

Mikrokapsuliranje djelatne tvari polimerima

Petanjek, Juraj

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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:149:113409>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-29**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Juraj Petanjek

Mikrokapsuliranje djelatne tvari polimerima

DIPLOMSKI RAD

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

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

Izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek

Prof. dr. sc. Vesna Tomašić

Zagreb, rujan 2019.

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

Nakon 6 prekrasnih godina studiranja na FKIT-u napisao sam ovaj diplomski rad uz pomoć svoje mentorice prof.dr.sc. Gordane Matijašić koja mi je bila više od mentorice te joj se od srca zahvaljujem. Ovo ne bi bilo moguće ni bez mog prijatelja i asistenta Matije Gretića s kojim sam proveo puno vremena u labosu i koji je uvijek znao sve okrenuti na pozitivnu stranu, kakva god situacija bila. Hvala i mojoj obitelji koja mi je bila velika podrška tijekom cijelog studiranja, uz njih je sve bilo mnogo lakše.

SAŽETAK

Mikrokapsuliranje je metoda koja se često koristi u raznim granama industrije zbog široke mogućnosti upotrebe, a jedna od brojnih prednosti je što je moguće postići kontrolirano oslobađanje djelatne tvari. Cilj ovog istraživanja bio je proučiti i pripremiti mikrokapsule sušenjem raspršivanjem, mijenjajući procesne uvjete te udjele komponenti koje čine dozirni oblik; poli(vinil-alkohola) i dronedaron-hidroklorida.

Pripremani su dozirni oblici poli(vinil-alkohola) i dronedaron-hidroklorida u masenim omjerima 1:1, 2:1 i 3:1, a otopine su sušene u laboratorijskom sušioniku Büchi B-290 pri četiri protoka zraka za raspršivanje. Morfologija dobivenih mikrokapsula ispitana je pomoću pretražnog elektronskog mikroskopa (SEM). Kinetika oslobađanja djelatne tvari iz mikrokapsula ispitana je *in vitro* laboratorijskim ispitivanjima, a dobiveni profili oslobađanja opisani su pomoću Weibullovog modela.

Rezultati su pokazali da povećanjem protoka zraka za raspršivanje nastaju sitnije mikrokapsule što je potvrđeno i SEM-mikrografijama. Također, povećanjem udjela polimera veličina kapljica pod kontrolom je viskoznosti otopine, a ne protoka zraka za raspršivanje. Djelotvornost mikrokapsuliranja kod svih je dobivenih uzoraka veća od 50 %. Najujednačenija djelotvornost primijećena je kod uzoraka s omjerom polimera i djelatne tvari u odnosu 3:1. Mikrokapsule s najvećim udjelom polimera pokazale su najsporije oslobađanje djelatne tvari, a potpuno oslobađanje postignuto je nakon 24 sata.

Ključne riječi:

mikrokapsuliranje, sušenje raspršivanjem, dronedaron-hidroklorid, poli(vinil-alkohol), produljeno oslobađanje

Microencapsulation of active ingredient with polymers

ABSTRACT

Microencapsulation is a method often used in various industries because of its wide use, and one of the many advantages is that controlled release of the active substance is achievable. The aim of this study was to study and prepare microcapsules by spray drying, changing the process conditions and proportions of the components that make up the dosage form; poly (vinyl alcohol) and dronedarone hydrochloride.

Dosage forms of poly (vinyl alcohol) and dronedarone hydrochloride were prepared in 1: 1, 2: 1 and 3: 1 weight ratios, and the solutions were dried in a Büchi B-290 laboratory dryer at four spray air flows. The morphology of the obtained microcapsules was examined using a scanning electron microscope (SEM). The release kinetics of the active substance from the microcapsules were tested by *in vitro* laboratory testing and the resulting release profiles were described using the Weibull model.

The results showed that by increasing the flow of spray air, smaller microcapsules are formed, as confirmed by SEM micrographs. Also, by increasing the polymer content, the droplet size is controlled by the viscosity of the solution, not by the flow of spray air. The microencapsulation efficiency of all samples obtained is greater than 50%. The most uniform efficacy was observed for samples with a 3: 1 ratio of polymer and active substance. Microcapsules with the highest polymer content showed the slowest release of the active substance, and complete release was achieved after 24 hours.

Key words:

microencapsulation, spray drying, dronedarone hydrochloride, poly(vinyl alcohol), prolonged release

Sadržaj

1. UVOD	1
2. TEORIJSKI DIO	2
2.1. Mikrokapsuliranje	2
2.1.1. Mikrokapsule	2
2.1.2. Razlozi mikrokapsuliranja i prednosti procesa.....	3
2.1.3. Tehnike mikrokapsuliranja	4
2.2. Sušenje raspršivanjem	6
2.2.1. Osnovni dijelovi uređaja za sušenje raspršivanjem	7
2.2.2. Koraci procesa	8
2.3. Opis kinetike oslobađanja	12
3. EKSPERIMENTALNI DIO	18
3.1. Materijali	18
3.1.1. Dronedaron-hidroklorid.....	18
3.1.2. Poli(vinil-alkohol)	18
3.1.3. Priprema otopina za sušenje	19
3.2. Sušenje raspršivanjem	19
3.3. Metode karakterizacije	22
3.3.1. Pretražna elektronska mikroskopija (SEM).....	22
3.3.2. Ravnotežni sadržaj vlage	22
3.4. Ispitivanje <i>in vitro</i> oslobađanja dronedarona	23
3.5. Obrada rezultata	25
4. REZULTATI	26
4.1. Djelotvornost mikrokapsuliranja	26
4.2. Ravnotežni sadržaj vlage u uzorcima.....	27
4.3. Morfologija dobivenih uzoraka	27
4.4. Profili oslobađanja djelatne tvari.....	30
4.5. Weibullov model	33
5. RASPRAVA	37
6. ZAKLJUČCI	41
7. LITERATURA	42

1. UVOD

U farmaceutskoj industriji sve se više koriste postupci oblaganja djelatne tvari kako bi se dobilo kontrolirano i produljeno oslobađanje lijeka. Dobro dizajnirani sustav kontroliranog oslobađanja djelatne tvari može prevladati neke od problema konvencionalnog načina dostave aktivne komponente lijeka i poboljšati terapijsku učinkovitost danog lijeka. Da bi se postigla maksimalna terapijska učinkovitost, potrebno je dostaviti djelatnu tvar na ciljano mjesto u optimalnoj količini u pravom vremenskom razdoblju, pritom uzrokujući minimalnu toksičnost i nuspojave.^[1]

Jedna od metoda koje omogućuju isporuku djelatne tvari na ciljano mjesto kontroliranim oslobađanjem lijeka je mikrokapsuliranje. Mikrokapsuliranje je postupak kojim se vrlo sitne kapljice ili čestice tekućeg ili čvrstog materijala okružuju ili prevlače neprekidnim filmom polimernog materijala.^[2] Glavni razlog primjene mikrokapsuliranja u farmaceutskoj industriji je kontrolirano oslobađanje djelatne tvari, ali postoje i druge prednosti, među kojima su poboljšanje fizikalnih i kemijskih svojstava dozirnog oblika, zaštita djelatne tvari od vanjskih utjecaja, olakšano rukovanje, prekrivanje i smanjenje brzine oslobađanja.

Postoji mnogo različitih metoda mikrokapsuliranja, a njihov odabir ovisi o fizikalnim i kemijskim karakteristikama materijala koji se koristi.^[3] Najčešće primjenjivana metoda je sušenje raspršivanjem koja se često koristi jer je brza, ekonomična, ali i jednostavna jer se odvija u jednom koraku. Neke od ostalih metoda mikrokapsuliranja su: koacervacija, polimerizacija, raspršivanje u vrtložnom stroju i oblaganje u bubnju.

Svrha ovog rada bila je priprema dozirnog oblika lijeka s produljenim oslobađanjem djelatne tvari. Kao djelatna tvar korišten je dronedaron hidroklorid, dok je kao pomoćna tvar, odnosno polimer za oblaganje djelatne tvari, korišten poli(vinil-alkohol). Mikrokapsuliranje je provedeno u sušioniku s raspršivanjem, a kinetika oslobađanja dronedaron hidroklorida proučavana je *in vitro* laboratorijskim ispitivanjima.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. Mikroapsuliranje

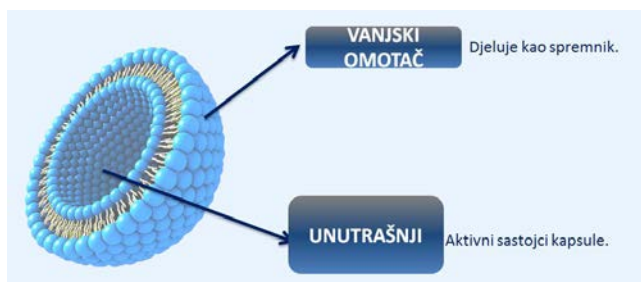
Mikroapsuliranje je proces u kojem su vrlo sitne kapljice ili čestice, tekućeg ili krutog materijala, okružene česticama drugog materijala ili obložene kontinuiranim filmom polimernog materijala.^[2] U današnje vrijeme postoji mnogo tehnika mikroapsuliranja koje se sve više koriste, ne samo u farmaceutskoj, već i u prehrambenoj, tekstilnoj, kozmetičkoj te poljoprivrednoj industriji. Mikroapsuliranjem se u farmaceutskoj industriji postiže kontrolirano oslobađanje lijeka, modificiranje kemijskih i fizikalnih svojstava te zaštita djelatnih tvari od različitih utjecaja poput temperature, pH, itd.

Proces mikroapsuliranja može se objasniti kao proces pakiranja djelatne tvari unutar kapsule koja može varirati u veličini 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.^[4]

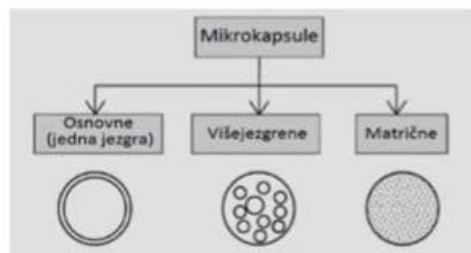
Postoje mnoge tehnike kojima se može postići mikroapsuliranje, a brojni su i razlozi zbog kojih se provodi proces mikroapsuliranja. Tvari se mogu mikroapsulirati s namjerom da se djelatna tvar zarobi unutar kapsule određeno vremensko razdoblje, a mikroapsuliranje se može provesti i na način da se djelatna tvar postepeno propušta kroz stijenke kapsule.^[3]

2.1.1. Mikroapsule

Mikroapsule su sustavi u kojima je djelatna tvar obavijena ovojnicom polimernog materijala ili okružena česticama nekog drugog materijala (Slika 1.) Mikroapsule mogu biti različitih veličina, varirajući od jednog mikrometra do nekoliko milimetara, a može se napraviti i podjela prema morfologiji. Prema morfologiji se mikroapsule mogu podijeliti na jednojezgrene, višejezgrene i matrične (Slika 2.) Za matrične mikroapsule karakteristično je da je materijal jezgre homogeno dispergirani u materijalu za oblaganje. Kapsule su najčešće sferičnog oblika, međutim, ovisno o odabranom materijalu ovojnice i načinu mikroapsuliranja, oblik kapsula može biti i nepravilan.



Slika 1. Mikro kapsula



Slika 2. Oblici mikro kapsula

Jezgra mikro kapsule, definirana kao specifični materijal koji treba biti obložen, može biti tekućeg ili krutog materijala.^[4] Ako je jezgra tekuća, njezin sastav može varirati jer je moguće da sadržava dispergirani ili otopljeni materijal, dok je kod krute jezgre materijal djelatna tvar, stabilizator, razrjeđivač ili pojačivač brzine oslobađanja. Zbog mogućih varijacija u sastavu jezgre moguće je pripremiti različite mikro kapsule željenih svojstava i raznih dizajna.

Kad se izabire materijal za oblaganje, bitno je njegovo svojstvo da je kemijski kompatibilan s materijalom jezgre, da je inertan prema djelatnoj tvari, odnosno jezgri. Materijalom za oblaganje formira se film željene debljine koji će kontrolirati brzinu oslobađanja djelatne tvari u traženim uvjetima te će omogućiti željena svojstva mikro kapsule poput čvrstoće, fleksibilnosti, nepropusnosti i stabilnosti. Neki od materijala koji se često koriste za oblaganje su smole topljive u vodi (arapska guma, želatina, škrob, polivinilni alkohol), smole netopljive u vodi (polietilen, poliamid, silikoni, etil celuloza), voskovi i lipidi (pčelinji vosak, parafin, fosfolipidi) te eterične smole (celuloza acetat ftalat).

2.1.2. Razlozi mikro kapsuliranja i prednosti procesa

Mikro kapsuliranje se u današnje vrijeme koristi iznimno često u raznim granama industrije, upravo zbog široke mogućnosti upotrebe. U nekim slučajevima jezgra mora biti u potpunosti izolirana od vanjskih utjecaja, dok je ponekad samo potrebno kontrolirati brzinu kojom će jezgra napustiti mikro kapsulu, kao kod kontroliranog oslobađanja lijeka.^[3] U farmaceutskoj industriji mikro kapsuliranje se najčešće koristi zbog sljedećih razloga:

- postizanje odgođenog ili produljenog oslobađanja lijeka,

- stabilizacija lijekova koji su osjetljivi na kisik, vlagu ili svjetlost,
- prijelaz tekućih oblika lijekova u prah,
- sprječavanje nekompatibilnosti između lijekova,
- prikriivanje mirisa i okusa lijeka,
- promjena mjesta apsorpcije,
- ciljanje mjesta oslobađanja aktivne komponente lijeka,
- sprječavanje isparavanja lako hlapljivih tvari i
- zaštita organizma od neželjenog djelovanja djelatne tvari.^[4]

Neke od osnovnih prednosti mikrokapsuliranja su: poboljšanje fizikalnih i kemijskih svojstava djelatne tvari, zaštita od UV zračenja, topline, oksidacije, kiselina, povećanje vijeka trajanja, prikriivanje okusa i mirisa, imobilizacija mikroorganizama i enzima, kontrola oslobađanja lijeka, rukovanje tekućinama kao krutinama, zaštita okoliša itd.

2.1.3. Tehnike mikrokapsuliranja

Procesi mikrokapsuliranja obično se svrstavaju u dvije skupine: kemijski procesi i mehanički ili fizikalni procesi. Te oznake, međutim, mogu biti pomalo zabludne, jer neki procesi klasificirani kao mehanički mogu uključivati ili čak oslanjati se na kemijsku reakciju, a neke se kemijske tehnike oslanjaju samo na fizičke događaje. Jasniji pokazatelj kojoj kategoriji pripada tehnika mikrokapsuliranja je jesu li kapsule proizvedene u spremniku ili reaktoru koji sadrži tekućinu, kao u kemijskim procesima, za razliku od mehaničkih ili fizičkih procesa, koji koriste plinsku fazu kao dio procesa i uglavnom se oslanjaju na komercijalno dostupne uređaje i opremu za pripremu mikrokapsula^[3] U kemijske procese pripadaju isparavanje otapala i polimerizacija, a u fizikalne sušenje raspršivanjem, oblaganje u bubnju, koacervacija, raspršivanje u fluidiziranom sloju i centrifugalna ekstruzija.^[4] Na slici 3. prikazana je podjela tehnika mikrokapsuliranja. Na odabir tehnike mikrokapsuliranja utječu kemijska i fizikalna svojstva polaznog materijala, te željena svojstva konačnih proizvoda – mikrokapsula.



Slika 3. Tehnike mikrokapsuliranja

Isparavanje otapala i polimerizacija su kemijske metode mikrokapsuliranja. Za isparavanje otapala tipično je da se materijal koji se mikrokapsulira otopi ili dispergira u otopini polimera za oblaganje, a materijal jezgre može biti tekućina ili krutina i ne mora nužno biti topljiv u vodi. Takvim procesom mikrokapsule nastaju kada otapalo u potpunosti ispari. Postoji više vrste polimerizacija pri čemu mikrokapsule mogu nastati na više različitih načina. Osnovne vrste polimerizacije su: polimerizacija na granici faza, in situ polimerizacija i matrična 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.^[5] Najčešće korištena metoda dobivanja mikrokapsula je sušenje raspršivanjem. Korištenjem te metode mikrokapsule se dobivaju u jednom koraku istovremenim otapanjem i povezivanjem čestica, što ju čini jednostavnom i brzom metodom. Raspršivanjem u fluidiziranom sloju mikrokapsule nastaju vrtloženjem praškastih komponenata u struji vrućeg zraka. Tim postupkom do formiranja polimerne

ovojnice dolazi isparavanjem otapala iz otopine polimera i lijeka. Tehnika oblaganja u bubnju jedan je od najstarijih industrijskih postupaka za formiranje malih, prevučениh čestica ili tableta. Čestice se kotrljaju u bubnju dok se materijal za oblaganje polagano primjenjuje.

2.2. Sušenje raspršivanjem

Sušenje raspršivanjem je metoda sušenja tekućih i polutekućih otopina, suspenzija, emulzija i pasti, u samo jednom koraku proizvodnje. Načelo sušenja raspršivanjem je da se otopina lijeka rasprši u vrlo male kapljice u raspršivaču, zatim se brzo upari otapalo u vrućem suhom mediju, npr. vrućem zraku, da se dobije suhi produkt u obliku praha ili granula. Ovim procesom dobiva se produkt s visokim stupnjem čistoće i uskom raspodjelom veličina čestica.^[6]

Metoda sušenja raspršivanjem koristi se u mnogim industrijama, ponajviše u farmaceutskoj i prehrambenoj, ali i u proizvodnji deterdženata i bojila, upravo zbog svoje jednostavnosti i fleksibilnosti. Pravilnim odabirom opreme te radnih uvjeta moguće je, osim uklanjanja vlage, kontrolirati svojstva krajnjeg proizvoda: veličinu i oblik čestica, raspodjelu veličina čestica, poroznost, stabilnost i sadržaj vlage.^[7] 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.

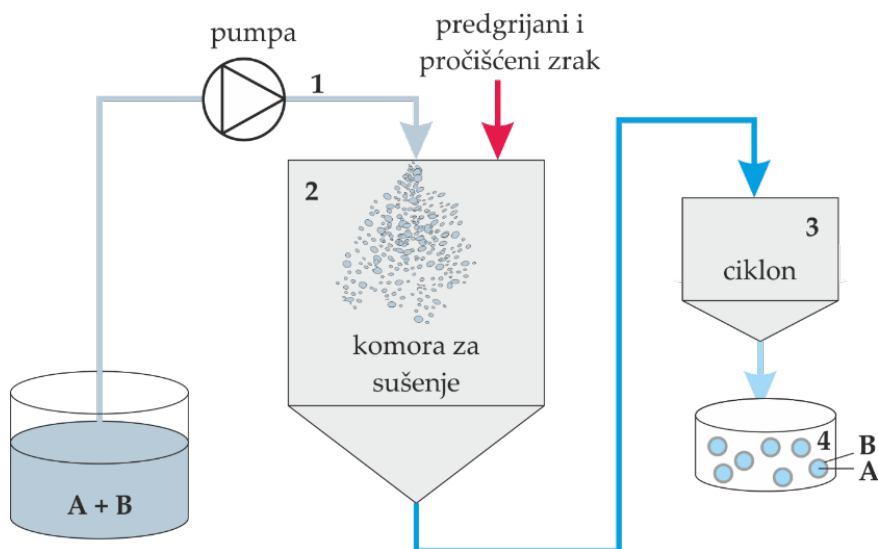
Osnovne prednosti sušenja raspršivanjem su: kratko trajanje procesa, dobivanje mikrokapsula u jednom koraku, velika površina izmjene topline, niska temperatura konačnog proizvoda u odnosu na visoku temperaturu zraka za sušenje, ekonomičnost postupka, te sposobnost rukovanja labilnim materijalima zbog kratkog zadržavanja u sušioniku. S druge strane, kod farmaceutskih primjena sa strogim zahtjevima u svojstvima čestica, sušenje raspršivanjem ima znatna ograničenja.^[8]

2.2.1. Osnovni dijelovi uređaja za sušenje raspršivanjem

Uređaji za sušenje raspršivanjem su jednostavno izvedeni i praktični za korištenje zbog malo pokretnih dijelova, što omogućuje njihovu široku upotrebu u industriji. Osnovni dijelovi sušionika s raspršivanjem su:

- Komora za sušenje – u komori za sušenje odvija se sušenje u struji vrućeg zraka,
- Atomizer – u atomizeru se odvija raspršivanje pojne smjese u fine kapljice nakon čega se ona uvodi u komoru za sušenje,
- Grijač – zagrijava plin na ulazu u komoru za sušenje,
- Pumpa – peristaltička pumpa uvodi pojnu smjesu u atomizer,
- Ciklon – odvaja osušene čestice od struje vrućeg zraka.

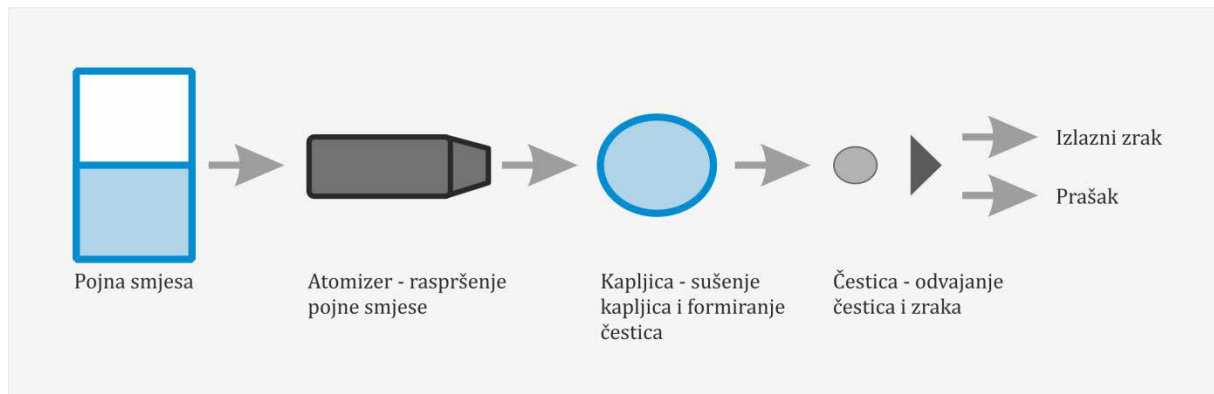
Na slici 4. prikazan je shematski prikaz procesa sušenja raspršivanjem.



Slika 4. Shematski prikaz procesa sušenja raspršivanjem

2.2.2. Koraci procesa

Sušenje raspršivanjem je prema definiciji 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 (Slika 5.).^[9]



Slika 5. Osnovni koraci procesa sušenja raspršivanjem

Priprema medija za raspršivanje

Na početku je potrebno je pripremiti pojnu smjesu koja se uvodi u raspršivač, a sastoji se od otopine ili suspenzije polimera i aktivne komponente koja će biti kapsulirana u odgovarajuće otapalo. Pojna smjesa raspršuje se u komoru za sušenje gdje dolazi u kontakt sa zagrijanim zrakom, što dovodi do isparavanja otapala. Pritom polimerna tvar oblaže raspršenu djelatnu tvar u suspenziji i stvara mikrokapsule. Parametri koji se mogu mijenjati su: protok crpke, promjer mlaznice raspršivača, protok zraka, tlak komprimiranog zraka i ulazna temperatura. Najstabilniji strukturni oblik čestica dobivenih sušenjem raspršivanjem je sferični, međutim, promjenom procesnih parametara moguće je dobiti čestice različitih oblika i morfologija.^[10]

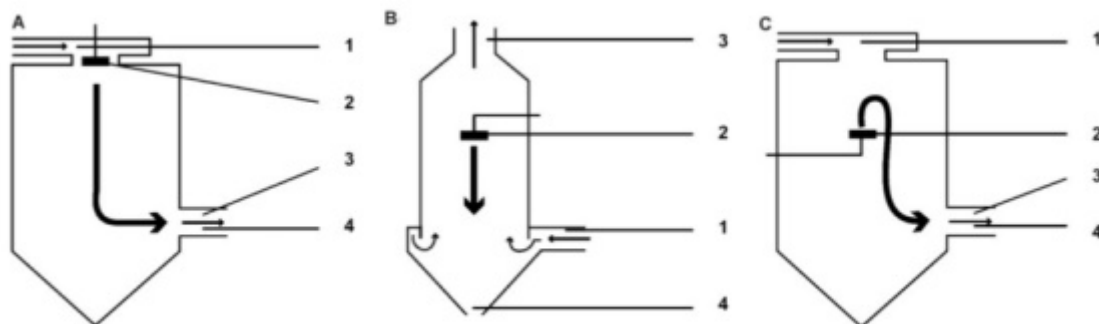
Raspršivanje

Raspršivanje je proces u kojem se tekuća pojna smjesa pomoću peristaltičke pumpe dovodi do mjesta raspršivanja i raspršuje u fine kapljice.^[11] Veličina kapljica koje su raspršene direktno utječe na veličinu i raspodjelu veličina čestica konačnog proizvoda. Idealno raspršivanje bilo

bi ono u kojem bi sve kapljice bile jednake veličine jer bi na taj način bilo omogućeno ujednačeno sušenje, dok se u realnim sustavima želi postići što uža raspodjela veličina čestica. Najčešći tipovi raspršivača su: rotacijski, kinetički, tlačni i ultrazvučni. 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.^[12] Rotacijski ili centrifugalni raspršivači koriste rotirajući disk da bi raspršili tekućinu u kapljice, dok kinetički koriste kinetičku energiju za raspršivanje. Kod tlačnih raspršivača se pojna smjesa komprimira pomoću crpke i potiskuje kroz otvore raspršivača pri velikoj brzini. Ultrazvučne karakterizira niski tlak i prilagođavanje protoka za rad s korozivnim i abrazivnim materijalima. U farmaceutskoj industriji najčešće se koriste tlačni i kinetički raspršivači zbog svoje jednostavnosti, fleksibilnosti i jednostavnog čišćenja.

Miješanje

Kapljice koje su nastale procesom raspršivanja ulaze u komoru za sušenje gdje se miješaju u struji vrućeg zraka i dispergiraju. Brzina sušenja i konačni sadržaj vlage materijala određen je načinom dolaska kapljica u kontakt sa strujom vrućeg zraka. Kontakt je određen položajem raspršivača i ulaza zraka za sušenje. Raspršene kapljice i struja vrućeg zraka u sušioniku s raspršivanjem mogu strujati u tri osnovna režima: istostrujnim, protustrujnim ili miješanim strujnim tokom (Slika 6).^[13]



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

1 - ulaz zraka za sušenje, 2 - raspršivač, 3 - izlaz zraka, 4 - otvor za odnošenje suhog praha

Kod istostrujnog toka ulazna otopina se raspršuje u istom smjeru u kojem struji vrući zrak. Kapi na ulazu sadrže najveću količinu vlage, a zrak za sušenje je najveće temperature. Toplina zraka za sušenje se troši na isparavanje vlage. Ovakav režim strujanja pogodan je za toplinski osjetljive materijale jer se zbog efekta hlađenja tijekom isparavanja tvar održava na niskim temperaturama. Kod protustrujnog toka raspršene kapljice ulaze u komoru u suprotnom smjeru od smjera strujanja zraka za sušenje te je pogodan je za toplinski stabilne materijale jer se tvar grije do vrlo visokih temperatura. Takvim režimom strujanja ostvaruje se jako dobro iskorištenje topline. Kod mješovitog toka prisutni su i istostrujni i protustrujni tok, a ulazna otopina se raspršuje suprotno od smjera strujanja zagrijanog zraka. Ovaj režim strujanja u sušioniku također je pogodan za toplinski nestabilne tvari budući da je zadržavanje kapi u zoni vrućeg zraka vrlo kratko jer zbog gravitacije kapi padaju u hladniju zonu.^[12]

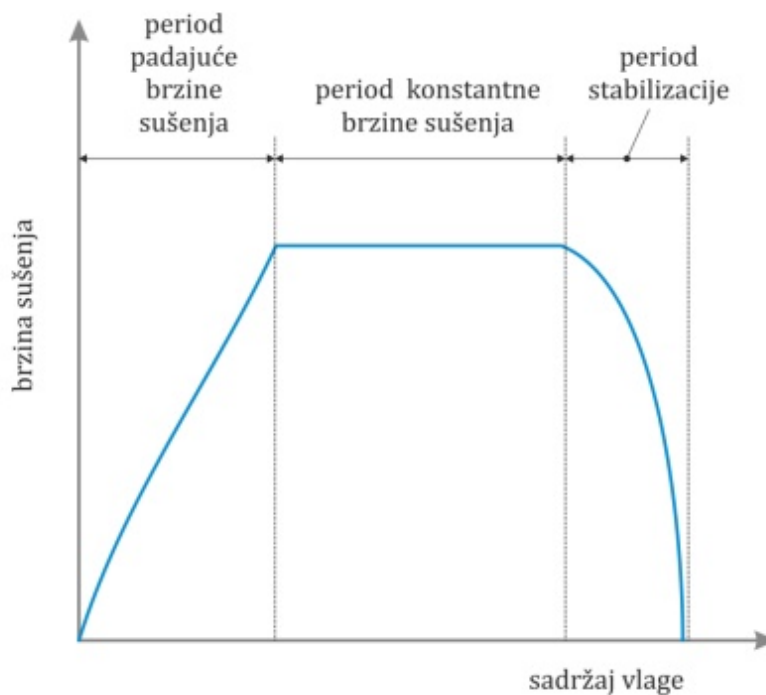
Sušenje

Sušenje je složeni proces uklanjanja vlage iz vlažnog materijala kako bi se dobio suhi proizvod. Proces sušenja započinje kada dođe do kontakta između raspršenih čestica i struje vrućeg zraka. Sušenje se sastoji od dva procesa koja se odvijaju istovremeno. Prvi proces je prijenos topline iz okoline kako bi isparila vlaga s površine čestice, dok je drugi proces prijenos unutarnje vlage do površine materijala i isparavanje vlage. Brzina sušenja materijala ovisi o brzinama kojima se ta dva procesa odvijaju, odnosno o brzini onog procesa koji kontrolira proces sušenja.^[14]

Kinetika sušenja prikazuje se karakterističnom krivuljom sušenja koja opisuje promjenu sadržaja vlage i promjenu temperature materijala prilikom procesa 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 materijal je potpuno prekriven tankim slojem vlage i nije u direktnom kontaktu sa sušnim medijem. Dovedena toplina koristi se za isparavanje vlage pa se temperatura površine održava na stalnoj vrijednosti koja odgovara temperaturi mokrog termometra. Kod konstantne brzine sušenja, proces odvođenja vlage kontroliran je vanjskim

uvjetima kao što su svojstva zraka za sušenje, tlak i vanjska površina materijala. Period padajuće brzine sušenja započinje kad se dostigne kritični sadržaj vlage, odnosno kada više nema dovoljno vlage koja bi održavala površinu materijala prekrivenom. Taj period traje do uspostave ravnotežnog sadržaja vlage, a 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.^[14]



Slika 7. Krivulja sušenja

Odvajanje praha

Nakon sušenja potrebno je odvojiti čestice praha koje se skupljaju na dnu komore. Primarna separacija odvija se pri dnu komore za sušenje, a sekundarna obično u ciklonu, a koriste se još i vrećasti filtri i skruberi. U farmaceutskim procesima sušenja raspršivanjem cikloni imaju prednost u prikupljanju čestica zbog svoje jednostavne izvedbe. Ciklon je najrašireniji uređaj za otprašivanje te se sastoji od ulazne komore i konusnog dijela u kojem je intenzivno vrtloženje, zatim od sabirne posude za prah te izlazne cijevi za plin koja je uronjena u unutrašnjost ciklona. Smjesa plina i čestica uvodi se tangencijalno u ciklon. Kretanjem plina

stvara se dvostruki vrlog zraka uslijed čega se čestice usmjeravaju prema stijenci uređaja i konačno sakupljaju u posudi za prah.^[12]

2.3. Opis kinetike oslobađanja

Uzorci oslobađanja djelatne tvari mogu se podijeliti na one koji sporo oslobađaju lijek, nultom brzinom ili brzinom prvog reda, i na one koji brzo osiguravaju početnu dozu, nakon čega slijedi, nultog ili prvog reda, sporo oslobađanje održive komponente. Svrha sustava kontroliranog oslobađanja tvari je održavanje koncentracije djelatne tvari u krvi ili u ciljanim tkivima što je duže moguće.^[15]

Postoji nekoliko kinetičkih modela koji opisuju brzinu oslobađanja lijeka iz dozirnog oblika. Zbog kvalitativne i kvantitativne promjene u formulaciji može doći do promjene u oslobađanju lijeka i *in vivo* ponašanja. Zbog toga je razvijanje alata koji olakšava razvoj proizvoda smanjujući potrebu za biološkim studijama uvijek poželjan. U tom pogledu, korištenje podataka *in vitro* oslobađanja lijeka za predviđanje *in vivo* biološkog ponašanja može se smatrati kao racionalni razvoj formulacija s kontroliranim oslobađanjem.

Osnovni princip za procjenu kinetike oslobađanja dali su Noyes i Whitney 1897. godine jednadžbom:

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

gdje M predstavlja količinu tvari prenesenu s u vremenu t , otapanjem iz krute čestice s površine, S , pod utjecajem prevladavajućih koncentracija pokretačke sile ($c_s - c_t$), pri čemu je c_t koncentracija u vremenu t , a c_s je ravnotežna koncentracija otopljene tvari pri određenoj temperaturi. Brzina oslobađanja dM/dt predstavlja količinu oslobođene tvari po jedinici površine i vremena, a za većinu krutina može se izraziti kao $\text{g cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$.

Brunner i Nerst su koristeći Fickov zakon difuzije uspostavili relaciju između konstanti jednadžbe i koeficijenta difuzije:

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

gdje je D koeficijent difuzije, S područje otapanja površine ili površina difuzijskog sloja, γ predstavlja volumen otopine i h debljinu difuzijskog sloja. U formuliranju svoje teorije, Nerst i Brunner pretpostavili su da se proces na površini odvija puno brže nego prijenos tvari te da je linearni koncentracijski gradijent ograničen na sloj otopine vezane za čvrstu površinu. Idealno stanje se ne može nikada postići zbog stalne promjene površine napretkom procesa oslobađanja tvari tijekom određivanja oslobađanja lijeka. U Noyes-Whitneyjevoj jednadžbi proces oslobađanja tvari je proces prvog reda.

Metode pristupa za istraživanje kinetike oslobađanja iz pripravaka s kontroliranim učinkom mogu se klasificirati u tri kategorije:

- Statističke metode
- Metode ovisne o modelu
- Metode neovisne o modelu

Metode ovisne o modelu dobivene su iz empirijskih korelacija s provedenim eksperimentima u kojima se nalaze parametri koji ukazuju na sama svojstva oslobađanja djelatne tvari te omogućuju procjenu konstante brzine oslobađanja.

Statističke metode i metode neovisne o modelu dobivene su potpuno statističkim i numeričkim postupcima izrade modela.

Statističke metode

(i) metoda analize podataka – ovaj postupak se može koristiti u prvom stupnju za usporedbu podataka o profilu oslobađanja, na oba načina, grafički i numerički,

(ii) ponovljena mjerenja,

(iii) raznoliki pristup – metode se temelje na dizajnu ponavljanja mjerenja, gdje je vrijeme ponavljajući faktor, a postotak otopljenog predstavlja zavisnu varijablu.

Metode ovisne o modelu

(i) Kinetika nultog reda

Teorijski izveden model, opisuje oslobađanje djelatne tvari iz pripravaka kod kojih je oslobađanje sporo.

Opći oblik modela prikazuje jednažba:

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

Gdje je Q_t količina lijeka otopljena u vremenu t , Q_0 početna količina lijeka u otopini, a K_0 konstanta brzine oslobađanja nultog reda izražena u jedinicama koncentracija/vrijeme.

Model se može primjeniti na oslobađanje djelatne tvari iz nekoliko vrsta pripravaka s produženim učinkom, kao i kod nekih transdermalnih sustava, matričnih tableta sa slabo topljivom djelatnom tvari, dražeja itd. Pripravci čiji profil oslobađanja djelatne tvari odgovara kinetici nultog reda oslobađaju konstantnu količinu djelatne tvari po jedinici vremena, što je idealna metoda oslobađanja za postizanje produženog učinka.

(ii) Kinetika prvog reda

Ovaj model koristi se za opis apsorpcije i/ili eliminacije nekih lijekova. Opisan je jednažbama:

$$\frac{dc}{dt} = Kc \quad (4)$$

ili u linearnom obliku:

$$\log c = \log c_0 - \frac{Kt}{2,303} \quad (5)$$

gdje je K konstanta brzine oslobađanja prvog reda, c_0 početna koncentracija djelatne tvari, a t vrijeme.

Ovaj odnos može se koristiti za opis oslobađanja lijeka iz pripravaka poput onih koji sadrže vodotopljive lijekove u poroznim matricama.

(iii) Weibullov model

Weibullov model je izveden empirijski, može se koristiti za opis različitih procesa otapanja, a koristan je i za uspoređivanje profila oslobađanja lijeka iz matrica. Izražen je jednažbom:

$$M = M_0 \left[1 - e^{-\frac{(1-T)^b}{a}} \right] \quad (6)$$

Ovdje je M količina lijeka oslobođenog u vremenu t , M_0 ukupna količina oslobođenog lijeka, a označava parametar skale koji opisuje vremensku ovisnost, a b opisuje oblik krivulje pomaka topljivosti.

Za $b > 1$, krivulja dobiva sigmoidalan oblik sa zakrivljenim vrhom; za $b < 1$ krivulja pokazuje strmi porast; za $b = 1$ krivulja poprima eksponencijalni oblik s konstantom $1/a$:

$$M = M_0 \left[1 - e^{-k(t-T)} \right] \quad (7)$$

(iv) Higuchijev model

Higuchijev model opisan je jednačbom:

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

gdje je Q količina lijeka oslobođena u vremenu t po jedinici površine A , c je početna koncentracija lijeka, c_s je topljivost lijeka u matičnom mediju, a D koeficijent difuzije molekule lijeka u matičnom sadržaju. Izraz se temelji na nekoliko pretpostavki: $c \gg c_s$; difuzija se odvija u samo jednoj dimenziji; čestice lijeka su puno manje od debljine pripravka; zanemarivo oticanje i topljenje matrice; konstantna vrijednost D .

Model je moguće pojednostaviti kao:

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

gdje je K_H Higuchijeva konstanta oslobađanja. Higuchi ovdje opisuje oslobađanje djelatne tvari kao proces difuzije baziran na Fickovu zakonu, ovisan o korijenu vremena. Općeniti izraz može se koristiti za opis oslobađanja djelatne tvari iz različitih pripravaka s produženim učinkom, nekih transdermalnih sustava i tableta s vodotopljivim djelatnim tvarima.

(v) Hixon-Crowellov model

Hixson i Crowell su iz činjenice da je redovna površina čestice proporcionalna trećem korijenu volumena te čestice izveli jednačbu:

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

gdje je W_0 početna količina lijeka u pripravku, W_t preostala količina lijeka u pripravku u vremenu t , a κ konstanta ugradnje površno – volumnog odnosa.

Ovaj izraz može se primjeniti kod pripravaka poput tableta, gdje se oslobađanje odvija na područjima paralelnim površini lijeka, ako se dimenzije tablete proporcionalno smanjuju na način da se početni geometrijski oblik zadržava.

(vi) Korsmeyer-Peppasov model

Opisuje oslobađanje lijeka iz polimernih sustava prema jednadžbi:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Kt^n \quad (11)$$

gdje razlomak označava dio oslobođenog lijeka u vremenu t , K konstantu brzine oslobađanja, a n je eksponent oslobađanja koji se koristi za karakterizaciju različitih oslobađanja iz cilindričnih oblika.

(vii) Peppas-Sahlinov model

Peppas-Sahlinov model razmatra utjecaj dva različita efekta na oslobađanje djelatne tvari, a to je doprinos difuzije i doprinos relaksacije polimernih lanaca. Moguće je izračunati vrijednosti konstanti K_1 i K_2 , gdje vrijednost konstante K_1 ukazuje na doprinos difuzije, dok se konstanta K_2 dovodi u vezu s relaksacijom polimernih lanaca. Model se opisuje jednadžbom:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_1 t^m + k_2 t^{2m} \quad (12)$$

(viii) Hopfenbergov model

Ovaj model koristi se za opis heterogene erozije pločastih, sferičnih i cilindričnih pripravaka po jednadžbi:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \left[1 - \frac{k_0 t}{c_0 a_0} \right]^n \quad (13)$$

gdje je M_t količina lijeka oslobođena u vremenu t , M_∞ ukupna količina lijeka, k_0 je konstanta brzine erozije, c_0 početna koncentracija lijeka u matrici, a a_0 početni radijus sfere/cilindra ili polovina iznosa debljine za pločasti oblik. Vrijednost n iznosi 1, 2 i 3 za, redom, pločasti, cilindrični i sferični oblik.

Ovaj model podrazumijeva brzinu erozije matrice kao kinetički kontrolirajući mehanizam.

Uz navedene modele, koriste se i Baker-Londsdaleov model, Gompertzov model, model kinetike drugog reda i ostali koji se rjeđe koriste.

Metode neovisne o modelima

Ove metode koriste se za usporedbu profila oslobađanja 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 oslobađanja. Faktor razlike izračunava razliku u postotku između dviju krivulja u svakoj vremenskoj točki i mjera je relativne greške između dviju krivulja.

Faktori se računaju po formulama:

$$f_1 = \left\{ \frac{\left[\sum_{t=1}^n (R_t - T_t) \right]}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \cdot 100 \quad (14)$$

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0,5} \cdot 100 \right\} \quad (15)$$

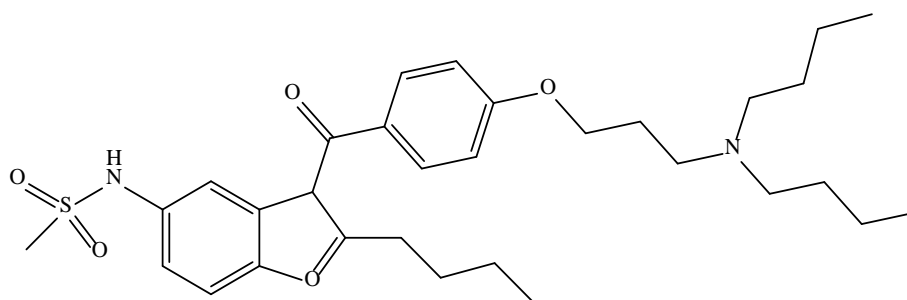
gdje je n broj vremenskih točaka, R_t je udio oslobođenog lijeka referentne serije u vremenu t , a T_t je udio oslobođenog lijeka ispitivane serije T u vremenu t . Ovaj model neovisne metode je najpogodniji za usporedbe profila oslobađanja kada su na raspolaganju tri do četiri ili više točaka vremena oslobađanja.^[15,16]

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Materijali

3.1.1. Dronedaron-hidroklorid

Dronedaron-hidroklorid (DNR) je djelatna tvar koja se koristi za reguliranje srčane aritmije. Prema IUPAC-ovoj nomenklaturi dronedaron se naziva: N-(2-butil-3-(p-(3(dibutilamino)propoksi)benzoi)-5-benzofuranil) metan sulfonamid (Slika 8.) Njegova molekulska formula je $C_{31}H_{44}N_2O_5S$ s molekulskom masom $556,758 \text{ g mol}^{-1}$, odnosno $593,215 \text{ g mol}^{-1}$ za dronedaron hidroklorid. Dronedaron je pri sobnoj temperaturi bijeli prah, a temperatura taljenja mu je od 142 do 146 °C. Od strane Američke agencije za hranu i lijekove (FDA, Food and Drug Administration) odobren je 2009. godine.^[17,18]



Slika 8. Kemijska struktura DNR-a

3.1.2. Poli(vinil-alkohol)

Poli(vinil-alkohol) (PVA) je sintetički polimer molekulske formule $(C_2H_4O)_n$. Topljiv je u vodi, biorazgradiv je te nije otrovan ni kancerogen zbog čega se često koristi u farmaceutskoj industriji.^[19] PVA je materijal visoke vlačne čvrstoće i fleksibilnosti, a u njegovom sastavu nalazi se puno kisika. Koristi se u mnogim područjima zbog svoje široke primjene, a ima svojstva ljepljivosti, emulgatora i filma.

U radu je korišten komercijalni PVA proizvođača Acros Organics, prosječne molekulske mase 50.000 do 85.000 g mol⁻¹.

3.1.3. Priprema otopina za sušenje

Za postupak sušenja raspršivanjem pripremljene su otopine koje su sadržavale DNR i PVA u različitim omjerima. Otopine su pripravane tako da je PVA otopljen u 100 mL vode miješanjem na magnetnoj miješalici uz zagrijavanje, a DNR u 100 mL etanola, nakon čega su dvije otopine pomiješane te je dobiveno 200 mL otopine koja se koristila kao pojna smjesa za proces sušenja raspršivanjem. U tablici 1. prikazane su vrijednosti masa DNR i PVA korištenih za pripremu otopina.

Tablica 1. Mase DNR i PVA za pripremu otopina

Pojna smjesa	<i>m</i> (DNR) / g	<i>m</i> (PVA) / g
Otopina 1	1	1
Otopina 2	1	2
Otopina 3	1	3

3.2. Sušenje raspršivanjem

Sušenje raspršivanjem provodilo se u laboratorijskom sušioniku s raspršivanjem Mini Spray Dryer B-290 (Büchi Labortechnik AG, Switzerland), prikazanom na slici 9.

Procesni uvjeti prikazani su u tablici 2., dok su u tablici 3. navedene oznake uzoraka zajedno s procesnim uvjetima. Tijekom provođenja različitih eksperimenata mijenjan je protok zraka za raspršivanje.



Slika 9. Sušionik s raspršivanjem *Mini Spray Dryer B-290*

Tablica 2. Procesni uvjeti sušenja s raspršivanjem

Procesni parametar	Vrijednost
Protok zraka za raspršivanje	$(1,22 - 4,84) \times 10^{-4} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$
Ulazna temperatura	75 °C
Protok otopine	$2,5 \times 10^{-8} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$
Protok zraka za sušenje	$1,06 \times 10^{-2} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$
DNR : PVA	1:1 1:2 1:3

Tablica 3. Oznake uzoraka i pripadajući procesni uvjeti

Oznaka uzorka	Omjer PVA : DNR	Protok zraka / $\times 10^{-4} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$
PS 1	1:1	4,84
PS 2	1:1	2,92
PS 3	1:1	1,85
PS 4	1:1	1,22
PS 5	2:1	4,84
PS 6	2:1	2,92
PS 7	2:1	1,85
PS 8	2:1	1,22
PS 9	3:1	4,84
PS 10	3:1	2,92
PS 11	3:1	1,85
PS 12	3:1	1,22

Mikrokapsule dobivene sušenjem raspršivanjem punjene su u želatinozne kapsule (Slika 10.), nakon čega je *in vitro* metodom ispitivana brzina oslobađanja djelatne tvari. Kapsule su punjene tako da je svaka kapsula sadržavala približno jednaku količinu DNR-a (42,75 mg). Količina mikrokapsula koja je stavljena u kapsule ovisila je o omjeru DNR i PVA. Produkt s omjerom DNR i PVA 1:1 imao je masu od 85,5 mg, s omjerom 1:2 128,25 mg, dok je svaka kapsula koja je sadržavala produkt DNR : PVA u omjeru 1:3 punjena sa 171 mg. Za svaki uzorak pripremane su tri kapsule.



Slika 10. Kapsule punjene mikrokapsulama dobivenim sušenjem s raspršivanjem

3.3. Metode karakterizacije

3.3.1. Pretražna elektronska mikroskopija (SEM)

Morfologija dobivenih mikrokapsula određena je pretražnom elektronskom mikroskopijom (SEM). Uređaj je prikazan na slici 11. Pretražni elektronski mikroskop radi na principu gađanja površine uzorka snopom elektrona. Elektroni koji pogode površinu uzorka prodiru u uzorak, a sama dubina penetracije ovisi o naponu koji je korišten za pobudu elektrona te gustoći uzorka. Kao rezultat nastaju sekundarni elektroni, elektroni koji se odbijaju od uzorka te rendgenske zrake. Ti signali se potom pomoću određene vrste detektora pretvaraju u sliku na računalo.^[20] Korišteni uređaj ima mogućnost povećanja do milijun puta, a moguć je uvid u strukture površina sve do nanometarske razine.



Slika 11. *Tescan Vega 3* SEM i naparivač (sputter coater) *Quorum SC7620*

3.3.2. Ravnotežni sadržaj vlage

Vlaga ima utjecaj na fizikalna svojstva tvari kao što su masa, gustoća, viskoznost, indeks loma, električna provodnost i slično te je zbog toga provjeren sadržaj vlage kod produkata dobivenih procesom sušenja raspršivanjem. Ravnotežni sadržaj vlage određivao se

pomoću uređaja prikazanog na slici 12, u kojem se toplina uzorku dovodi infracrvenim zračenjem.

Sušenje je provedeno pri 75 °C, a ravnotežni sadržaj vlage izračunat je iz razlike masa prije i nakon sušenja.

$$X_{\text{eq}} = \frac{m(\text{mikrokapsule}) - m(\text{suhi materijal})}{m(\text{suhi materijal})} \quad (15)$$



Slika 12. Uređaj za mjerenje sadržaja vlage *Kern MLS 50-3C*

3.4. Ispitivanje *in vitro* oslobađanja dronedarona

Oslobađanje djelatne tvari iz mikrokapsula ispitano je *in vitro* metodom, a korišteni uređaj prikazan je na Slici 13. (*RC-6D*, Zhengzhou Nanbei Instrument). Kao medij je korišten fosfatni pufer pH vrijednosti 4,5 i volumena 1000 mL. Temperatura pufera podešena je na $37 \pm 0,5$ °C, a za miješanje su korištene lopatice promjera 74 mm (aparatura USP 2). Uzorkovanje je provedeno tijekom 24 sata. Procesni uvjeti ispitivanja oslobađanja dronedarona prikazani su u tablici 4.

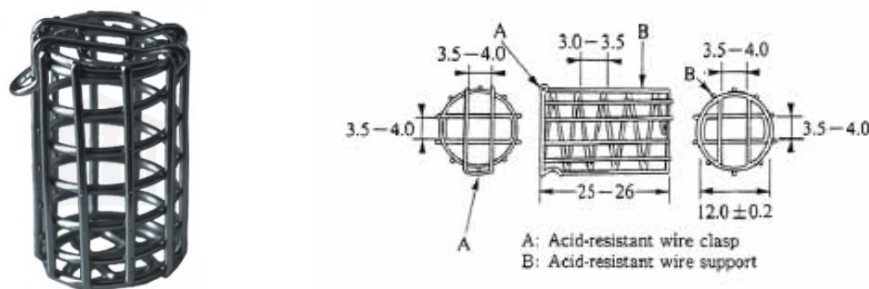


Slika 13. Uređaj za ispitivanje oslobađanja djelatnih tvari (RC-6D, Zhengzhou Nanbei Instrument)

Tablica 4. Procesni uvjeti ispitivanja brzine oslobađanja DNR-a *in vitro* metodom

Dozirni oblik	Kapsula
USP aparatura	II (lopatice)
Broj okretaja (o/min)	75
Medij	Fosfatni pufer, pH = 4,5
Volumen pufera	1000 mL
Vrijeme uzorkovanja (min)	10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 1200, 1440

Pri izvedbi eksperimenta korištene su košarice za potapanje kapsula. Korištenje košarica (Slika 14.) omogućava održavanje položaja kapsule i pomaže u ponovljivosti mjerenja.



Slika 14. Košarica za potapanje tablete

Uzorci uzimani u prethodno navedenim vremenima filtrirani su pomoću filtra Chromafil Xtra H-PTFE-45/25 veličine pora 0,45 μm i analizirani na UV/Vis spektrofotometru Shimadzu UV-1280 pri valnoj duljini 289 nm. Toj valnoj duljini odgovara maksimum apsorbancije dronedarona u fosfatnom puferu (pH = 4,5). Radno područje korištenog spektrofotometra je od 190 do 1100 nm. UV/Vis spektrofotometar je instrument koji mjeri intenzitet svjetlosti koja je prošla kroz analizirani uzorak te ga uspoređuje s intenzitetom upadnog svjetla. Osnovni dijelovi spektrofotometra su izvor svjetlosti, kiveta u kojoj je smješten uzorak, monokromator i detektor. Prije početka analize potrebno je pripremiti standardne otopine dronedarona u fosfatnom puferu kako bi se dobio umjerni pravac. Sadržaj dronedarona u kapsulama moguće je odrediti mjerenjem apsorbancije na temelju umjernog pravca.

3.5. Obrada rezultata

Podaci dobiveni ispitivanjem brzine oslobađanja djelatne tvari obrađeni su u besplatnom dodatku za Microsoft Excel, DDSolver. Dodatak je namijenjen analizi kinetike oslobađanja djelatne tvari, a u sebi sadrži unaprijed ugrađene kinetičke modele koji se koriste u farmaceutskoj industriji. ^[21] U radu je ispitana primijenjivost različitih modela, a kao parametar slaganja korištena je vrijednost kvadratnog odstupanja (R^2). Profili oslobađanja opisani su Weibullovim modelom sljedećeg oblika:

$$\frac{M_t}{M_0} = 1 - e^{-\frac{(t)^b}{a}} \quad (16)$$

4. REZULTATI

U ovom poglavlju prikazani su rezultati eksperimentalnog dijela rada, a sastoje se od djelotvornosti mikrokapsuliranja (tablica 5), sadržaja vlage u uzorcima (tablica 6), morfologije uzoraka (slike 15 – 19), prikaza profila oslobađanja djelatne tvari (slike 20 – 25) te kinetičkih parametara (tablica 7) i prikaza slaganja eksperimentalnih podataka i Weibullovog modela. (slike 26 – 28).

4.1. Djelotvornost mikrokapsuliranja

Tablica 5. Djelotvornost mikrokapsuliranja

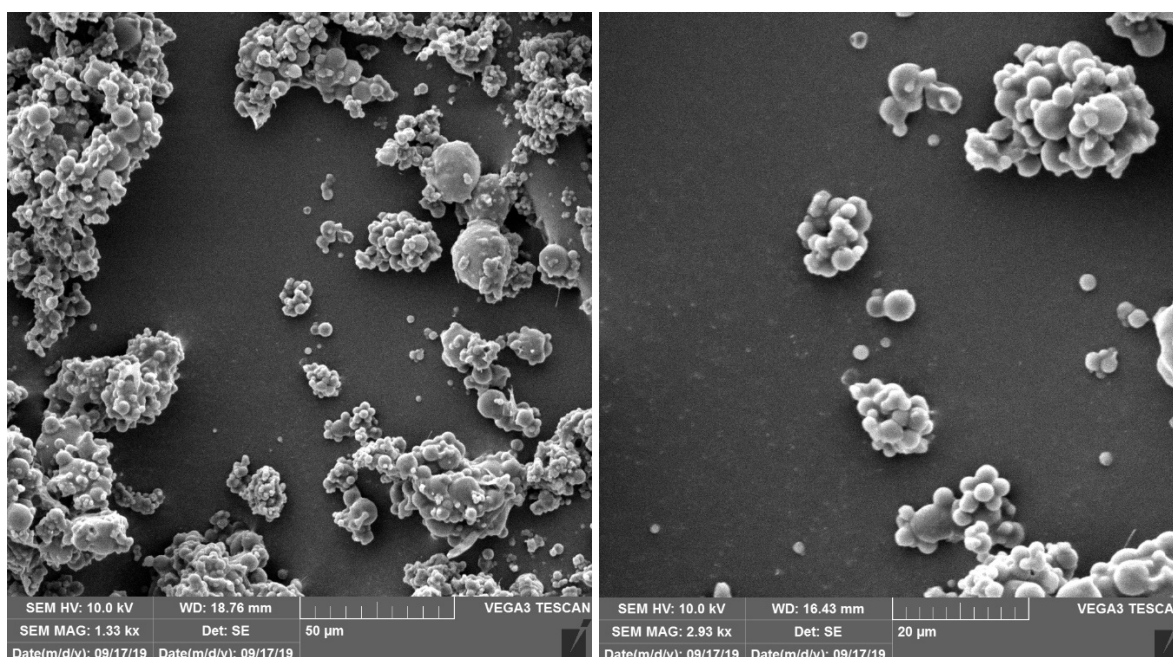
Oznaka uzorka	Omjer PVA : DNR	Protok zraka za raspršivanje, $\times 10^{-4} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$	Masa komponenata, g	Masa DNR na kraju, g	Djelotvornost, %
PS1	1:1	4,84	2,0	0,7734	77,34
PS2	1:1	2,92	2,0	0,6471	64,71
PS3	1:1	1,85	2,0	0,2946	29,46
PS5	2:1	4,84	3,0	0,7728	77,28
PS6	2:1	2,92	3,0	0,6768	67,68
PS7	2:1	1,85	3,0	0,6143	61,43
PS9	3:1	4,84	4,0	0,5418	54,18
PS10	3:1	2,92	4,0	0,5243	52,43
PS11	3:1	1,85	4,0	0,5555	55,55

4.2. Ravnotežni sadržaj vlage u uzorcima

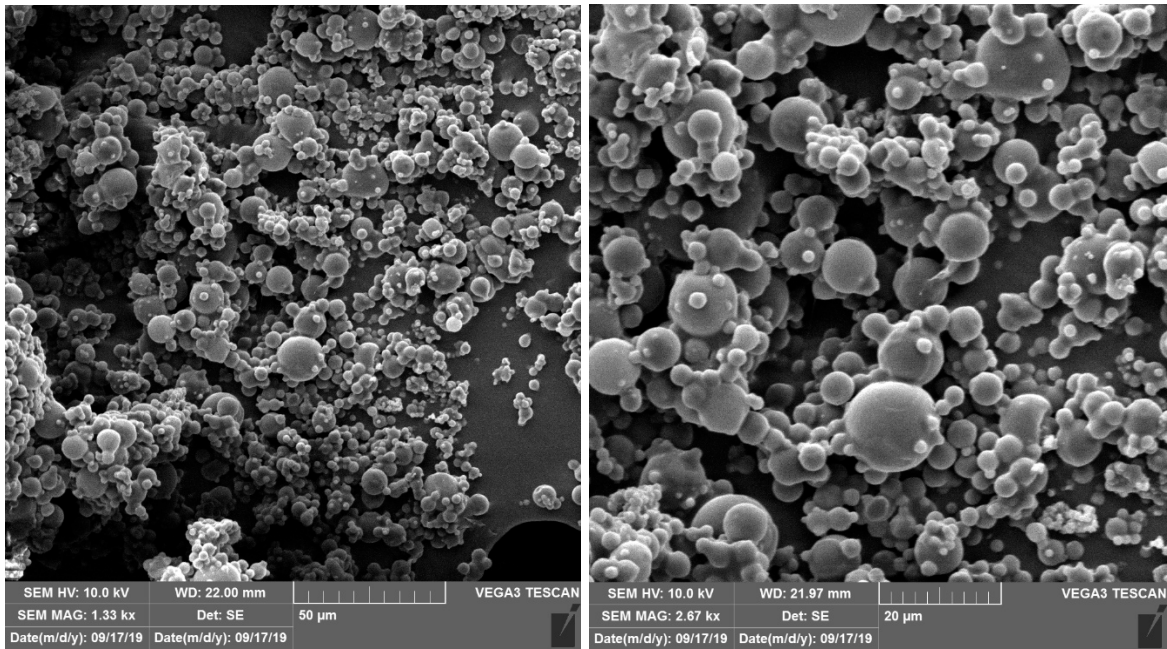
Tablica 6. Ravnotežni sadržaj vlage u dobivenim mikrokapsulama

Oznaka uzorka	Ravnotežni sadržaj vlage, %
PS1	6,4
PS2	7,5
PS3	6,4
PS5	7,5
PS6	8,7
PS7	8,7
PS9	8,7
PS10	9,9
PS11	8,7

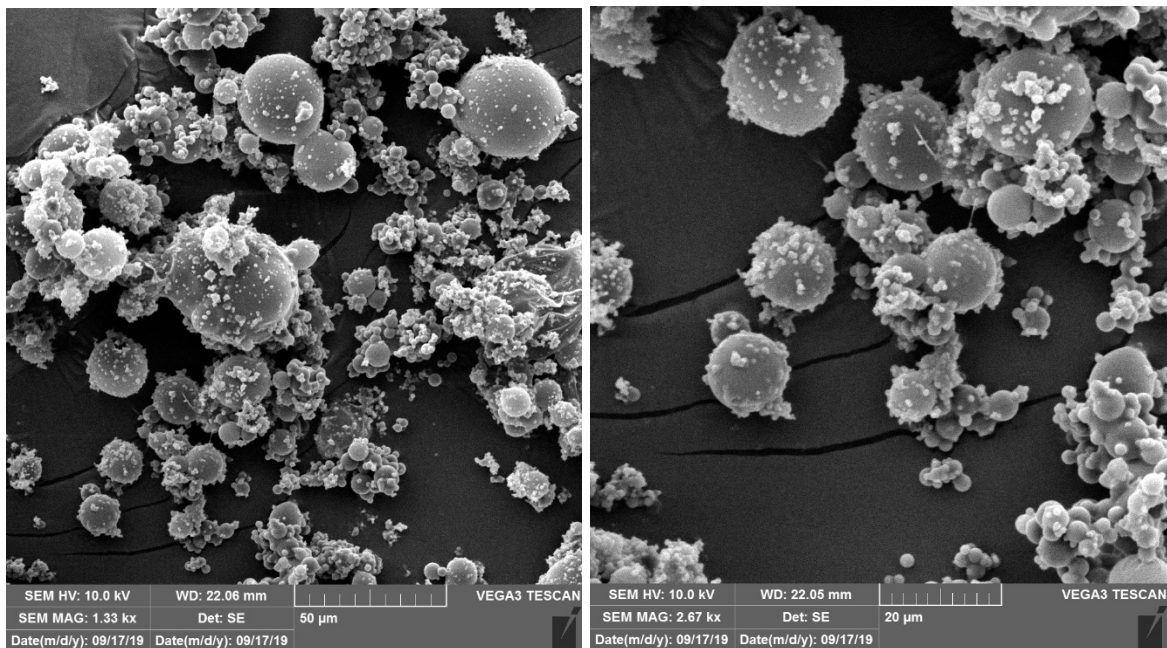
4.3. Morfologija dobivenih uzoraka



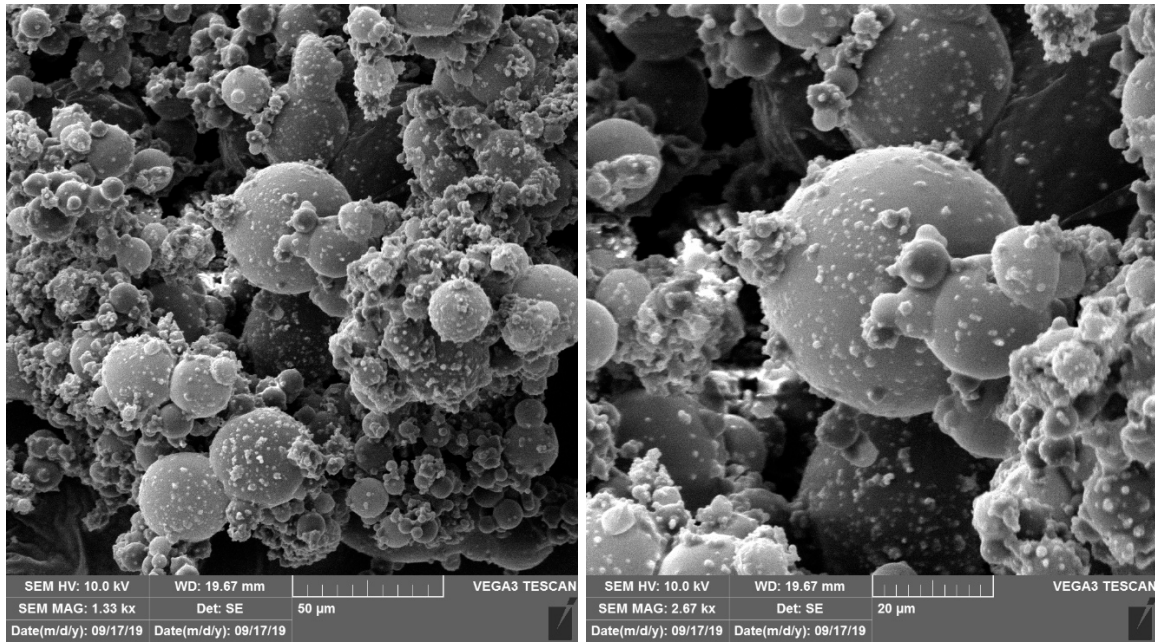
Slika 15. SEM-mikrografije uzorka PS1; a) 1000x, b) 2000x



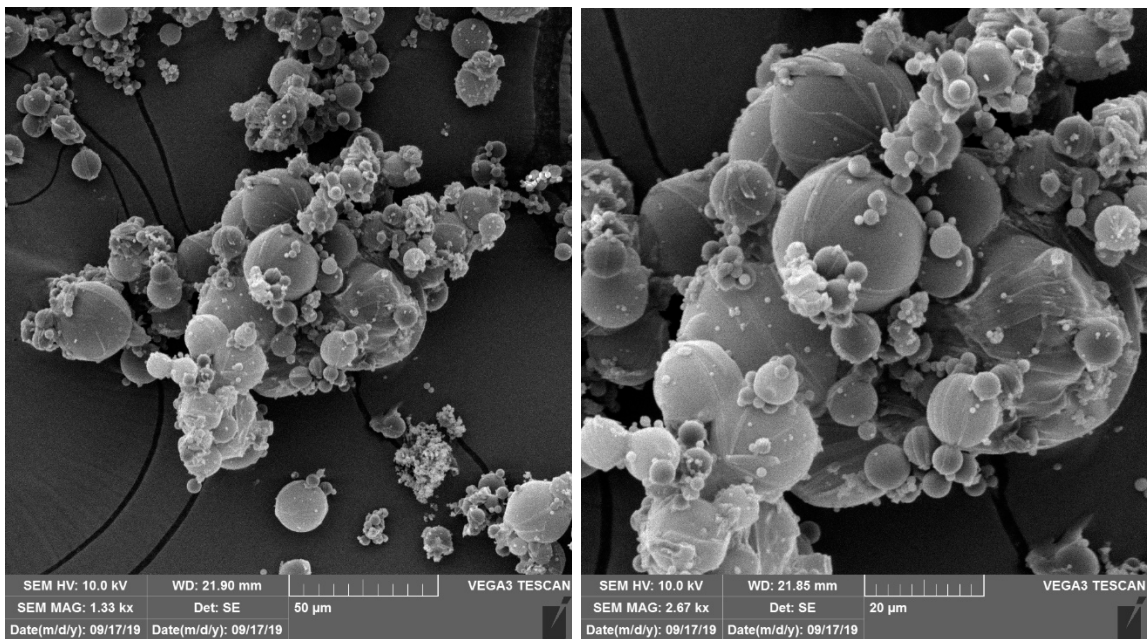
Slika 16. SEM-mikrografije uzorka PS5; a) 1000x, b) 2000x



Slika 17. SEM-mikrografije uzorka PS9; a) 1000x, b) 2000x



Slika 18. SEM-mikrografije uzorka PS10; a) 1000x, b) 2000x



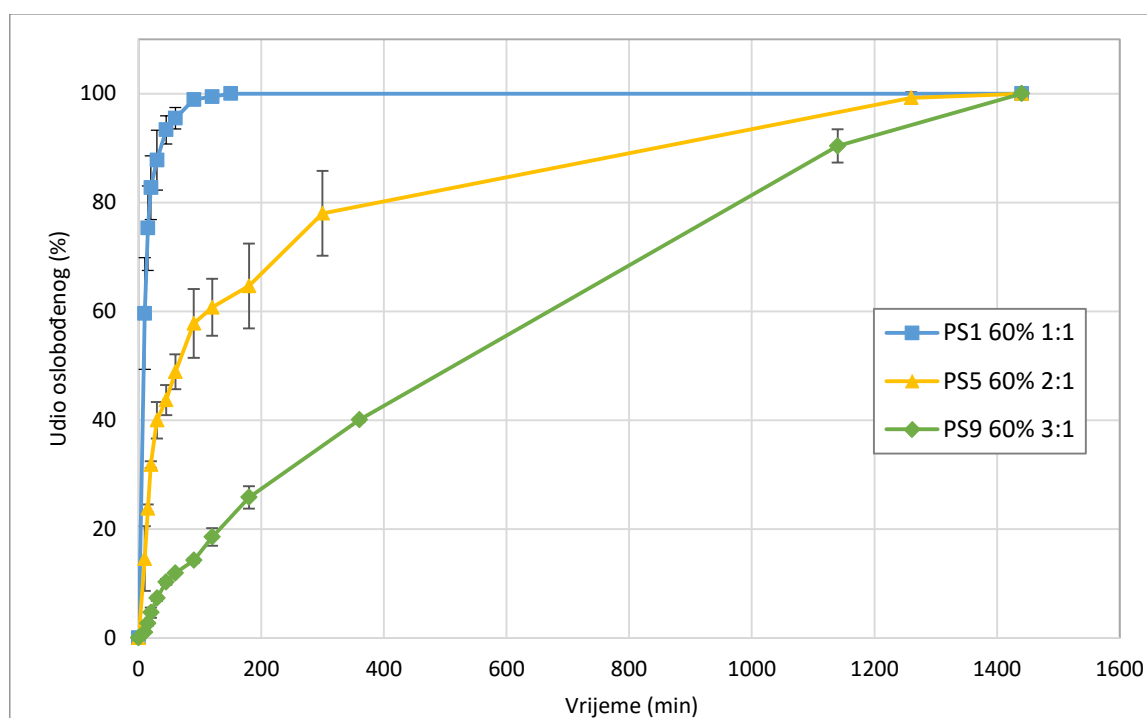
Slika 19. SEM-mikrografije uzorka PS11; a) 1000x, b) 2000x

4.4. Profili oslobađanja djelatne tvari

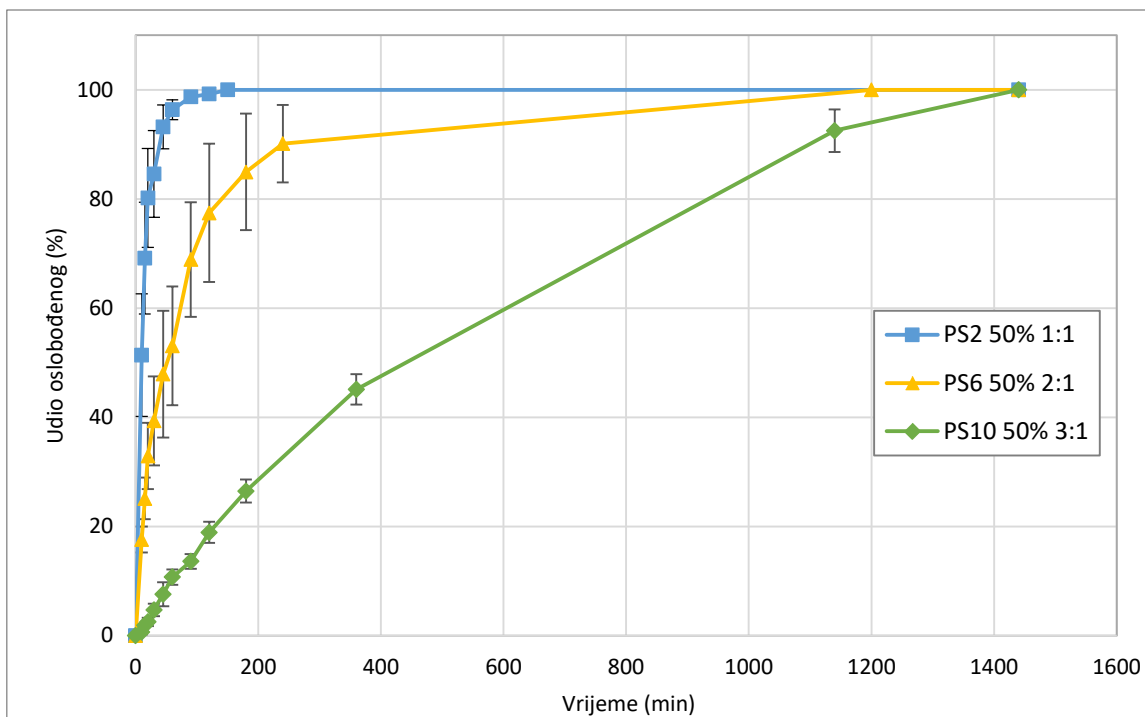
Slike 20 – 22 prikazuju usporedbu profila oslobađanja djelatne tvari iz dobivenih mikrokapsula. Usporedba je napravljena s obzirom na protok zraka za raspršivanje koji je korišten u procesu izrade mikrokapsula. Protoci zraka za raspršivanje preračunati su preko baždarnog dijagrama i izraženi u postocima.

Tablica 7. Procesni uvjeti sušenja raspršivanjem

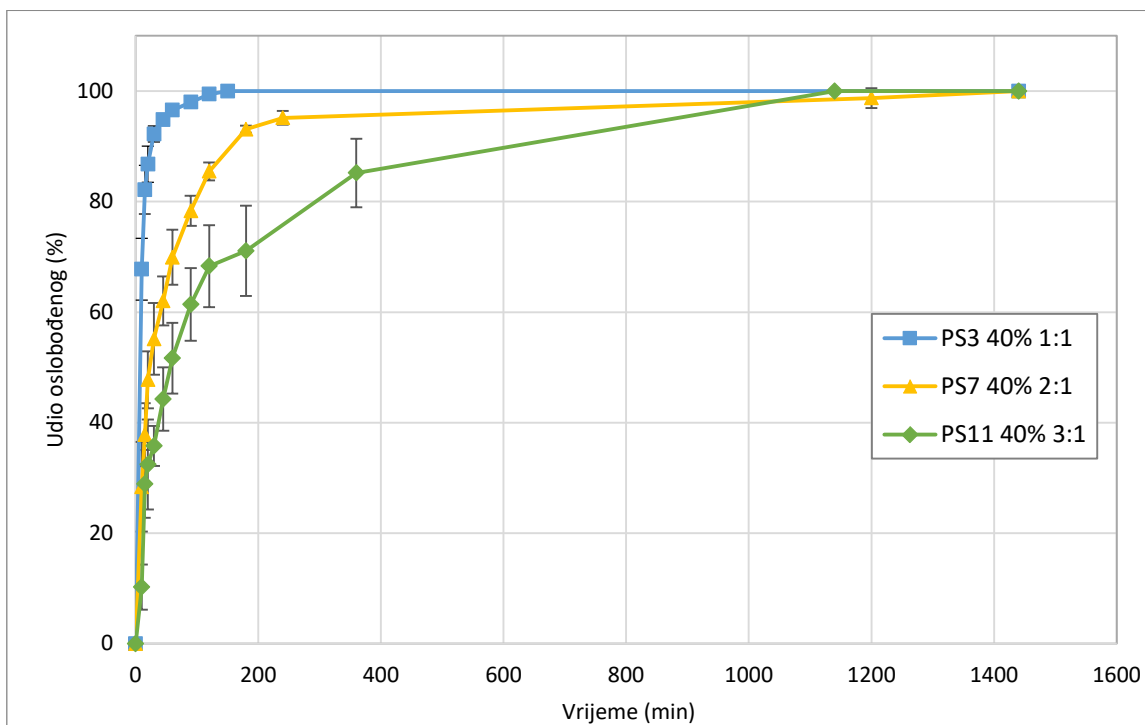
Protok zraka za raspršivanje	Postotak
$4,84 \times 10^{-4} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$	60 %
$2,92 \times 10^{-4} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$	50 %
$1,85 \times 10^{-4} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$	40 %
$1,22 \times 10^{-4} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$	30 %



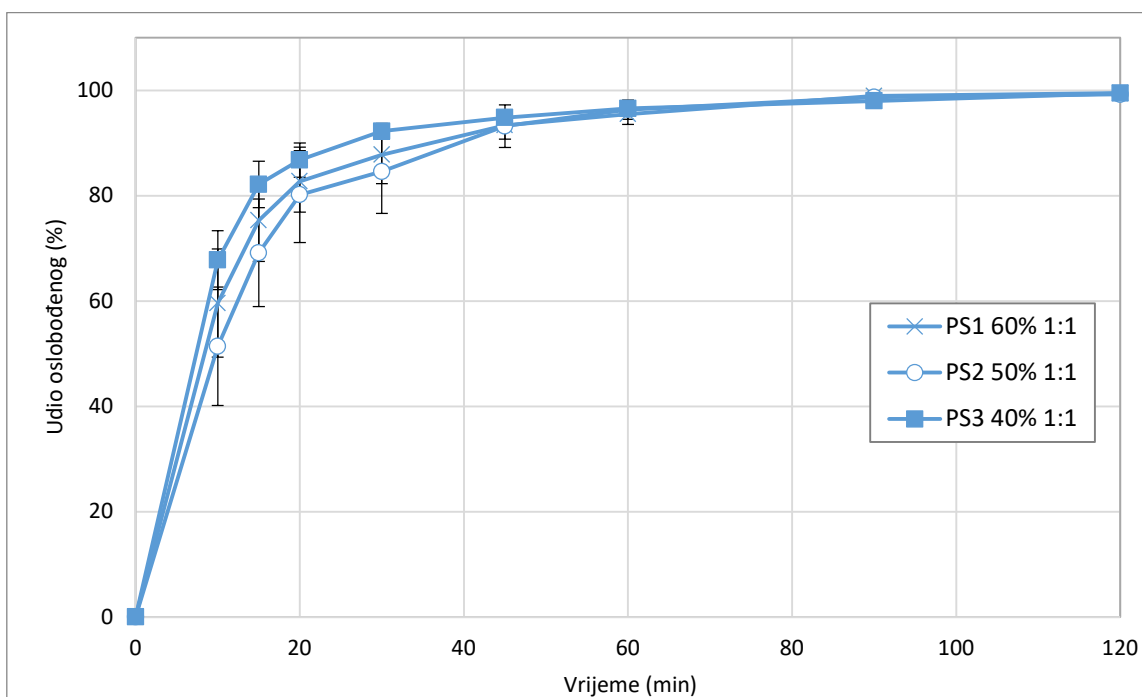
Slika 20. Usporedba profila oslobađanja za različite omjere polimera i djelatne tvari pri protoku zraka za raspršivanje 60 % (PS1, PS5 i PS9)



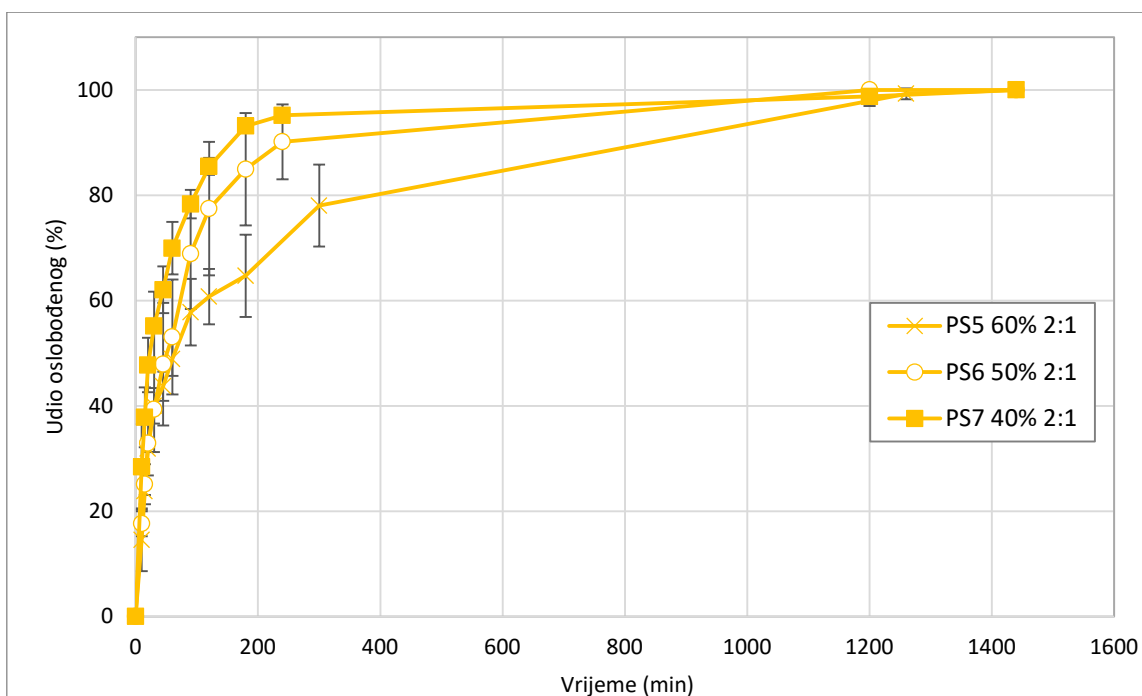
Slika 21. Usporedba profila oslobađanja za različite omjere polimera i djelatne tvari pri protoku zraka za raspršivanje 50 % (PS2, PS6 i PS910)



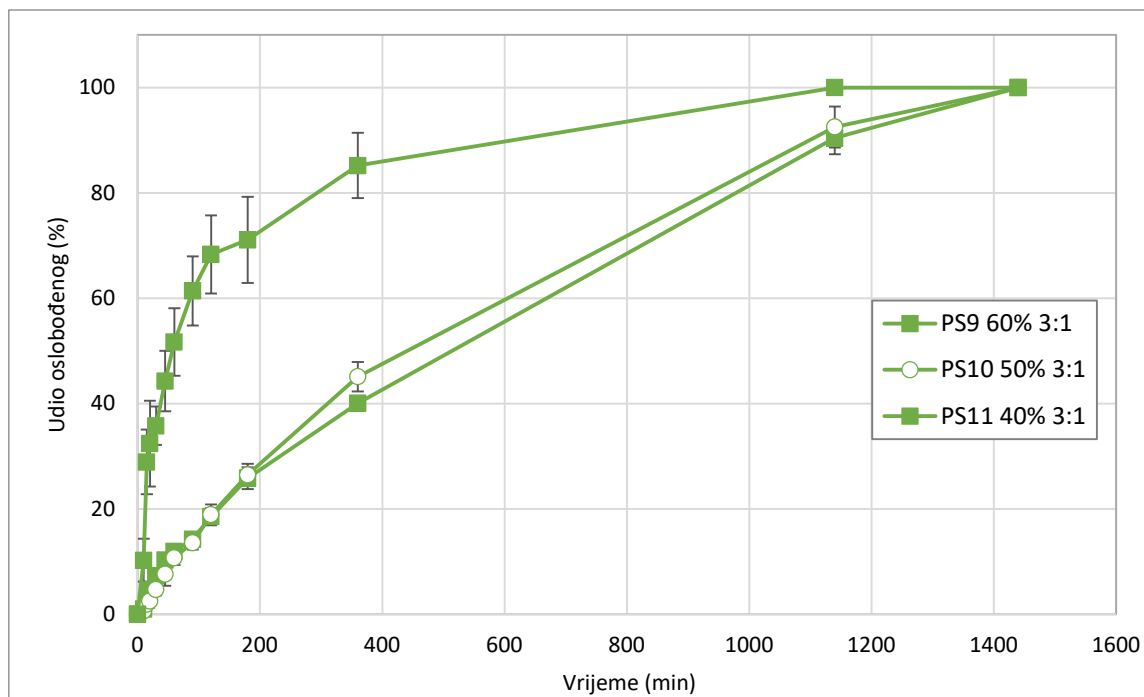
Slika 22. Usporedba profila oslobađanja za različite omjere polimera i djelatne tvari pri protoku zraka za raspršivanje 40 % (PS3, PS7 i PS11)



Slika 23. Usporedba profila oslobađanja za različite protoke zraka za raspršivanje i isti omjer polimera i djelatne tvari (1:1) (PS1, PS2 i PS3)



Slika 24. Usporedba profila oslobađanja za različite protoke zraka za raspršivanje i isti omjer polimera i djelatne tvari (2:1) (PS5, PS6 i PS7)

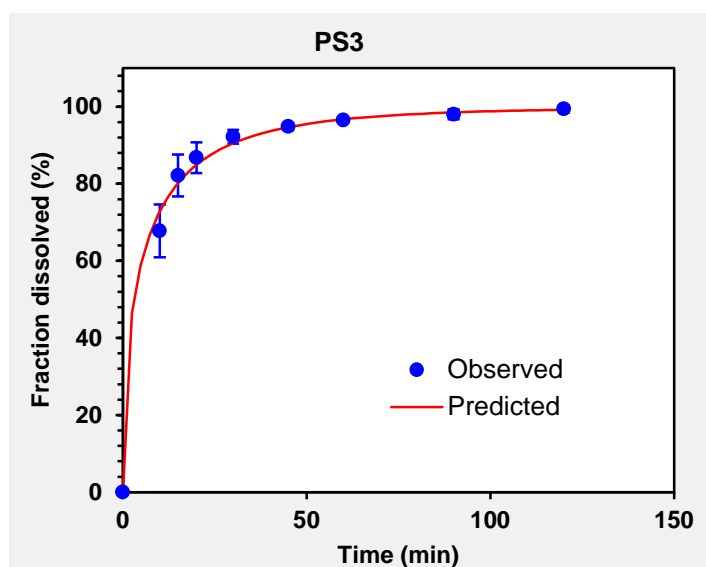
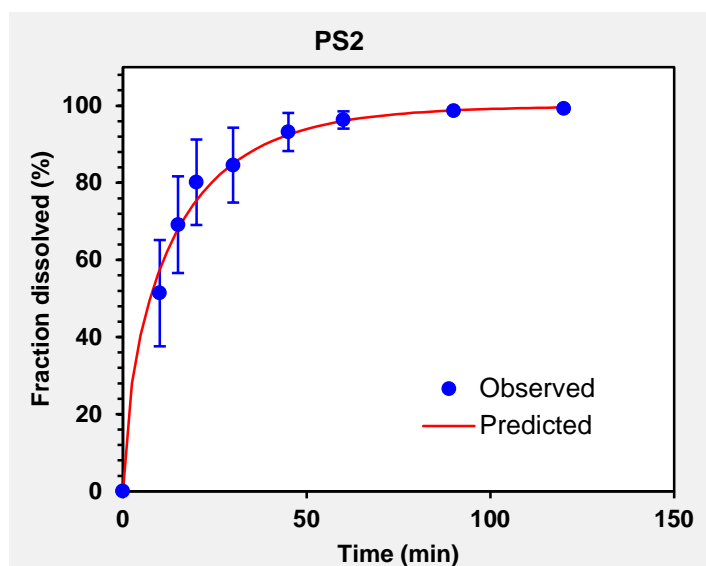
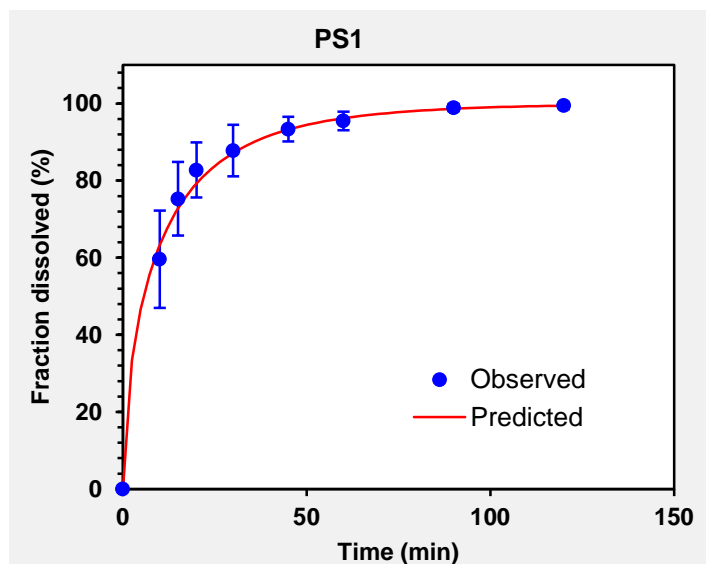


Slika 25. Usporedba profila oslobađanja za različite protoke zraka za raspršivanje i isti omjer polimera i djelatne tvari (3:1) (PS9, PS10 i PS11)

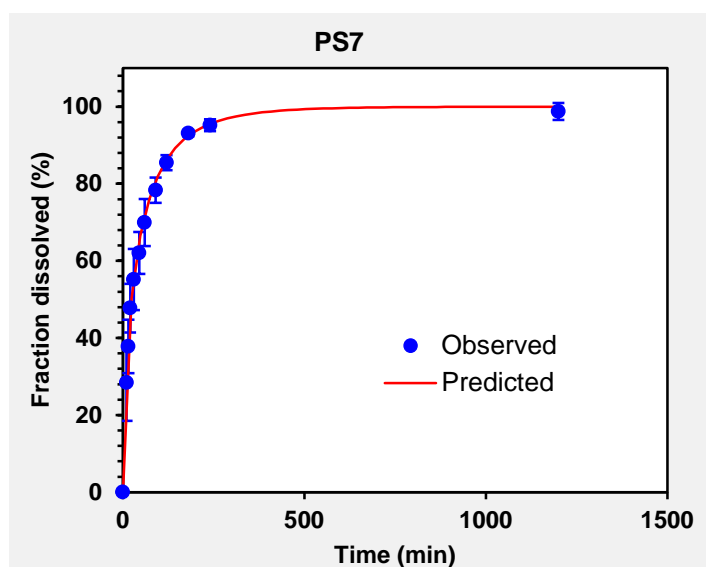
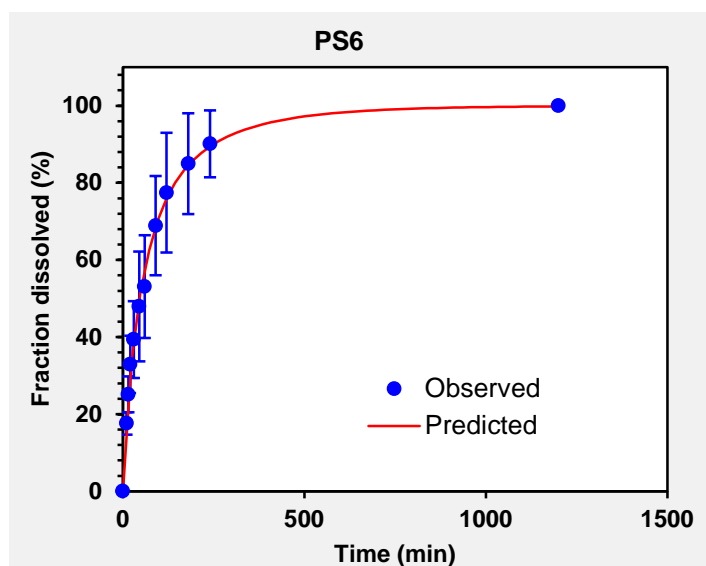
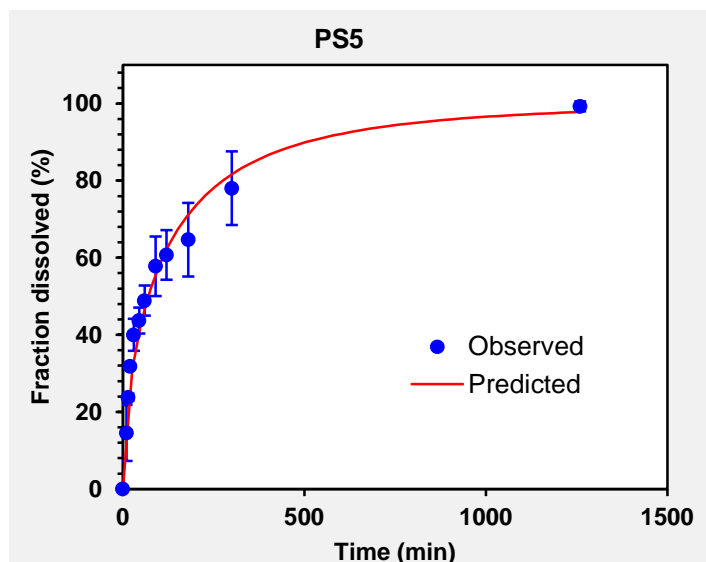
4.5. Weibullov model

Tablica 8. Parametri Weibullovog modela

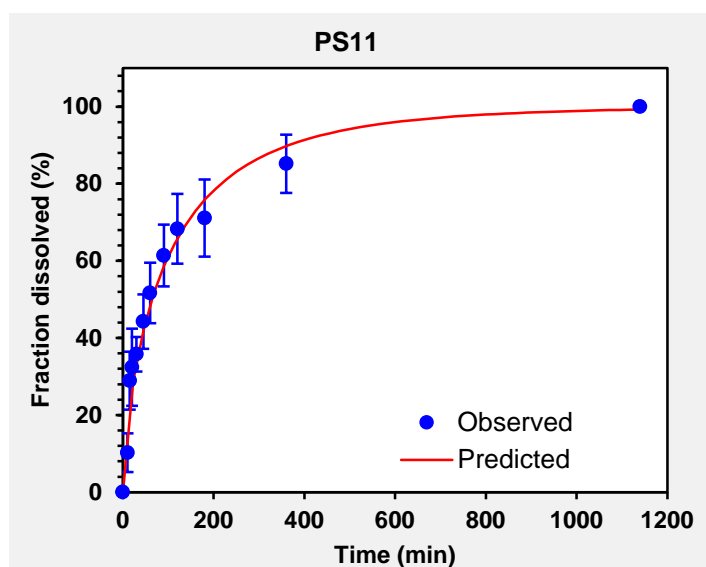
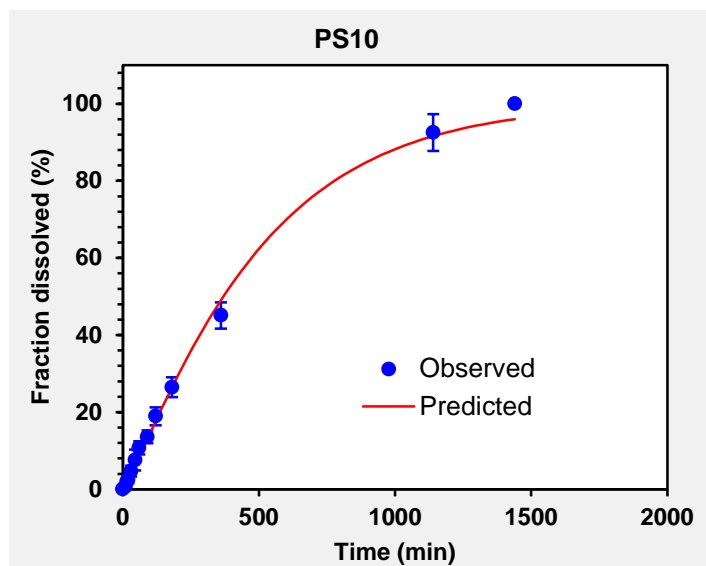
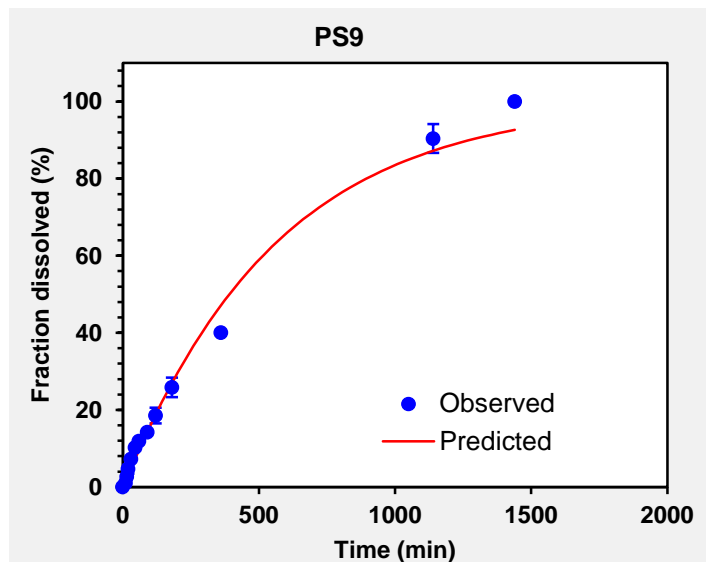
Oznaka uzorka	a, min^b	b	R^2
PS1	5,218	0,666	0,994
PS2	9,572	0,754	0,989
PS3	2,880	0,536	0,994
PS5	21,279	0,622	0,972
PS6	32,009	0,805	0,994
PS7	11,756	0,650	0,988
PS9	656,62	1,021	0,986
PS10	1277,7	1,144	0,994
PS11	29,185	0,706	0,971



Slika 26. Usporedba eksperimentalnih podataka i Weibullovog modela (PS1, PS2 i PS3)



Slika 27. Usporedba eksperimentalnih podataka i Weibullovog modela (PS5, PS6 i PS7)



Slika 28. Usporedba eksperimentalnih podataka i Weibullovog modela (PS9, PS10 i PS11)

5. RASPRAVA

U ovom radu pripremljene su mikrokapsule dronedaron-hidroklorida (DNR) obloženog poli-(vinil-alkoholom) (PVA) kako bi se postiglo kontrolirano oslobađanje djelatne tvari. Mikrokapsuliranje se provodilo postupkom sušenja raspršivanjem pri četiri protoka zraka za raspršivanje kako je prikazano u tablici 3. Također, mijenjani su masni omjeri PVA i DNR (1:1, 2:1 i 3:1) čime je dobiveno ukupno 12 eksperimenata. Uzorci su označeni od PS1 do PS12, a pripadajući maseni omjeri i protoci dani su u tablici 3.

Otopine su pripremljene tako da je PVA otopljen u vodi, a DNR u etanolu zbog njegove slabe topljivosti. Priprema otopina opisana je u poglavlju 3.1.3. Obje otopine potom su pomiješane te sušene u sušioniku s raspršivanjem uz procesne uvjete prikazane u tablici 2. Protok zraka za raspršivanje mijenjao se u rasponu od $4,84 \times 10^{-4} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$ do $1,22 \times 10^{-4} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$, a navedene vrijednosti preračunate su pomoću baždarnog dijagrama u postotke koji su prikazani u tablici 7. Uzorci označeni oznakama PS4, PS8 i PS12 sadržavali su različite omjere PVA i DNR, a sušeni su pri najmanjem protoku zraka za raspršivanje ($1,22 \times 10^{-4} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$). U ovim je eksperimentima iskorištenje bilo izuzetno malo te je većina uzorka ostala zalijepljena na stijenkama ciklona. Malo iskorištenje posljedica je malog protoka zraka za raspršivanje koji daje velike kapljice, a koje se zbog svoje veličine ne stignu sušiti pri temperaturi od $75 \text{ }^\circ\text{C}$ te završe na stijenkama komore umjesto u sabirnoj posudi. Zbog toga ovi uzorci nisu uzeti u daljnje istraživanje.

Ispitana je djelotvornost mikrokapsuliranja, morfologija dobivenih uzoraka, kao i ravnotežni sadržaj vlage u uzorcima. Dobivene mikrokapsule punjene su u želatinozne kapsule kako bi bile podvrgnute *in vitro* metodi ispitivanja oslobađanja djelatne tvari. Profili oslobađanja djelatne tvari opisani su Weibullovim modelom te je ispitan utjecaj različitih udjela polimera na brzinu oslobađanja djelatne tvari.

U tablici 5 prikazana je djelotvornost mikrokapsuliranja izražena omjerom DNR poslije i prije sušenja, odnosno kao maseni udio DNR dobiven sušenjem. Vidljivo je da kod mikrokapsula s jednakim omjerom polimera i djelatne tvari (1:1) djelotvornost raste s porastom protoka zraka za raspršivanje. S druge strane, porastom udjela polimera (2:1) dolazi do manjih razlika u djelotvornosti u ovisnosti o protoku zraka, iako je i dalje vidljivo da je pri najvećem protoku zraka najveća djelotvornost mikrokapsuliranja. Kod mikrokapsula s najvećim udjelom polimera (3:1) neznatan je utjecaj promjene protoka zraka za raspršivanje

te su vrijednosti djelotvornosti mikrokapsuliranja približno jednake za sva tri uzorka. Veći protok zraka za raspršivanje rezultira kapljicama manje veličine.^[22] Sušenje manjih kapljica pri niskim temperaturama bit će brže te će one prolaskom kroz komoru za sušenje imati dovoljno vremena da se osuše i dospiju u ciklon. Manje djelotvornosti dobivene za uzorke PS9, PS10 i PS 11 posljedice su većeg udjela polimera koji je rezultirao otopinama većih viskoznosti. U ovim slučajevima na formiranje kapljica više utječe viskoznost od protoka zraka za raspršivanje. Veća viskoznost dat će veće kapljice što je pak u direktnoj vezi sa sušenjem i postignutim iskorištenjem.^[23]

U dobivenim uzorcima mikrokapsula ispitan je ravnotežni sadržaj vlage pri 75 °C te su vrijednosti navedene u tablici 6. Porastom udjela polimera raste ravnotežni sadržaj vlage u uzorcima što je u skladu s već ranije objašnjenom veličinom kapljica te uvjetima sušenja. Ravnotežni sadržaj vlage u svim je uzorcima manji od 10 %.

Uzorci su karakterizirani na pretražnom elektronskom mikroskopu (SEM) kako bi se utvrdila njihova morfologija, a mikrografije su prikazane na slikama 15 – 19. Slika 15 prikazuje mikrografije uzorka PS1 koji odgovara jednakom omjeru PVA i DNR te najvećem protoku zraka za raspršivanje.

Čestice su vrlo sitne, u određenoj mjeri su sljepljene te se ne mogu jasno razaznati čestice polimera koje oblažu djelatnu tvar. Na slici 16 prikazana je mikrografija uzorka PS5 koji sadrži polimer i djelatnu tvar u odnosu 2:1. Vidljivo je da su čestice sitne jer su uzorci mikrokapsulirani pri najvećem protoku zraka za raspršivanje, kao i uzorci na slikama 15 (PS1) i 17 (PS9). Usporedi li se povećanje udjela polimera od uzoraka PS1 preko PS5 do PS9 vidljivo je povećanje nastalih čestica, a što je u skladu s razmatranjima iskorištenja i ravnotežnog sadržaja vlage. Povećanje viskoznosti otopine uzrokuje nastanak većih čestica. Na slikama 17 do 19 prikazane su mikrografije dobivenih uzoraka u kojima je omjer PVA i DNR 3:1. Razmatran je utjecaj različitih protoka zraka za raspršivanje. Kod ovih se uzoraka jasno razaznaje polimer kojim je mikrokapsuliran dronedaron-hidroklorid. Smanjenjem protoka zraka za raspršivanje vidljivo je značajno povećanje veličine čestica.

Na slikama 20 – 22 prikazani su profili oslobađanja djelatne tvari iz pripremljenih mikrokapsula. Uspoređeni su profili oslobađanja za isti protok zraka za raspršivanjem uz različite omjere PVA i DNR. Povećanjem udjela polimera dolazi do sporijeg oslobađanja DNR te je u konačnici potrebno čak i 24 sata kako bi se postigla maksimalna koncentracija.

Na slikama 23 – 25 dane su usporedbe profila oslobađanja dobiveni iz uzoraka sušenih pri različitim protocima zraka za raspršivanje, a jednakim omjerima PVA i DNR. Uzorci PS1, PS2 i PS3 imaju gotovo iste profile oslobađanja. Može se uočiti da kod uzoraka s jednakim omjerom PVA i DNR vrlo brzo dolazi do oslobađanja velike količine DNR te se njegov maksimum doseže nakon 90 minuta. Neovisno o protoku zraka za raspršivanje svi uzorci jednakih omjera PVA i DNR imaju istu brzinu oslobađanja. Ovo se objašnjava nedovoljnom količinom polimera da stvori ovojnica oko DNR. Razlike u profilima oslobađanja izraženije su za različite protoke zraka povećanjem udjela polimera (slike 24 i 25).

Kinetika oslobađanja djelatne tvari opisana je Weibullovim modelom (jednadžba 16), koji je odabran na temelju velikih vrijednosti R^2 . Weibullov model koristan je za usporedbu profila oslobađanja djelatne tvari iz matričnih dozirnih oblika. U tablici 8 prikazane su vrijednosti parametara odabranog kinetičkog modela. Parametar b dovodi se u vezu s oblikom krivulje oslobađanja djelatne tvari. Kada mu je vrijednost manja od 1 ukazuje na strmi oblik krivulje gdje dolazi do brzog oslobađanja veće količine djelatne tvari iz dozirnog oblika, dok vrijednosti parametra veće od 1 ukazuju na sporije oslobađanje.^[21, 24] Upravo uzorci s najvećim udjelom polimera (3:1) (PS9, PS10 i PS11) pokazuju najviše vrijednosti parametra b , što je i očekivano, jer je povećanjem udjela polimera postignuto sporije i kontrolirano oslobađanje lijeka. Parametar a definira vremensku skalu procesa. Veće vrijednosti ovog parametra ukazuju na duže trajanje procesa, odnosno sporije oslobađanje u ovom slučaju. Najveće vrijednosti uočene su za uzorak s odnosom PVA i DNR 3:1 što je potvrdio i parametar b . Jedino odstupanje uočeno je za uzorak PS11 što može biti posljedica eksperimentalne pogreške. Weibullov model nema fizikalnu sliku kinetike oslobađanja lijeka te bi za definiranje mehanizama oslobađanja bilo potrebno koristiti odgovarajući model za mikrokapsule. Nažalost, testiranje drugih modela pokazalo je nezadovoljavajuće vrijednosti korelacijskog faktora zbog čega nisu utvrđeni mehanizmi oslobađanja dronedaron-hidroklorida iz mikrokapsula.

6. ZAKLJUČCI

Pripremljene su mikrokapsule dronedaron-hidroklorida obložene poli(vinil-alkoholom) pri različitim procesnim uvjetima sušenja raspršivanjem i uz različite udjele polimera, kako bi se utjecalo na brzinu oslobađanja djelatne tvari.

Promjena protoka zraka za raspršivanje utjecala je na veličinu dobivenih mikrokapsula, sitnije mikrokapsule dobivene su uz veće protoke zraka za raspršivanje.

Djelotvornost mikrokapsuliranja kod svih je dobivenih uzoraka veća od 50 %. Najujednačenija djelotvornost primijećena je kod uzoraka s omjerom polimera i djelatne tvari u odnosu 3:1.

SEM-mikrografije potvrđuju da su pri većim protocima zraka za raspršivanje dobivene sitnije čestice, dok je povećanjem udjela polimera vidljivo oblaganje djelatne tvari, što se uočava i iz eksperimentalno dobivenih profila oslobađanja dronedarona.

Mikrokapsule s najvećim udjelom polimera pokazale su najsporije oslobađanje djelatne tvari, a potpuno oslobađanje postignuto je nakon 24 sata.

7. LITERATURA

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] K. Shekhar, M. Naga Madhu, B. Pradeep, D. Banji: A review on Microencapsulation, *International Journal of Pharmaceutical Sciences* 5 (2010) 58-62.
- [5] G. R. Chilvers, V. J. Morris: Coacervation of Gelatin-Gellan Gum Mixtures and Their Use in Microencapsulation, *Carbohydrate Polymers* 7 (1987) 111-120.
- [6] L. Wu, X. Mao, 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 J. Pharm. Sci.* 9 (2014) 336-341.
- [7] K. Masters, *Spray Drying Handbook*, Fifth edition, Longman Scientific and Tehnical, Essex 1991.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] J. Vicente, J. Pinto, J. Menezes, F. Gaspar: Fundamental analysis of particle formation in spray drying, *Powder Technology* 247 (2013) 1-7.

- [11] A. Sander, Jedinične operacije u ekoinženjerstvu, I. dio, Interna skripta, Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2011.
- [12] K. Cal, K. Sollohub: Spray drying technique: II. Current applications in pharmaceutical technology, *Journal of Pharmaceutical Science* 99 (2010) 587-597.
- [13] I. Filkova, A. S. Mujumdar, Industrial spray drying systems. In *Handbook of industrial drying*; A. S. Mujumdar, Ed. Marcel Dekker, Inc., New York, 1995.
- [14] A. Sander: Jedinične operacije u ekoinženjerstvu, I. dio, Interna skripta, Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2011.
- [15] 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
- [16] P. Costa, J. M. Sousa Lobo, Modeling and comparison of dissolution profiles, *Eur. J. Pharm. Sci.* 13 (2001) 123–133.
- [17] F. Iram, S. Ali, A. Ahmad, S. A. Khan, A. Husain, A review on dronedarone: Pharmacological, pharmacodynamic and pharmacokinetic profile, *J. Acute Disease* 5 (2016) 102-108.
- [18] U. S. National Library of Medicine, Open chemistry database, Dronedarone Hydrochloride
URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dronedarone_hydrochloride#section=Top
(pristup 25.8.2019.)
- [19] W. Q. Wu, H. F. Tian, A. M. Xiang, Influence of polyol plasticizers on the properties of polyvinyl alcohol films fabricated by melt processing, *J. Polym. Environ.* 20 (2012) 63-69.
- [20] URL: <https://www.nanoscience.com/techniques/scanning-electron-microscopy/> (pristup 27.8.2019.)
- [21] Y. Zhang, M. Huo, J. Zhou, A. Zou, W. Li, C. Yao, S. Xie, DDSolver: An Add-In Program for Modeling and Comparison of Drug Dissolution Profiles, *AAPS J.* 12 (2010) 263–271.
- [22] K. Kal, K. Sollohub, Spray Drying Technique. I: Hardware and Process Parameters, *J Pharm Sci.* 99 (2010) 575–86.

- [23] P. D. Hede, P. Bach, A. D. Jensen, Two-fluid spray atomisation and pneumatic nozzles for fluid bed coating/agglomeration purposes: A review, *Chem. Eng. Sci.* 63 (2008) 3821–3842.
- [24] M. L. Bruschi, *Mathematical models of drug release, u: Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems*, Elsevier, 2015: pp 63–86.