanja centrifugalne sile raspoređuju prema veličini odnosno težini. Na temelju toga sitnije čestice se nalaze s unutarnje strane i bivaju odvojene iz struje plina. Veće čestice se nalaze na obodu komore te se strujom plina vraćaju u zonu turbulencije i dalje usitnjavaju [20,28].

Postoje vertikalne i horizontalne izvedbe ovakvih mlinova. Značajne prednosti mlinova su manje dimenzije, lako održavanje i mogućnost oblaganja komore, a najčešće obloge su od poliuretana i keramike [28].



Slika 6. Shematski prikaz strujnog mlina [29].

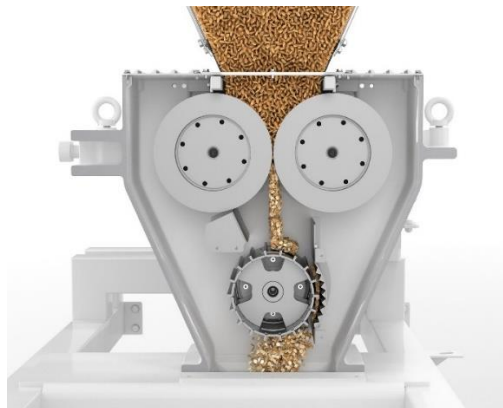
2.3.3. Smični mlin

Smični mlin je vrsta mlina kod kojeg se energija dovodi cilindričnim elementima za usitnjavanje koji se rotiraju, a smičnim djelovanjem se materijal usitnjava [21].

U ovu vrstu mlinova ulaze mlinovi s horizontalnim i vertikalnim valjcima. Mogu se primijeniti za drobljenje, ali i za fino mljevenje materijala. Primjenjuju se često za usitnjavanje kamena te u poljoprivrednoj i prehrambenoj industriji za mljevenje žitarica u proizvodnji brašna i piva, a mogu se primijeniti i u proizvodnji raznih prašaka i kemijskih proizvoda. Nedostatak im je što zahtijevaju mnogo održavanja zbog trošenja valjaka, osobito kada se melju abrazivni materijali [28].

2.3.3.1. Mlin s horizontalnim valjcima

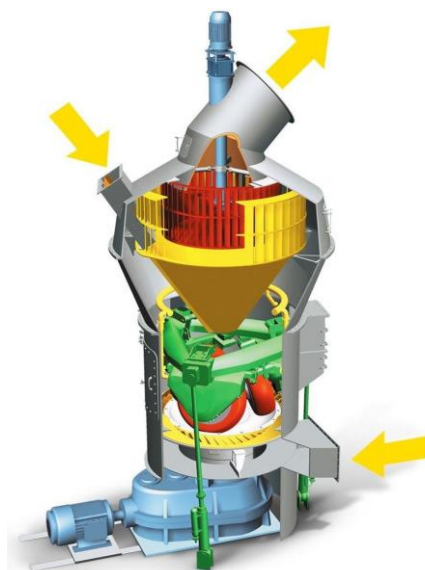
Mlin s horizontalnim valjcima ima dva valjka poredana na istoj horizontalnoj ravni. Materijal se spušta s gornje strane između dva valjka koji se vrte u suprotnim smjerovima odnosno jedan prema drugom te tako melju uneseni materijal [28].



Slika 7. Prikaz mlina s horizontalnim valjcima [30].

2.3.3.2. Mlin s vertikalnim valjcima

U mlin s vertikalnim valjcima materijal se unosi u sredinu rotirajuće ploče na čijim se rubovima se nalaze valjci. Na materijal djeluje centrifugalna sila koja nosi materijal na rubove rotirajuće ploče gdje ga valjci melju. Samljeveni materijal se povlači prema gore zbog strujanja zraka ili vakuuma unutar uređaja, a veće čestice padaju na dno uređaja [28].



Slika 8. Mlin s vertikalnim valjcima [31].

2.4. Mehanokemijska aktivacija djelatne tvari

Svaki gotovi lijek uz djelatnu tvar sadrži i pomoćne tvari koje ga čine gotovim oblikom za uporabu. Djelatna tvar koja je nositelj djelovanja često je netopljiva u vodi, stoga se mehanokemijskom aktivacijom želi utjecati na njezinu bolju topljivost u vodi, a samim time će se postići i bolja apsorpcija djelatne tvari.

2.4.1. Djelatna tvar

Djelatna tvar je tvar koja je nositelj djelovanja gotovog lijeka. Lijek je svaka tvar ili mješavina tvari namijenjena liječenju ili sprječavanju bolesti ljudi te koja se može primijeniti na ljudima u svrhu ispravljanja, obnavljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija imunološkim, metaboličkim ili farmakološkim djelovanje ili u svrhu postavljanja medicinske dijagnoze. Lijek može biti ljudskog, životinjskog ili biljnog porijekla ili može biti kemijski proizvod dobiven kemijskom reakcijom [32].

2.4.2. Pomoćne tvari

Pomoćna tvar je tvar koja nije nositelj djelovanja gotovog lijeka, a njezina funkcija je da pomaže pri oblikovanju gotovog lijeka štiteći, podupirući ili poboljšavajući stabilnost te biološku raspoloživost ili podnošljivost lijeka. Također pomaže pri raspoznavanju gotovog lijeka [32].

2.4.3. Dozirni oblici lijeka

Gotovi lijek sastoji se od djelatne tvari i pomoćnih tvari, a moguće ga je na više načina unijeti u organizam. Obzirom na način dostave lijeka u organizam, moguće je lijekove podijeliti u šest skupina:

1. Parenteralni dozirni oblici
2. Dozirni oblici za inhalaciju
3. Nazalni dozirni oblici
4. Oftalmološki dozirni oblici
5. Transdermalni dozirni oblici
6. Oralni dozirni oblici

Parenteralna primjena lijeka znači da se primjenjuje pomoću injekcije te se na taj način zaobilazi probavni trakt i problemi s apsorpcijom iz gastrointestinalnog trakta. Lijek je u točnoj i preciznoj dozi primjenjuje pomoću injekcije ili u obliku infuzijske otopine. Dozirni oblici za inhalaciju se unose u organizam kroz nos ili usta te dolaze do respiratornog sustava. Nazalni dozirni oblici dopijevaju u organizam kroz nos odnosno nosnu šupljinu u obliku kapi ili sprejeva. Primjena oftalmoloških oblika je u vidu kapi ili masti koje se direktno apliciraju u oko. Transdermalni oblici primjenjuju se na kožu te djeluju lokalno. Oni dolaze u obliku krema, gelova, masti ili flastera. Oralni dozirni oblici su čvrsti oblici koji se primjenjuju kroz usta odnosno enteralno u obliku tableta, kapsula, pastila i sl. Oni prolaze kroz gastrointestinalni trakt te se u njemu apsorbiraju, standardna su terapija u liječenju kroničnih i iscrpljujućih stanja [33, 34].

2.4.4. Topljivost djelatne tvari u oralnim dozirnim oblicima

Topljivost djelatne tvari je svojstvo tvari da se otapa u pogodnom mediju čime daje homogenu smjesu odnosno otopinu. Ovisi o svojstvima otapala, hidrofiliteti uzorka, temperaturi, tlaku, prisutnosti površinski aktivnih tvari, faznom sastavu uzorka i mnogim drugim čimbenicima. Topljivost se najčešće izražava kao masena ili molarna koncentracija [35].

Biofarmaceutski klasifikacijski sustav (engl. *Biopharmaceutics Classification System of drugs*, BCS) na temelju topljivosti i permeabilnosti (propusnost kroz membrane probavnog sustava) kategorizira oralne lijekove u četiri skupine [36]. Omogućuje lakšu regulaciju oralnih lijekova i smatra se vodičem za predviđanje intestinalne apsorpcije djelatne tvari.

BCS sustav klasificira djelatne tvari u četiri skupine:

- I. BCS skupina – dobro permeabilne i dobro topive
- II. BCS skupina – dobro permeabilne i slabo topljive
- III. BCS skupina – slabo permeabilna i dobro topljive
- IV. BCS skupina – slabo permeabilne i slabo topljive [37].

2.4.5. Mehanokemijska priprava čvrstih disperzija kao dozirnih oblika lijeka poboljšanih svojstava

Dozirni oblici mogu biti u krutom, polukrutom, tekućem i plinovitom stanju. Primjenjuju se lokalno (na oboljelo mjesto) ili opće (na cijeli organizam). Lijekovi s općim djelovanjem u organizmu djeluju kroz krvotok, a unose se direktno u krvotok (injekcije, infuzije) ili apsorpcijom iz probavnog probavnog sustava [38]. Čvrsti oralni oblici mogu biti primjenjivani u obliku tableta, kapsula, granula ili prašaka, a primjenjuju se kroz usta (*per os*) te mogu djelovati u ustima (bukalno, sublingvalno), želudcu ili u crijevu [39].

Čvrsta disperzija može se definirati kao disperzija jednog ili više aktivnih sastojaka u matrici inertnog nosača u čvrstom stanju. Može biti pripravljena taljenjem, isparavanjem otapala, ekstruzijom vruće taline, liofilizacijom, metodom superkričnog fluida i mljevenjem u kugličnom mlinu.

Djelatna tvar može se molekularno dispergirati u amorfne čestice (klustere) ili u kristalne čestice (kokristali i polimorfi). Amorfnu čvrstu disperziju (engl. *Amorphous solid dispersions*, ASD) je široko primjenjivana na kisele, bazične, neutralne i zwitterionske lijekove. Prednosti ASD su veća topivost, brže otapanje i apsorpcija lijeka nego njihovo kristalno stanje, a time im je ujedno veća i bioraspoloživost [36].

Pripremom čvrste disperzije mljevenjem povećava se topivost lijeka što uključuje nekovalentne interakcije, primjerice elektrostatičke ili intermolekularne interakcije između API molekula i komponenti farmaceutskih formulacija. Poželjne su nekovalentne interakcije jer ne mijenjaju farmakološku aktivnost API-ja.

Primjenom kugličnih mlinova omogućena je transformacija kristalnog stanja u amorfno zbog procesa mljevenja smanjuje se veličina čestica tvari te akumulira energija koja na posljeticu rezultira amorfizacijom tvari. Međutim zbog slobodne energije i entropije, amorfno stanje može biti nestabilno te će doći do rekristalizacije. Preporučljivo je proces mljevenja izvoditi u suhim uvjetima jer dodatkom otapala inducira se kokristalizacija. Među ostalim treba imati na umu da kugličnim mljevenjem mogu nastati mikro kristali ili nano kristali koji rezultiraju povećanjem površine tvari te većom i bržom topljivošću.

Procjena fizikalno-kemijskih svojstava koamorfni, kokristalnih i polimorfni tvari pripravljenih kugličnim mljevenjem provodi se difrakcijom X-zraka, laserskom difrakcijom, infracrvenom i Ramanovom spektroskopijom, kalorimetrijom i elektronskim mikroskopiranjem [40].

2.4.6. Određivanje aktivacije lijeka na temelju njegovog učinka

Bioraspoloživost se definira kao opseg i brzina do kojeg se djelatna tvar apsorbira iz farmaceutskog oblika i time postaje dostupna na mjestu djelovanja lijeka. Bioraspoloživost ovisi o topljivosti lijeka u vodenom mediju i propusnosti lijeka kroz lipofilne membrane. Postoje različite tehnike kojima se poboljšava bioraspoloživost slabo topivih lijekova u vodu, a to su: smanjenje veličine čestica lijeka, konglobacija lijeka unutar lipidne matrice i solubilizacija lijeka u disperznoj lipofilnoj fazi. Sličan učinak može se postići kompleksiranjem lijeka s ciklodekstrinima, ali je moguće i putem bubrenja otapala unijeti lijek u polimerni nosač u nanokristalnom ili amorfnom stanju. Svaki pristup pokazuje određene prednosti i mane te ovisi o samom lijeku i putu primjene lijeka. Posebice, mehanokemijski aktivirani lijek može se primijeniti u obliku kapsula ili tableta iz razloga što formulacije ne mijenjaju svoj aktivni status.

Nakon mehanokemijske aktivacije djelatne tvari njezina aktivnost se može odrediti izravno na samljevenom sustav raznim tehnikama (diferencijalni pretražni kalorimetar, IR, NMR spektroskopije i dr.) ili se određuje na temelju njezinog *in vivo* (= unutar živog) učinka [21].

2.4.6.1. Učinkovitost aktivirane djelatne tvari na temelju *in vitro* dokaza

In vitro učinkovitost podijeljena je prema korištenom nosaču, a to su anorganski nosači, polimerni nosači i ciklodekstrinski nosači.

Najčešće korišteni anorganski nosači su: kalcijev silikat i silicijev dioksid [21]. Posljednjih godina se sve više istražuju i anorganske nanočestice kao mogući nosači za učinkovitu staničnu dostavu lijeka. Nanočestice se odnose na čestice promjera od 1 do nekoliko stotina nm, a osim obećavajućih svojstava kontrolirane isporuke lijeka pokazuju i nisku toksičnost [41].

Postoje mnogi polimerni nosači kao što su: dekstrin, hitin, hitozan, želatina, poletilen glikol, metil celuloza i hidrokispropil celuloza, a najčešće korišten je poli(vinil-pirolidon) (PVP) [21].

Ciklodekstrini su molekule šećera povezane u prstenove različitih veličina [42]. Široko su primjenjivani kao nosači u mehanokemijskoj aktivaciji, a koriste se α -, β -, γ - i supstituirani ciklodekstrini [21].

2.4.6.2. Učinkovitost aktivirane djelatne tvari na temelju *in vivo* dokaza

In vivo učinkovitost aktivirane djelatne tvari dijeli se prema farmakološkoj skupini. Farmakološke skupine lijekova su: antiinflamatorni (protuupalni), antitumorski, antihipertenzivi (za povišeni krvni tlak), antispazmodici (za spazmatičnu bol uzrokovanu grčenjem glatkih mišića unutarnjih organa), antifugalni (protiv gljivica) i drugi [21].

Pregled nekolicine djelatnih tvari koje su mehanokemijski aktivirane s osvrtom na uporabljeni mlin i nosač lijeka dani su u tablici 2.

Tablica 2. Prikaz mehanokemijski tretiranih djelatnih tvari [21].

DJELATNA TVAR	FARMAKOTERAPIJSKA SKUPINA	NOSAČ	MLIN
Indometacin	antiinflamatorni	anorganski	mlin s valjcima vibracijski mlin
Indometacin	antiinflamatorni	PVP	vibracijski mlin kriogeni mlin
Ibuprofen	antiinflamatorni	anorganski	planetarni mlin
Sulfatazol	antimikrobni	PVP	planetarni mlin
Glisentid	protiv dijabetesa	PVP	vibracijski mlin
Glibenklamid	protiv dijabetesa	ciklodekstrin	kuglični mlin
Nimesulid	p antiinflamatorni	ciklodekstrin	vibracijski mlin
Metilhidroksi-progesteron	Niska doza: progesteronsko djelovanje Visoka doza: antikancerogeno	ciklodekstrin	planetarni mlin
Nifedipin	antihipertenziv	polimeri	kuglični mlin
Fenitoin	antiepileptik	polimeri	
Griseoflavin	antifugalni	polimeri	vibracijski mlin

2.4.7. Čimbenici koji utječu na formulaciju lijeka procesom mljevenja

2.4.7.1. Uređaji za mljevenje

Najčešće korišteni mlin u formulaciji lijekova je planetarni kuglični mlin koji inducira visoku energiju prahu kako bi se potaknule promjene. Posude za mljevenje najčešće korištene su od nehrđajućeg čelika i cinkovog oksida (ZnO_2), a kuglice za mlin su u većini slučajeva napravljene od istog materijala kao i posude, u nekim slučajevima korištene su kuglice od polimetilmetakrilata i ahata.

U planetarnim kugličnim mlinovima najčešće korištene brzine mljevenja su od 4,2 do 10,8 Hz, dok vrijednosti za vibracijske mlinove iznose od 10 do 30 Hz [40].

2.4.7.2. Temperatura tijekom procesa mljevenja

Temperatura procesa mljevenja se primjenjuje ovisno o strukturi tvari, tako se za amorfne strukture najčešće primjenjuju niske temperature (4 – 6 °C), za kokristale sobna temperatura, dok se kod polimorfa koriste vrlo niske (kriogeni uređaji) ili povišene temperature (do 130°C). Problemi se dešavaju kada je uzorak termolabilna tvar [40].

2.4.7.3. Mehanizam fazne transformacije

Amorfizacija tvari postiže se mljevenjem kada se ono odvija ispod temperature staklenog prijelaza. Međutim kada se mljevenje odvija na temperaturi iznad temperature staklenog prijelaza ono dovodi materijal do polimorfnih transformacija, a tada je amorfno stanje samo međustanje do konačnog polimorfnog oblika. Stoga se nerijetko mljevenje odvija na temperaturama nižim od sobne temperature koje se postiže kriogenim uređajima (tekući dušik). Objašnjenje dolaska materijala do temperature iznad staklenog prijelaza odnosno do polimorfne transformacije, leži u činjenici da se mehaničkom aktivacijom stvara toplina tokom mljevenja koja zatim zagrijava uzorak u posudi [40].

2.4.7.4. Učinak otapala

Suho kuglično mljevenje je postupak u kojem se suhi uzorak podvrgava usitnjavanju bez dodatka otapala. Stoga bi mokro mljevenje bilo ono u koje se dodaje neka količina otapala, a ono se može podijeliti na mokro mljevenje, mljevenje s kapljicom otapala, mljevenje potpomognuto tekućinom i gnječenje. Mokro mljevenje nije svaki put namjerno prouzročeno, ono se može desiti i kao posljedica vlažnosti zraka koju je uzorak povukao.

Uočeno je da amorfne strukture i polimorfne nastaju većinom u suhim uvjetima mljevenja, dok nastajanje kokristala brže kada se doda mala količina otapala. Osim za nastanak kokristala, pokazalo se je da kemijska svojstva otapala dovode do nastanka specifičnih polimorfa [40].

2.4.7.5. Vrijeme mljevenja

Vrijeme mljevenja ovisi o vrsti mlina koji se upotrebljava, brzini vrtnje, strukturi koja se želi pripremiti i tvari koja se usitnjava. Za pripravu kokristala češće je kraće vrijeme trajanja (20 do 60 minuta), za amorfne strukture vrijeme je dulje (60 do 180 minuta), a za polimorfe je potrebno najdulje vrijeme mljevenja (od jednog pa čak do 10 sati).

Problem do kojeg dolazi prilikom duljeg mljevenja je povišenje temperature unutar posude što može uzrokovati raspad termolabilne tvari. U tom slučaju potrebno je sniziti temperaturu mljevenja (kriogeni uređaji) ili raditi pauze tokom mljevenja kako bi se održala niska temperatura [40].

2.5. Primjena mehanokemije u poboljšanju svojstva lijeka

Nove visokoučinkovite tehnike u pripravi tvari dovele su farmaceutsku industriju do otkrića velikog broja novih djelatnih tvari. Takve djelatne tvari imaju relativno visoku molekularnu težinu i lipofilnost, što im omogućuje bolje vezanje API-ja na ciljane receptore, ali je česta njihova smanjena topljivost u vodi. Prema istraživanjima čak 70% novo razvijenih API-a pokazuje slabu topljivost u vodi [43].

Najčešći i najpoželjniji način primjene lijeka zbog jednostavnosti i suradljivosti pacijenta je oralnim putem. Izazov takve primjena lijeka leži u njegovoj topljivosti u želučanim ili crijevnim tekućinama te apsorpciji API-a kroz membrane gastrointestinalnog trakta. Stoga će API sa slabom topljivošću u vodenom mediju imati nižu apsorpciju ograničenu s topljivošću ili brzinom otapanja, što u konačnici rezultira niskom bioraspoloživosti i varijacijama u količini apsorbiranog API- a među pacijentima [43].

2.5.1. Priprema amorfnih čvrstih disperzija

Amorfni materijali su u termodinamički metastabilnom stanju koje im omogućuje veću topljivost od kristalnog oblika zbog znatno veće slobodne energije. Amorfni oblik, za razliku od kristalnog, ima molekule koje su nasumično raspoređene unutar strukture te postoje u različitim konformacijskim stanjima. Takav oblik objašnjava i različita fizikalno-kemijska svojstva amorfnih i kristalnih tvari kao što su tvrdoća, gustoća i toplinska svojstva [43,44].

Lijek se može pripremiti kao čisti amorfni lijek ili kao amorfnu čvrstu disperziju. Čisti amorfni lijek ima najveći kemijski potencijal te je njegova teorijska topljivost veća od bilo kojeg drugog čvrstog oblika lijeka. Usprkos tim prednostima rijetki su lijekovi na tržištu u čistom amorfnom obliku zbog njihove slabe topljivosti u vodi te lake rekristalizacije u njihov kristalni oblik [43].

Amorfne čvrste disperzije su jednofazni čvrsti sustavi sastavljeni od amorfnog oblika djelatne tvari dispergirane unutar jednog ili više polimernih nosača. Polimerni nosač sprječava rekristalizaciju amorfnog djelatne tvari, poboljšava dugotrajno skladištenje lijeka te poboljšava otapanje lijeka u gastrointestinalnom traktu [43].

U tablici 3. dan je pregled nekolicine djelatnih tvari pripremljenih mehanokemijski u obliku amorfnih čvrstih disperzija s osvrtom na njihov farmakoterapijski učinak.

Tablica 3. Primjeri mahanokemijski pripremljenih amorfnih čvrstih disperzija.

ISRAŽIVANJE	AUTORI/ LITERATURNI NAVOD	DJELATNA TVAR	FARMAKOTERAPIJSKA SKUPINA
Proučavanje amorfnog lijeka glibenklamida: Analiza molekularne dinamike ugašenog i kriomljevenog materijala	Wojnarowska i sur. (2010.) [45]	glibenklamid	antidijabetik
Učinak kriomljevenja na kemijsku stabilnost lijeka furosemda slabo topljivog u vodi	Adrjanowicz i sur. (2011.) [46]	furosemid	diuretik
Novi pristup povećanju oralne bioraspoloživosti suhog ekstrakta Silybum Marianum: povezanost mehanokemijske aktivacije i zgušnjavanja spreja	Passerini i sur. (2012.) [47]	flavolignan	liječenje bolesti jetre
Mehanokemijska aktivacija vinkamina posredovana linearnim polimerima: Procjena nekih "kritičnih" koraka	Hasa i sur. (2013.) [48]	vinkamin	cerebralni vazodilatator i nootropik
Visokoenergetsko kuglično mljevenje i superkritična impregnacija ugljičnim dioksidom kao metode suprocesiranja za poboljšanje otapanja tadalafila	Krupa i sur. (2016.) [49]	tadalafil	inhibitorima fosfodiesteraze tipa 5
Eksplorativna analiza varijabli procesa i formulacije koje utječu na mljevenje u vibracijskom mlinu: slučaj prazikvantela	Perissutti i sur. (2017.) [50]	prazikvantel	antihelmintik
Identifikacija produkata razgradnje prazikvantela tijekom mehanokemijske aktivacije	Šagud i sur. (2018.) [51]	prazikvantel	antihelmintik

Kemijski identični, ali fizički različiti: Usporedba sušenja raspršivanjem, ekstruzije vrućim taljenjem i kriomljevenja za formulaciju amorfnih čvrstih disperzija naproksena s visokim sadržajem lijeka	Dedroog i sur. (2019.) [52]	naproksen	analgetik i antiinflamatorno djelovanje
Amorfne krute disperzije sulfonamida/Soluplusa i sulfonamida/PVP-a pripremljene mljevenjem u kugličnom mlinu	Caron i sur. (2019.) [53]	sulfonamidi (sulfatazol, sulfadimidin, sulfamerazin, sulfadiazin)	bakteriostatski antimikrobici
Sorpcija vodene pare u tadalafil-Soluplus kompliciranim amorfnim krutim disperzijama	Nowak i sur. (2019.) [54]	tadalafil	inhibitorima fosfodiesteraze tipa 5
Funkcionalizirani kalcijev karbonat kao koformer za stabilizaciju amorfnih lijekova mehanokemijskom aktivacijom	Liu i sur. (2020.) [55]	karvedilol	vazodilatator
Poboljšanje elucijskog ponašanja rutina putem binarne amorfne krute tvari s flavonoidom korištenjem mehanokemijskog procesa	Fujioka i sur. (2020.) [56]	rutin	inhibitor slobodnih radikala
Mehanokemijska sinteza i antikonvulzivno djelovanje derivata 3-aminopirolidin-2,5-diona	Jarzyński i sur. (2023.) [57]	3-aminopirolidin-2,5-dion	antiepileptik
Mehanokemijski izazvane transformacije levofloksacina u čvrstom stanju	Kadri i sur. (2024.) [58]	levofloksacin	antimikobik

Istraživanje provedeno na lijeku karvediolu (engl. *Carvedilol*, CAR) koji je nanesen na funkcionalizirani kalcijev karbonat (engl. *functionalised calcium carbonate*, FCC) mahanokemijskom aktivacijom u kugličnom vibracijskom mlinu. Analizirana je fizikalna stabilnost i oslobađanje pripremljenog lijeka u obliku amorfnog sustava. Zaključeno je da je stabilnost lijeka poboljšana za niže koncentracije API-a, dok je otpuštanje lijeka poboljšano uz veće koncentracije [55].

Standardni ekstrakti iz sjemenki voća *Silybum Marianum* koriste se za liječenje raznih akutnih i kroničnih bolesti jetre. Flavolignani su glavne komponente suhog ekstrakta te im je terapijska uporaba ograničena zbog netopljivosti u vodi. Istraživanje je provelo dva zasebna načina i njihovu kombinaciju pripreme lijeka poboljšanih svojstava. Postupkom mehanokemijske aktivacije u planetarnom kugličnom mlinu pripremljen je sustav biljnog ekstrakta i inertnog hidrofilnog ekscipijenta umreženog polimera natrijeva karboksimetilceluloze. Polimer kao pomoćno sredstvo stabilizira API te omogućuje bolju bioraspoloživost. Drugim pristupom povećanju bioraspoloživosti se prvotno pripremljeni sustav otapa, a zatim suši raspršivanjem na temperaturi ispod tališta nosača. Odabirom nosača s niskim talištem postiže se bolje otpuštanje lijeka. Analizom je dokazana uspješna kombinacija ove dvije metode u pripravi mikro čestica zadovoljavajućeg prinosa, sa smanjenom agregacijom i visokom učinkovitošću inkapsulacije. Nakon provedenog preliminarnog *in vivo* ispitivanja na štakorima zabilježena je veća oralna bioraspoloživost biljnog ekstrakta [47].

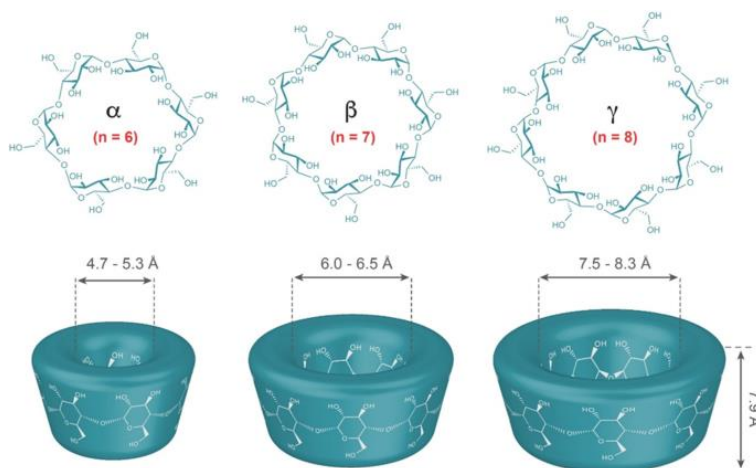
Zbog porasta bolesti povezanih s načinom života, posljednjih je godina preventivna medicina dobila na važnosti. Fitokemikalije su komponente biljaka koje mogu blagotvorno djelovati na ljudski organizam, ali im je nedostatak što mogu biti slabo topive u vodi. Rutin je flavonoid prisutan u agrumima, heljdi, čaju i jabukama te je fitokemikalija koja inhibira slobodne radikale, citotoksine i peroksidaciju lipida. Binarni amorfnih sustavi, poznati i kao koamorfni sustavi koji uključuju lijekove s malim molekulama umjesto polimera. Koamorfizacija povećava interakcije čvrstih molekula između dvije ili više amorfnih tvari te time stabilizira amorfne lijekove. Pripremljene su kompozitne čestice rutina u planetarnom kugličnom mlinu. Analiza je dokazala da je topivost čestica poboljšana stvaranjem koamorfni stanja uz atomizaciju i amorfizaciju čestica. Zaključeno je da je binarna amorfna krutina nastala radikalskom ekspanzijom i koordinacijom molekula mljevenjem [56].

2.5.2. Mehanokemijska sinteza inkluzijskih kompleksa djelatne tvari i monocikličkih receptora

Inkluzijski kompleksi su kemijski kompleksi koji se zasnivaju na interakciji domaćin-gost. Oni su specifične vrste supramolekulskih struktura unutar kojih molekula domaćina tvori kristalnu rešetku nalik na prsten, stvarajući time šupljinu unutar koje se smješta molekula gost. Molekula domaćina stabilizira i daje zaštitu molekuli gosta time mijenjajući fizikalna i kemijska svojstva molekule gosta, a česta je primjena kod hidrofobnih molekula [59].

Ciklodekstrini jedni od najčešće primjenjivanih cikličkih spojeva koji u ulozi domaćina zajedno s molekulom djelatne tvari (gost) tvore inkluzijski kompleks. Sastoje se od šest do osam jedinica glukoze, a dijele se na α -, β - i γ - ciklodekstrine. Tvore inkluzijske komplekse s mnogim spojevima male molekulske mase, kao što su nepolarne alifatske molekula ili polarni amini i kiseline [60].

Na slici 9. prikazani su α -, β - i γ - ciklodekstrini i veličine šupljina unutar kojih se smješta molekula gosta.



Slika 9. Ciklodekstrin [61].

U tablici 4. dan je pregled nekolicine djelatnih tvari pripremljenih mehanokemijski u obliku inkluzijskih kompleksa s osvrtom na njihov farmakoterapijski učinak.

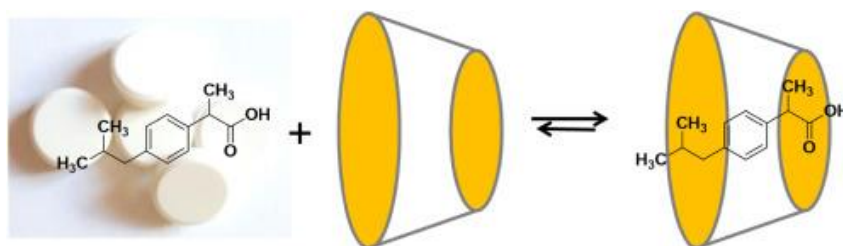
Tablica 4. Primjeri mehanokemijski pripremljenih inkluzijskih kompleksa.

ISTRAŽIVANJE	AUTORI/ LITERATURNI NAVOD	DJELATNA TVAR	FARMAKOTERAPIJSKA SKUPINA
Interakcija naproksena s β -ciklodekstrinom u mljevenoj smjesi	Çelebi i Erden, (1992.) [62]	naproksen	analgetik i antiinflamatorno djelovanje
<i>In vitro</i> i <i>in vivo</i> procjena ponašanja odgođenog otpuštanja diltiazema iz njegovog O karboksimetil O-etil- β -ciklodekstrinskog kompleksa	Uekama i sur. (1993.) [63]	diltiazem	kalcijev antagonist
Učinci brzine smicanja kod miješanja valjkom na mehaničko stvaranje kompleksa ibuprofena s β -ciklodekstrinom	Nozawa i sur. (1994.) [64]	ibuprofen	analgetik, antipiretik, antiinflamatorno djelovanje
Učinci zajedničkog mljevenja s β -ciklodekstrinom na čvrsti fentanil	Ogawa i sur. (2010.) [65]	fentanil	narkotički analgetik
Učinkovito mehanokemijsko kompleksiranje različitih steroidnih spojeva s α -, β - i γ -ciklodekstrinom	Rinaldi i sur. (2015.) [66]	β -sitosterol	liječenje benigne hiperplazije prostate
Učinak procesa pripreme i strukturni uvid u supermolekulski sustav: Bisakodil i β -ciklodekstrinski inkluzijski kompleks	Li i sur. (2016.) [67]	bisakodil	laksativ
Učinkovitost stvaranja inkluzijskog kompleksa "ciklodekstrin ibuprofen"	Pereva i sur. (2016.) [68]	ibuprofen	analgetik, antipiretik, antiinflamatorno djelovanje
Učinak kompleksiranja ciklodekstrina na topljivost novog derivata anti-Alzheimerovog 1, 2, 4-tiadiazola	Brusnikina i sur. (2017.) [69]	tiadiazol	lijek za Alzheimerovu bolest
Nanoagregacija inkluzijskih kompleksa glibenklamida s ciklodekstrinima	Lucio i sur. (2017.) [70]	glibenklamid	antidijabetik
Poboljšana biofarmaceutska svojstva oralnih formulacija derivata 1, 2, 4-tiadiazola s	Promzeleva i sur. (2018.) [71]	tiadiazol	lijek za Alzheimerovu bolest

ciklodekstrinima: <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i> procjena			
Poboljšana metoda za pripremu inkluzijskih kompleksa β -lapakon: 2-hidroksipropil- β -ciklodekstrin	Nicoletti i sur. (2020.) [72]	β -lapakon	antikancerogeno, antiinflamatorno djelovanje i dr.
Priprema, karakterizacija i procjena ternarnih inkluzijskih kompleksa cefiksima formiranih mehanokemijskom strategijom	Kong i sur. (2024.) [73]	cefiksim	antibiotik

Ibuprofen je vrlo često primjenjivan analgetik, antipiretik i kao protuupalni lijek, a jedno istraživanje je pripravilo inkluzijski kompleks ibuprofena s β - ciklodekstrinom. Kompleks je pripremljen u mlinu s valjcima. Praškaste smjese nanosene su na valjke koji su se rotirali propisanom brzinom, a nakon obrade uzorci su analizirani rendgenskom difrakcijom, diferencijalnim skenirajućim kalorimetrom (engl. *differential scanning calorimeter*, DSC) i infracrvenom apsorpcijom. Rezultati su dokazali da je pripremljen stabilan kompleks te je potvrđeno da sile smicanja generirane na valjcima utječu na pretvorbu kristalnih dijelova u amorfni oblik [64].

Na slici 10. prikazan je inkluzijski kompleks ibuprofena s monocikličkim receptorom β -ciklodekstrinom.



Slika 10. Prikaz nastajanja inkluzijskog kompleksa ibuprofena s β - ciklodekstrinom [74].

Derivati 1,2,4-tiadiazola potencijalni su lijek za Alzheimerovu bolest. Tiadiazol je slabo topljiv u vodenom mediju, stoga je pripremljen inkluzijski kompleks s ciklodekstrinom koji ga solubilizira i stabilizira. U istraživanju je pripremljen kruti kompleks slabo topljivog 1,2,4-tiadiazola s β - i hidroksipropil- β -ciklodekstrinima tehnikama mljevenja i sušenja smrzavanjem odnosno liofilizacijom, a pripremljeni kompleks je potvrđen DSC-om, difrakcijom X-zraka i metodama vruće mikroskopije te je provedeno *in vitro* istraživanje topljivosti i propusnosti dobivenog oblika i *in vivo* pokusi na štakorima te procjena bioraspoloživosti čistog tiadiazola i

njegovih kompleksa. Potvrđeno je da je nastao inkluzijski kompleks poboljšane topljivosti, brzine otapanja i apsorpcije tiadiazola. Liofilizirani kompleksi derivata 1,2,4-tiadiazola s hidroksipropiliranim β -ciklodekstrinom pokazali su značajno bolju topljivost, brzinu otapanja i apsorpciju, čime se zaključuje da vrsta ciklodekstrina i način pripreme utječu na farmaceutska svojstva pripravljenog kompleksa [71].

2.5.3. Mehanokemijska sinteza kompleksa djelatne tvari s metalo-organskim mrežama

Metalo-organske mreže (engl. *Metal-organic frameworks*, MOF) vrsta su poroznih materijala izgrađenih od čvorova koji sadrže metal i organsku poveznicu. Kombiniraju koordinacijsku i supramolekulsku kemiju. Supramolekulska kemija bavi se stvaranjem međumolekulskih interakcija između organskih molekula, dok se koordinacijska bavi koordinacijom organskih molekula s metalnim ionima ili klasterima (koordinacijskim centrima). MOF-ovi postoje u više dimenzija; 1D, 2D i 3D. Ove funkcionalne skupine formiraju pore različitih veličina unutar kojih se mogu ugraditi druge molekule te međumolekulskim interakcijama formirati novi kompleks. Zbog ove karakteristike MOF-ovi su postali vrlo istraživani i potencijalni su oblici za stvaranje sustava za zatvaranje i/ili isporuku tvari [75, 76].

Metalo-organske mreže koje se koriste za biomedicinske primjene često se nazivaju biološke metalo-organske mreže (engl. *Biological metal organic framework*, BioMOF). U BioMOF-ove je moguće ugraditi endrogene molekule, aktivne farmaceutske sastojke ili druge bioaktivne organske molekule. Sustavi su za kontroliranu isporuku djelatne tvari, a ostale prednosti su im: oslobađanje API-ja degradacijom mreže, nije potrebna višestupnjevita sinteza, mogući su sinergetski učinci između aktivne molekule i metala te je moguća zajednička isporuka API-ja ako je mreža izgrađena s jednim API-jem, a drugi se ugrađuje. BioMOF-ovi imaju potencijal za razvoj učinkovitih terapija sa smanjenim nuspojavama [76, 77].

U tablici 5. primjeri su nekih djelatnih tvari pripravljenih mehanokemijski u obliku metalo-organskih mreža.

Tablica 5. Primjeri mehanokemijski pripravljenih kompleksa MOF-ova i djelatne tvari.

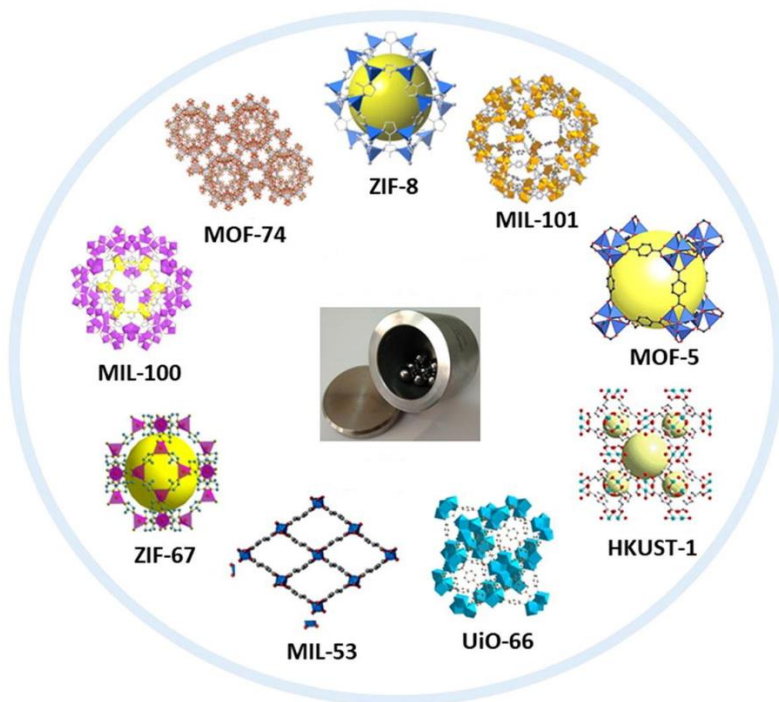
ISTRAŽIVANJE	AUTORI/ LITERATURNI NAVOD	DJELATNA TVAR	FARMAKOTERAPIJSKA SKUPINA
Jednostavna i kvantitativna mehanokemijska priprema prvih kompleksa cinka i bakra neuroleptika gabapentina	Braga i sur. (2008.) [78]	gabapentin	antiepileptik

Mreže koordinacije i vodikovih veza koje sadrže lijek dobivene mehanokemijski	Braga i sur. (2009.) [79]	4-aminosalicilna kiselina	antibiotik
Ponovno razmatranje mehanokemije magnezijevog oksida: laka derivatizacija lijekova pomoću koordinacije i supramolekularne kemije	Chow i sur. (2010.) [80]	ibuprofen, salicilna kiselina	analgetik, antipiretik, antiinflamatorno djelovanje
Koordinacijske mreže gabapentina: mehanokemijska sinteza i ponašanje u uvjetima skladištenja	Quaresma i sur. (2013.) [81]	gabapentin	antiepileptik
Dostava lijeka i kontrolirano otpuštanje iz biokompatibilnih metalno-organskih okvira pomoću mehaničke amorfizacije	Orellana-Tavra i sur. (2016.) [82]	α -cijano-4-hidroksicimetna kiselina	liječenje kolorektalnog raka
Novi antibakterijski BioMOF azelainske kiseline	Quaresma i sur. (2019.) [83]	azelaična kiselina	liječenje akni
Enkapsulacija bioaktivne molekule na metalno-organski okvir putem jednostavne mehanokemijske metode za sustave kontrolirane lokalne primjene lijekova	Noorian i sur. (2020.) [84]	5-fluorouracil	antikancerogeno i antibiotik
Metalno-organske mreže (MOF) kao biomolekulski sustavi za isporuku lijekova u svrhe protiv raka	Coluccia i sur. (2022.) [85]	kurkumin	antikancerogeno i antiinflamatorno djelovanje
Metalno-organske mreže koje reagiraju na pH za ko-isporuku HIF-2 α siRNA i kurkumina za poboljšanu terapiju osteoartritisa	Zhang i sur. (2023.) [86]	kurkumin	antikancerogeno i antiinflamatorno djelovanje

Gabapentin je antiepileptik koji se pripisuje uz druge lijekove za prevenciju napada, liječenje anksioznosti, poremećaja raspoloženja i neuropatske boli. Gabapentin je mehanokemijski pripremljen s Y(III), Mn(II) i nekoliko lantanida (LnCl_3), $\text{Ln} = \text{La}^{3+}$, Ce^{3+} , Nd^{3+} , Er^{3+} . Koordinacijske mreže s gabapentinom pripravljene su mljevenjem u tarioniku pomoću tučka, a dobiveni uzorci su analizirani te je utvrđeno da se kompleksi razvijaju s vremenom. Većina dobivenih koordinacijskih mreža pokazuje higroskopna svojstva što doprinosi nestabilnosti spoja. Ipak ovaj rad je utvrdio potencijal za razvojem ovakvog tipa kompleksa [81].

Sustavi za isporuku lijeka (engl. *drug delivery system*, DDS) koriste se za kontrolirano otpuštanje lijeka, rješavaju probleme slabe topljivosti djelatne tvari, osiguravaju zaštitu API-ja od razgradnje i njima se postiže ciljane isporuka API-ja. Veliki potencijal za DDS su pokazali metalo-organske mreže zbog svoje velike površine, velikog volumena pora i prilagodljive veličine pora. MOF-ovi imaju ograničavajuću primjenu u industriji zbog svoje umjereno niske kemijske i vodene stabilnosti, ali s druge strane za isporuku API-ja to je prednost. Mogu biti biorazgradivi i lako se eliminiraju iz tijela nakon otpuštanja API-ja. Ipak, postoje ograničenja za njihovu primjenu zbog vrlo brze kinetičke isporuke API-ja iz MOF-a, do 3 dana. Provedeno istraživanje je nastalo produljiti vrijeme otpuštanja s 2 dana na maksimalnih 30 dana. U vibracijskom kugličnom mlinu pripravljena je MOF s molekulom kalceina i MOF s molekulom α -cijano-4-hidroksicimetne kiseline (engl. *α -cyano-4-hydroxycinnamic acid*, α -CHC). Kalcein je fluorescentna molekula, strukturne sličnosti s doksorubicinom (lijek protiv raka), a korišten je zbog svojih fluorescirajućih svojstava koja omogućavaju laku detekciju molekule nakon što se ispusti iz strukture MOF-a. α -CHC je molekula dobivena iz cimetne kiseline koja pokazuje sposobnost inhibicije proteinskog monokarboksilatnog transportera 1, potencijalna meta za terapiju kolorektalnog i drugih vrsta raka. Uspješno su mehanokemijski sintetizirani MOF-ovi s kalceinom i α -CHC gdje kalcein postiže sporije oslobađanje do 15 dana, a α -CHC unesen u MOF na bazi cirkonija pokazuje pojačani učinak lijeka [82].

Na slici 11. prikazane su MOF strukture koje su istraživane kao sustavi za isporuku lijeka.



Slika 11. Prikaz MOF struktura korištenih kao DDS [87].

3. ZAKLJUČAK

Mehanokemijska priprava je zeleni i relativno novi pristup pripreme lijeka poboljšanih svojstava.

Jedan od najčešćih načina mljevenja je onaj u planetarnom kugličnom mlinu koji nudi fleksibilnost pri podešavanju brzine vrtnje, frekvencije i vremenu uz generiranje velikih energija sudara te bolju učinkovitost samog uređaja.

Pristup nije pogodan za termolabilne djelatne tvari koje mogu termički degradirati kada se melju dulji period ili pri većoj brzini mljevenja veća te se u uređaju generiraju veće energije koje dovode do povišenja temperature. Rješenje za termolabilne djelatne tvari jest primjena kriogenih mlinova koji se hlade kapljevitim dušikom pri usitnjavanju, a ujedno je moguće zamrznuti uzorak čime se postiže veća krhkost materijala te se on bolje usitni.

Osim povišenja temperature uzorka, može doći do kontaminacije uzorka materijalom od kojeg je načinjena posuda ili kuglice za mljevenje, što je izrazito važno s aspekta čistoće i stabilnosti farmakoloških uzoraka. U takvim uvjetima potrebno je koristiti i razvijati materijale otporne na habanje.

Mehanokemijom su razvijene određene farmaceutske formulacije odnosno sustavi za ciljanu isporuku djelatne tvari kao što su amorfne čvrste disperzije, inkluzijski kompleksi s monocikličkim receptorima i metalo-organskim mrežama. Ovi sustavi dokazano povećavaju oralnu apsorpciju i bioraspoloživost lijeka. Dodatno, ovim pristupom moguće je uspješno modificirati profil oslobađanja djelatne tvari.

Mnoga istraživanja ukazuju na potencijal mehanokemije u zelenoj pripravi farmaceutskih proizvoda poboljšanih svojstava, što može pridonijeti boljem ishodu liječenja mnogih bolesti.

4. LITERATURA

1. Mrkonja, S. (2020.) Mehanokemijska priprava katalizatora i mehanokemijska sinteza, Završni rad, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu
2. Takacs, L. (2013.). The historical development of mechanochemistry. *Chem. Soc. Rev.*, 42(18), 7649-7659.
3. <https://www.sciencephoto.com/media/228935/view/theophrastus-ancient-greek-philosopher> (pristup 15. kolovoza 2024.)
4. Szep, I. (2019.) Mehanokemijska sinteza metalnih kompleksa sa Schiffovim bazama, Diplomski rad, Odjel za kemiju, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
5. Lee, H., Sharma, A., Ahn, B. (2022). Microstructural evolution and compressive properties of nanocrystalline Ti–Fe alloy fabricated via cryomilling and spark plasma sintering. *J. Mater. Sci.*, 57(38), 18089-18100.
6. Do, J. L., Friščić, T. (2017). Mechanochemistry: a force of synthesis. *ACS Cent. Sci.*, 3(1), 13-19.
7. Steed, J. W., Atwood, J. L., Gale, P. A., *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*, vol. 2 , John Wiley & Sons, Chichester, 2009.
8. EPA (*Environmental Protection Agency*): <https://www.epa.gov/greenchemistry/basics-green-chemistry> (pristup 18. kolovoza 2023.)
9. Vaccaro, L. , Green chemistry, Beilstein *J. Org. Chem.*, 12(2016) 2763–2765
10. Karadeniz, B., Žilić, D., Huskić, I., Germann, L. S., Fidelli, A. M., Muratović, S., Lončarević, I., Etter, M., Dinnebier, R. E., Barišić, D., Cindro, N., Islamoglu, T., Farha, O. K., Friščić, T., Užarevi, K. (2019). Controlling the polymorphism and topology transformation in porphyrinic zirconium metal–organic frameworks via mechanochemistry. *J. Am. Chem. Soc.*, 141(49), 19214-19220
11. Stolar, T., Grubešić, S., Cindro, N., Meštrović, E., Užarević, K., Hernández, J. G. (2021). Mechanochemical prebiotic peptide bond formation. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 60(23), 12727-12731..
12. Cuéllar-Herrera, L., Arce-Estrada, E., Romero-Serrano, A., Pacheco-Catalán, D. E., Baas-López, J. M., López-Rodríguez, J. (2023). Practical mechanochemical synthesis and electrochemical properties of Mn₃O₄ for use in supercapacitors. *Int. J. Electrochem. Sci.*, 18(12), 100383.
13. Ljubek, G., Kralj, M., Kraljić Roković, M. (2023). Fluorine-free mechanochemical synthesis of MXene. *Mater. Sci. Technol.*, 39(13), 1645-1649.

14. Alić, J., Stolar, T., Štefanić, Z., Užarević, K., Šekutor, M. (2023). Sustainable Synthesis of Diamondoid Ethers by High-Temperature Ball Milling. *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 11(2), 617-624.
15. Ammar, M., Bortoletto-Santos, R., Ribeiro, C., Zhang, L., Baltrusaitis, J. (2024). Mechanochemical synthesis of zinc-doped hydroxyapatite for tunable micronutrient release. *RSC Mechanochemistry*.
16. Bayram, Ö., Murathan, H. B., Angı, O. S., Özkan, G., Özkan, G. (2024). Innovation in the synthesis of hydrazine borane by mechanochemical method and hydrolysis of hydrazine borane with Pd/TiO₂ catalyst. *Mater. Chem. Phys.*, 319, 129341.
17. Di Maro, M., Giraldi, D., Menichetti, S., Losio, S., Stagnaro, P., Utzeri, R., Cerofolini, L., Fragai, M., Viglianisi, C. (2024). Mechanochemical synthesis of polypropylene-based macromolecular stabilizers. *React. Funct. Polym.*, 197, 105858.
18. Hraste, M., (2003.) *Mehaničko procesno inženjerstvo*, vol. 2 , Zagreb: Hinus, str. 145.
19. Baláž, P., Achimovičová, M., Baláž, M., Billik, P., Cherkezova-Zheleva, Z., Criado, J. M., Delugo, F., Dutkova, E., Gaffet, E., Gotor, F. J., Kumar, R., Mitov, I., Rojac, T., Senna, M., Streletskii, A., Wieczorek-Ciurowa, K. (2013). Hallmarks of mechanochemistry: from nanoparticles to technology. *Chem. Soc. Rev.*, 42(18), 7571-7637.
20. Matijašić, G. (2022.) *Uvod u mehaničko procesno inženjerstvo*, Zagreb: Hrvatsko društvo kemijskih inženjera i tehnologa, str. 179.-189.
21. Colombo, I., Grassi, G., Grassi, M., Drug mechanochemical activation. *J. Pharm. Sci.*, 98(11) (2009) 3961–3986
22. Wilkening, M., Düvel, A., Preishuber-Pflügl, F., da Silva, K., Breuer, S., Šepelák, V., Heitjans, P. (2017). Structure and ion dynamics of mechanosynthesized oxides and fluorides. *Z. Kristallogr. Cryst. Mater.*, 232(1-3), 107-127.
23. <https://hr.lab-powder-mill.com/planetary-ball-mill/vertical-mini-laboratory-planetary-ball-mill.html> (pristup 18. kolovoza 2023.)
24. <https://www.retsch.com/products/milling/ball-mills/mixer-mill-mm-400/> (pristup 18. kolovoza 2023.)
25. <http://hr.rightmill.com/grinding-machine/cryogenic-mill/cryogenic-grinding-mill.html> (pristup 18. kolovoza 2023.)
26. Aktualnosti iz znanosti i industrije, *Kem. Ind.*, 70 (11-12) (2021) 752–753
27. <https://www.beyonddiscovery.org/powder-metallurgy/attrition-mills.html> (pristup 18. kolovoza 2023.)

28. <https://www.aboutmechanics.com/what-is-a-roller-mill.htm>
(pristup 18. kolovoza 2023.)
29. <https://www.buhlergroup.com/global/en/industries/Wheat-and-grain/Wheat.html>
(pristup 18. kolovoza 2023.)
30. <https://www.buhlergroup.com/global/en/industries/Wheat-and-grain/Wheat.html>
(pristup 18. kolovoza 2023.)
31. <https://www.gebr-pfeiffer.com/en/products/mps-vertical-roller-mill?AppId=26&cHash=6df9bbdb54b08db79f10a584562f8147>
(pristup 19. kolovoza 2023.)
32. Zakon o lijekovima, Narodne novine, NN 71/2007
33. Alany, R. (2017). Oral dosage forms and drug delivery systems: Tablets, oral films, liquid dosage forms, oral bioavailability enhancement. *Pharm. Dev. Technol.*, 22(2), 137-137.
34. Jain, K. K. (2008). Drug delivery systems-an overview. *Drug Deliv Systems*, 1-50.
35. Savjani, K. T., Gajjar, A. K., Savjani, J. K. (2012). Drug solubility: importance and enhancement techniques. *Int. Sch. Res. Notices.*, 2012(1), 195727.
36. Šokota A., Kalauz Z., Lijekovi – oblici i primjena, Zdravstveno veleučilište, Zagreb, 2008.
37. Gurunath, S., Kumar, S.P., Basavaraj, N. K., Patil, P. A., Amorphous solid dispersion method for improving oral bioavailability of poorly water-soluble drugs, *J. Pharm. Res.*, 6(4) (2013) 476–480
38. Perković, A. (2017.) Izrada i karakterizacija micela polisorbata 80 s uklopljenim deksametazonom, Diplomski rad, Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu, Sveučilištu u Zagrebu
39. Šokota A., Kalauz Z., Lijekovi – oblici i primjena, Zdravstveno veleučilište, Zagreb, 2008.
40. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK361020/> (pristup 18. kolovoza 2023.)
41. Martínez, L. M., Cruz-Angeles, J., Vázquez-Dávila, M., Martínez, E., Cabada, P., Navarrete-Bernal, C., Cortez, F. (2022). Mechanical Activation by Ball Milling as a Strategy to Prepare Highly Soluble Pharmaceutical Formulations in the Form of Co-Amorphous, Co-Crystals, or Polymorphs. *Pharmaceutics*, 14(10), 2003.
42. Xu, Z. P., Zeng, Q. H., Lu, G. Q., Yu, A. B. (2006). Inorganic nanoparticles as carriers for efficient cellular delivery. *Chem. Eng. Sci.*, 61(3), 1027-1040.

43. Huang, S., Williams, R. O. (2018). Effects of the preparation process on the properties of amorphous solid dispersions. *Aaps Pharmscitech*, 19, 1971-1984.
44. Pandi, P., Bulusu, R., Kommineni, N., Khan, W., Singh, M. (2020). Amorphous solid dispersions: An update for preparation, characterization, mechanism on bioavailability, stability, regulatory considerations and marketed products. *Int. J. Pharm.*, 586, 119560.
45. Wojnarowska, Z., Grzybowska, K., Adrjanowicz, K., Kaminski, K., Paluch, M., Hawelek, L., Wrzalik, R., Dulski, M., Sawicki, W., Mazgalski, J., Tukalska, A., Bieg, T. (2010). Study of the amorphous glibenclamide drug: analysis of the molecular dynamics of quenched and cryomilled material. *Mol. Pharmaceutics*, 7(5), 1692-1707.
46. Adrjanowicz, K., Kaminski, K., Grzybowska, K., Hawelek, L., Paluch, M., Gruszka, I., Zakowiecki, D., Sawicki, W., Lepek, P., Kamysz, W., Guzik, L. (2011). Effect of cryogrinding on chemical stability of the sparingly water-soluble drug furosemide. *Pharm. Res.*, 28, 3220-3236.
47. Passerini, N., Perissutti, B., Albertini, B., Franceschinis, E., Lenaz, D., Hasa, D., Locatelli, I., Voinovich, D. , A new approach to enhance oral bioavailability of Silybum Marianum dry extract: Association of mechanochemical activation and spray congealing, *Phytomed.*, 19(2) (2012) 160–168
48. Hasa, D., Perissutti, B., Grassi, M., Chierotti, M. R., Gobetto, R., Ferrario, V., Lenaz, D., Voinovich, D. (2013). Mechanochemical activation of vincamine mediated by linear polymers: assessment of some “critical” steps. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 50(1), 56-68.
49. Krupa, A., Descamps, M., Willart, J. F., Jachowicz, R., Danede, F. (2016). High energy ball milling and supercritical carbon dioxide impregnation as co-processing methods to improve dissolution of tadalafil. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 95, 130-137.
50. Perissutti, B., Passerini, N., Trastullo, R., Keiser, J., Zanolla, D., Zingone, G., Voinovich, D., Albertini, B. (2017). An explorative analysis of process and formulation variables affecting comilling in a vibrational mill: The case of praziquantel. *Int. J. Pharm.*, 533(2), 402-412.
51. Šagud, I., Zanolla, D., Perissutti, B., Passerini, N., Škorić, I. (2018). Identification of degradation products of praziquantel during the mechanochemical activation. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 159, 291-295.
52. Dedroog, S., Huygens, C., Van den Mooter, G. (2019). Chemically identical but physically different: A comparison of spray drying, hot melt extrusion and cryo-milling for the formulation of high drug loaded amorphous solid dispersions of naproxen. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 135, 1-12.

53. Caron, V., Hu, Y., Tajber, L., Erxleben, A., Corrigan, O. I., McArdle, P., Healy, A. M. (2013). Amorphous solid dispersions of sulfonamide/Soluplus® and sulfonamide/PVP prepared by ball milling. *Aaps Pharmscitech*, 14, 464-474.
54. Nowak, P., Krupa, A., Kubat, K., Węgrzyn, A., Harańczyk, H., Ciulkowska, A., Jachowicz, R. (2019). Water vapour sorption in tadalafil-Soluplus co-milled amorphous solid dispersions. *Powder Technol.*, 346, 373-384.
55. Liu, J., Rades, T., Tho, I., Kissi, E.O., Functionalised calcium carbonate as a cofomer to stabilize amorphous drugs by mechanochemical activation. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 155 (2020) 22–28
56. Fujioka, S., Kadota, K., Yoshida, M., Shirakawa, Y. (2020). Improvement in the elution behavior of rutin via binary amorphous solid with flavonoid using a mechanochemical process. *Food Bioprod. Process.*, 123, 274-283.
57. Jarzyński, S., Rapacz, A., Dziubina, A., Pękala, E., Popiół, J., Piska, K., Rudolf, B. (2023). Mechanochemical synthesis and anticonvulsant activity of 3-aminopyrrolidine-2, 5-dione derivatives. *Biomed. Pharmacother.*, 168, 115749.
58. Kadri, L., Carta, M., Lampronti, G., Delogu, F., Tajber, L. (2024). Mechanochemically Induced Solid-State Transformations of Levofloxacin. *Mol. Pharm.*, 21(6), 2838-2853.
59. Velic, D., Knapp, M., Köhler, G. (2001). Supramolecular inclusion complexes between a coumarin dye and β -cyclodextrin, and attachment kinetics of thiolated β -cyclodextrin to gold surface. *J. Mol. Struct.*, 598(1), 49-56.
60. Harada, A. (2001). Cyclodextrin-based molecular machines. *Acc. Chem. Res.*, 34(6), 456-464.
61. <https://www.linkedin.com/pulse/size-matters-how-cyclodextrin-cavity-impacts-its-tamas-sohajda> (pristup 15. kolovoza 2024.)
62. Çelebi, N., Erden, N. (1992). Interaction of naproxen with β -cyclodextrin in ground mixture. *Int. J. Pharm.*, 78(1-3), 183-187.
63. Uekama, K., Horikawa, T., Horiuchi, Y., Hirayama, F. (1993). In vitro and in vivo evaluation of delayed-release behavior of diltiazem from its O-carboxymethyl-O-ethyl- β -cyclodextrin complex. *J. Controlled Release*, 25(1-2), 99-106.
64. Nozawa, Y., Suzuki, K., Sadzuka, Y., Miyagishima, A., Hirota, S. (1994). Effects of shear rate in roll mixing on mechanical complex formation of ibuprofen with β -cyclodextrin. *Pharm. Acta Helv.*, 69(3), 135-139.

65. Ogawa, N., Higashi, K., Nagase, H., Endo, T., Moribe, K., Loftsson, T., Yamamoto, K., Ueda, H. (2010). Effects of cogrinding with β -cyclodextrin on the solid state fentanyl. *J. Pharm. Sci.*, 99(12), 5019-5029.
66. Rinaldi, L., Binello, A., Stolle, A., Curini, M., Cravotto, G. (2015). Efficient mechanochemical complexation of various steroid compounds with α -, β - and γ -cyclodextrin. *Steroids*, 98, 58-62.
67. Li, S., Zhai, Y., Yan, J., Wang, L., Xu, K., Li, H. (2016). Effect of preparation processes and structural insight into the supermolecular system: Bisacodyl and β -cyclodextrin inclusion complex. *Mater. Sci. Eng., C*, 58, 224-232.
68. Pereva, S., Sarafska, T., Bogdanova, S., Spassov, T. (2016). Efficiency of “cyclodextrin-ibuprofen” inclusion complex formation. *J. Drug Delivery Sci. Technol.*, 35, 34-39.
69. Brusnikina, M., Silyukov, O., Chislov, M., Volkova, T., Proshin, A., Mazur, A., Tolstoy, P., Terekhova, I. (2017). Effect of cyclodextrin complexation on solubility of novel anti-Alzheimer 1, 2, 4-thiadiazole derivative. *J. Therm. Anal. Calorim.*, 130, 443-450.
70. Lucio, D., Irache, J. M., Font, M., Martínez-Ohárriz, M. C. (2017). Nanoaggregation of inclusion complexes of glibenclamide with cyclodextrins. *Int. J. Pharm.*, 519(1-2), 263-271.
71. Promzeleva, M., Volkova, T., Proshin, A., Siluykov, O., Mazur, A., Tolstoy, P., Ivanov, S., Kamilov, F., Terekhova, I. (2018). Improved biopharmaceutical properties of oral formulations of 1, 2, 4-thiadiazole derivative with cyclodextrins: in vitro and in vivo evaluation. *ACS Biomater. Sci. Eng.*, 4(2), 491-501.
72. Nicoletti, C. D., Queiroz, M. D. S. H., de Souza Lima, C. G., da Silva, F. D. C., Futuro, D. O., Ferreira, V. F. (2020). An improved method for the preparation of β -lapachone: 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complexes. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 58, 101777.
73. Kong, R., Xu, L., Zhu, L., Sun, Y. (2024). Preparation, characterization and evaluation of cefixime ternary inclusion complexes formed by mechanochemical strategy. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, 104(1), 51-71.
74. Pereva, S., Nikolova, V., Sarafska, T., Angelova, S., Spassov, T. i Dudev, T. (2020). Inkluzijski kompleksi ibuprofena i β -ciklodekstrina: supramolekulska struktura i stabilnost. *J. Mol. Struct.*, 1205, 127575.
75. Kitagawa, S. (2014). Metal-organic frameworks (MOFs). *Chem. Soc. Rev.*, 43(16), 5415-5418.

76. André, V., Quaresma, S., da Silva, J. L. F., Duarte, M. T. (2017). Exploring mechanochemistry to turn organic bio-relevant molecules into metal-organic frameworks: a short review. *Beilstein J. Org. Chem.*, *13*(1), 2416-2427.
77. Elmehrath, S., Nguyen, H. L., Karam, S. M., Amin, A., Greish, Y. E. (2023). BioMOF-based anti-cancer drug delivery systems. *Nanomaterials*, *13*(5), 953.
78. Braga, D., Grepioni, F., Maini, L., Brescello, R., Cotarca, L. (2008). Simple and quantitative mechanochemical preparation of the first zinc and copper complexes of the neuroleptic drug gabapentin. *Cryst. Eng. Comm.*, *10*(5), 469-471.
79. Braga, D., Grepioni, F., André, V., Duarte, M. T. (2009). Drug-containing coordination and hydrogen bonding networks obtained mechanochemically. *Cryst. Eng. Comm.*, *11*(12), 2618-2621.
80. Chow, E. H., Strobridge, F. C., Frišćić, T. (2010). Mechanochemistry of magnesium oxide revisited: facile derivatisation of pharmaceuticals using coordination and supramolecular chemistry. *Chem. Commun.*, *46*(34), 6368-6370.
81. Quaresma, S., Andre, V., Antunes, A. M., Cunha-Silva, L., Duarte, M. T. (2013). Gabapentin coordination networks: mechanochemical synthesis and behavior under shelf conditions. *Cryst Growth Des*, *13*(11), 5007-5017.
82. Orellana-Tavra, C., Marshall, R. J., Baxter, E. F., Lázaro, I. A., Tao, A., Cheetham, A. K., Forgan, R. S., Fairen-Jimenez, D. (2016). Drug delivery and controlled release from biocompatible metal-organic frameworks using mechanical amorphization. *J. Mater. Chem. B*, *4*(47), 7697-7707.
83. Quaresma, S., André, V., Antunes, A. M., Vilela, S. M., Amariei, G., Arenas-Vivo, A., Rosal, R., Horcajada, P., Duarte, M. T. (2019). Novel antibacterial azelaic acid BioMOFs. *Cryst Growth Des*, *20*(1), 370-382.
84. Noorian, S. A., Hemmatinejad, N., Navarro, J. A. (2020). Bioactive molecule encapsulation on metal-organic framework via simple mechanochemical method for controlled topical drug delivery systems. *Microporous Mesoporous Mater.*, *302*, 110199.
85. Coluccia, M., Parisse, V., Guglielmi, P., Giannini, G., Secci, D. (2022). Metal-organic frameworks (MOFs) as biomolecules drug delivery systems for anticancer purposes. *Eur. J. Med. Chem.*, *244*, 114801.
86. Zhang, Z. J., Hou, Y. K., Chen, M. W., Yu, X. Z., Chen, S. Y., Yue, Y. R., Guo, X. T., Chen, X., Zhou, Q. (2023). A pH-responsive metal-organic framework for the co-

delivery of HIF-2 α siRNA and curcumin for enhanced therapy of osteoarthritis. *J. Nanobiotechnol.*, 21(1), 18.

87. Głowniak, S., Szczęśniak, B., Choma, J., Jaroniec, M. (2021). Mechanochemistry: Toward green synthesis of metal–organic frameworks. *Mater. Today*, 46, 109-124.

5. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA

Indeks:

° - stupanj

Akronimi:

1D	- jedna dimenzija
2D	- dvije dimenzije
3D	- tri dimenzija
<i>α-CHC</i>	- <i>α-cyano-4-hydroxycinnamic acid</i> , α-cijano-4-hidroksicimetne kiseline
<i>API</i>	- <i>Active Pharmaceutical Ingredient</i> , djelatna tvar
<i>ASD</i>	- <i>Amorphous Solid Dispersions</i> , amorfne čvrste disperzije
<i>BCS</i>	- <i>Biopharmaceuticsl Classification System</i> , Biofarmaceutski sustav klasifikacije djelatnih tvari
<i>BioMOF</i>	- <i>Biological Metal Organic Framework</i> , biološke metalo-organske mreže
<i>CAR</i>	- <i>carvedilol</i> , karvedilol
<i>DDS</i>	- <i>Drug Delivery System</i> , sustavi za isporuku lijeka
<i>DSC</i>	- <i>Differential Scanning Calorimeter</i> , diferencijalni skenirajući kalorimetar
<i>FCC</i>	- <i>Functionalised Calcium Carbonate</i> , funkcionalizirani kalcijev karbonat
<i>MOF</i>	- <i>Metal–Organic Frameworks</i> , metalo-organske mreže
<i>PVP</i>	- poli(vinil-pirolidon)