

# Mikrokapsuliranje dronedaron hidroklorida

---

Talajić, Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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:149:616422>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-02**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

**Marija Talajić**

**MIKROKAPSULIRANJE DRONEDARON HIDROKLORIDA**

DIPLOMSKI RAD

Voditelj diplomskog rada: Prof. dr. sc. Gordana Matijašić

Članovi ispitne komisije: Prof. dr. sc. Gordana Matijašić

Doc. dr. sc. Krunoslav Žižek

Doc. dr. sc. Igor Dejanović

Zagreb, srpanj 2017.

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

*Prvenstveno se zahvaljujem mentorici Prof. dr. sc. Gordani Matijašić na strpljenju, pomoći, te na pruženoj prilici da ovaj Diplomski rad izradim na Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo. Veliko hvala na povjerenju i uloženom trudu. Također se zahvaljujem mag. ing. cheming Matiji Gretiću na velikoj pomoći, trudu, savjetima i uloženom vremenu prilikom izrade ovog rada.*

*Zahvaljujem se svim svojim prijateljima, kolegama i obitelji na pruženoj podršci, savjetima i što ste bili uz mene tijekom cijelog studiranja.*

*Najviše se zahvaljujem svojim roditeljima, sestri, dečku Emilu i posebno Emi, što ste vjerovali u mene i bili mi najveća podrška. Bez Vas sva moja dosadašnja postignuća ne bi bila moguća.*

*Od srca hvala.*

## Sažetak

U posljednje vrijeme sve više raste interes za tehnikama mikrokapsuliranja, naročito u farmaceutskoj industriji. Jedan od glavnih razloga primjene mikrokapsuliranja je što mikrokapsule omogućuju kontrolirano otpuštanje lijeka. Kontrolirano otpuštanje može se postići tako da se djelatna tvar postepeno propušta kroz polimernu ovojnica mikrokapsule. Na taj način omogućuje se isporuka optimalne količine lijeka u organizam, u određeno vrijeme.

Cilj ovog istraživanja bio je proučiti različite tehnike dobivanja mikrokapsula i prirediti dozirni oblik lijeka koji će omogućiti produljeno otpuštanje. Kao djelatna tvar korišten je dronedaron hidroklorid, lijek koji služi za indikaciju srčane aritmije. Mikrokapsule su pripravane na dva načina, sušenjem raspršivanjem i koacervacijom, a kao polimeri za oblaganje korištene su arapska guma i želatina. Morfologija dobivenih kapsula ispitana je metodom pretražne elektronske mikroskopije. Kinetika otpuštanja dronedarona iz mikrokapsula ispitana je *in vitro* laboratorijskim ispitivanjima, a dobiveni profili otpuštanja opisani su pomoću odabranog matematičkog modela.

Analizom dobivenih rezultata, utvrđeno je da su mikrokapsule uspješno dobivene postupkom sušenja raspršivanjem, korištenjem suspenzije kao pojne smjese. Mijenjanjem udjela polimera pokazalo se da su najbolji dobiveni rezultati dobiveni iz eksperimenata gdje je omjer polimera i djelatne tvari bio 1:1. Iz dobivenih mikrografija mogu se uočiti formirane mikrokapsule, a iz profila otpuštanja za te uzorke može se vidjeti da je postignuto kontrolirano otpuštanje lijeka.

**Ključne riječi:** mikrokapsuliranje, kontrolirano otpuštanje lijeka, sušenje raspršivanjem, koacervacija, dronedaron hidroklorid, arapska guma, želatina.

# Microencapsulation of dronedarone hydrochloride

## Summary

Recently, there is a growing interest in using microencapsulation technologies, especially in the pharmaceutical industry. One of the main reasons for microencapsulation is that microcapsules allow controlled drug release. Controlled drug release can be achieved by gradual diffusion of active ingredient through the polymeric coating of the microcapsule. This way, it is possible to deliver the optimum amount of a medication to the body at a given time.

The aim of this paper was to study the various microencapsulation techniques and to provide a dosage form that will ensure controlled release. Dronedarone hydrochloride, a medicine used to indicate cardiac arrhythmia, was used as an active substance. Microcapsules were prepared by spray drying and coacervation. Gum arabic and gelatin were used as coating polymers. The morphology of the obtained microcapsules was tested using the scanning electron microscopy. The dronedarone release profiles from the microcapsules were tested *in vitro* in laboratory tests, and the drug release kinetics was described using a selected mathematical model.

Results showed that the microcapsules were successfully obtained from feed suspension by using spray drying. Ratio of polymer and DNR was varied and the best results were obtained from the experiments where the ratio was 1:1. From the obtained micrographs, it can be seen that microcapsules were formed. Dissolution profiles showed that a controlled release of the drug has been achieved.

**Key words:** microencapsulation, controlled drug release, spray drying, coacervation, dronedarone hydrochloride, gum arabic, gelatin.

# Sadržaj

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>2. TEORIJSKI DIO</b> .....	<b>3</b>
2.1. Mikrokapsuliranje.....	3
2.1.1. Mikrokapsule.....	3
2.1.2. Mehanizmi otpuštanja djelatne tvari iz mikrokapsula.....	5
2.1.3. Razlozi mikrokapsuliranja i prednosti procesa.....	5
2.1.4. Tehnike mikrokapsuliranja.....	6
2.2. Sušenje raspršivanjem .....	7
2.2.1. Osnovni dijelovi sušionika s raspršivanjem .....	8
2.2.2. Koraci procesa.....	9
2.3. Koacervacija .....	14
2.3.1. Koraci procesa.....	15
2.4. Dronedaron hidroklorid .....	16
2.5. Arapska guma .....	17
2.6. Želatina .....	19
2.7. Kinetika otpuštanja djelatne tvari .....	19
<b>3. EKSPERIMENTALNI DIO</b> .....	<b>26</b>
3.1. Materijali .....	26
3.1.1. Dronedaron hidroklorid.....	26
3.1.2. Arapska guma.....	27
3.1.3. Želatina.....	27
3.2. Priprema pojne smjese (otopine i suspenzije) .....	28
3.2.1. Priprema pojne smjese za sušenje raspršivanjem.....	28
3.2.2. Priprema pojne smjese za sušenje raspršivanjem u postupku koacervacije .....	29
3.3. Sušenje raspršivanjem .....	30
3.4. Koacervacija .....	31
3.5. Određivanje sadržaja DNR-a pomoću UV/ Vis spektrofotometra .....	32
3.6. Morfologija mikrokapsula .....	34
3.7. Ispitivanje brzine otpuštanja DNR-a .....	34
3.8. Obrada podataka .....	35
<b>4. REZULTATI</b> .....	<b>37</b>
4.1. Sadržaj dronedarona .....	37
4.2. Morfologija uzoraka .....	37
4.3. Kinetika otpuštanja .....	42
<b>5. RASPRAVA</b> .....	<b>48</b>
<b>6. ZAKLJUČAK</b> .....	<b>51</b>
<b>7. SIMBOLI</b> .....	<b>52</b>
<b>8. LITERATURA</b> .....	<b>54</b>

# 1. UVOD

Istraživanja su u posljednje vrijeme pokazala da noviji sustavi za isporuku lijeka imaju nekoliko prednosti u odnosu na konvencionalnu terapiju s više doza. U razvoju novih sustava dostave lijeka puno je pažnje usmjereno prema oblicima doziranja lijeka s kontroliranim i produljenim otpuštanjem djelatne tvari. Do sada su već razvijeni brojni pristupi koji omogućuju isporuku djelatne tvari na ciljano mjesto, kontroliranim oslobađanjem aktivne komponente lijeka. Jedan od tih pristupa je i mikrokapsuliranje. Mikrokapsuliranje je proces oblaganja djelatne tvari polimernom ovojnicom. Iako je glavni razlog primjene mikrokapsuliranja u farmaceutskoj industriji upravo kontrola otpuštanja lijek, ta metoda ima i mnoge druge prednosti. Mikrokapsuliranje omogućuje poboljšanje fizikalnih i kemijskih svojstava djelatne tvari, zaštitu djelatne tvari od vanjskih utjecaja, olakšanje rukovanja, prekrivanje i smanjenje brzine otapanja. Takve uloge mogle bi se postići i makro proizvodnjom. Ipak, jedinstvenost mikrokapsuliranja je u dobivanju sitnih prevučениh čestica, njihovoj naknadnoj upotrebi i adaptaciji na široku paletu oblika, što kod makro procesa tehnički nije izvedivo.

Istraživanja u području mikrokapsuliranja imaju veliki potencijal da nekim materijalima omoguće prednosti koje dovode do novih otkrića i superiornih proizvoda. Prvi je takav izvanredni proizvod bio papir za kopiranje bez karbonata, dok je drugi bio upravo kontrolirano otpuštanje lijeka.<sup>[1]</sup> Mikrokapsule su dobile mnogo pozornosti, ne samo zbog odgođenog otpuštanja lijeka u organizmu, već i zbog moguće isporuke lijekova protiv raka do ciljanog organa ili tkiva.<sup>[2]</sup>

Najčešće primjenjivana tehnika mikrokapsuliranja je sušenje raspršivanjem. Ta tehnika dobivanja mikrokapsula je jednostavna, brza i ekonomična, što ju čini vrlo popularnom. Postoje i druge tehnike za dobivanje mikrokapsula, a neke od njih su: koacervacija, polimerizacija, raspršivanje u vrtložnom sloju i oblaganje u bubnju. Koja će se tehnika primijeniti ovisi o karakteristikama materijala za oblaganje, svojstvima djelatne tvari, ali i o željenim svojstvima, veličini i obliku konačnih mikrokapsula.

Svrha ovog rada je priprema dozirnog oblika lijeka s odgođenim otpuštanjem djelatne tvari. U radu su proučavane različite metode mikrokapsuliranja, kao i kinetika otpuštanja djelatne tvari laboratorijskom metodom. Dronedaron hidroklorid korišten je kao djelatna tvar. To je lijek koji se koristi za srčanu aritmiju, a komercijalni dozirni oblik lijeka poznat je pod nazivom



Multaq.<sup>[3]</sup> Mikrokapuliranje je provedeno u sušioniku s raspršivanjem i koacervacijom. Kinetika otpuštanja dronedaron hidroklorida proučavana je *in vitro* laboratorijskim ispitivanjima, a dobiveni profili otpuštanja uspoređeni su s profilima otpuštanja Multaq-a.

## 2. TEORIJSKI DIO

### 2.1. Mikrokapsuliranje

Mikrokapsuliranje predstavlja pakiranje djelatne tvari unutar kapsule koja je u rasponu veličina od jednog mikrometra do nekoliko milimetara. Uloga kapsule je da štiti djelatnu tvar od okoline u određenom periodu. Zatim materijal prolazi kroz zid kapsule različitim mehanizmima kao što su otapanje, difuzija, taljenje. <sup>[4]</sup> U posljednje vrijeme, interes za tehnikama mikrokapsuliranja sve više raste. Osim u farmaceutskoj, danas se koristi i u prehrambenoj, kozmetičkoj, tekstilnoj i poljoprivrednoj industriji te za potrebe printanja.

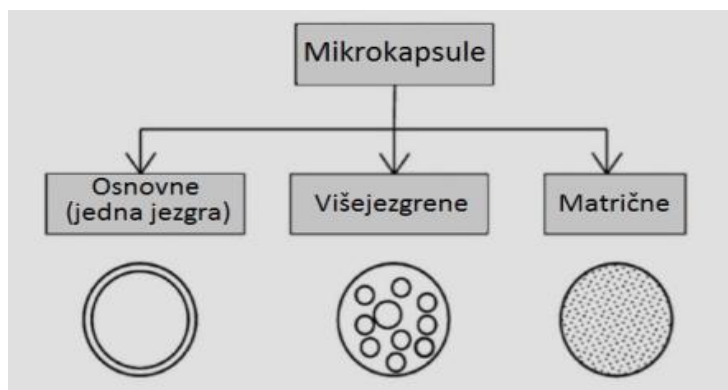
Mikrokapsuliranje je proces u kojem se vrlo sitne kapljice ili čestice tekućeg ili krutog materijala okružuju ili oblažu kontinuiranim filmom, najčešće polimernog materijala. <sup>[5]</sup> Učinkovitost procesa mikrokapsuliranja ovisi o različitim čimbenicima kao što su koncentracija polimera, topljivost polimera u otapalu, brzina uklanjanja otapala, topljivost organskog otapala u vodi itd. Mikrokapsuliranje se može postići brojnim tehnikama i brojni su razlozi zbog kojih se mikrokapsuliranje provodi. Tvari se mogu mikrokapsulirati s namjerom da se djelatna tvar zarobi unutar kapsule određeno vremensko razdoblje. S druge strane, mikrokapsuliranje se može provesti kako bi se djelatna tvar propuštala postepeno kroz stijenke mikrokapsule. <sup>[6]</sup>

U farmaceutskoj industriji mikrokapsuliranjem se postiže kontrolirano otpuštanje lijeka, ali i modificiranje kemijskih i fizikalnih svojstava i zaštita djelatne tvari od različitih vanjskih utjecaja (temperatura, pH, kiseline). Kontrolirano otpuštanje lijeka u organizmu može povećati terapijsku učinkovitost i djelovanje lijeka. Kada se optimalna količina djelatne tvari dostavi u organizam u pravom vremenskom razdoblju, postiže se maksimalna učinkovitost lijeka, a smanjuju se i moguće nuspojave i toksično djelovanje na organizam.

#### 2.1.1. Mikrokapsule

Sitni sustavi u kojima je djelatna tvar lijeka obavijena ovojnicom polimernog materijala ili okružena česticama nekog drugog materijala, nazivaju se mikrokapsule. Postoje mikrokapsule različitih veličina i oblika pa se dijele prema veličini i njihovoj morfologiji. Prema veličini mogu varirati od 1  $\mu\text{m}$  do 1 mm. Osnovna podjela prema morfologiji je na osnovne (s jednom

jezgrom), višejezgrene i matrične mikrokapsule (Slika 1). Mikrokapsule su najčešće sferičnog oblika, no mogu biti i nepravilnog. Oblik i morfologija ponajviše ovise o vrsti odabranog materijala ovojnice, te o načinu mikrokapsuliranja kojim su mikrokapsule dobivene.



**Slika 1.** Oblici mikrokapsula: osnovne (s jednom jezgrom), višejezgrene, matrične mikrokapsule

Jezgra mikrokapsule, definirana kao specifični materijal koji treba biti obložen, može biti tekućeg ili krutog materijala.<sup>[5]</sup> Ako se radi o tekućoj jezgri mikrokapsule, ona može sadržavati dispergirane ili otopljene materijale, a sastav jezgre može se mijenjati. Jezgra krutog materijala najčešće je djelatna tvar, no može biti i stabilizator, razrjeđivač ili pojačivač brzine otpuštanja. Sposobnost variranja sastava jezgre materijala daje fleksibilnost i često omogućava učinkovito oblikovanje i razvoj mikrokapsula željenih svojstvima.

Materijal za oblaganje treba biti sposoban formirati film koji je kohezivan s materijalom jezgre; treba biti kemijski kompatibilan s materijalom jezgre; treba dati željene karakteristike oblaganja kao što su čvrstoća, fleksibilnost, nepropusnost, optička svojstva i stabilnost.<sup>[4]</sup> Osim toga, treba biti topljiv u vodenom mediju ili otapalu, ne smije biti higroskopan niti imati veliku viskoznost. Također, materijal za oblaganje treba moći kontrolirati otpuštanje djelatne tvari (lijeka) i biti ekonomičan za upotrebu. Za oblaganje se najčešće koriste polimerni materijali, a oni mogu biti topljivi, netopljivi u vodi ili obje vrste u kombinaciji.<sup>[2]</sup>

Neki od primjera materijala za oblaganje u postupku mikrokapsuliranja su:

- smole topljive u vodi: arapska guma, želatina, škrob, metil celuloza, polivinil alkohol;
- smole netopljive u vodi: polietilen, poliamid, polimetakrilat, silikoni, etil celuloza;
- voskovi i lipidi: parafin, pčelinji vosak, stearinska kiselina;
- enterične smole: celuloza acetat ftalat.

### **2.1.2. Mehanizmi otpuštanja djelatne tvari iz mikrokapsula**

Osnovni mehanizmi otpuštanja djelatne tvari iz mikrokapsule su: degradacija, difuzija i erozija. Kod degradacije je djelatna tvar otopljena u jezgri i ravnomjerno raspoređena. Lijek se oslobađa razgradnjom ovojnice, pri čemu je oslobađanje lijeka sporiji proces u odnosu na proces razgradnje ovojnice. Drugi mehanizam otpuštanja djelatne tvari je difuzija. Difuzija može biti kontrolirana sustavom ovojnice ili sustavom jezgre. Kada ju kontrolira sustav ovojnice, djelatna tvar se otpušta prije ili zajedno s razgradnjom ovojnice. Kada difuziju kontrolira sustav jezgre, otpuštanje djelatne tvari ne utječe na razgradnju ovojnice. Djelatna tvar otpušta se difuzijom kroz ovojnicu, a ovojnica se razgrađuje tek nakon što je djelatna tvar oslobođena. Mehanizam erozije ovojnice događa se zbog pH i enzimatske hidrolize. Erozijom se najčešće otpuštaju lijekovi kojima je ovojnica pčelinji vosak, gliceril-monostearat ili stearyl-alkohol.

### **2.1.3. Razlozi mikrokapsuliranja i prednosti procesa**

Mikrokapsuliranje je proces u kojem se djelatna tvar okružuje ili oblaže česticama polimernog materijala. Takav proces danas se vrlo često upotrebljava zbog brojnih prednosti, ali i zbog razvoja sve većeg broja tehnika kojima je moguće dobiti mikrokapsule. Najvažniji razlozi primjene mikrokapsuliranja u farmaceutskoj industriji su:

- postizanje odgođenog ili produljenog otpuštanje lijeka,
- stabilizacija lijekova koji su osjetljivi na kisik, vlagu ili svjetlost,
- prijelaz tekućih oblika lijekova u prah,
- sprječavanje nekompatibilnosti između lijekova,
- prikrivanje mirisa i okusa lijeka,
- promjena mjesta apsorpcije,
- ciljanje mjesta otpuštanja aktivne komponente lijeka,
- sprječavanje isparavanja lako hlapljivih tvari i
- zaštita organizma od neželjenog djelovanja djelatne tvari.

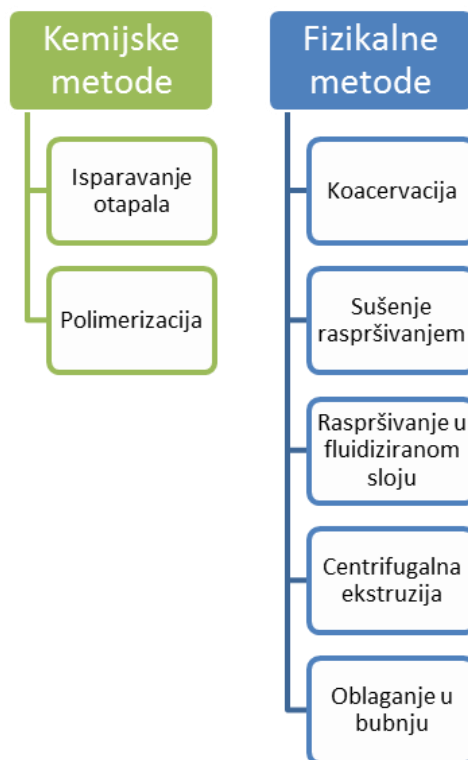
Neke od osnovnih prednosti mikrokapsuliranja su: poboljšanje fizikalnih i kemijskih svojstava djelatne tvari; zaštita djelatne tvari od UV zračenja, topline, oksidacije, kiselina;

povećanje vijeka trajanja lijeka; prikrivanje okusa i mirisa; kontrola oslobađanja lijeka; ciljana isporuka lijeka u organizam, rukovanje tekućinama kao krutinama; zaštita okoliša itd.

#### **2.1.4. Tehnike mikrokapsuliranja**

Procesi mikrokapsuliranja najčešće se dijele u dvije osnovne skupine, a to je na kemijske i fizikalne procese. U kemijske procese spadaju isparavanje otapala i polimerizacija, a u fizikalne sušenje raspršivanjem, oblaganje u bubnju, koacervacija, raspršivanje u fluidiziranom sloju i centrifugalna ekstruzija.<sup>[5]</sup> Podjela tehnika mikrokapsuliranja prikazana je na slici 2. Kemijske tehnike za dobivanje mikrokapsula uključuju kemijsku reakciju, a polazni materijali su monomeri. Kod fizikalnih procesa polazni materijali su polimeri i ne događa se kemijska reakcija. Na odabir tehnike mikrokapsuliranja utječu kemijska i fizikalna svojstva polaznog materijala, te željena svojstva konačnih proizvoda – mikrokapsula.

Kemijske tehnike mikrokapsuliranja su isparavanje otapala i polimerizacija. Kod isparavanja otapala je na početku procesa materijal koji se mikrokapsulira otopljen ili dispergirani u otopini polimera za oblaganje. Materijal jezgre može biti tekućina ili krutina i ne mora nužno biti topljiv u vodi. Mikrokapsule ovim procesom nastaju kada potpuno ispari otapalo. Polimerizacijom mikrokapsule mogu nastati na više različitih načina. Osnovne vrste polimerizacije su: polimerizacija na granici faza, *in situ* polimerizacija i matična polimerizacija. *In situ* polimerizacija je relativno nova metoda dobivanja mikrokapsula. Koacervacija je fizikalna metoda dobivanja mikrokapsula koja se provodi u više koraka, a postoje dvije osnovne vrste koacervacije. Jednostavna koacervacija je uglavnom neovisna o naboju polimera, dok se u složenoj treba ograničiti pH područje u kojem je jedan polimer pozitivno, a drugi negativno nabijen.<sup>[7]</sup> Sušenje raspršivanjem je najčešće korištena metoda dobivanja mikrokapsula zato što je jednostavna za korištenje, brza i ekonomična, a mikrokapsule se dobivaju samo u jednom koraku. Mikrokapsule se formiraju istovremenim otapanjem i povezivanjem čestica. Kod centrifugalne ekstruzije tekućine su kapsulirane pomoću rotirajuće glave uređaja koja sadrži koncentrične mlaznice. Mikrokapsule oblaganjem u vrtložnom sloju nastaju vrtloženjem praškastih komponenata u struji vrućeg zraka. U takvom postupku, do formiranja polimerne ovojnice dolazi isparavanjem otapala iz otopine polimera i lijeka. Tehnika oblaganja u bubnju je jedan od najstarijih industrijskih postupaka za formiranje malih, prevučениh čestica ili tableta. Čestice se kotrljaju u bubnju dok se materijal za oblaganje polagano primjenjuje.<sup>[5]</sup>



**Slika 2.** Podjela tehnika mikrokapsuliranja

## 2.2. Sušenje raspršivanjem

Sušenje raspršivanjem je postupak sušenja tekućih i polutekućih otopina, emulzija, suspenzija i pasti, raspršivanjem u struji vrućeg zraka. Kao rezultat procesa dobiva se praškasti proizvod, a cilj procesa je raspršivanje kapljica, te brzo i jednoliko uklanjanje vode. U farmaceutskoj industriji, sušenje raspršivanjem postalo je jedna od zastupljenijih tehnika koje se koriste za dobivanje mikrokapsula. Takva tehnika je brza i ekonomična, a dobivanje mikrokapsula odvija se u jednom koraku. Osim toga, odabirom procesnih uvjeta moguće je dobiti konačan proizvod (prašak) željenih svojstava. Dizajn procesa sušenja raspršivanjem uključuje uspostavu radnih uvjeta koji poboljšavaju oporavak proizvoda i dovode do dobivanja konačnog proizvoda s unaprijed definiranom specifikacijom kvalitete.<sup>[8]</sup> Sušenje raspršivanjem služi kao tehnika mikrokapsuliranja u kojoj se aktivni materijal otopi ili suspendira u talini ili otopini polimera i postaje zarobljen u čestici koja se suši.<sup>[2]</sup> U praksi se sušenje raspršivanjem provodi dispergiranjem materijala djelatne tvari u otopini polimera za oblaganje, te zatim raspršivanjem smjese u struji zraka. Zagrijani zrak osigurava latentnu

toplinu isparavanja koja je potrebna da bi se uklonilo otapalo od materijala za oblaganje mikrokapsula. Dakle, oblaganje se kod sušenja raspršivanjem vrši brzim isparavanjem otopine materijala za oblaganje i na taj način formiraju se mikrokapsule.

Osnovne prednosti sušenja raspršivanjem su: kratko trajanje procesa, dobivanje mikrokapsula u jednom koraku, velika površina izmjene topline, niska temperatura konačnog proizvoda u odnosu na visoku temperaturu zraka za sušenje, ekonomičnost postupka, te sposobnost rukovanja labilnim materijalima zbog kratkog zadržavanja u sušioniku. S druge strane, kod farmaceutskih primjena sa strogim zahtjevima u svojstvima čestica, sušenje raspršivanjem ima znatna ograničenja. S obzirom da konvekcionalni sušionici s raspršivanjem stvaraju kapljice različitih veličina, čestice dobivene sušenjem su gotovo uvijek polidisperzne (često postoje i agregati) i neujednačene su morfologije. <sup>[9]</sup> To je osnovni nedostatak procesa sušenja raspršivanjem, jer dovodi do nedostatka ponovljivosti u smislu ponašanja čestica u ispitivanju kinetike otpuštanja lijeka. Unatoč tome, sušenje je često primjenjivana tehnika u farmaceutskoj industriji jer dobiveni proizvodi imaju visoku razinu čistoće i usku raspodjelu veličina čestica. Također je jednostavan prijelaz na veće mjerilo (*scale-up*) za komercijalnu proizvodnju. <sup>[10]</sup>

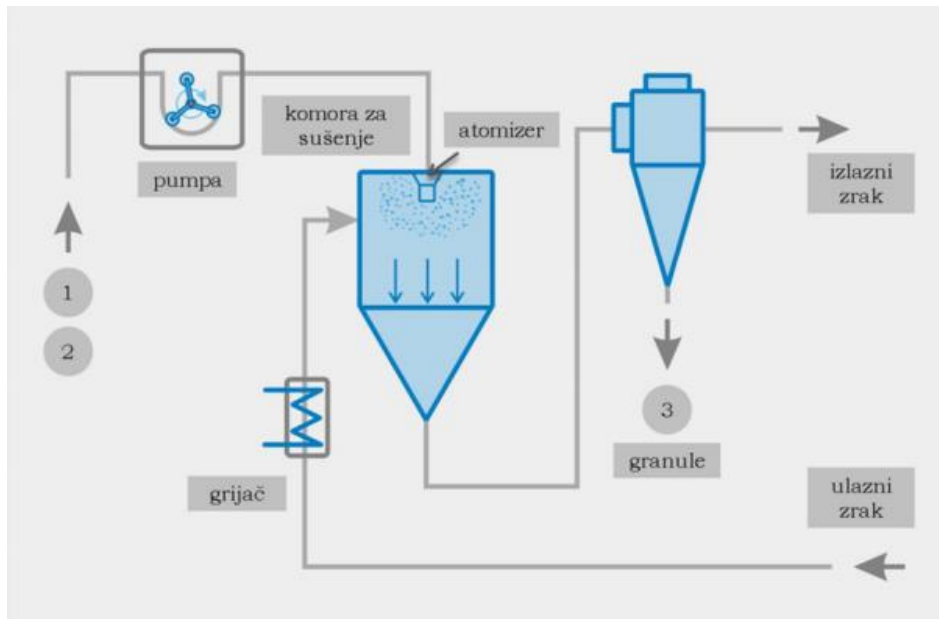
### **2.2.1. Osnovni dijelovi sušionika s raspršivanjem**

Sušionici s raspršivanjem imaju vrlo jednostavnu izvedbu kako bi bilo olakšano korištenje i održavanje uređaja. Zbog toga su procesi sušenja raspršivanjem vrlo ekonomični i često primjenjivani u raznim industrijama.

Osnovni dijelovi sušionika s raspršivanjem su:

- Komora za sušenje – u komori čestice materijala dolaze u kontakt sa strujom vrućeg zraka,
- Raspršivač – pomoću njega se raspršuje pojna smjesa u fine kapljice i uvodi u komoru za sušenje,
- Grijač – zagrijava plin na ulazu u komoru za sušenje,
- Pumpa – peristaltička pumpa uvodi pojnu smjesu u raspršivač,
- Ciklon – odvaja osušene čestice od struje vrućeg zraka.

Na slici 3. prikazan je shematski prikaz procesa sušenja raspršivanjem kao i osnovni dijelovi sušionika.



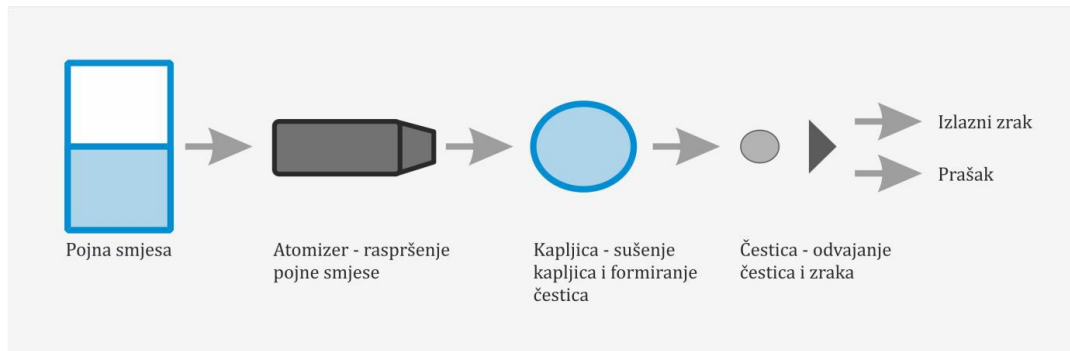
**Slika 3.** Shematski prikaz procesa sušenja raspršivanjem (1,2 – otopina za sušenje, 3 – konačan proizvod)

### 2.2.2. Koraci procesa

Prema definiciji, sušenje raspršivanjem je prijelaz materijala iz tekućeg stanja u praškasti oblik raspršivanjem materijala u struji vrućeg zraka. To je kontinuirani proces u jednom ciklusu koji ima nekoliko koraka. Osnovni koraci procesa su: napajanje raspršivača otopinom ili suspenzijom, miješanje spreja sa suhim zrakom, uparavanje otapala i odvajanje suhog proizvoda. <sup>[8]</sup> Prije početka samog procesa potrebno je pripremiti formulaciju koja se treba raspršiti. Potrebna formulacija sastoji se od otopine ili suspenzije polimera i djelatne tvari, odnosno lijeka. Kako bi se dobio što kvalitetniji konačni proizvod, poželjno je konstantno miješanje i primjena ultrazvučnog homogenizatora prilikom pripreme formulacije. Nakon što je pripremljena, formulacija se raspršuje u komoru za sušenje u kojoj je zagrijani zrak. Tamo dolazi do uparavanja otapala. Parametri koji se mogu mijenjati prilikom procesa su: protok pumpe, protok zraka za sušenje, protok zraka za raspršivanje, promjer mlaznice, te ulazna i izlazna temperatura u sušioniku. Promjena procesnih parametara utječe i na oblik konačno dobivenih čestica. Najstabilniji strukturni oblik čestica dobivenih sušenjem raspršivanjem je



sferični oblik. Ipak, promjenom samo nekih parametara procesa, mogu se dobiti čestice različitih oblika i morfologija. <sup>[11]</sup>



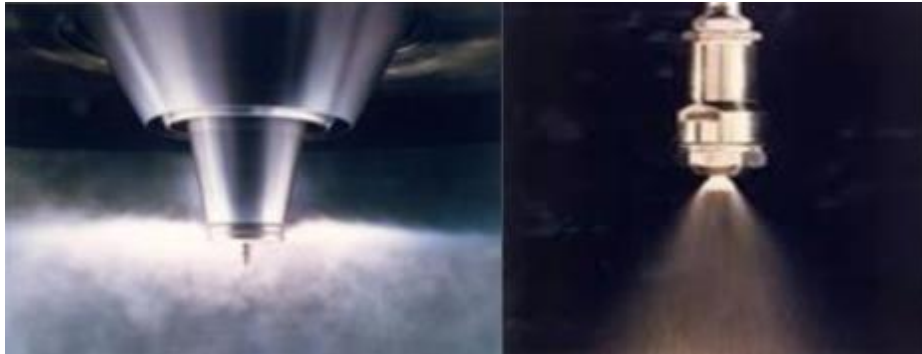
**Slika 4.** Osnovni koraci procesa sušenja raspršivanjem

## Raspršivanje

Raspršivanje predstavlja najvažniji korak procesa za stvaranje suhog praha željenih karakteristika. Raspršivanje je pretvorba kapljevine u sprej kapljica velike specifične površine, što rezultira kratkim periodom sušenja i formiranjem sitnih čestica. <sup>[12]</sup> Veličina kapljica koje su raspršene direktno utječe na veličinu i raspodjelu veličina čestica konačnog proizvoda. Kapljice u postupku raspršivanja nastaju uslijed rada raspršivača, korištenja energije i protoka tekućine. Prema tome, veličina kapljica ovisi o dizajnu raspršivača, primijenjenoj energiji i protoku tekućine. U idealnom slučaju bi sve kapljice bile jednake veličine, dok je u stvarnom procesu zadovoljavajuće i određeno odstupanje u raspodjeli veličina kapljica.

Najčešći tipovi raspršivača su: rotacijski, kinetički, tlačni i ultrazvučni. Rotacijski raspršivači koriste rotirajući disk kako bi raspršili tekućinu u kapljice. Kinetički koriste kinetičku energiju, a glavna im je prednost mala brzina suspenzije na izlazu iz raspršivača. To omogućuje kraće zadržavanje kapljica u komori. Kod tlačnih se pojna smjesa komprimira pomoću pumpe i potiskuje kroz otvore raspršivača. Ultrazvučni raspršivači podrazumijevaju provođenje procesa pod niskim tlakovima. U farmaceutskoj industriji najčešće se koriste tlačni i kinetički raspršivači zbog svoje jednostavnosti, fleksibilnosti i jednostavnog čišćenja. Odabir raspršivača ovisi o materijalu koji se podvrgava procesu sušenja, njegovim željenim svojstvima nakon sušenja i o veličini njegovih čestica. Osnovni kriteriji pri izboru raspršivača su: učinkovitost procesa, raspodjela veličina kapljica, homogenost dobivenog spreja,

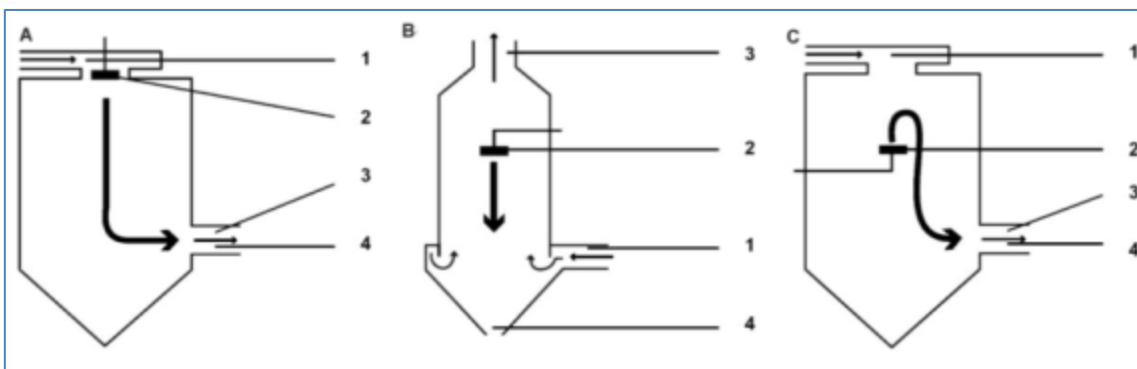
fleksibilnost procesa, karakteristike pojne smjese, dostupni podaci o radu s raspršivačem i odgovarajućim proizvodom, te raspon ulaznih protoka raspršivača.<sup>[13]</sup>



**Slika 5.** Vrste raspršivača: rotacijski (lijevo), tlačni (desno)

## Miješanje

Nakon što su kapljice raspršene, potrebno ih je dovesti u kontakt sa strujom zagrijanog zraka. Takav kontakt ostvaruje se u posudi koja se naziva komora za sušenje. Jedan od najvažnijih faktora kod sušenja raspršivanjem je način na koji se raspršene kapljice i zrak za sušenje dovode u kontakt. Kretanje raspršenih kapljica i struje vrućeg zraka može se podijeliti na tri osnovna režima strujanja: istostrujni, protustrujni i mješoviti tok (Slika 6).



**Slika 6.** Osnovni režimi strujanja: A – istostrujni, B – protustrujni, C – mješoviti strujni tok

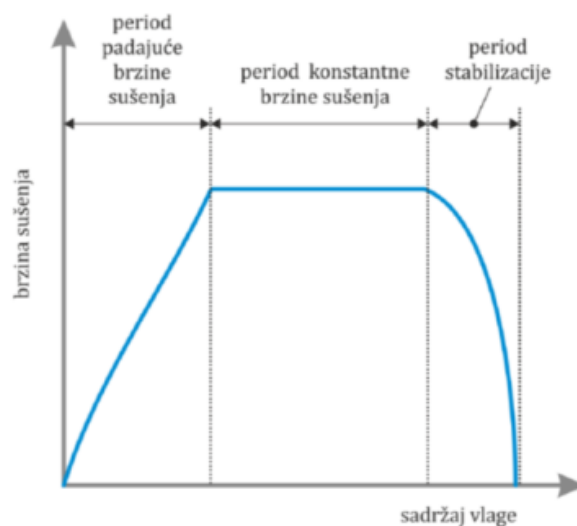
Kod istostrujnog toka raspršene kapljice i struja zraka za sušenje prolaze kroz komoru u istom smjeru. Ovakav režim je pogodan za toplinski osjetljive materijale, te je takva vrsta toka strujanja u komori najjednostavnija i najčešće primjenjivana. Osim toga, u takvoj vrsti komore, kinetika sušenja i ponašanje čestica unutar komore su najpoznatiji.<sup>[13]</sup> Isparavanje kapljica događa se vrlo brzo, pa zrak za sušenje služi ujedno i za hlađenje proizvoda. Zbog tog efekta hlađenja, čestice nisu izložene toplinskom raspadu. Protustrujni tok pogodan je za toplinski stabilne materijale, a raspršene kapljice i struja zraka za sušenje u komoru ulaze u

suprotnim smjerovima. Takvim režimom strujanja ostvaruje se jako dobro iskorištenje topline. Kod mješovitog toka prisutni su i istostrujni i protustrujni tok. Pogodan je za toplinski nestabilne tvari, a jedna od prednosti takvog toka je što se proces može odvijati i u malim komorama za sušenje. U mješovitom toku prah je izložen višim temperaturama i takav dizajn procesa smatra se najekonomičnijim dizajnom.

## Sušenje

Kada dođe do kontakta između raspršenih čestica i struje vrućeg zraka, započinje proces sušenja. Sušenje je složeni proces uklanjanja vlage iz vlažnog materijala kako bi se dobio suhi proizvod. Kod sušenja se istovremeno događaju dva procesa. Prvi proces je prijenos energije (uglavnom topline) iz okoline kako bi isparila vlaga s površine čestice. Drugi proces je prijenos unutarnje vlage do površine materijala i isparavanje vlage. Brzina sušenja materijala ovisi o brzinama kojima se ta dva procesa odvijaju, odnosno o onome koji kontrolira proces sušenja. <sup>[14]</sup>

Kod sušenja raspršivanjem, toplina potrebna za isparavanje prenosi se konvekcijskim mehanizmom iz struje vrućeg zraka na kapi. Nakon toga isparena vlaga, također konvekcijski, prelazi u struju zraka kroz granični sloj kapi.



**Slika 7.** Krivulja sušenja

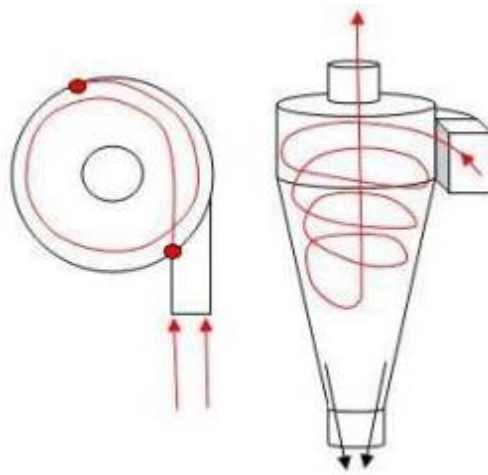
Kinetika sušenja opisuje promjenu sadržaja vlage i promjenu temperature materijala prilikom procesa sušenja, a prikazuje se karakterističnom krivuljom sušenja. Krivulja sušenja ima tri osnovna perioda sušenja: period stabilizacije, period konstantne brzine sušenja i period padajuće brzine sušenja (slika 7).

U prvom periodu zagrijavanja, periodu stabilizacije, isparava mala količina površinske vlage. Tada temperatura površine materijala dostiže temperaturu mokrog termometra. U periodu konstantne brzine sušenja, površina materijala je prekrivena tankim slojem vlage. Kod konstantne brzine sušenja, proces odvođenja vlage kontroliran je vanjskim uvjetima kao što su svojstva zraka za sušenje, tlak i vanjska površina materijala. U trenutku kada više nije moguće održavati površinu materijala prekrivenu vlagom, započinje period padajuće brzine sušenja. Taj period započinje nakon što se dođe do kritičnog sadržaja vlage i traje do uspostave ravnotežnog sadržaja vlage. U ovom periodu proces sušenja je pod utjecajem materijala koji se suši (unutarnja struktura, sadržaj vlage, temperatura). Kritični sadržaj vlage veći je što je veća brzina sušenja, manja debljina materijala, te veći promjer pora. <sup>[14]</sup>

Na proces sušenja, osim karakteristika materijala koji se suši, velik utjecaj imaju i fizikalne i kemijske osobine otapala. Često se upotrebljavaju organska otapala, kao što su alkoholi. Isparavanje takvih otapala je efikasnije od isparavanja vode tijekom procesa, no zbog kratkog vremena zadržavanja postoji opasnost od eksplozije. Zbog toga se za isparavanje takvih otapala, umjesto zraka, koristi inertni plin. Upotreba inertnog plina omogućava recirkulaciju, pa se otapalo može obnavljati.

### **Odvajanje praha**

Nakon sušenja, čestice praha se skupljaju na dnu komore. Postoje dva načina za sakupljanje osušenih čestica. Kod prvog načina čestice se mogu smjestiti na dno i sakupljati uređajima za struganje, kao što su vibracijski uređaji, mehaničke četke i struja komprimiranog zraka. Drugi način je da se čestice ostave u komori zajedno sa izlaznim zrakom. Tada se odvajanje odvija u ciklonima (Slike 8 i 9). Najčešće korišteni uređaji za odvajanje, cikloni, odvajaju čvrste čestice iz zraka pomoću centrifugalne sile stvorene brzim rotacijskim gibanjem.<sup>[13]</sup> Osnovni dijelovi ciklona su: ulazna komora, konusni dio uređaja, sabirna posuda i cijevi za izlazak plina. Smjesa plina i čestica uvodi se tangencijalno u ciklon. Kretanjem plina stvara se dvostruki vrlog zraka uslijed čega se čestice usmjeravaju prema stjenci uređaja i konačno sakupljaju u posudi za prah. Vrtloženje struje zraka i čestica prikazano je na slici 8 crvenom linijom. Osim ciklona, za odvajanje praha mogu se koristiti i vrećasti filteri ili uređaji koji se zasnivaju na načelu elektrostatskog polja.



**Slika 8.** Shematski prikaz ciklona



**Slika 9.** Prikaz ciklona (lijevo – industrijski, desno – laboratorijski)

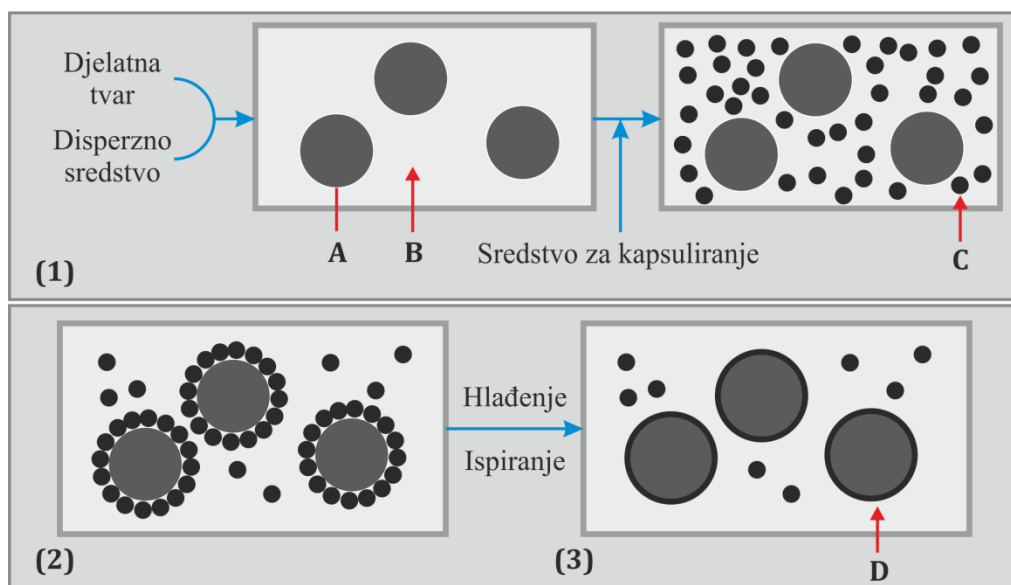
### 2.3. Koacervacija

Koacervacija je fizikalno-kemijska metoda dobivanja mikrokapsula koja se odvija u više koraka. Koacervati su sitne sferične kapljice odabranih organskih molekula, veličine od 1 do 100  $\mu\text{m}$  koje se drže na okupu uz pomoć hidrofobnih sila okolne tekućine.<sup>[6]</sup> Proces koacervacije najčešće se koristi za dobivanje želatinskih mikrokapsula, proizvoda na bazi celuloze i sintetičkih polimera. Općenito, koacervacijom se mogu mikrokapsulirati ulja ili čvrste čestice, a kontrolirati se može promjenom pH vrijednosti.<sup>[15]</sup>

Proces koacervacije dijeli se na dvije vrste, jednostavnu i složenu koacervaciju. Jednostavna koacervacija ne ovisi o naboju polimera, jer je za nju potreban samo jedan polimer i vodeni ili organski medij. Za složenu koacervaciju potrebna su dva polimera različitih naboja topljiva u mediju. Koacervacija je razdvajanje faza homogene polimerne otopine na bogatu i siromašnu polimernu fazu. Kada je takvo razdvajanje faza inducirano dodavanjem drugog polimera, koji je suprotno nabijen, radi se o složenoj koacervaciji. Složena koacervacija ovisi o nekoliko čimbenika kao što su molekulska masa polimera, gustoće njihovih naboja, omjer polimera, pH, temperatura i ionska jakost medija. Koacervacija se može kontrolirati eksperimentalno, određivanjem prinosa koacervata, te mjerenjem viskoznosti i zamućenja. <sup>[16]</sup>

### 2.3.1. Koraci procesa

Proces koacervacije može se podijeliti na tri osnovna koraka: stvaranje triju nemješljivih faza, oblaganje djelatne tvari i stvaranje ovojnice mikrokapsule (Slika 10). Navedeni koraci provode se jedan za drugim uz kontinuirano miješanje.



**Slika 10.** Koraci procesa koacervacije: (1) - stvaranje triju nemješljivih faza (1), oblaganje djelatne tvari (2), stvaranje ovojnice mikrokapsula (3)

### **Prvi korak: Stvaranje triju nemješljivih faza**

Tri faze koje se ne mogu miješati su: djelatna tvar (A), tekuća faza – otapalo (B) i sredstvo za kapsuliranje (C) (Slika 10). Kako bi se te tri faze formirale, djelatna tvar se dispergira u otopini polimera za oblaganje. Pokretanje procesa koacervacije započinje jednom od metoda razdvajanja faza, kao što su: dodavanje soli, promjena temperature polimerne otopine, dodavanje ne-otapala, dodavanje nekompatibilnog polimera u otopinu i pokretanje interakcije polimer-polimer.

### **Drugi korak: Oblaganje djelatne tvari**

Oblaganje djelatne tvari postiže se kontroliranim fizičkim miješanjem sredstva za kapsuliranje i materijala djelatne tvari u reaktoru. Preduvjet učinkovitog oblaganja je proces adsorpcije, koji se događa ako se polimer adsorbira na međuprostoru između djelatne tvari i tekuće faze. Daljnje taloženje sredstva za kapsuliranje uzrokovano je smanjenjem slobodne površinske energije sustava.

### **Treći korak: Stvaranje ovojnice mikrokapsule**

Ovojnica mikrokapsule nastaje uslijed promjene stanja suspenzije, što je moguće ostvariti primjenom toplinskih tehnika (zagrijavanje, hlađenje), umrežavanja polimera ili uparavanja. Kada je ovojnica oko djelatne tvari formirana, formirana je i konačna mikrokapsula.

Nakon što je završen postupak koacervacije potrebno je odvojiti dobivene mikrokapsule. Neki od načina separiranja dobivenih mikrokapsula su: dehidracija izopropanolom, sušenje raspršivanjem i sušenje smrzavanjem. <sup>[17]</sup>

## **2.4. Dronedaron hidroklorid**

Dronedaron hidroklorid je lijek koji se koristi uglavnom za indikaciju srčanih aritmija, a jedini komercijalni oblik lijeka na tržištu poznat je pod nazivom Multaq. Od strane Američke agencije za hranu i lijekove (*FDA, Food and Drug Administration*) odobren je 2009. godine. Kemijski je dronedaron derivat benzofurana na amiodaron, a popularno se naziva antiaritmik. Amiodaron ima ograničenu upotrebu zbog velikog udjela joda, što uzrokuje trovanje, plućne fibroze i jetrene bolesti. Za razliku od amiodarona, dronedaron ne sadrži skupine joda a sadrži metilsulfonamidnu skupinu. Poput amiodarona, dronedaron također ima antialergijsko

djelovanje i inhibira višestruke transmembranske kalijeve struje. Kod dronedarona su smanjeni toksični efekti na štitnjaču i druge organe jer nisu prisutni ostaci joda, a metilsulfonamidna skupina je dodana kako bi se smanjila lipofilnost i neurotoksični učinci.<sup>[18]</sup>Također, jedna od prednosti dronedarona u odnosu na amiodaron je i kraće vrijeme poluraspada.

Klinička ispitivanja dronedarona su pokazala da pomaže pacijentima povratak na normalni srčani ritam. No, iako je smanjena smrtnost i hospitalizacija pacijenata, u nekim ispitivanjima došlo je do oštećenja jetre i štitnjače zbog štetnih učinaka dronedarona. Što se tiče učinkovitosti, dronedaron možda i ne predstavlja korak naprijed u odnosu na druge antiaritmike. S druge strane, gledajući na sigurnost, kod zatajenja srca dronedaron nema kroničnih toksičnih učinaka i nema dokazanog rizika od ventrikularne tahikardije.



**Slika 11.** Dronedaron hidroklorid u obliku praha

## 2.5. Arapska guma

Arapska guma (*Guma arabica*) je prirodna sirovina biljnog podrijetla. Dobila je naziv po tome što su je u Europu donijeli Arapi, a dobiva se iz stabla akacije. Najviše se proizvodi u Africi, pa zbog toga ima ograničenu dostupnost na tržištu. Guma arabika je prirodni polisaharid koji se oksidira upotrebom perjodata kako bi se dobile reaktivne aldehidne skupine na biopolimeru.<sup>[19]</sup> Po sastavu se arapska guma sastoji od glikoproteina i polisaharida i smatra se relativno sigurnim proizvodom. Arapska guma, po kemijskom sastavu, sastoji se od kalcija, kalija i magnezija, s kiselim ugljikovim hidratom. Ugljikov hidrat topi se u vodi,



no ima osmotsko djelovanje pa nije pravi koloid. U gumi se također nalaze i posebni katalizatori za oksidaciju, tzv. enzimi, kao što su oksidaza i peroksidaza. [20]

U farmaceutskoj industriji koristi se kao nosač lijekova, te kao polimer za oblaganje u procesu mikrokapsuliranja. Arapska guma ima i ljekovito djelovanje. Ublažuje boli kod upale kože i sluznice, a otkriveno je i da umanjuje podražaje koje prouzrokuju neki lijekovi. U prehrambenoj industriji arapska guma smatra se dodatkom prehrani. S obzirom da je zgušnjivač prirodnog podrijetla, koristi se za zgušnjavanje, stabilizaciju, povećanje gustoće i povećanje volumena materijala u koji se dodaje. Najčešće se koristi kada se želi poboljšati struktura i viskoznost hrane.



**Slika 12.** Stablo akacije



**Slika 13.** Različiti oblici arapske gume

## 2.6. Želatina

Želatina predstavlja mješavinu pročišćenih frakcija dobivenih djelomično kiselim hidrolizom (želatina tipa A) ili djelomično alkalnom hidrolizom (želatina tipa B) životinjskog kolagena. Također, želatina može biti i mješavina oba tipa.<sup>[21]</sup> Koristi se najviše u prehrambenoj i farmaceutskoj industriji. Neke od glavnih primjena želatine su: kao sredstvo za oblaganje, sredstvo su geliranje, sredstvo za suspendiranje i sredstvo za povećanje viskoznosti. Osim navedenog, želatina se u farmaceutskoj industriji može koristiti i kao potencijalni nosač lijeka. Upotreba želatine u farmaceutskoj industriji datira od početka 19. stoljeća, a danas se želatina najčešće koristi kod dvodijelnih tvrdih kapsula i mekih elastičnih kapsula. Želatina se u farmaceutskoj industriji koristi zbog brojnih prednosti, kao što su: proteinskog je sastava, potpuno je bezopasna, tijelo ju brzo prihvaća, sadrži sve bitne aminokiseline potrebne za tjelesne stanice, sastoji se od prirodnog kolagena i lako je dostupna.<sup>[22]</sup>

Želatina se također koristi i za mikrokapsuliranje lijekova u kojima je djelatna tvar zarobljena unutar mikrokapsule. Prvi mikrokapsulirani lijekovi bili su riblje ulje i uljni vitamini u želatinoznom perlama, dobiveni postupkom koacervacije.<sup>[21]</sup>

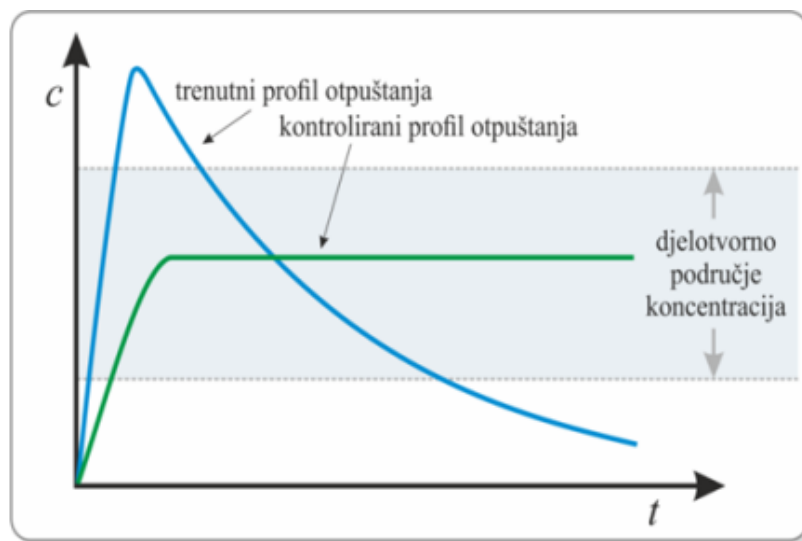


**Slika 14.** Želatina u obliku praha

## 2.7. Kinetika otpuštanja djelatne tvari

Tijekom proteklih desetljeća postignut je značajan medicinski napredak u području isporuke lijekova uz razvijene oblike doziranja s kontroliranim otpuštanjem. Na otpuštanje lijekova najviše utječu njihova fizikalna svojstva. Oblici otpuštanja mogu se podijeliti na one koji sporo otpuštaju lijek nultom brzinom ili brzinom prvog reda i na one koji brzo osiguraju

početnu dozu, nakon čega slijedi sporo oslobađanje komponente.<sup>[23]</sup> Svrha sustava s kontroliranim otpuštanjem je održavanje koncentracije lijeka u krvi ili ciljnim tkivima na željenoj vrijednosti što je duže moguće. To znači da takvi sustavi mogu kontrolirati brzinu i trajanje otpuštanja lijeka. Kako bi se brzo postigla terapijska učinkovitost lijeka, sustav kontroliranog oslobađanja najprije otpusti dio doze. Zatim, kinetika otpuštanja lijeka slijedi dobro definirano ponašanje kako bi se opskrbila doza koja omogućava postizanje željene koncentracije lijeka (Slika 15). Za predviđanje kinetike oslobađanja lijeka iz različitih sustava otpuštanja, koriste se matematički modeli.



**Slika 15.** Usporedba profila otpuštanja djelatne tvari

Matematički modeli omogućuju mjerenje nekih važnih fizičkih parametara, kao što je koeficijent difuzije lijeka te korištenje podesivih modela na eksperimentalnim podacima otpuštanja. Matematičko modeliranje se široko primjenjuje u genetici, medicini, psihologiji, biologiji, ekonomiji, inženjerstvu i tehnologiji.

Noyes i Whitney su 1897. godine postavili temeljno načelo za procjenu kinetika otpuštanja lijeka. To načelo prikazano je jednadžbom:

$$\frac{dM}{dt} = KS(c_s - c_t) \quad (1)$$

gdje  $M$  predstavlja masu prenesenu s obzirom na vrijeme,  $t$ , otapanjem iz krute čestice preko površine,  $S$ , pod utjecajem prevladavajućih koncentracija pokretačke sile ( $c_s - c_t$ ), pri čemu je  $c_t$  koncentracija u vremenu  $t$ , a  $c_s$  ravnotežna koncentracija otopljene tvari pri određenoj temperaturi. Brzina otapanja  $dM/dt$  predstavlja količinu otopljenog po jedinici površine u jedinici vremena, a za većinu materijala se može izraziti u jedinicama  $\text{g cm}^{-2} \text{s}^{-1}$ . Kada je  $c_t$  manja za 15% od ravnotežne, ima zanemariv utjecaj na brzinu otapanja krutine. Površina  $S$  nije konstantna, osim kada količina materijala premašuje topljivost zasićenja, ili u početku, kada su samo male količine lijeka otopljene.

Koristeći Fickov zakon difuzije, Brunner i Nernts su uspostavili odnos između konstanti jednadžbe i koeficijenata difuzije, prikazan jednadžbom:

$$K = \frac{DS}{h\gamma} \quad (2)$$

gdje  $D$  predstavlja koeficijent difuzije,  $S$  područje otapanja površine ili površinu difuzijskog sloja,  $\gamma$  volumen otopine te  $h$  debljinu difuzijskog sloja. Nernst i Brunner su pretpostavili da se proces na površini odvija mnogo brže nego transportni proces, te da je linearni koncentracijski gradijent ograničen na sloj otopine vezane uz čvrstu površinu.

Idealno stanje se nikad ne može postići zbog toga što se površina stalno mijenja kako proces otapanja napreduje, tijekom određivanja otpuštanja lijeka. U Noyes-Whitneyjevoj jednadžbi proces otapanja odgovara reakciji prvog reda.

Metode pristupa za ispitivanje kinetike otpuštanja lijeka iz formulacije s kontroliranim otpuštanjem mogu se podijeliti u tri kategorije:

### 1. Statističke metode

- i) istraživačka metoda analize podataka –može se koristiti u prvom stupnju za usporedbu podataka o profilu otapanja, na oba načina, grafički i numerički,
- ii) ponovljena mjerenja,
- iii) raznoliki pristup – te metode temelje se na dizajnu ponavljanja mjerenja, gdje je vrijeme ponavljajući faktor, a postotak otopljenog predstavlja zavisnu varijablu.

## 2. Metode ovisne o modelima

Temelje se na različitim matematičkim funkcijama koje opisuju profil otpuštanja. Jednom kada je odabrana prikladna funkcija, profil otpuštanja se ocjenjuje ovisno o izvedenim parametrima modela.

Dijele se na:

- i) **Model nultog reda** – oslobađanje lijeka iz dozirnog oblika koji se ne razdvaja i sporo otpušta lijek, može se prikazati jednadžbom:

$$Q_0 - Q_t = K_0 t \quad (3)$$

Sređivanjem slijedi jednadžba:

$$Q_t = Q_0 + K_0 t \quad (4)$$

gdje  $Q_t$  predstavlja količinu lijeka otopljenog u vremenu  $t$ ,  $Q_0$  početnu količinu lijeka u otopini, a  $K_0$  konstantu otpuštanja nultog reda izraženu u jedinicama koncentracija/vrijeme. Dobiveni podaci iz *in vitro* studije oslobađanja lijeka prikazuju se kao kumulativna količina otpuštenog lijeka u odnosu na vrijeme. Ovaj odnos se može koristiti za opisivanje topljivosti nekoliko tipova modificiranih farmaceutskih oblika otpuštanja kao što su obložene tablete s niskom topljivosti lijekova, osmotski sustavi, transdermalni sustavi itd.

- ii) **Model prvog reda** – koristi se za opisivanje apsorpcije i/ili eliminacije nekih lijekova.

Oslobađanje lijeka, koje slijedi kinetiku prvog reda može se izraziti jednadžbom:

$$\frac{dc}{dt} = -Kc \quad (5)$$

gdje  $K$  predstavlja konstantu otpuštanja prvog reda izraženu u jedinici vremena.

Gornja jednadžba može se također izraziti kao:

$$\log c = \log c_0 - \frac{Kt}{2,303} \quad (6)$$

gdje je  $c_0$  početna koncentracija lijeka,  $K$  je konstanta brzine otpuštanja prvog reda, a  $t$  vrijeme. Dobiveni podaci prikazani su kao logaritam ukupnog postotka preostalog lijeka u odnosu na vrijeme.

iii) **Higuchijev model** – ovaj model se temelji na sljedećim pretpostavkama:

- (1) početna koncentracija lijeka u matrici je mnogo veća od topljivosti lijeka,
- (2) difuzija lijeka odvija se samo u jednoj dimenziji,
- (3) čestice lijeka su puno manje od debljine dozirnog oblika,
- (4) oticanje i topljenje matrice je zanemarivo,
- (5) difuzivnost lijeka je konstantna.

Prema tome, izraz modela dan je jednadžbom:

$$f_t = Q = A\sqrt{D(2c - c_s)c_s t} \quad (7)$$

gdje  $Q$  predstavlja količinu lijeka koja je oslobođena u vremenu  $t$  po jedinici površine  $A$ ,  $c$  je početna koncentracija lijeka,  $c_s$  je topljivost lijeka u matičnom mediju, a  $D$  je difuzivnost molekule lijeka (koeficijent difuzije) u matičnom sadržaju. Ovaj odnos vrijedi cijelo vrijeme, osim kada je postignuto ukupno iscrpljivanje lijeka u terapijskom sustavu. Proučavanje otapanja od planarnog heterogenog sistema matrice, pri čemu je koncentracije lijeka u matrici niža od topljivosti i oslobađanje se događa kroz pore u matrici, daje jednadžbu:

$$f_t = Q = A\sqrt{\frac{D\delta}{\tau}(2c - c_s)c_s t} \quad (8)$$

gdje je  $D$  difuzijski koeficijent molekule lijeka u otapalu,  $\delta$  poroznost matrice,  $\tau$  zakrivljenost matrice, a  $Q$ ,  $A$ ,  $c_s$  i  $t$  imaju gornje značenje. Općenito, moguće je pojednostaviti Higuchijev model kao:

$$f_t = Q = K_H \cdot t^{1/2} \quad (9)$$

gdje  $K_H$  predstavlja Higuchijevu konstantu otapanja. Ovaj odnos može se koristiti za opisivanje topljivosti nekoliko vrsta modificiranih farmaceutskih oblika otpuštanja, kao što su tablete s vodotopljivim lijekovima i neki transdermalni sustavi.

iv) **Hixson-Crowellov model** – Hixson i Crowell su uočili da je redovno područje čestica proporcionalno korijenu volumena kocke. Izveli su jednadžbu:

$$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = \kappa \cdot t \quad (10)$$

gdje  $W_0$  predstavlja početnu količinu lijeka u farmaceutskom obliku doziranja,  $W_t$  preostalu količinu djelatne tvari u farmaceutskom obliku doziranja u vremenu  $t$  i  $\kappa$  konstantu ugradnje površno-volumnog odnosa. Jednadžba opisuje otpuštanje iz sustava gdje postoji promjena površine i promjera čestice ili tableta. Ovaj izraz se odnosi na farmaceutske oblike za doziranje kao što su tablete, gdje se otapanje odvija u ravninama koje su paralelne sa površinom lijeka ako se dimenzije tableta smanjuju proporcionalno, na takav način da se početni geometrijski oblik održava konstantnim kroz cijelo vrijeme.

v) **Korsmeyer-Peppasov model** – Korsmeyer i suradnici izveli su jednostavnu jednadžbu koja opisuje otpuštanje lijeka iz polimernog sustava:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K \cdot t^n \quad (11)$$

gdje je  $M_t/M_\infty$  dio otpuštenog lijeka u vremenu  $t$ ,  $K$  konstanta brzine otpuštanja, a  $n$  eksponent otpuštanja. Vrijednost  $n$  se koristi za karakterizaciju različitih otpuštanja za cilindrične oblike matrica.

vi) **Baker-Lonsdaleov model** – ovaj model razvijen je od strane Bakera i Lonsdalea iz Higuchijevog modela i opisuje oslobađanje lijeka iz sferne matrice prema jednadžbi:

$$f_1 = \frac{3}{2} \left[ 1 - \left( 1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right)^{2/3} \right] \frac{M_t}{M_\infty} = k_t \quad (12)$$

gdje konstanta brzine oslobađanja  $k$ , odgovara nagibu. Ova jednadžba se koristi za linearizaciju podataka otpuštanja iz nekoliko formulacija mikrokapsula ili mikrosfera.

vii) **Weibullovo model** – ovaj model vrijedi za različite procese otapanja, a izražen je jednadžbom:

$$M = M_0 \left[ 1 - e^{-\frac{(t-T)^b}{a}} \right] \quad (13)$$

U ovoj jednadžbi,  $M$  je količina lijeka otpuštenog u vremenu  $t$ , a  $M_0$  je ukupna količina otpuštenog lijeka.  $T$  je zaostalo vrijeme mjereno kao rezultat procesa otapanja. Parametar  $a$  označava parametar skale koji opisuje vremensku ovisnost, a  $b$  opisuje oblik krivulje pomaka topljivosti. Za  $b=1$ , oblik krivulje odgovara eksponencijalnom obliku s konstantom  $k=1/a$ .

$$M = M_0 \left[ 1 - e^{-k(t-T)} \right] \quad (14)$$

Kada je  $b > 1$  krivulja ima sigmoidalan oblik sa zakrivljenim vrhom, a kada je  $b < 1$  krivulja pokazuje strmi porast. Weibullov model je koristan za uspoređivanje profila otpuštanja lijeka iz matrica.

### 3. Metode neovisne o modelima

Ove metode koriste se za usporedbu profila otapanja i ne zasnivaju se na kinetičkim modelima. Jednostavan neovisni model pristupa koristi faktor razlike ( $f_1$ ) i faktor sličnosti ( $f_2$ ) kako bi se usporedili profili otapanja. Faktor razlike izračunava razliku u postotku između dviju krivulja u svakoj vremenskoj točki i mjera je relativne greške između dviju krivulja. Izražava se kao:

$$f_1 = \left\{ \frac{\left[ \sum_{t=1}^n (R_t - T_t) \right]}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \cdot 100 \quad (15)$$

gdje je  $n$  broj vremenskih točaka,  $R$  je vrijednost otapanja referentne serije u vremenu  $t$ , a  $T_t$  je vrijednost otapanja ispitivane serije  $T$  u vremenu  $t$ . Faktor sličnost je logaritamska vrijednost recipročnog kvadrata korijena transformacije od zbroja kvadrata pogreške, te je mjera sličnosti u postotnom raspadu između dviju krivulja. Ovaj model neovisne metode je najpogodniji za usporedbe profila otapanja kada su na raspolaganju tri do četiri ili više točaka vremena otapanja.<sup>[23]</sup>



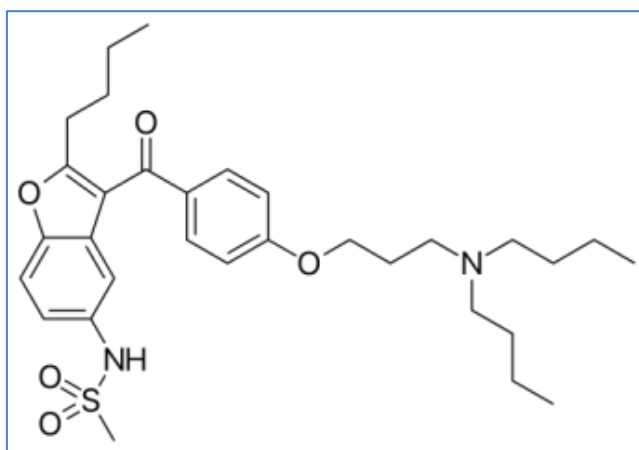
## 3. EKSPERIMENTALNI DIO

U eksperimentalnom dijelu rada prikazani su materijali i metode korištene pri provođenju eksperimenta, te obrada dobivenih podataka. Za dobivanje mikrokapsula korištene su dvije metode: sušenje raspršivanjem i koacervacija. Za svaku od metoda opisani su korišteni uređaji, uvjeti rada i postupak provedbe procesa. Nakon što su navedene metode provedene, slijedi određivanje udjela DNR-a, zatim ispitivanje morfologije uzoraka i na kraju ispitivanje kinetike otpuštanja. Na samom kraju se rezultati obrađuju u programskom paketu DD Solver.

### 3.1. Materijali

#### 3.1.1. Dronedaron hidroklorid

Dronedaron hidroklorid je derivat benzofurana vezanog na amiodaron. Uglavnom se koristi kao lijek za srčanu aritmiju. Kemijski naziv dronedarona je N-(2-butil-3-(p-(3-(dibutilamino)propoksi)benzoiil)-5-benzofuranil) metan sulfonamid. Njegova kemijska struktura prikazana je na slici 16, a molekulska formula je  $C_{31}H_{45}ClN_2O_5S$ . Molekulska masa dronedaron hidroklorida iznosi  $593,22 \text{ g mol}^{-1}$ , dok gustoća iznosi  $1143 \text{ kg m}^{-3}$ . Dronedaron hidroklorid se tali pri temperaturi od 141 do 143 °C. Proizvođač dronedaron hidroklorida korištenog u eksperimentu je PLIVA Hrvatska d.o.o.



Slika 16. Kemijska struktura dronedaron hidroklorida

### 3.1.2. Arapska guma

Arapska guma ili guma arabika (GA) je spoj kalija, kalcija i magnezija s kiselinskim ugljičnim hidratom koji se topi u vodi. Arapska guma dobiva se iz stabla akacije i ima ograničenu dostupnost na tržištu. Osim ograničene dostupnosti jedan od glavnih nedostataka arapske gume je i njena cijena. Najviše je zastupljena u prehrambenoj industriji, ali koristi se i u farmaceutskoj kao nosač lijekova. U ovom radu korištena je arapska guma proizvođača KEMIG d.o.o.



Slika 17. Arapska guma korištena u eksperimentu

### 3.1.3. Želatina

Želatina je smjesa pročišćenih proteina životinjskog podrijetla. S obzirom da je želatina amfoterni materijal, ona može reagirati i s kiselinama i bazama. U ovom radu korištena je želatina u obliku praha svijetlo žute boje. Osim praha, želatina može biti i u obliku prozirne ploče, pahuljica ili granula. Želatina je tvar gotovo bez mirisa i okusa, dobro topljiva u zagrijanoj vodi i stabilna uz prisutnost jakih oksidacijskih sredstava. U farmaceutskoj industriji najčešće se koristi kao sredstvo za oblaganje, geliranje te za povećanje viskoznosti.



Slika 18. Želatina korištena u eksperimentu

## 3.2. Priprema pojne smjese (otopine i suspenzije)

Na samom početku eksperimenta bilo je potrebno pripremiti pojne smjese. Pojne smjese pripremane su na dva različita načina: kao otopine (O) i kao suspenzije (S). Za dobivanje mikrokapsula korištene su dvije metode, sušenje raspršivanjem i koacervacija.

### 3.2.1. Priprema pojne smjese za sušenje raspršivanjem

Pojne smjese za postupak sušenja raspršivanjem pripremane su kao otopine i kao suspenzije. Za sušenje raspršivanjem, sve pojne smjese pripremane su uz arapsku gumu ili želatinu kao polimer za oblaganje te uz DNR kao djelatnu tvar.

#### Otopina kao pojna smjesa

Otopine za sušenje raspršivanjem pripremaju se na način da se najprije polimer (arapska guma, želatina) otopi u 150 mL vode uz miješanje na magnetnoj miješalici. Zatim se dobivena otopina pomiješa sa 100 mL etanola u kojemu je otopljen DNR. U tablici 1 prikazane su vrijednosti masa djelatne tvari i polimera za pripremu otopine kao pojne smjese.

**Tablica 1.** Masene vrijednosti za pripremu otopine kao pojne smjese

Pojna smjesa	$m(\text{DNR})/\text{g}$	$m(\text{GA})/\text{g}$	$m(\check{\text{Z}})/\text{g}$
O1	0,5	1,5	/
ŽO1	0,5	/	1,5

#### Suspenzija kao pojna smjesa

Suspenzije za sušenje raspršivanjem pripremaju se na način da se prvo polimer (arapska guma, želatina) otopi u 100 mL vode i pomiješa na magnetnoj miješalici. Zatim se dobivena otopina pomiješa sa 100 mL vode u kojoj je DNR suspendiran pomoću ultrazvučne sonde. Nakon toga se dobivena suspenzija pomiješa na magnetnoj miješalici. U tablici 2 prikazane su vrijednosti masa za pripremu pojne smjese u obliku suspenzije.

Za raspršivanje DNR-a u 100 mL vode korišten je ultrazvučni homogenizator *Bandelin sonoplus* HD 3200. Korišteni uređaj prikazan je na slici 19. Osnovne karakteristike uređaja: snaga 200 W, moguća promjena amplitude od 10 do 40 %. Prilikom provođenja eksperimenata korištena je amplituda od 20 %, a suspenzija je raspršivana 10 minuta.

**Tablica 2.** Masene vrijednosti za pripremu pojne smjese u obliku suspenzije

Pojna smjesa	m(DNR)/g	m(GA)/g	m(Ž)/g
P1	1	1	/
ŽP1	1	/	1
G 2 1	1	2	/
G 3 1	1	3	/
Ž 2 1	1	/	2
Ž 3 1	1	/	3



**Slika 19.** Ultrazvučni homogenizator Bandelin sonoplus HD 3200

### **3.2.2. Priprema pojne smjese za sušenje raspršivanjem u postupku koacervacije**

Postupak koacervacije provodi se u sljedećim koracima:

1. Priprema 50 mL 0,5%-tne vodene otopine arapske gume (GA).
2. Dodavanje 0,5 g DNR-a u reaktor.
3. Miješanje.
4. Raspršivanje smjese termostatirane pri 40 °C ultrazvučnom sondom (2 min).
5. Dodavanje 50 mL 0,5%-tne vodene otopine želatine (Ž) u reaktor.
6. Raspršivanje smjese termostatirane pri 40 °C ultrazvučnom sondom (2 min).
7. Podešavanje pH suspenzije na 4,5 dodavanjem 9%-tne otopine octene kiseline.

## 8. Hlađenje suspenzije (K1) na 5 °C.

Nakon što je postupkom koacervacije dobivena suspenzija, potrebno je odvojiti dobivene mikrokapsule od otapala. Za odvajanje mikrokapsula u ovom eksperimentu korištena je metoda sušenja raspršivanjem.

### 3.3. Sušenje raspršivanjem

Za dobivanje mikrokapsula, u ovom eksperimentu korištena je metoda sušenja raspršivanjem. Sušenje je provedeno u laboratorijskom sušioniku s raspršivanjem Mini Spray Dryer B-290 (*Büchi Labortechnik* AG, Switzerland), prikazanom na slici 20. U korištenom sušioniku s raspršivanjem moguće je koristiti dvije vrste ciklona za razdvajanje, manji i veći. Provođenje eksperimenata pokazalo je da je ciklon s manjom značajkom razdvajanja pogodniji za ispitivane sustave zbog veće efikasnosti procesa. U tablici 3 prikazani su procesni uvjeti sušenja raspršivanjem za sve pripremljene otopine i suspenzije.

**Tablica 3.** Procesni uvjeti sušenja raspršivanjem

Pojna smjesa	T zraka na ulazu/ °C	Protok zraka za raspršivanje/ %	Protok zraka za sušenje/ %	Protok pojne smjese/ %	Promjer mlaznice/ mm
P1	125	60	100	15	1,4
O1	120	60	100	15	1,4
ŽP1	125	60	100	15	1,4
ŽO1	120	60	100	15	1,4
G 2 1	125	60	100	15	1,4
G 3 1	125	60	100	15	1,4
Ž 2 1	125	60	100	15	1,4
Ž 3 1	125	60	100	15	1,4



Slika 20. Sušionik s raspršivanjem Mini SprayDryer B-290

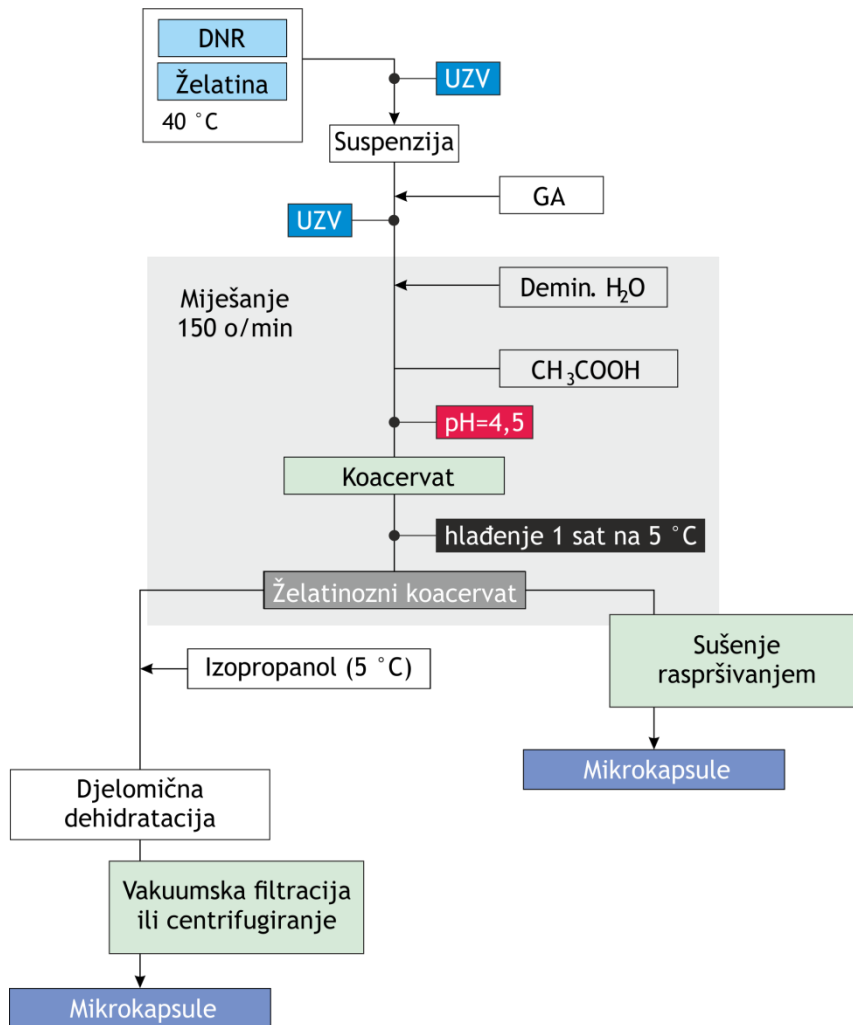
### 3.4. Koacervacija

Na početku postupka koacervacije pripremi se smjesa DNR-a, arapske gume i želatine, kao što je opisano u koracima u poglavlju 3.2.2. Nakon raspršivanja smjese pomoću ultrazvučne sonde potrebno je sniziti pH vrijednost. Snižavanje pH vrijednosti provodi se dodavanjem 9 %-tne octene kiseline, a sniženjem pH započinje i postupak koacervacije. Nakon toga se dobiveni koacervat hladi na 5 °C i dobiva se želatinozni koacervat. Želatinoznom koacervatu se dodaje izopropanol za djelomično dehidriranje, a nakon toga slijedi separacija mikrokapsula od otapala. Separacija je moguća nekom od tehnika kao što su vakuumska filtracija i centrifugiranje. Drugi način odvajanja mikrokapsula od otapala je sušenje raspršivanjem što je i korišteno u ovom radu. Procesni uvjeti sušenja raspršivanjem korišteni u postupku koacervacije prikazani su u tablici 4.

Tablica 4. Procesni uvjeti sušenja raspršivanjem u postupku koacervacije

Pojna smjesa	T zraka na ulazu/ °C	Protok zraka za raspršivanje/ %	Protok zraka za sušenje/ %	Protok pojne smjese/ %	Promjer mlaznice/ mm
K1	125	60	100	15	1,4

Postupak koacervacije i procesni uvjeti prikazani su dijagramom toka na slici 21.



Slika 21. Dijagram toka koacervacije

### 3.5. Određivanje sadržaja DNR-a pomoću UV/Vis spektrofotometra

Sadržaj dronedarona određen je pomoću UV/Vis spektrofotometra Shimadzu, UV-1280, prikazanom na slici 22. Radno područje korištenog spektrofotometra je od 190 do 1100 nm. UV/Vis spektrofotometar je instrument koji mjeri intenzitet svjetla koje je prošlo kroz analizirani uzorak, te ga uspoređuje s intenzitetom upadnog svjetla. Osnovni dijelovi spektrofotometra su: izvor svjetlosti, držač uzorka, monokromator i detektor. Uzorak je prilikom analize smješten u prozirnoj posudi (kiveti), koja je najčešće širine 1 cm i načinjena od kvarca.



**Slika 22.** UV/ Vis spektrofotometar Shimadzu, UV-1280

### **Postupak određivanja sadržaja DNR-a**

Na početku je potrebno pripremiti standardne otopine DNR-a kako bi se dobio umjerni pravac potreban za određivanje sadržaja DNR-a u uzorcima. Određena masa DNR-a izvaže se na analitičkoj vagi, te se otopi u određenom volumenu etanola, odnosno pufera. Nakon otapanja, razrjeđivanjem se pripremaju ostale standardne otopine. Korištene standardne otopine su otopine koncentracija 1, 5, 10, 25, 50, 80 i 100 ppm. Na temelju umjernog pravca moguće je odrediti sadržaj DNR-a u dobivenim mikrokapsulama. Prije početka mjerenja potrebno je podesiti valnu duljinu na UV/Vis spektrofotometru i podesiti uređaj. Mjerenje se započinje standardnim otopinama DNR-a koje se ulijevaju u kivetu redom od najmanje prema najvećoj koncentraciji. Nakon toga se određuje sadržaj DNR-a u uzorku. Od svakog uzorka odvaže se 0,1 g i otopi u 100 mL etanola, te rasprši pomoću ultrazvučne sonde 5 minuta. Od tako dobivenih otopina, filtrira se po 1 mL i razrijedi etanolom do oznake u tikvici od 10 mL. Tako pripremljene otopine spremne su za mjerenje, a uz pomoć umjernog pravca moguće je odrediti koncentraciju DNR-a u svakom uzorku.



### 3.6. Morfologija mikrokapsula

Morfologija dobivenih mikrokapsula određena je pretražnom elektronskom mikroskopijom (SEM). Na slici 23 prikazan je pretražni elektronski mikroskop. Prije samog ispitivanja uzorci se neparuju zlatom kako bi im se povećala električna vodljivost i kako bi bili spremni za analizu elektronskim mikroskopom. Korišteni uređaj ima mogućnost povećanja i do milijun puta, a moguć je uvid u strukture površina sve do nanometarske razine.



**Slika 23.** Tescan Vega 3 SEM, neparivač (sputtercoater) Quorum SC7620

### 3.7. Ispitivanje brzine otpuštanja DNR-a

Brzina otpuštanja DNR-a ispitana je *in vitro* metodom, a korišten uređaj prikazan je na slici 24 (uređaj RC-6D, Zhengzhou Nanbei Instrument). Kao medij je korišten fosfatni pufer volumena 1000 mL, pH vrijednosti od 4,5. Temperatura pufera podešena je na  $37 \pm 0,5$  °C, a za miješanje su korištene lopatice. Uzorkovanje je provedeno u vremenima 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 i 120 min, što odgovara FDA metodi za ispitivanje otpuštanja DNR-a iz tableta. Svi procesni uvjeti ispitivanja kinetike otpuštanja DNR-a prikazani su u tablici 5. Nakon uzorkovanja, uzorci se analiziraju na UV/Vis spektrofotometru Shimadzu, UV-1280. Standardne otopine pripremaju se na isti način kako je opisano u poglavlju 3.5., osim što je umjesto etanola korišten fosfatni pufer.

**Tablica 5.** Procesni uvjeti ispitivanja brzine otpuštanja DNR-*ain vitro* metodom

<b>Dozirni oblik</b>	<b>tableta</b>
<b>USP aparatura</b>	II (Iopaticice)
<b>Broj okretaja</b>	75 o/min
<b>Medij</b>	Fosfatni pufer, pH = 4,5
<b>Volumen pufera</b>	1000 mL
<b>Preporučeno vrijeme uzorkovanja (min)</b>	10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120



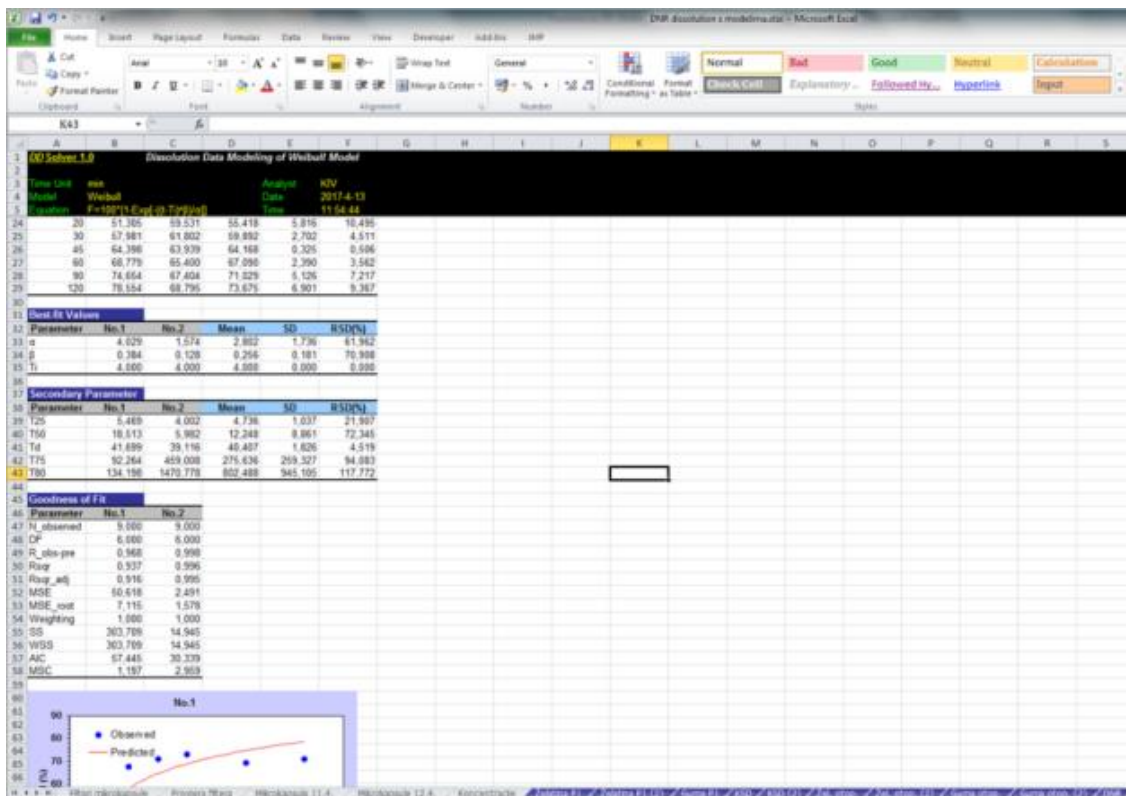
**Slika 24.** Uređaj za ispitivanje kinetike otpuštanja djelatne tvari RC-6D, Zhengzhou Nanbei Instrument

### 3.8. Obrada podataka

Podaci dobiveni ispitivanjem brzine otpuštanja DNR-a obrađeni su u besplatnom dodatku za Microsoft Excel, DD Solver. Na slici 25. prikazano je sučelje programa DD Solver. Dodatak ima unaprijed ugrađene modele korištene u farmaceutskoj industriji za analizu kinetike otpuštanja djelatne tvari. Za svaki od modela se procjenjuju vrijednosti parametara na osnovi eksperimentalnih mjerenja.

U ovom radu ispitana je primjenjivost Weibullovog modela:

$$M = M_0 \left[ 1 - e^{-k(t-T)} \right] \quad (16)$$



Slika 25. Sučelje DD Solver dodatka u MS Excelu

## 4. REZULTATI

U ovom poglavlju prikazani su rezultati dobiveni provođenjem eksperimenata. Rezultati su prikazani tablično i grafički, a sastoje se od određivanja udjela DNR-a u uzorcima, morfologije uzoraka i kinetike otpuštanja DNR-a u uzorcima.

### 4.1. Sadržaj dronedarona

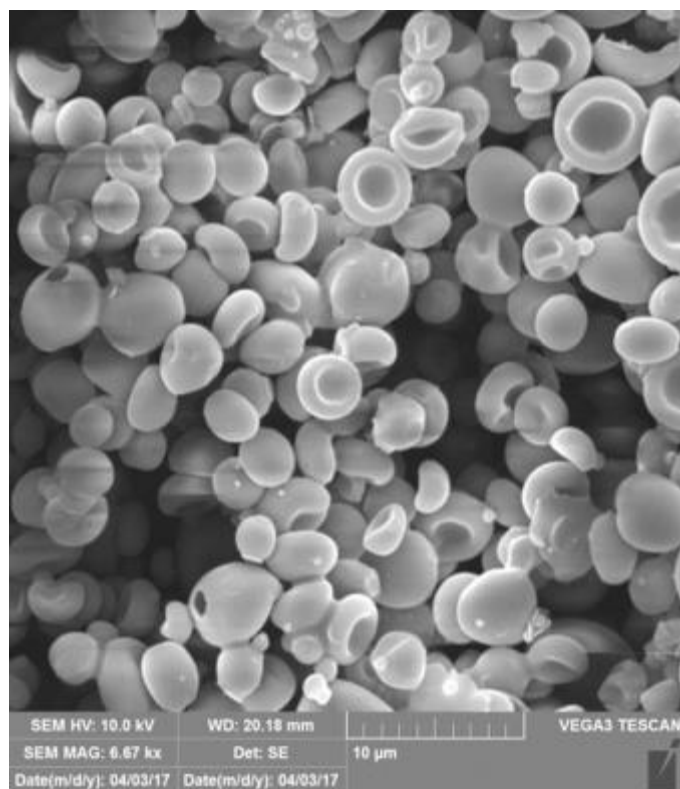
U tablici 6 prikazani su dobiveni rezultati kod određivanja udjela DNR-a u ispitivanim uzorcima. Udio DNR u uzorcima određen je uz pomoć UV/Vis spektrofotometrije.

**Tablica 6.** Dobiveni udjeli DNR-a u uzorcima

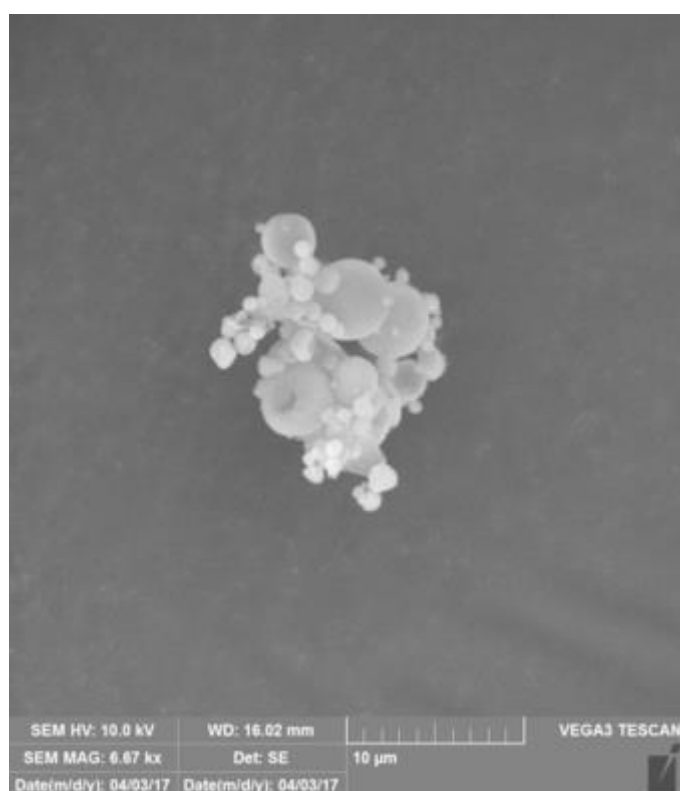
Uzorak	Maseni udio DNR, %
P1	36,26
O1	23,33
ŽP1	31,93
ŽO1	26,45
K1	51,16
G 2 1	26,33
G 3 1	19,32
Ž 2 1	19,92
Ž 3 1	17,04

### 4.2. Morfologija uzoraka

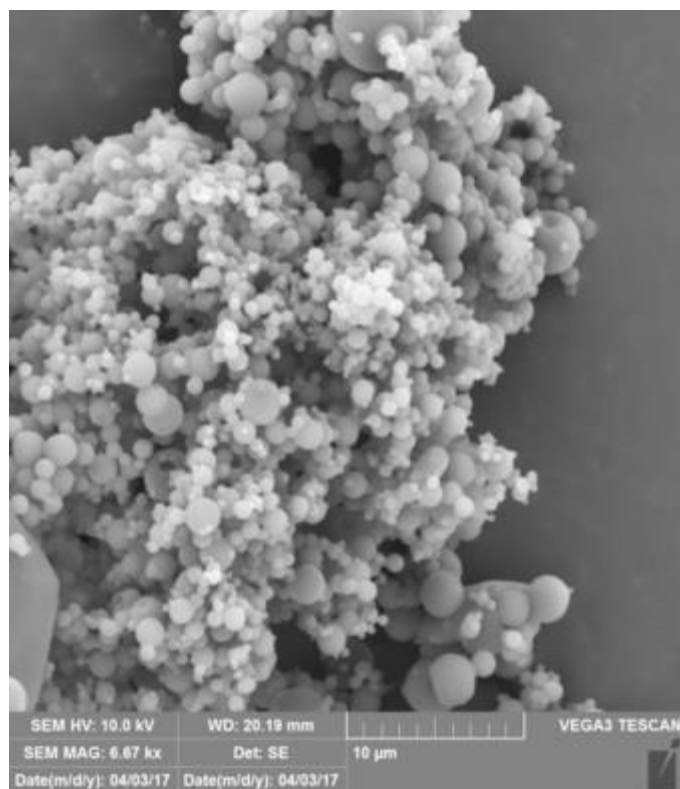
Na slikama 26 – 34 prikazane su mikrografije uzoraka dobivene metodom pretražne elektronske mikroskopije (SEM). Mikrografije za sve prikazane uzorke su snimljene pri povećanju od 5000 puta.



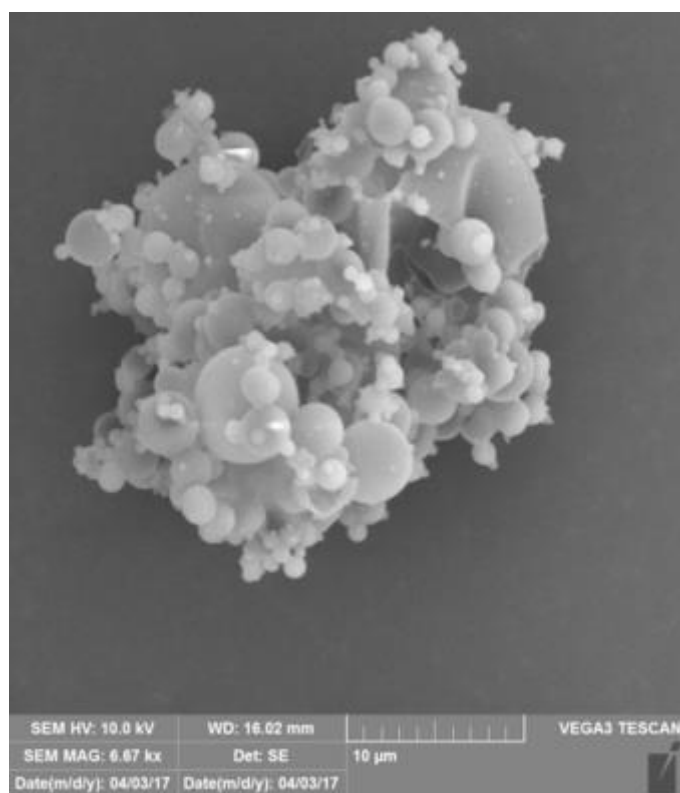
**Slika 26.** Mikrografija uzorka P1



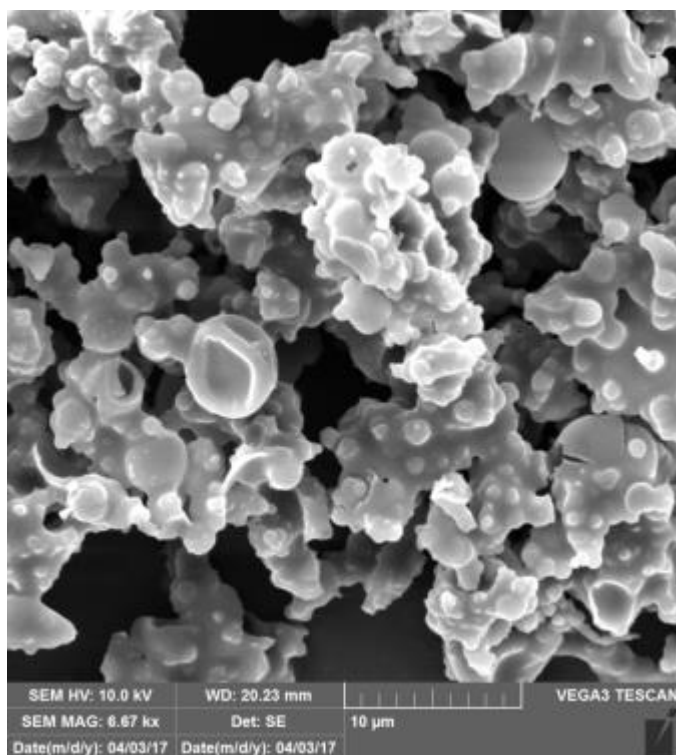
**Slika 27.** Mikrografija uzorka O1



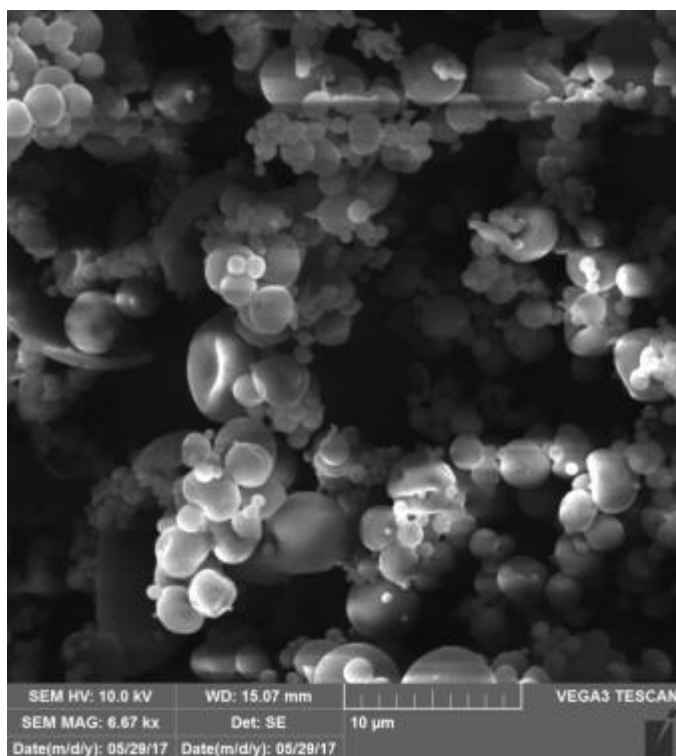
**Slika 28.** Mikrografija uzorka ŽP1



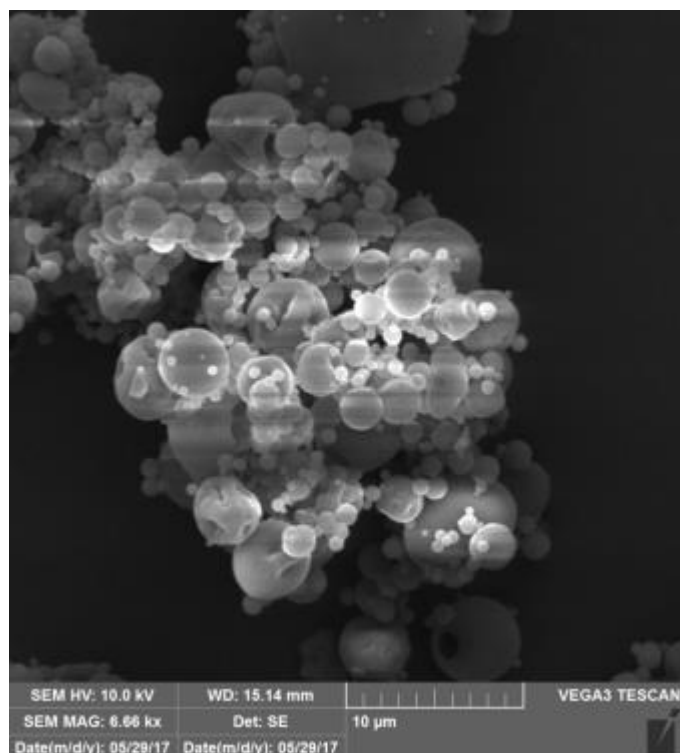
**Slika 29.** Mikrografija uzorka ŽO1



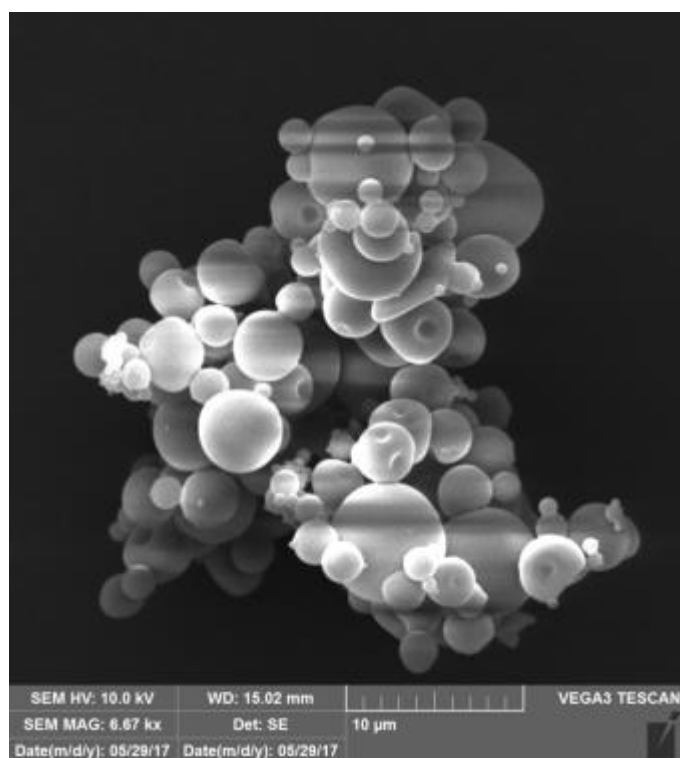
**Slika 30.** Mikrografija uzorka K1



**Slika 31.** Mikrografija uzorka GA 2|1

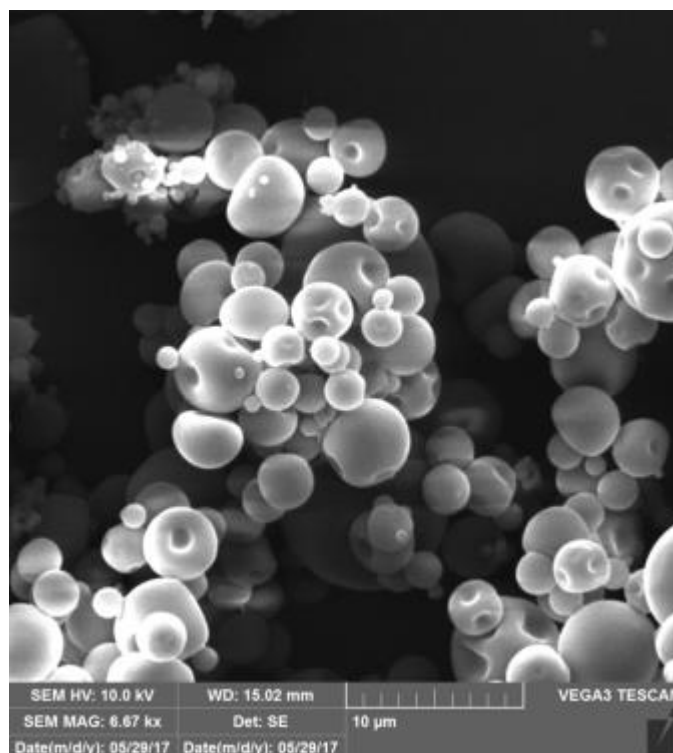


**Slika 32.** Mikrografija uzorka GA 3|1



**Slika 33.** Mikrografija uzorka Ž 2|1



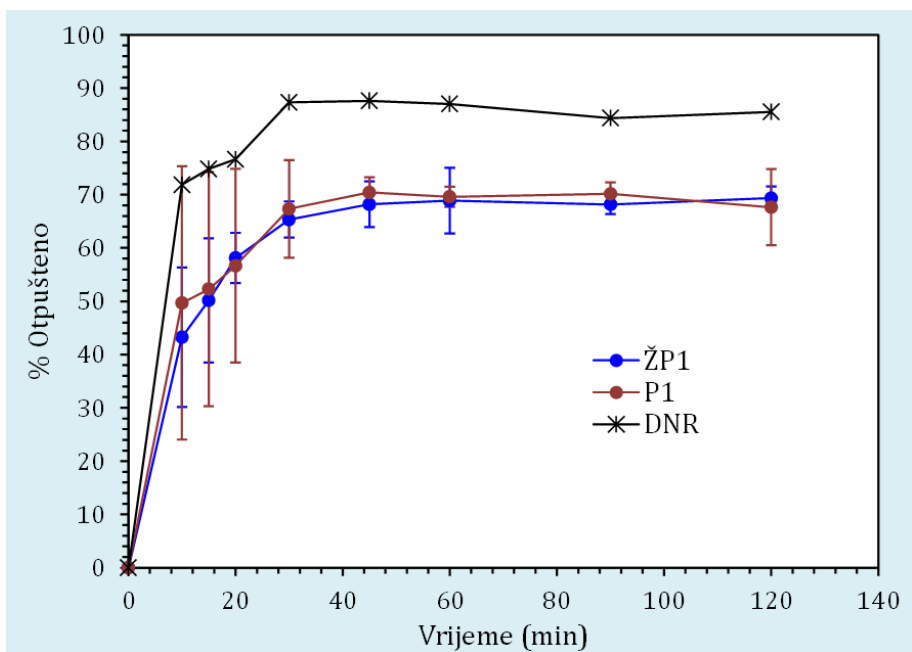


**Slika 34.** Mikrografija uzorka Ž 3|1

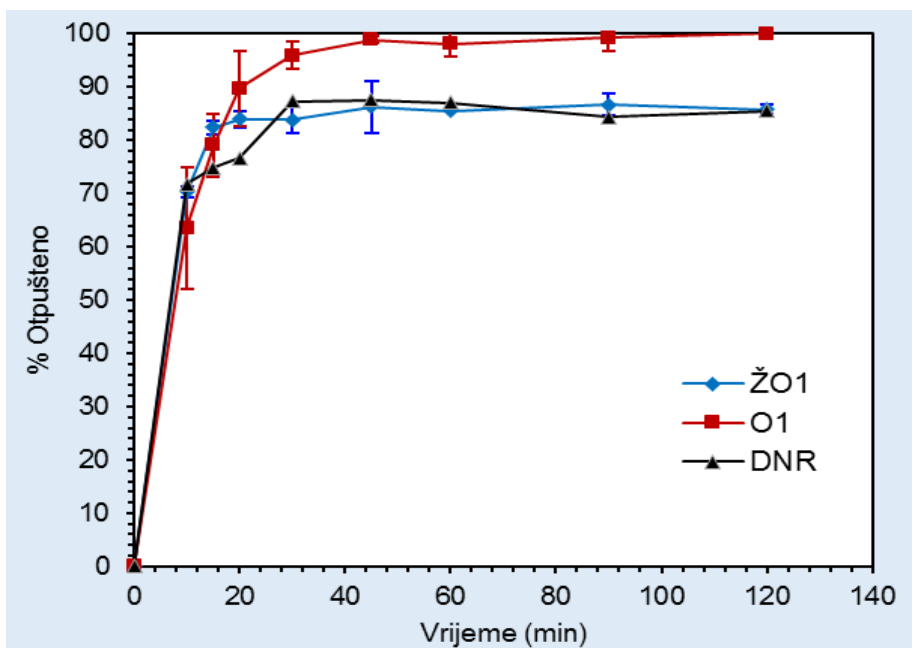
### **4.3. Kinetika otpuštanja**

Slike 35 – 40 prikazuju grafičke prikaze dobivene ispitivanjem kinetike otpuštanja DNR-a u uzorcima *in vitro* metodom. Grafovi su dobiveni u DD Solver programu. Na slikama su uspoređeni profili otpuštanja dobivenih uzoraka s profilom otpuštanja DNR-a. Kinetika otpuštanja grafički se prikazuje ovisnošću postotka otpuštene djelatne tvari o vremenu otpuštanja.

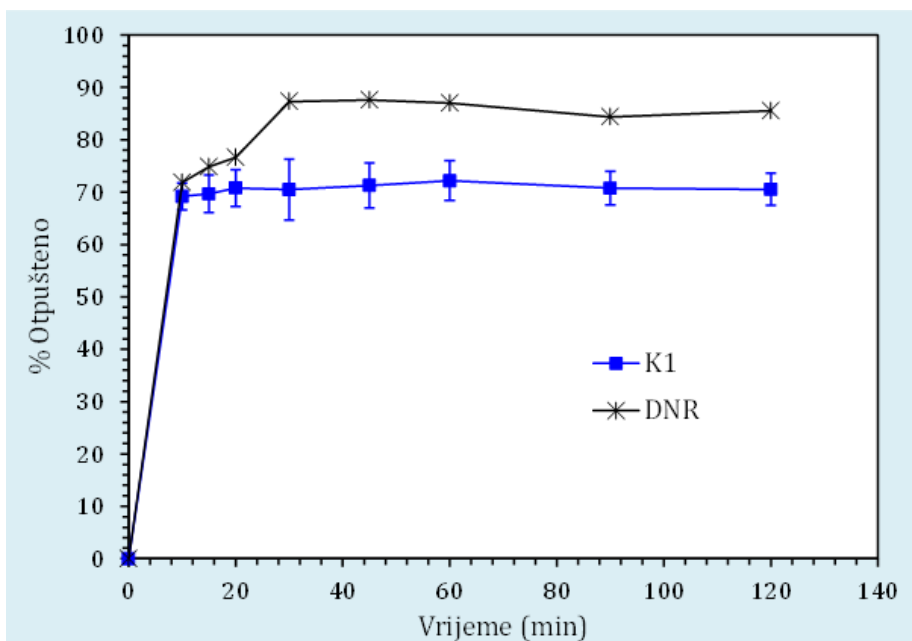
Slike 41 i 42 prikazuju kinetiku otpuštanja odabranih uzoraka, a to su P1 i Ž1. Kinetika otpuštanja tih uzoraka opisana je Weibullovim modelom (jednadžba 16), a u tablicama iznad grafova na slikama 41 i 42 prikazani su i parametri navedenog modela.



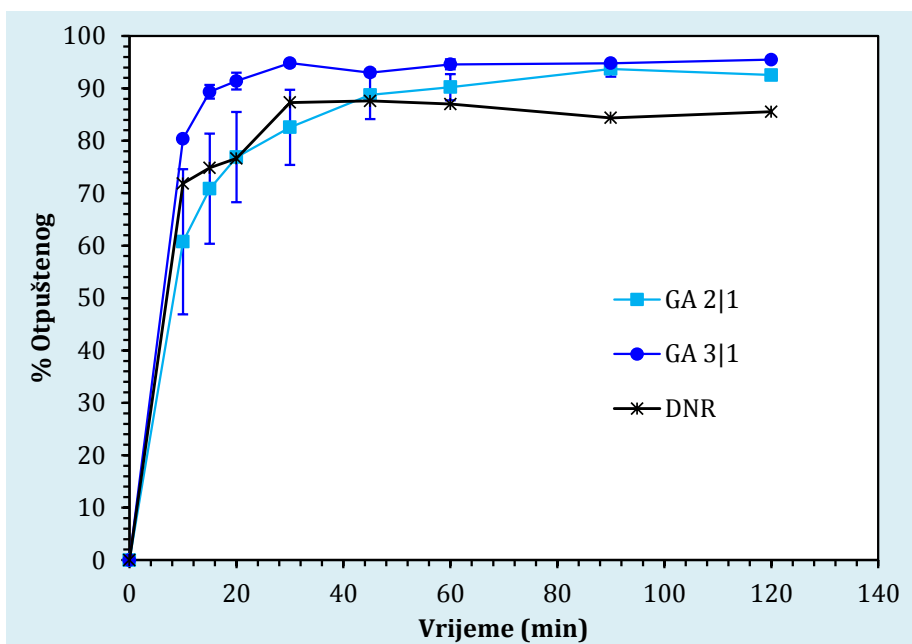
Slika 35. Usporedba profila otpuštanja uzoraka P1, ŽP1 i čistog DNR



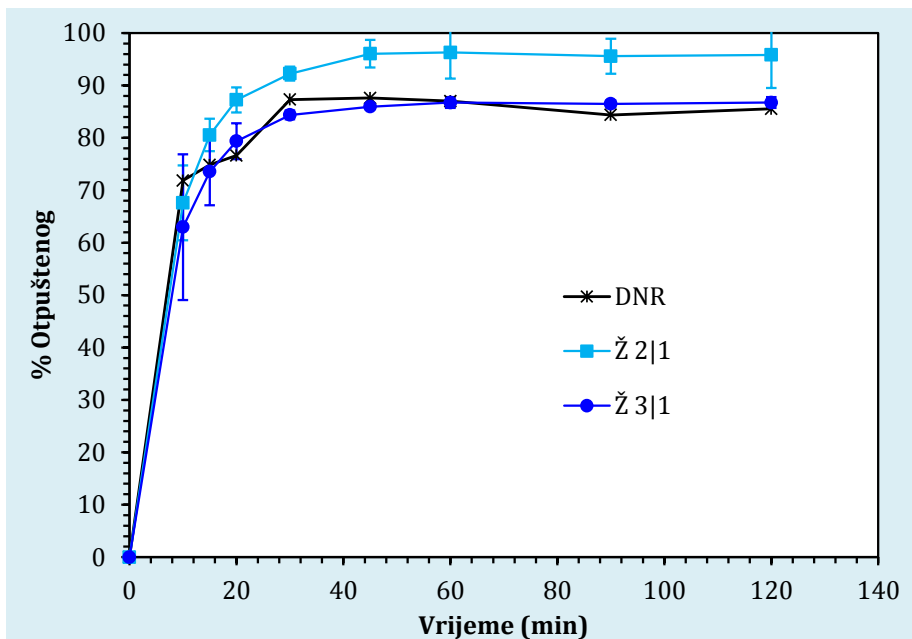
Slika 36. Usporedba profila otpuštanja uzoraka O1, ŽO1 i čistog DNR



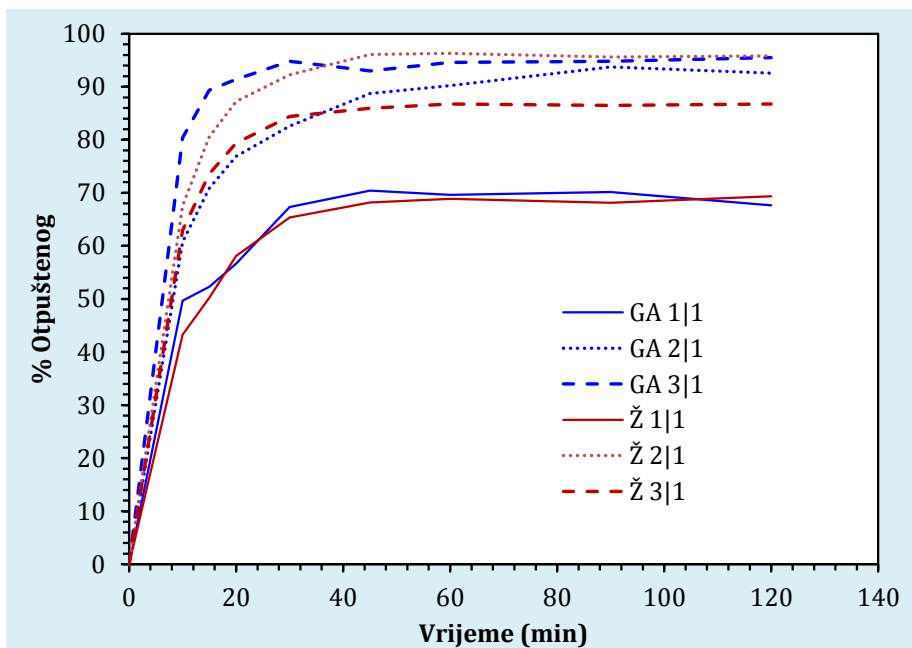
Slika 37. Usporedba profila otpuštanja uzorka K1 i čistog DNR



Slika 38. Usporedba profila otpuštanja uzoraka GA 2|1, GA 3|1 i čistog DNR

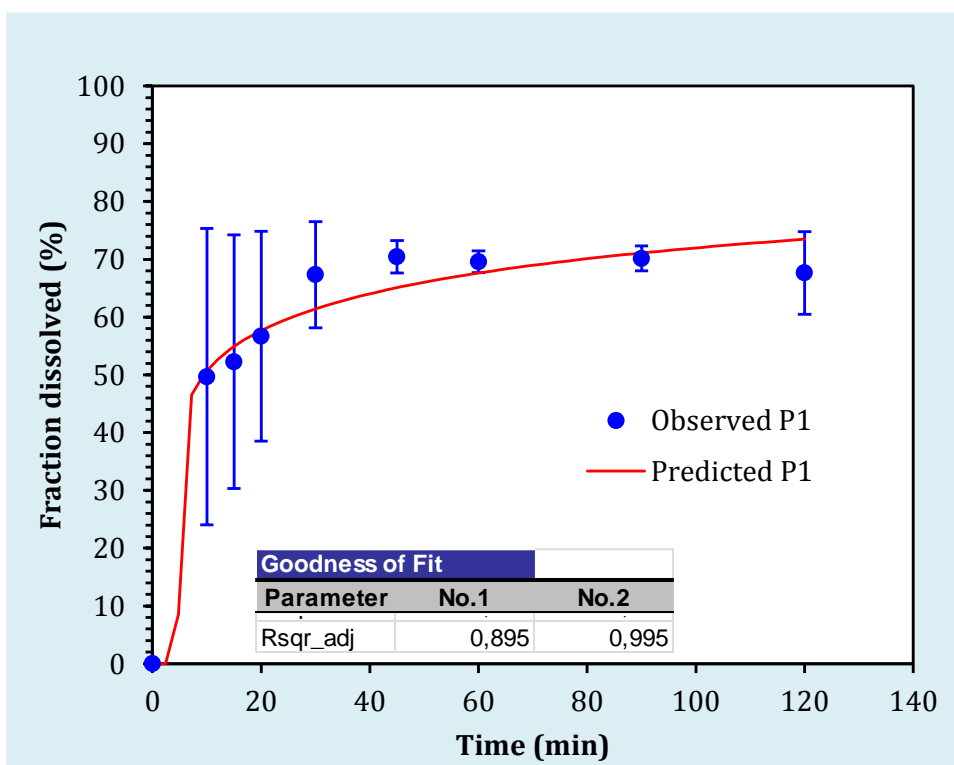


Slika 39. Usporedba profila otpuštanja uzoraka Ž 2|1, Ž 3|1 i čistog DNR



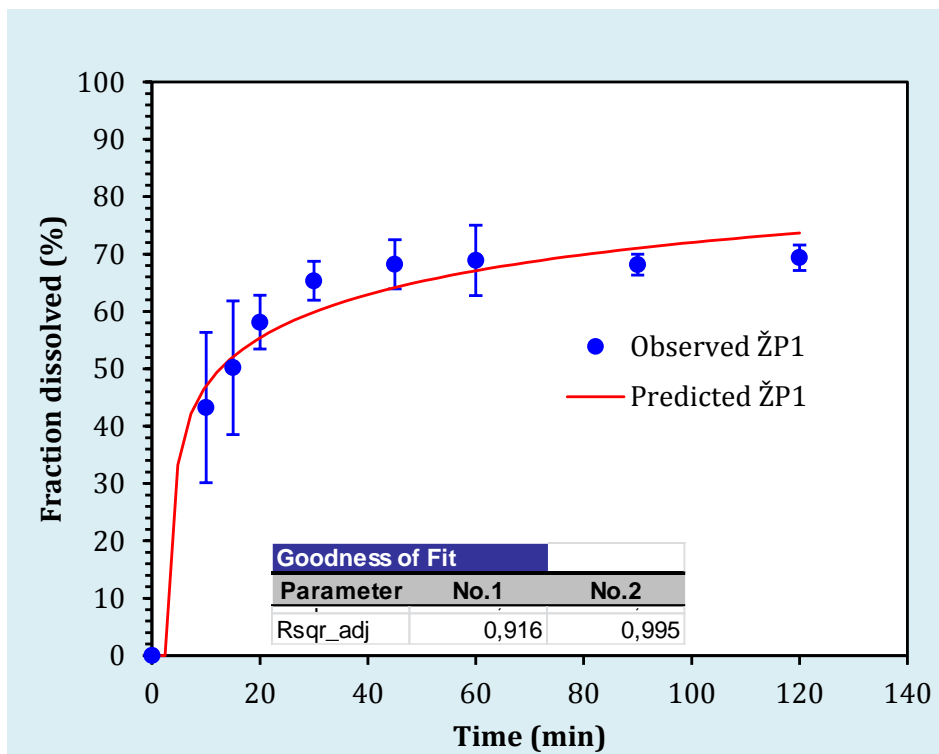
Slika 40. Utjecaj različitih polimera na profil otpuštanja

Best-fit Values					
Parameter	No.1	No.2	Mean	SD	RSD(%)
$\alpha$	4,918	0,948	2,933	2,808	95,727
$\beta$	0,397	0,046	0,221	0,248	112,196
$T_i$	4,000	6,000	5,000	1,414	28,284

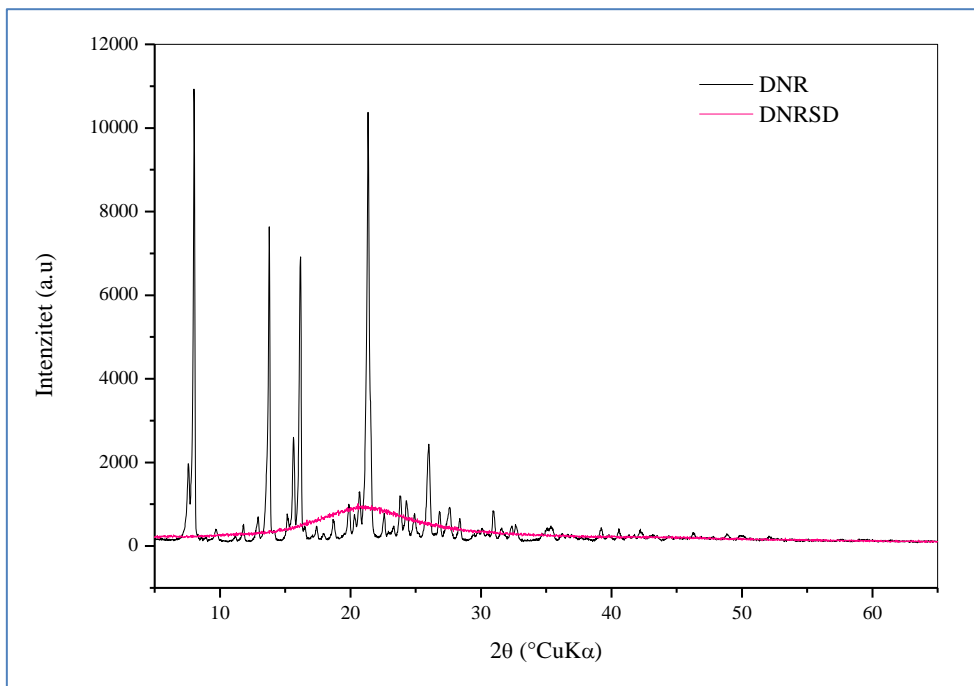


Slika 41. Kinetika otpuštanja DNR iz mikrokapsula P1

Best-fit Values					
Parameter	No.1	No.2	Mean	SD	RSD(%)
$\alpha$	4,029	1,574	2,802	1,736	61,962
$\beta$	0,384	0,128	0,256	0,181	70,908
Ti	4,000	4,000	4,000	0,000	0,000



Slika 42. Kinetika otpuštanja iz mikrokapsula ŽP1



Slika 43. Prikaz rendgenske difrakcije za DNR i DNR tretiran u sušioniku s raspršivanjem (DNRSD)

## 5. RASPRAVA

U ovom radu proučavane su različite metode dobivanja mikrokapsula, a to su sušenje raspršivanjem i koacervacija. Kod sušenja raspršivanjem korišteni su različiti omjeri polimera i DNR-a, kao i različite vrste polimera za oblaganje u svrhu dobivanja mikrokapsula. Mikrokapsule su dobivene iz otopina i suspenzija, a potom je ispitivana njihova morfologija i brzina otpuštanja djelatne tvari. U poglavlju 4. prikazani su dobiveni rezultati nakon provođenja eksperimenata.

Tablica 6 prikazuje dobivene masene udjele DNR-a u ispitivanim uzorcima. Vidljivo je da uzorak P1 ima veći udio DNR-a od uzorka O1, odnosno da je u mikrokapsulama dobivenim iz suspenzije dobiven veći udio DNR-a nego u onima iz otopine. Isto se vidi i u eksperimentima ŽP1 i ŽO1, gdje je umjesto arapske gume korištena želatina. Kod uzorka dobivenog postupkom koacervacije, K1, dobiven je najveći maseni udio DNR-a. U posljednja četiri uzorka u tablici povećana je masa polimera u odnosu na DNR kod pripremanja pojne smjese. Sva četiri uzorka dobivena su iz suspenzije, a iz vrijednosti udjela DNR-a može se vidjeti da se povećanjem mase polimera smanjuje sadržaj DNR-a u mikrokapsulama. Kod svih uzoraka dobivenih iz suspenzije može se primijetiti da je veći udio DNR-a dobiven korištenjem arapske gume u odnosu na želatinu. Cilj je dobiti mikrokapsule sa što većim udjelom DNR-a kako bi se mogla uzimati manja količina lijeka za isti učinak.

Ispitivanjem morfologije svih dobivenih uzoraka dobivene su mikrografije prikazane na slikama 26 do 34. Na slici 26 prikazana je mikrografija uzorka P1. Mogu se vidjeti dobivene mikrokapsule kao i to da je dobivena jednolika raspodjela veličina čestica. Nisu sve dobivene mikrokapsule sferičnog oblika nego se uočava i deformacija mikrokapsula što je posljedica prebrzog sušenja u sušioniku s raspršivanjem. Na slici 28 je prikazana mikrografija uzorka ŽP1. Također se mogu vidjeti dobivene mikrokapsule, no raspodjela veličina čestica šira je nego kod uzorka P1. Za veće čestice pretpostavlja se da su nakupine polimera, dok manje predstavljaju dobivene mikrokapsule.

Iz mikrografije uzorka O1, prikazane na slici 27, može se vidjeti šira raspodjela veličina čestica u odnosu na uzorak P1. Pretpostavka je da su veće čestice nakupine polimera, kao i kod uzorka ŽP1, a manje čestice dobivene mikrokapsule. No, ne radi se o osnovnim mikrokapsulama, već se pretpostavlja da se radi o višejezgrenim mikrokapsulama, odnosno mikrosferama (slika 1). Kod takvih mikrokapsula dobiva se brže otpuštanje djelatne tvari u

odnosu na osnovne mikrokapsule. Na slici 29 prikazana je mikrografija uzorka ŽO1 gdje se vidi sličan rezultat kao i kod uzorka O1. U uzorku ŽO1 također se pretpostavlja da su dobivene mikrokapsule ustvari mikrosfere.

Mikrografije uzoraka GA 2|1 i GA 3|1 prikazane su na slikama 31 i 32. Za dobivanje tih uzoraka povećan je udio polimera u odnosu na DNR u pojnoj smjesi. Mikrografije pokazuju rezultate koji su u skladu s onim uzorka P1, ali je raspodjela veličina čestica šira. Ipak, dobivene mikrokapsule su više sferičnog oblika što znači da je došlo do manje deformacija prilikom sušenja. Na slikama 33 i 34 prikazane su mikrografije uzoraka Ž 2|1 i Ž 3|1. Čestice su sferičnije u odnosu na uzorak ŽP1, a to je posebno istaknuto kod uzorka Ž 2|1. Raspodjela veličina čestica je također šira.

Na slici 30 prikazana je mikrografija uzorka dobivenog postupkom koacervacije, uzorak K1. Iako je kod uzorka K1 dobiven najveći sadržaj DNR, iz njegove morfologije može se vidjeti da tim postupkom nisu dobivene mikrokapsule. Pretpostavka je da su veće čestice nakupine polimera, dok manje predstavljaju čestice DNR-a koje se nalaze na površini nakupina polimera, a nisu zarobljene u njima.

Na slikama 35 – 40 prikazani su profili otpuštanja djelatne tvari u svim dobivenim uzorcima. Profili otpuštanja dobivenih uzoraka uspoređeni su s profilom otpuštanja čistog DNR-a. Slika 35 prikazuje profile otpuštanja uzoraka P1, ŽP1 i čistog DNR-a. Iz tog grafičkog prikaza može se vidjeti da je u uzorcima postignuto sporije otpuštanje nego kod čistog DNR-a. To pokazuje da su postupkom sušenja raspršivanjem suspenzije dobivene mikrokapsule sporijeg otpuštanja djelatne tvari, što je bila i svrha ovog rada.

Kao što je ranije spomenuto, u uzorcima dobivenim iz otopine, O1 i ŽO1, dobivene su mikrosfere. To se može potvrditi i dobivenim profilima otpuštanja prikazanim na slici 36, gdje su uspoređeni s profilom otpuštanja čistog DNR-a. Kod uzoraka se vidi da je u nekim trenucima sporije otpuštanje čistog DNR-a u odnosu na otpuštanje iz mikrokapsula. To se naročito odnosi na uzorak O1. Sporije otpuštanje čistog DNR-a nego u kombinaciji s polimerima u tim uzorcima može se objasniti promjenom oblika DNR-a. Provedena je rendgenska difrakcijska analiza za čisti DNR i DNR tretiran u sušioniku s raspršivanjem u jednakim uvjetima rada kao i uzorci. Na slici 43 prikazana je dobivena rendgenska difrakcija za DNR (crna linija) i DNR tretiran sušenjem raspršivanjem (DNRSD – roza linija). Iz grafa se može vidjeti prijelaz DNR-a iz kristalne (DNR) u amorfnu (DNRSD) strukturu. Do



prijelaza u amorfnu strukturu dolazi zbog sušenja DNR-a, a na taj način se povećala i njegova topljivost DNR-a.

Slika 37 prikazuje usporedbu profila otpuštanja uzorka K1 s profilom otpuštanja čistog DNR-a. Iako je dobiveno sporije otpuštanje u odnosu na čisti DNR, ne može se zaključiti da su tim postupkom dobivene mikrokapsule, zbog ranije prikazane morfologije uzorka K1.

Povećanjem mase polimera u odnosu na DNR dobiveni su uzorci GA 2|1, GA 3|1, Ž 2|1 i Ž 3|1. Njihovi profili otpuštanja prikazani su na slikama 38 i 39. Kod sva četiri uzorka može se primijetiti da je otpuštanje brže u odnosu na čisti DNR, iako su očekivanja bila obrnuta.

Kako bi se usporedio utjecaj vrste polimera na kinetiku otpuštanja, dan je grafički prikaz na slici 40. Tu su prikazani profili otpuštanja dobivenih uzoraka iz suspenzije za obje vrste polimera u svim korištenim omjerima. Iz grafičkog prikaza vidi se da vrsta polimera nema utjecaja na brzinu otpuštanja djelatne tvari, ali udio polimera i djelatne tvari ima. Najsporije otpuštanje dobiveno je kod uzoraka GA 1|1 i Ž 1|1. Povećanjem mase polimera djelatna tvar iz mikrokapsule se otpušta brže jer su dobivene višejezgrene mikrosfere.

Konačno se može zaključiti da su najbolji rezultati dobiveni ispitivanjem svojstava uzoraka P1 i ŽP1. U tim uzorcima omjer polimera i DNR-a bio je 1:1, a uzorci su dobiveni postupkom sušenja raspršivanjem iz suspenzija kao pojmih smjesa. Ispitivanjem morfologije pokazano je da su dobivene mikrokapsule, a iz kinetike otpuštanja vidi se da je postignuto kontrolirano otpuštanje DNR-a. Na slikama 41 i 42 prikazane su kinetike otpuštanja uzoraka P1 i ŽP1. Kinetika otpuštanja iz tih mikrokapsula opisana je Weibullovim modelom (jednadžba 16) jer je taj model pokazao najbolje slaganje s rezultatima eksperimenta. Iz vrijednosti parametara modela, koje su slične kod oba polimera, može se vidjeti da vrsta odabranog polimera ne utječe na otpuštanje djelatne tvari.

## 6. ZAKLJUČAK

Cilj ovog rada bio je proučiti razne metode mikrokapsuliranja, za dronedaron hidroklorid kao djelatnu tvar, te opisati kinetiku otpuštanja iste laboratorijskom metodom. Iz dobivenih rezultata morfologije i kinetike otpuštanja može se zaključiti da su mikrokapsule uspješno dobivene postupkom sušenja raspršivanjem. Bolje rezultate dali su uzorci koji su pripremljeni sušenjem suspenzije kao pojne smjese, u odnosu na one pripremljene sušenjem otopine. Druga metoda dobivanja mikrokapsula bila je postupak koacervacije. Iako se iz profila otpuštanja može vidjeti da je postupkom koacervacije postignuto kontrolirano otpuštanje lijeka, ipak se iz morfologije uzorka K1 može zaključiti da mikrokapsule nisu formirane tim postupkom.

Iz profila otpuštanja djelatne tvari iz uzoraka može se zaključiti da su najbolji rezultati dobiveni sušenjem raspršivanjem suspenzije, u kojoj je omjer polimera i djelatne tvari 1:1. Analizom morfologije utvrđeno je da su u eksperimentima P1 i ŽP1 dobivene mikrokapsule, a analizom kinetike otpuštanja tih uzoraka potvrđeno je njihovo kontrolirano otpuštanje djelatne tvari. Svrha ovog rada bila je dobiti dozirni oblik s kontroliranim otpuštanjem DNR-a što je uspješno dobiveno.

Uspoređujući dobivene profila otpuštanja za sve uzorke može se zaključiti da vrsta polimera za oblaganje nema utjecaj na profil otpuštanja. Korišteni polimeri, arapska guma i želatina, podjednako su topljivi u korištenim medijima. To se može potvrditi i usporedbom parametara Weibullovog modela kojim su opisane kinetike otpuštanja za dobivene mikrokapsule.

## 7. SIMBOLI

Oznaka	Značenje
$a$	parametar skale koji opisuje oblik krivulje topljivosti
$A$	površina, $m^2$
$b$	parametar koji opisuje oblik krivulje pomaka topljivosti
$c$	koncentracija, $mg L^{-1}$
$c_s$	ravnotežna koncentracija otopljene tvari pri određenoj temperaturi, $mg L^{-1}$
$c_t$	koncentracija u vremenu, $mg L^{-1}$
$c_0$	početna koncentracija lijeka, $mg L^{-1}$
$D$	koeficijent difuzije, $m^2 s^{-1}$
$dM/dt$	brzina otapanja, $g cm^{-2} s^{-1}$
$f_1$	faktor razlike
$f_2$	faktor sličnosti
$h$	debljina difuzijskog sloja, $m$
$k$	konstanta brzine oslobađanja, $kg m^{-3} s^{-1}$
$K$	konstanta otpuštanja prvog reda, $kg m^{-3} s^{-1}$
$K_H$	Higuchijeva konstanta otapanja, $kg m^{-3} s^{-1}$
$K_0$	konstanta otpuštanja nultog reda, $kg m^{-3} s^{-1}$
$M$	masa otpuštenog s obzirom na vrijeme, $kg$
$M_0$	ukupna količina otpuštenog, $kg$
$M_t/M_\infty$	dio otpuštenog lijeka u vremenu
$n$	eksponent otpuštanja
$n$	broj vremenskih točaka
$Q$	količina lijeka oslobođena u vremenu po jedinici površine, $kg m^{-3}$
$Q_t$	količina lijeka otopljenog u vremenu, $kg m^{-3}$
$Q_0$	početna količina lijeka, $kg m^{-3}$
$R_t$	vrijednost otapanja referentne serije u vremenu
$S$	površina, $m^2$
$t$	vrijeme, $s$
$T$	zaostalo vrijeme, $s$
$T_t$	vrijednost otapanja ispitivane serije u vremenu, $s$
$W_0$	početna količina lijeka u farmaceutskom obliku doziranja, $kg m^{-3}$
$W_t$	preostala količina djelatne tvari u farmaceutskom obliku doziranja u vremenu, $kg m^{-3}$

### Grčki simboli

$\gamma$	volumen otopine, m <sup>3</sup>
$\kappa$	konstanta ugradnje površinsko-volumnog odnosa
$\delta$	poroznost matrice
$\tau$	zakrivljenost matrice

## 8. LITERATURA

1. Rama Dubey, T. C. Shami, K. U. Basker Rao: Microencapsulation Technology and Applications, *Defence Science Journal*, **59** (2009) 82-95.
2. V.Venkatesan, R. Manavalan, K. Valliappan: Microencapsulation: a Vital Technique in Novel Drug Delivery System, *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, **1** (2009) 26-35.
3. <https://www.drugs.com/monograph/dronedarone-hydrochloride.html>  
(pristup 29.05.2017.)
4. S. S. Bansode, S.K. Banarjee, D. D. Gaikwad, S. L. Jadhav, R. M. Thorat, Microencapsulation: A Review, *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* **1** (2010) 38-43.
5. K. Shekhar, M. Naga Madhu, B. Pradeep, D. Banji: A review on Microencapsulation, *International Journal of Pharmaceutical Sciences* **5** (2010) 58-62.
6. S. Sri. Jyothi, A. Seethadevi, K. Suria Prabha, P. Muthuprasanna, P. Pavitra: Microencapsulation: A Review, *International Journal of Pharma and Bio Sciences* **3** (2012) 509-531.
7. G. R. Chilvers, V. J. Morris: Coacervation of Gelatin-Gellan Gum Mixtures and Their Use in Microencapsulation, *Carbohydrate Polymers* **7** (1987) 111-120.
8. G. K. Braga, W. P. Oliveira: Manufacturing drug loaded chitosan microspheres by spray drying: Development, characterization, and potential use in dentistry, *Drying Technology* **25** (2007) 303-310.
9. W. Liu, W. D. Wu, C. Selomulya, X. D. Chen: Spray drying of monodispersed microencapsulates: implications of formulation and process parameters on microstructural properties and controlled release functionality, *Journal of Microencapsulation* **29** (2012) 677-684.
10. L. Wu, X. Miao, Z. Shan, Y. Huang, L. Li, X. Pan, Q. Yao, G. Li, C. Wu: Studies on the spray dried lactose as carrier for dry powder inhalation, *Asian Journal of Pharmaceutical Science* **9** (2014) 336-341.
11. J. Vicente, J. Pinto, J. Menezes, F. Gaspar: Fundamental analysis of particle formation in spray drying, *Powder Technology* **247**(2013) 1-7.

12. S. C. T van der Sanden: A fundamental study of spray drying fluid catalytic cracking catalyst, *Tehnische Universitet Eindhoven, Eindhoven* (2003) 7-48.
13. K. Cal, K. Sollohub: Spray drying technique: II. Current applications in pharmaceutical technology, *Journal of Pharmaceutical Science* **99**(2010) 587-597.
14. A. Sander: Jedinične operacije u ekoinženjerstvu, I. dio, Interna skripta, *Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb*, 2011.
15. C. Thomasin, H. Nam-Tran, H. P. Merkle, B. Gander: Drug Microencapsulation by PLA/PLGA Coacervation in the light of Thermodynamics; 1. Overview and Theoretical Considerations; *Journal of Pharmaceutical Sciences* **87**(1998) 259-268.
16. R.T. Thimma, S. Tammishetti: Study of complex coacervation of gelatin with sodium carboxymethylguar gum: Microencapsulation of clove oil and sulphamethoxazole. *J. of Microencapsulation* **20**(2003) 203-210.
17. G. F. Palmieri, D. Lauri, S. Martelli, P. Wehrle: Methoxybutropate Microencapsulation by Gelatin-Acacia Complex Coacervation, *Drug Development and Industrial Pharmacy* **25**(1999) 399-407.
18. P.J. Zimetbaum: Dronedaron for Atrial Fibrillation – an Odyssey, *New England Journal of Medicine* **360**(2009) 1811-1813.
19. K. K. Nishi, A. Jayakrishnan: Preparation and In Vitro Evaluation of Primaquine-Conjugated Gum Arabic Microspheres; *Biomacromolecules* **5**(2004) 1489-1495.
20. [https://hr.wikipedia.org/wiki/Arapska\\_guma](https://hr.wikipedia.org/wiki/Arapska_guma) (pristup 13.6.2017.)
21. Handbook of Pharmaceutical Excipients (ed. R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn), *Pharmaceutical Press, American Pharmacists Association*, 2009.
22. <http://gmap-gelatin.com/gelatin-in-pharmaceuticals/> (pristup 13.6.2017.)
23. S. Dash, P. D. Murthy, L. Nath, P. Chowdhury: Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems, *Acta Poloniae Pharmaceutica*, **67** (2010) 217-223.

## ŽIVOTOPIS

Ja, Marija Talajić, [REDACTED] Osnovnu školu Bogumila Tonija završila sam u Samoboru nakon čega sam upisala Gimnaziju Lucijana Vranjanina u Zagrebu, smjer opća gimnazija. Gimnaziju sam završila 2011. kada sam upisala preddiplomski studij Kemijsko inženjerstvo na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu. U srpnju 2015. izradila sam završni rad na Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo pod vodstvom mentorice Prof. dr. sc. Gordane Matijašić. Naslov završnog rada bio je Mokro usitnjavanje zeolita u planetarnom mlinu. Te iste godine upisala sam diplomski studij Kemijsko inženjerstvo na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu. Diplomski rad, pod nazivom Mikrokapsuliranje dronedaron hidroklorida, izradila sam u srpnju 2017. pod vodstvom mentorice Prof. dr. sc. Gordane Matijašić, na Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo.