

Elektroispredanje: tehnološki pristup za pripremu novog tipa čvrste disperzije za slabo topljive djelatne tvari

Vranko, Sara

Undergraduate thesis / Završni rad

2022

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:149:212387>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-06-26**



FKITMCMXIX

Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Sara Vranko

ZAVRŠNI RAD

Zagreb, rujan 2022.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Sara Vranko

**ELEKTROISPREDANJE:
TEHNOLOŠKI PRISTUP ZA PRIPRAVU
NOVOG TIPA ČVRSTE DISPERZIJE
ZA SLABO TOPLJIVE DJELATNE TVARI**

ZAVRŠNI RAD

Voditelj rada:

izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek

Članovi ispitnog povjerenstva:

izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek
prof. dr. sc. Gordana Matijašić
prof. dr. sc. Juraj Šipušić

Zagreb, rujan 2022.

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

Zahvala

Veliko hvala izv. prof. dr. sc. Krunoslavu Žižeku na mentorstvu tijekom izrade ovog završnog rada. Hvala na predloženoj temi, prenesenom znanju, trudu, radu, uloženom vremenu, volji i savjetima koji su uveliko olakšali izradu ovog završnog rada.

Mami, baki, bratu, sestri, prijateljima i dečku zahvaljujem se na ukazanom strpljenju, podršci, ljubavi, vjeri i pomoći kroz studiranje, ali i općenito kroz život. Hvala što ste bili neizmjerena podrška u lošim trenucima i veselili se sa mnom u dobrim.

Posebno se želim zahvaliti prijateljici i kolegici Korini koja je sa mnom provela sve ključne trenutke dosadašnjeg studiranja, sve bitne ispite, pismene i usmene. Hvala za svaki sat proveden na Skype-u, svaku suzu, smijeh, pozitivnu misao i motivaciju. Bez našeg zajedničkog učenja ne bi bila tu gdje sam sad. Hvala što si mi uljepšala i olakšala studentske dane.

SAŽETAK

ELEKTROISPREDANJE: TEHNOLOŠKI PRISTUP ZA PRIPRAVU NOVOG TIPA ČVRSTE DISPERZIJE ZA SLABO TOPLJIVE DJELATNE TVARI

Ovaj rad je sažet i stručan pregled razvoja, značaja i primjene elektroispredanja s naglaskom na područje zaštite zdravlja ljudi.

Farmaceutska industrija se pri formulaciji novih lijekova susreće s problemom topljivosti djelatnih tvari u vodenom mediju. Razvijene su razne metode za rješavanje tog problema, a dijele se na fizičke i kemijske. Priprava čvrstih disperzija pokazala se kao jednom od uspješnijih te pripada kategoriji fizičkih metoda.

Čvrste disperzije, koje se sastoje od hidrofilne matrice i hidrofobne djelatne tvari, mogu se pripremiti na razne načine, no neki od najčešće upotrebljivanih su: metoda taljenja, metoda isparavanja otapala i ekstruzija vruće taline. Valja naglasiti kako se u novije vrijeme razvila i tehnika elektroispredanja kao potencijalna metoda za pripravu čvrstih disperzija.

Istraživanjima je dokazano da elektroispredanje može značajno doprinijeti povećanju topljivosti djelatne tvari, odnosno da se tehnikom elektroispredanja mogu uspješno pripremiti binarne i ternarne čvrste disperzije slabo topljivih djelatnih tvari. Prati se značajan napredak u formulaciji farmaceutskih pripravaka poboljšanih svojstava upravo tehnikom elektroispredanja u usporedbi s konvencionalnim metodama.

Ključne riječi:

djelatna tvar, poboljšanje topljivosti lijeka, čvrsta disperzija, elektroispredanje, nanovlakna

ABSTRACT

ELECTROSPINNING: A TECHNOLOGICAL APPROACH TO PREPARE A NEW TYPE OF SOLID DISPERSION FOR POORLY SOLUBLE DRUGS

This thesis is a concise and expert overview of the development, significance and application of electrospinning with emphasis on the field of human health protection.

In the formulation of new drugs, the pharmaceutical industry faces the problem of drug solubility in aqueous medium. Various methods have been developed to solve this problem, which are divided into physical and chemical methods. The preparation of solid dispersions has proved to be one of the most successful and belongs to the category of physical methods.

Solid dispersions, which consist of a hydrophilic matrix and a hydrophobic active ingredient, can be prepared in various ways, but some of the most commonly used methods are: melting, solvent evaporation and melt extrusion. It should be noted that electrospinning technique has recently been developed as a potential method for the preparation of solid dispersions.

Studies have demonstrated that electrospinning can significantly contribute to the improvement of drug solubility, i.e., binary and ternary solid dispersions of poorly soluble drugs can be successfully prepared using electrospinning technique. Significant progress is being made in the formulation of pharmaceutical preparations with improved properties precisely by the electrospinning technique compared to conventional methods.

Keywords:

drug, drug solubility improvement, solid dispersion, electrospinning, nanofibers

SADRŽAJ

1.	UVOD	1
2.	OPĆI DIO.....	2
2.1.	Topljivost djelatne tvari.....	2
2.1.1.	BCS klasifikacija djelatnih tvari.....	2
2.1.2.	Važnost topljivosti djelatne tvari.....	3
2.1.3.	Postupci poboljšanja topljivosti djelatnih tvari	4
2.2.	Čvrste disperzije.....	4
2.2.1.	Klasifikacija čvrstih disperzija	5
2.2.2.	Interakcije djelatne tvari i polimera u čvrstom stanju	6
2.2.3.	Načini pripreme čvrstih disperzija.....	9
2.2.3.1.	Metoda taljenja	9
2.2.3.2.	Metoda isparavanja otpala.....	10
2.2.3.3.	Ekstruzija vruće taline	10
2.2.4.	Prednosti čvrstih disperzija.....	11
2.2.5.	Nedostaci čvrstih disperzija.....	12
2.3.	Elektroispredanje.....	12
2.3.1.	Načelo elektroispredanja	13
2.3.1.1.	Formiranje Taylorovog stošca nakon elektriziranja kapljice fluida	14
2.3.1.2.	Istezanje nabijenog mlaza.....	15
2.3.1.3.	Stanjivanje mlaza.....	16
2.3.1.4.	Stvrdnjavanje mlaza	16
2.3.1.5.	Sakupljanje vlakana.....	16
2.3.2.	Povijest elektroispredanja.....	17
2.3.2.1.	Taylorov stožac	20
2.3.3.	Čimbenici elektroispredanja.....	21
2.3.3.1.	Čimbenici polimerne otopine	21
2.3.3.2.	Procesni čimbenici.....	23
2.3.3.3.	Čimbenici okoline	26
2.3.3.4.	Ostali čimbenici.....	29
2.3.4.	Elektoraspršivanje	29
2.3.5.	Uređaji na temelju vrste mlaznice	31
2.3.6.	Vrste elektroispredanja.....	32
2.3.6.1.	Konvencionalno elektroispredanje	32
2.3.6.2.	Koaksijalno elektroispredanje	33
2.3.6.3.	Elektroispredanje emulzije	34

2.3.6.4. Elektroispredanje taline	34
2.3.6.5. Elektroispredanje plinskim mlazom	34
2.3.7. Materijali za elektroispredanje	35
2.3.8. Primjena elektroispredenih nanovlakana	35
2.3.8.1. Elektroispredanje čvrste disperzije paracetamola.....	35
2.3.8.1.1. Priprava otopine za elektroispredanje.....	36
2.3.8.1.2. Priprava čvrste disperzije	36
2.3.8.1.3. Karakterizacija produkta	36
2.3.8.1.4. <i>In vitro</i> testovi otapanja.....	38
2.3.8.1.5. Rezultati.....	38
3. ZAKLJUČAK	41
4. LITERATURA.....	42
5. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA.....	44

1. UVOD

Oralni dozirni oblici su najprikladniji i najčešće korišteni način isporuke lijeka. Razlog tomu su njihova jednostavna primjena, zbog čega su i najviše prihvaćeni od strane pacijenata. Jedan od problema s kojim se znanstvenici u proizvodnji novih lijekova susreću je niska topljivost djelatnih tvari u vodenom mediju. Razvijene su mnoge tehnike za poboljšanje topljivosti, a jedna od njih je priprava čvrstih disperzija. One se mogu pripremiti raznim metodama, a između ostalog i metodom elektroispredanja.

Elektroispredanje je specijalni postupak proizvodnje vlakana s mikro do nanometarskim rasponom promjera. Vlakna se dobivaju primjenom jakog električnog polja na polimernu otopinu ili talinu. Elektroispredanje iz taline nije toliko zastupljena tehnika u istraživanjima zbog proizvodnje vlakana promjera većeg od mikrometra. Zbog toga se više razmatra elektroispredanje iz otopine polimera.

Atraktivnost ove tehnike očituje se u njezinoj jednostavnosti realizacije i mogućnosti korištenja raznih materijala. Jedna je od najuspješnijih tehnika za proizvodnju nanovlakana u novije vrijeme.

Sve do devedesetih godina prošlog stoljeća, ova tehnika bila je poznata pod imenom elektrostatsko pređenje te je posljednjih desetljeća stekla veliki interes zbog svoje iznimne jednostavnosti, prilagodljivosti i može bitnog korištenja u raznim poljima. Neke od primjena elektroispredanih vlakana su u područjima filtracije, vojne zaštitne odjeće, nanosenzora, pohrane energije, katalizatora, bioinženjerstvu tkiva te oslobađanju djelatnih tvari i bioloških komponenti.

2. OPĆI DIO

2.1. Topljivost djelatne tvari

Topljivost je svojstvo krute, tekuće ili plinovite tvari da se otapa u krutom, tekućem ili plinovitom otapalu te da oni pri tome čine homogenu otopinu. Ovisi o korištenom otapalu, kao i o temperaturi i tlaku. Ne ovisi o veličini čestica ili drugim kinetičkim čimbenicima jer uz dovoljno vremena i veće čestice će se uspjeti otopiti. Topljivost ne treba poistovjećivati sa sposobnošću otapanja ili ukapljivanja određene tvari budući da se ti procesi mogu pojaviti ne samo zbog otapanja, već i zbog kemijske reakcije. Na primjer, cink nije topljiv u klorovodičnoj kiselini no u njoj se kemijskom reakcijom ‘pretvara’ u cinkov klorid i vodik, a cinkov klorid je topljiv u klorovodičnoj kiselini. Može se iskazati preko koncentracije, molaliteta, molnog udjela, molnog omjera i drugih jedinica.¹

Topljivost djelatne tvari temelji se na najvećoj razini doze proizvoda s trenutnim oslobađanjem. Djelatna tvar smatra se visoko topljivom kada je najveća jačina doze topljiva u 250 ml ili manje vodenog medija u rasponu pH od 1 do 7,5.²

2.1.1. BCS klasifikacija djelatnih tvari

Biofarmaceutski klasifikacijski sustav (*Biopharmaceutical Classification System*, BCS) je alat koji služi za procjenu potencijalnih učinaka određene formulacije na oralnu bioraspoloživost te uveliko olakšava razvoj farmaceutskih proizvoda. Kada se koristi surađujući s in vitro testovima otapanja, može podržati predviđanja in vivo performansi proizvoda. Poznavajući topljivost djelatne tvari u vjerodostojnom mediju i njegovu propusnost, odnosno permeabilnost kroz biološku membranu te ograničavajuće faktore brzine mogu se ustanoviti brzina i opseg oralne apsorpcije djelatne tvari. Djelatne tvari mogu se podjeliti u jednu od četiri BCS kategorije - Kategorija I: visoka topljivost, visoka propusnost, Kategorija II: niska topljivost, visoka propusnost. Kategorija III: visoka topljivost, niska propusnost, Kategorija IV: niska topljivost, niska propusnost.³



Slika 2.1 Podjela djelatnih tvari prema BCS klasifikacijskom sustavu

2.1.2. Važnost topljivosti djelatne tvari

Postoji mnogo načina da se lijekovi unesu u tijelo. To su: oralno (gutanjem), submukozno (kroz bukalnu i sublingvalnu sluznicu), parenteralno (putem injekcije), transdermalno (kroz kožu), plućno (putem inhalacije) itd. Među tim načinima dostave lijeka oralni (gutanjem) je najšire rasprostranjen.⁴ Razlog tomu je prihvaćenost od većine pacijenata zbog jednostavne primjene i stoga je krajnji cilj pri razvoju novih lijekova. Fizikalne barijere u tijelu, nizak pH u želucu i razgradnja enzima u gastrointestinalnom traktu samo su neke od prepreka za uspjeh pri oralnoj dostavi lijeka.⁵ Bioraspoloživost se odnosi na opseg i brzinu kojom djelatna tvar ulazi u sistemsku cirkulaciju čovjeka te dolazi do mjesta djelovanja. Bioraspoloživost lijeka uvelike je određena svojstvima dozirnog oblika, koja dijelom ovise o njegovom dizajnu i proizvodnji.⁶ Glavni izazov pri stvaranju oralnih dozirnih oblika leži u njihovoj slaboj bioraspoloživosti. Oralna bioraspoloživost ovisi o nekoliko čimbenika uključujući topljivost u vodenom mediju, propusnost odnosno permeabilnost lijeka, brzina otapanja itd. Najčešći uzroci niske bioraspoloživost se pripisuju slaboj topljivosti i niskoj propusnosti.¹ Većina novorazvijenih lijekova je hidrofobna i shodno tome slabo topljiva u vodenom mediju. To pak uzrokuje poteškoće u odabiru odgovarajućeg sustava za dostavu lijeka za postizanje dovoljne bioraspoloživosti. Kao što je ranije spomenuto, slaba topljivost u vodenom mediju i brzina otapanja ograničavajući su čimbenici s obzirom na njihovu brzinu apsorpcije i bioraspoloživost. Nedvojbeno, većina lijekova koji se prodaju diljem svijeta primjenjuju se oralno. Učinkovitost ovih lijekovi ovise o njihovoj oralnoj bioraspoloživosti,

koja pak ovisi o nekoliko čimbenika; najvažnija je topljivost lijeka u vodenoj sredini i propusnost lijeka kroz lipofilne membrane. Oralno primijenjeni lijekovi potpuno se apsorbiraju tek kada pokažu dobru topljivost u želučanom mediju.⁷

2.1.3. Postupci poboljšanja topljivosti djelatnih tvari

Poboljšanje topljivosti lijeka, a time i njegove oralne bioraspodivnosti, ostaje jedan od većih izazova u procesu razvoja lijeka, posebno za oralne dozirne oblike. Dostupni su brojni pristupi za poboljšanje topljivosti lijekova slabo topljivih u vodi. Tehnike su odabrane na temelju određenih aspekata kao što su svojstva lijeka, prirodu pomoćnih tvari koje treba odabrati i prirodu predviđenog dozirnog oblika. Tehnike poboljšanja topljivosti mogu se kategorizirati u fizičke modifikacije (mikronizacija, nanosuspenzija, čvrsta disperzija, kriogene tehnike itd.), kemijske modifikacije lijeka (promjena pH, uporaba pufera, kompleksacija, stvaranje soli) te ostale tehnike.¹

2.2. Čvrste disperzije

Čvrste disperzije predstavljaju korisnu farmaceutsku tehniku za povećanje topljivosti, apsorpcije i terapijske učinkovitosti lijekova. Pojam čvrste disperzije odnosi se na skupinu čvrstih proizvoda koja se sastoji od najmanje dvije različite komponente, općenito hidrofilnog matriksa i hidrofobne djelatne tvari. Koncept čvrstih disperzija izvorno su predložili Sekiguchi i Obi, koji su istraživali performanse otapanja eutektičkih talina djelatne tvari sulfonamida i nosača topivog u vodi ranih 1960-ih godina.¹ Povijesno gledano, pojam "čvrsta disperzija" definirana je kao disperzija lijeka u čvrstoj matrici gdje je matrica bila ili mala molekula ili polimer. Disperzna faza uključuje mnoge oblike kao što su eutektičke smjese, kristalne/staklene otopine te amorfne/kristalne suspenzije. Uzimajući u obzir njegov trenutno najčešće korišten oblik čvrsta disperzija sada, kao što je gore napisano, može biti uže definirana kao disperzija djelatne tvari u amorfnoj polimernoj matrici gdje je poželjno da djelatna tvar bude u molekularno dispergiranom stanju. Procjenjuje se da je većina spojeva koji se razvijaju u današnje vrijeme podvrgnuta problemima topljivosti. Poznavajući ovaj izazov farmaceutske industrije, razvijene su različite tehnologije za poboljšanje topljivosti djelatnih tvari. Kako je broj proizvoda koje je odobrila FDA (Američka agencija za hranu i lijekove) u posljednjih nekoliko godina sve veći, čvrsta disperzija sada je uspostavljena kao ključna tehnologija za formuliranje teško topivih djelatnih tvari. Naime, tehnologija čvrste disperzije uspješno je

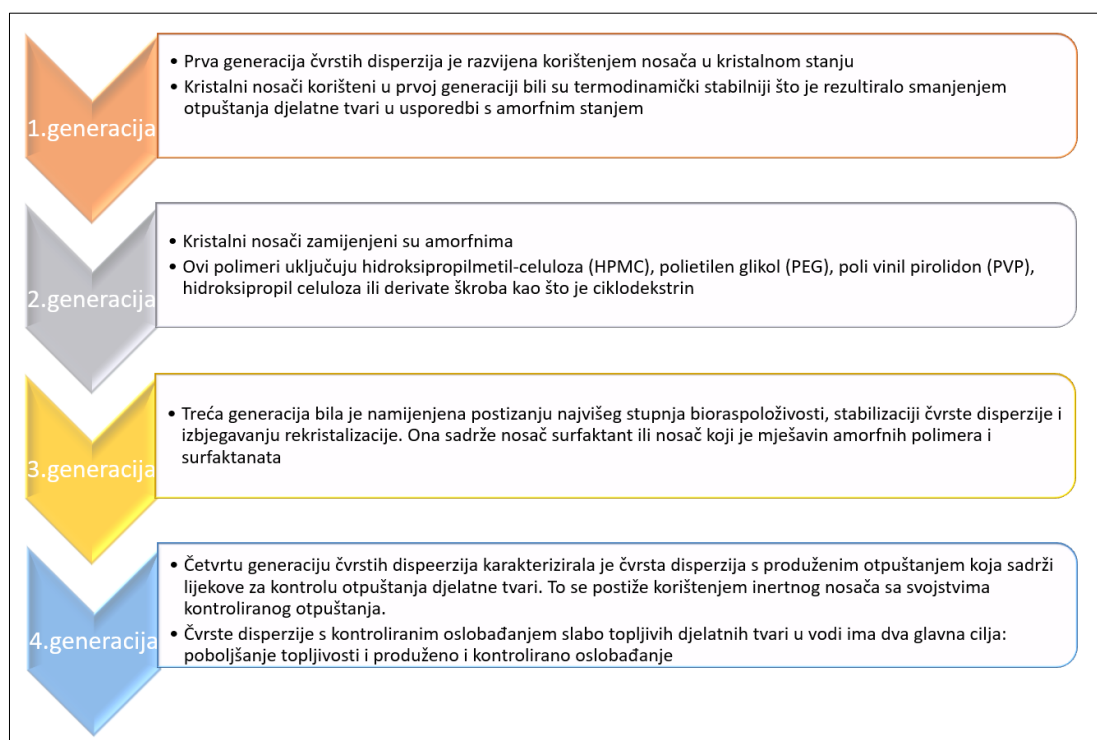
primijenjena na formulacije s visokim sadržajem djelatne tvari (npr. 375 mg po tableti u Inciveku) (slika 2.2.) i/ili formulacije sadrže djelatne tvari s velikom sklonošću kristalizacije.⁸



Slika 2.2 Incivek, Lijek za liječenje hepatitisa C

2.2.1. Klasifikacija čvrstih disperzija

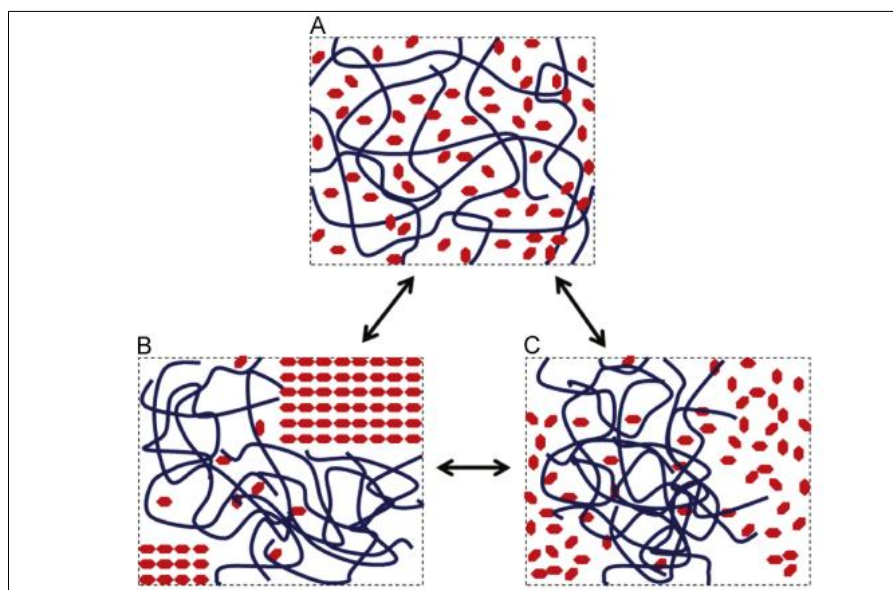
Na temelju fizikalnog stanja matrice, čvrste disperzije se klasificiraju u dvije glavne kategorije, tj. amorfne čvrste disperzije i kristalne čvrste disperzije. Na temelju njihovog sastava, čvrste disperzije se također mogu kategorizirati u četiri generacije, kao što je prikazano na slici 2.3.⁹



Slika 2.3 Generacije čvrstih disperzija

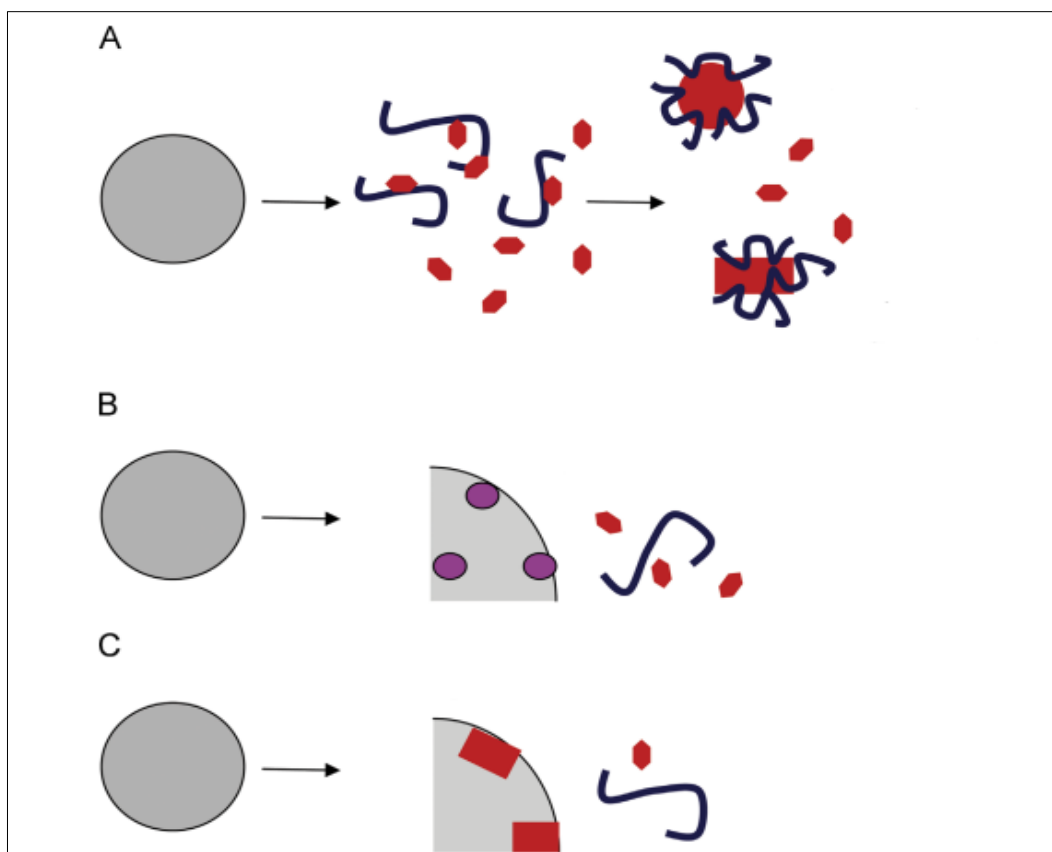
2.2.2. Interakcije djelatne tvari i polimera u čvrstom stanju

Čvrsta disperzija je naizgled jednostavan dvokomponentni sustav gdje djelatna tvar i polimer djeluju kao otopljena tvar i otapalo. Unatoč ovoj prividnoj jednostavnosti, ovi dvokomponentni sustavi mogu formirati više struktura ovisno o svom sastavu i načinu obrade uzorka. Kada je sadržaj djelatne tvari niži od njene ravnotežne topljivosti u određenom polimeru, djelatna tvar je molekularno raspršena unutar polimerne matrice (slika 2.3 A) i tvori termodinamički stabilnu, homogenu otopinu. Ovo je najpoželjnija struktura čvrste disperzije. Međutim, za većinu parova djelatna tvar-polimer, ova situacija moguća je samo pri vrlo niskom sadržaju djelatne tvari i/ili visokoj temperaturi. Kako se temperatura snižava, smjesa postaje prezasićena otopina i djelatna tvar ima tendenciju precipitacije, odnosno može istaložiti. To može dovesti do disperzije kristalnih čestice djelatne tvari u polimernoj matrici, u kojoj koncentracija djelatne tvari odgovara njenoj ravnotežnoj topljivosti pri toj temperaturi (Slika 2.3 B). Budući da je kristalizacija djelatne tvari spor proces koji ima višu energetska barijeru u usporedbi s amorfnim odvajanjem faza, može se formirati srednja metastabilna struktura kod koje su amorfni agregati djelatne tvari raspršeni u polimernoj matrici.



Slika 2.3. Tri moguće strukture čvrste disperzije djelatna tvar/polimer gdje heksagonalni simboli predstavljaju molekule djelatne tvari, a zakrivljene linije polimerne lance. (A) Idealna struktura čvrste disperzije gdje je djelatna tvar molekularno raspršena u polimernoj matrici; (B) djelatna tvar-polimerni sustav u kojem je došlo do stvaranja kristalne strukture djelatne tvari i (C) sustav djelatna tvar-polimer koji sadrži amorfne domene bogate djelatnom tvari dispergirane u polimernoj matrici.

Konačni uspjeh čvrste disperzije određen je njezinim učinkom u otapanju nakon oralne primjene. Općenito, strategija iza gotovo svih tehnologija poboljšavanja topljivosti je takozvani koncept "opruga i padobrana". Za čvrstu disperziju, to znači da se djelatna tvar prvo treba otopiti zajedno s matricom topljivog polimera za stvaranje prezasićene otopine („opruga”) nakon čega se prezasićenje održava dovoljno dugo kako bi se mogle odviti apsorpcija djelatne tvari ("padobran"). Ovisno o vrsti čvrste disperzije, može doći do otapanja na tri moguća načina (slika 6). Kada je postotak djelatne tvari nizak, ona i polimer u čvrstoj disperziji se brzo otapaju (Slika 2.4 A) nakon čega se djelatna tvar kontinuirano apsorbira i može se podvrgnuti taloženju u prisutnosti polimera i endogenih spojeve kao što su žučne kiseline, fosfolipidi i mucin. Čvrste disperzije stvaraju prezasićenu otopinu djelatne tvari kada su izložene vodenoj sredini gastrointestinalnog trakta. Djelatne tvari u ovom stanju imaju tendenciju brzog taloženja prije nego što se apsorbiraju što samim time dovodi do smanjene bioraspoloživosti. Razne polimerne pomoćne tvari djeluju tako da produljuju prezasićenje i inhibiraju taloženje djelatne tvari. Doduše, polimeri koji se obično koriste u pripremi čvrstih disperzija općenito su isti oni koji inhibiraju taloženje lijeka, posebno neki derivati celuloze kao što je hidroksipropilmetilceluloza (HPMC) i hidroksipropilmetilceluloza acetat sukcinat (HPMCAS) i vinilni polimeri kao što su poli(vinilpirolidon) (PVP) i poli(vinilpirolidon-ko-vinil acetat) (PVPVA). Ovi polimeri mogu održavati prezasićenu koncentraciju djelatne tvari tijekom duljeg vremenskog razdoblja kako bi bila moguća optimalna apsorpcija.



Slika 2.4 Tri moguća scenarija raspršenosti djelatne tvari iz čvrstih disperzija. (A) Čestice se brzo otapaju i oslobađaju djelatnu tvar u jako prezasićenu otopinu; nakon toga se djelatna tvar taloži kao amorfne i/ili kristalne čestice na koje se polimer adsorbira kao stabilizator; (B) djelatna tvar i polimer se postupno oslobađaju dok djelatna tvar ostaje amorfne strukture u neotopljenim česticama; i (C) djelatna tvar i polimer se postupno oslobađaju, ali je djelatna tvar prisutna kao kristal u neotopljenim česticama, posebno blizu njihove površine. Koncentracija slobodne djelatne tvari ovisi o topljivosti bilo amorfne ili kristalne strukture djelatne tvari koja pak ovisi o omjeru djelatna tvar/polimer, brzini otapanja polimera i brzini kristalizacije djelatne tvari.

Interakcije između polimera i djelatne tvari uglavnom su rezultat stvaranje vodikove veze i/ili hidrofobne interakcije. Na primjer, istraživanja su pokazala da je HPMC učinkovit u inhibiciji nukleacije djelatnih tvari koje su bogate akceptorima vodikove veze na način ovisan o koncentraciji. Ova sposobnost odgađanja nukleacije može biti zato što vodikove veze između molekula djelatne tvari i polimera ne samo da povećavaju energiju aktivacije nukleacije nego također smanjuju rast kristala.

Vodikova veza nije jedina vrsta interakcije koja utječe na taloženje/otapanje djelatne tvari u čvrstih disperzijama. Istraživanja su također pokazala da što je veća lipofilnost

polimera, to je on više sposoban inhibirati/usporiti nukleaciju i/ili rast kristala. To je zato što se polimer s većom lipofilnošću učinkovitije adsorbira na površine kristala te tako pojačava inhibiciju daljnjeg vezivanja djelatne tvari. Međutim, postoji gornja granica lipofilnosti polimera iznad koje se gubi učinak inhibicije. Osim toga, drugi čimbenici kao što su steričke prepreke adsorpciji, krutost polimera i distribucija funkcionalnih skupina u polimeru mogu igrati značajnu ulogu u interakciji između polimera i djelatne tvari. Na primjer, polimeri s relativno krutim strukturama mogu se lakše adsorbirati na površine kristala te tako inhibirati taloženje djelatne tvari.⁸

2.2.3. Načini pripreme čvrstih disperzija

Postoje različite metode za pripremu čvrstih disperzija (slika 2.5.), a neke od najpoznatijih i češće korištenih opisane su u narednim poglavljima. Kod svih ovih metoda proces počinje od radnog fluida i završava čvrstim proizvodom s djelatnom tvari raspoređenom unutar matrice. Glavne razlike između metoda su u prirodi energije koja se primjenjuje na pretvaranje tekućine u kruto stanje i strukturi (morfologiji i veličini) prikupljenih konačnih proizvoda.⁹

U zasebnom poglavlju bit će detaljno opisana metoda elektroispredanja.

2.2.3.1. Metoda taljenja

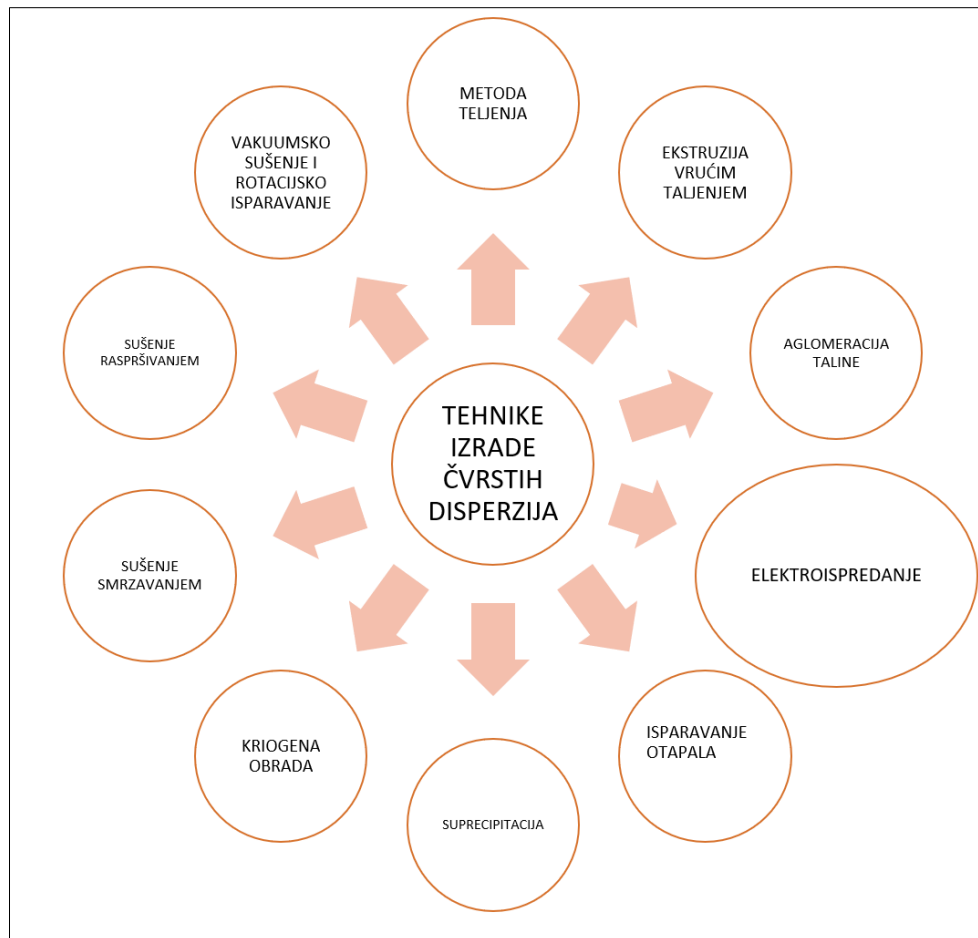
U ovom pristupu, djelatna tvar i matrica se rastapaju zajedno pod specifičnom temperaturom koja je iznad eutektičke točke. Nakon toga, tekućina se ohladi ili stvrdne različitim metodama kao što je raspršivanje na tanki sloj nehrđajućeg čelika hlađenog zrakom ili ulijevanjem vode u petrijevu zdjelicu unutar eksikatora, miješanje u ledenoj kupki i uranjanje u tekući dušik. Izlazi krutina koja se prosijava, melje kako bi se smanjila veličina čestica. Prednost ove metode je u tome što ne zahtijeva korištenje nikakvog dodatnog otapala.⁹ Također, metoda ima i neka ograničenja poput upotrebe visoke temperature i samim time mogućnosti degradacije djelatne tvari tijekom topljenja, nepotpuna mješljivost između djelatne tvari i matrice. Kako bi se izbjegla ova ograničenja razvijeno je nekoliko modifikacija izvornog postupak; tj. ekstruzija vruće taline, aglomeracija taline, injekcijsko prešanje, vruće centrifugiranje.¹⁰

2.2.3.2. Metoda isparavanja otapala

Metoda isparavanja otapala je jednostavan način proizvodnje čvrstih disperzija gdje su djelatna tvar i matrica otopljeni u hlapljivom otapalu. Otapalo se kasnije ispari. Tachibani i Nakumara prvi su otopili i djelatnu tvar i matricu u uobičajenom otapalu i zatim isparili otapalo pod vakuumom za proizvodnju čvrste otopine.¹⁰ Važan preduvjet ove metode je velika topljivost djelatne tvari i matrice u suotapalu ili otapalima. Otapala koja se najčešće koriste su etanol, aceton, metanol, metilen klorid, etil acetat, voda i smjese navedenih spojeva.⁹ S otkrićem metode isparavanja otapala, mnogi problemi povezani s metodom taljenja su riješeni. Nažalost, zbog ekoloških i posljedično ekonomskih problema povezanih s upotrebom organskih polimera počeli su činiti metodu isparavanja otapala sve problematičnijom. Iz tih razloga, ekstruzija vruće taline trenutno je pogodnija metoda izbora za proizvodnju čvrstih disperzija.¹⁰

2.2.3.3. Ekstruzija vruće taline

Ekstruzija vruće taline je u suštini ista metoda kao i metoda taljenja osim što ovdje intenzivno miješanje komponenti inducira ekstruder. Baš kao u tradicionalnom procesu, mješljivost djelatne tvari i matrice može stvarati probleme. Visoke sile smicanja rezultiraju visokom lokalnom temperaturom u ekstruderu što pak stvara problem za materijale osjetljive na toplinu. Međutim, u usporedbi s tradicionalnom metodom taljenja, ova tehnika nudi mogućnost kontinuirane proizvodnje, što ju čini pogodnom za industrijsku proizvodnju. Nadalje, proizvod dobiven ovom metodom je lakši za rukovanje jer se na izlazu iz ekstrudera oblik produkta može prilagoditi sljedećem koraku obrade bez mljevenja.¹



Slika 2.5. Razne tehnike izrade čvrstih disperzija

2.2.4. Prednosti čvrstih disperzija

Vasconcelos i suradnici (2007) identificirali su četiri prednosti proizvodnje čvrstih disperzija. Prednosti su sažete u nastavku:

- Priprava čvrstih disperzija rezultira nastankom čestica manjih dimenzija i time se postiže povećana brzina otapanja. Krajnji rezultat je poboljšana bioraspoloživost.
- Sposobnost vlaženja je poboljšana tijekom proizvodnje čvrstih disperzija. Poboljšana sposobnost vlaženja rezultira povećanom topljivošću. Ovdje matrice igraju glavnu ulogu u poboljšanju sposobnosti vlaženja čestica.
- Utvrđeno je da čestice u čvrstim disperzijama imaju veći stupanj poroznosti. Povećana poroznost čestica u čvrstim disperzijama ubrzava profil oslobađanja djelatne tvari. Povećana poroznost također ovisi o svojstvima matrice.
- U čvrstim disperzijama lijekovi se nalaze u obliku prezasićene otopine koje se smatraju metastabilnim polimorfnim oblikom. Takvo stanje lijekova u amorfnom obliku povećava topljivost čestica.

2.2.5. Nedostatci čvrstih disperzija

Serajuddin, profesor industrijske farmacije, definirao je neke probleme koji ograničavaju komercijalna primjenu čvrstih disperzija koji uključuju:

- način pripreme
- konzistentnost fizikalno-kemijskih svojstava
- formulaciju u dozirne oblike
- fizikalna i kemijska stabilnost lijeka i matrice.

Čvrste disperzije nisu u širokoj upotrebi u komercijalnim proizvodima uglavnom zbog problema kristalizacija komponenti iz amornog stanja tijekom obrade (mehanički stres) ili skladištenje (temperatura i vlaga). Vlaga može povećati pokretljivost lijeka i posljedično pospješiti kristalizaciju lijeka i na taj način može ugroziti stabilnost skladištenja amornih lijekova. Odvajanje faza, rast kristala ili pretvaranje proizvoda u stabilniju strukturu iz metastabilnog kristalnog oblika tijekom skladištenja također se smatraju glavnim preprekama komercijalizaciji čvrstih disperzija jer rezultiraju smanjenom topljivošću, a time i brzinom otapanja.

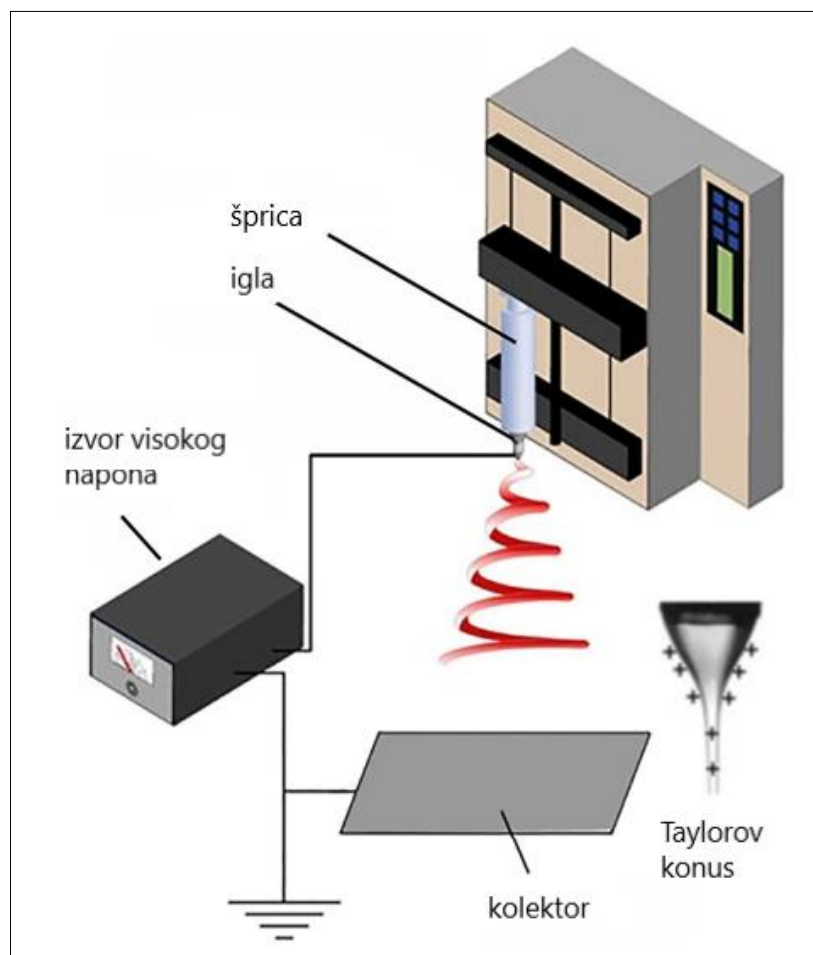
2.3. Elektrospredanje

Jedna od najuspješnijih tehnika proizvodnje nanovlakana u novije vrijeme je tehnika elektrospredanja. Kod te tehnike, polimerna otopina se rasteže i stanjuje zbog elektrostatskih sila te rezultira formiranjem finih vlakana s promjerom na nanoskali. Materijali dobiveni tom tehnikom imaju strukturu nasumično raspoređenih elektrospredenih vlakana. Jedna od primjena tih materijala veže se uz biomedicinu, gdje se mogu koristiti kao nosači za uzgoj tkivnih stanica ali i kao nosači za prijenos djelatnih tvari.¹¹ Posljednjih desetljeća zanimanje znanstvenika diljem svijeta za tehniku elektrospredanja u stalnom je porastu. Razlog tome je mogućnost dobivanja jedinstvenih svojstva materijala načinjenih od nanovlakana međusobno isprepletenih u strukturu visoke poroznosti. Zbog proizvodnje vlakana promjera većeg od mikrometra, elektrospredanje iz taline polimera nije toliko zastupljena tehnika u istraživanjima, već se više razmatra elektrospredanje iz otopine polimera. Nanovlakna imaju veliki omjer površine i volumena, a elektrospredanjem se mogu dobiti ekstremno duga vlakna, i do nekoliko kilometara. Kod prikupljanja vlakana u obliku netkane strukture s nasumično raspoređenim vlaknima, oblikuje se velik broj međusobno povezanih pora. Visoka koncentracija naboja na nanovlaknu koji se nakupljaju nakon izbacivanja mlaza, omogućava

lako upravljanje putanjom vlakna djelovanjem vanjskog električnog polja, čime se može kontrolirati orijentacija vlakana. U procesu elektroispredanja naelektrizirani mlaz polimerne otopine vrlo se brzo isteže, pri čemu dolazi do brzog isparavanja (evaporacije) otapala. Zbog toga je vlakno podložno ekstremno jakoj torziji, koja uz brzo stvrdnjavanje ne dozvoljava da se molekularni polimerni lanci vrate u prvobitno relaksirano stanje. Tako oblikovana vlakna imaju veći udio kristalnog područja u strukturi vlakana od konvencionalnih, a visoka orijentacija molekula po duljini vlakna doprinosi i vlačnoj čvrstoći.¹²

2.3.1. Načelo elektroispredanja

Osnovna izvedba uređaja za elektroispredanje (slika 2.6.) uključuje: posudu s polimernom otopinom (najčešće šprica), mlaznicu (najčešće igla ravnog vrha) povezanu s izvorom visokog napona i kolektor vlakana povezan s drugim polom električnog polja.¹²



Slika 2.6. Uređaj za elektroispredanje

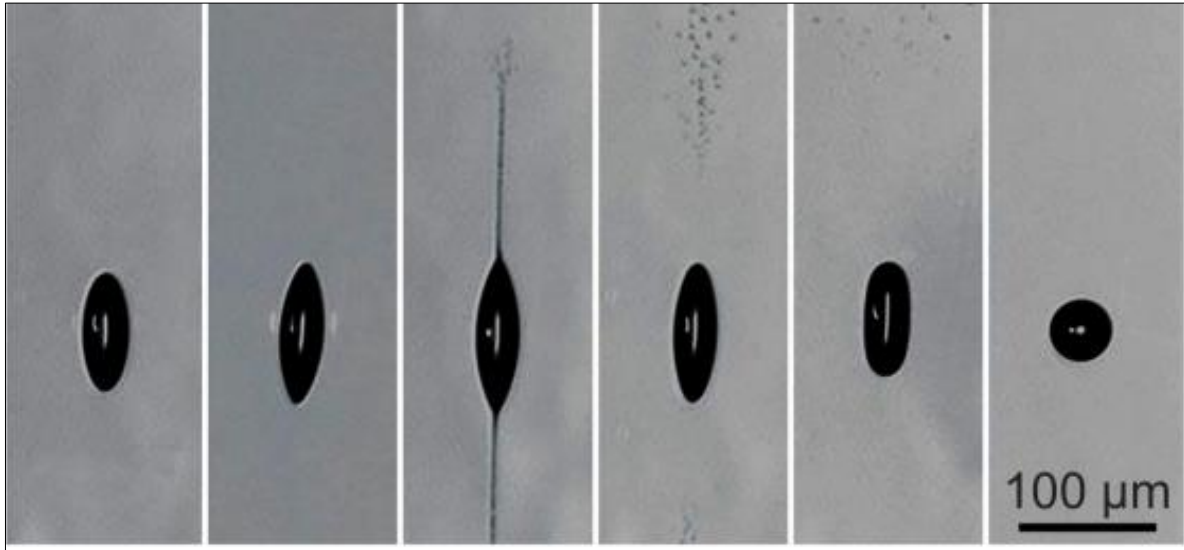
Kada se polimerna otopina podvrgne električnom polju, oblikuje se kapljica koja se nabija električnim nabojem na površini. S povećanjem intenziteta električnog polja dolazi do deformacije prvotne kapljice, te istežanje u obliku Taylorovog stošca. Razlika naboja između polimerne otopine i suprotne elektrode rezultira silom suprotnoj sili površinske napetosti fluida. Kako se sila suprotna sili površinske napetosti povećava, te postaje veća od nje, mlaz polimerne otopine se isteže i postaje nestabilan. Gibanjem električki nabijenog mlaza dolazi do isparavanja otapala, te oblikovanja vlakana.¹² Prije konačnog oblikovanja nanovlakana polimerna otopina prolazi nekoliko faza:

1. Istežanje kapljice i oblikovanje Taylorovog stošca,
2. Oblikovanje linijskog mlaza – stabilna faza,
3. Oblikovanje spiralnog mlaza – destabilizacija i
4. Stvrđavanje, oblikovanje vlakana.¹²

2.3.1.1. Formiranje Taylorovog stošca nakon elektriziranja kapljice fluida

Da bismo razumjeli nastanak Taylorovog stošca od električki nabijene kapljice fluida tijekom elektroispredanje, potrebno je shvatiti uključena elektrohodinamička načela. Klasičan primjer može se naći u formiranju Rayleighovih mlazova (slika 2.7.) iz levitiranih kapljica etilen glikola u električnom polju. Ubrizgavanjem u levitator, kapljica je poprimila sferni oblik polumjera 58 μm . Naboj na površini iznosio je oko 3,3 pC. Zbog isparavanja neutralnih molekula, kapljica se vremenom smanjila, dosegnuvši Rayleighovu granicu stabilnosti na polumjeru od oko 24 μm . U toj točki, kapljica se deformirala u elipsoidni oblik, i dva oštra vrha su nastala na polovima. Skoro odmah nakon formiranja vrhova, izbačena su dva fina mlaza tekućine od vrhova u suprotnim smjerovima. Mlaznice su kasnije pukle u fine kapljice koje su se odbijale od početne kapljice zbog elektrostatskog odbijanja. Nakon izbacivanja mlaznica, vrhovi su nestali, a kapljica u obliku bačve se skupila dok nakon otprilike 210 μs te nije ponovno dobila sferni oblik. Ovaj primjer jasno pokazuje raspad kapljice nabijen do granice Rayleighove nestabilnosti i proizvodnje Rayleighovih mlaznica. Tijekom elektroispredanja, tekućina se obično dovodi špricom konstantnom i kontroliranom brzinom. Kada postoji potencijalna razlika između šprice i kolektora, pozitivni i negativni naboji u tekućini će se razdvojiti i naboj koji ima isti predznak kao i šprica će migrirati prema površini kapljice, stvarajući višak naboja. S postupnim povećanje napona, akumulirat će se više naboja,

povećati će se gustoća površinskih naboja koji se nalaze na kapljici. Dok površinska napetost preferira sferni oblik da bi minimalizirala ukupnu površinsku slobodnu energiju kapljice, elektrostatsko odbijanje nastoji deformirati oblik kapljica, tako da će se njihova površina povećati kako bi se ublažila odbojnost. Pretpostavlja se da kapljica poprima oblik koji minimizira zbroj elektrostatske energije i površinsku slobodnu energiju.



Slika 2.7. Raspad lebdeće kapljice etilen glikola nabijene do Rayleighove granice za izbacivanje dva mlaza

2.3.1.2. Istezanje nabijenog mlaza

Iz vrha Taylorovog stošca izbacuje se električki nabijen mlaz i zatim se ubrzava električnim poljem. Mlaz će se produžiti u smjeru električnog polja dok se kreće prema kolektoru. Na temelju eksperimentalnih opažanja i elektrohidrodinamičkih teorija, razvijeni su različiti modeli koji opisuju ponašanje nabijenog mlaza. Svi nam ti modeli pomažu da postignemo duboko razumijevanje mehanizma elektroispredanja. Što je još važnije, oni također uvelike pomažu znanstvenicima u dizajniranju novih postavki i kontroliranju parametara elektroispredanja da bi se dobilo nanovlakna poželjnih promjera i strukture. Suženi mlaz u početku slijedi gotovo ravnu liniju na određenoj udaljenosti od vrha šprice, a ovaj prostor je poznat kao područje bliskog polja. Viskoelastična svojstva tekućine trebala bi moći potisnuti Rayleighovu nestabilnost, koja inače uzrokuje razbijanje mlaza u kapljice. Površinski naboji se kreću s mlazom, stvarajući struju koja prolazi kroz njega. Brzina, duljina i promjer mlaza u ravnom segmentu mogu se lako izmjeriti. Brzina mlaza na kraju ravnog segmenta procijenjena je na $1\text{--}15\text{ m s}^{-1}$.

2.3.1.3. Stanjivanje mlaza

Tijekom ubrzanja ravnog mlaza, površinska napetost i viskoelastična sila u mlazu nastoje spriječiti njegovo kretanje naprijed. Kao rezultat, ubrzanje se postupno smanjuje. U međuvremenu, promjer mlaza u ravnom segmentu se smanjuje monotono s udaljenošću od vrha kako se mlaz kontinuirano rasteže. Kad akceleracija padne na nulu ili dostigne konstantnu vrijednost, svaka mala perturbacija može narušiti ravno kretanje. Kao takva, nestabilnost može lako nastati kao posljedica elektrostatskog odbijanja površinskih naboja koji se nalaze na mlazu i ulaze u režim dalekog polja. U području dalekog polja, tri različite vrste nestabilnosti mogu se pojaviti kod električki nabijenog mlaza.

2.3.1.4. Stvrđnjavanje mlaza

Tijekom procesa elongacije, mlaz se stvrdne i oblikuju se vlakna, što je uzrokovano bilo isparavanjem otapala ili hlađenje taline. Kada je proces stvrđnjavanja spor, istežanje nabijenog mlaza može trajati duže vrijeme kako bi se stvorila vlakna s tanjim promjerom. U jednom istraživanju utvrdilo se da je polumjer presjeka suhog vlakna samo $1,3 \times 10^{-3}$ puta veći od početnog mlaza kao rezultat istežanja i isparavanja otapala. Nakon skrućivanja naboji još mogu biti zarobljeni na površini suhих vlakana, ali sve nestabilnosti će nestati.

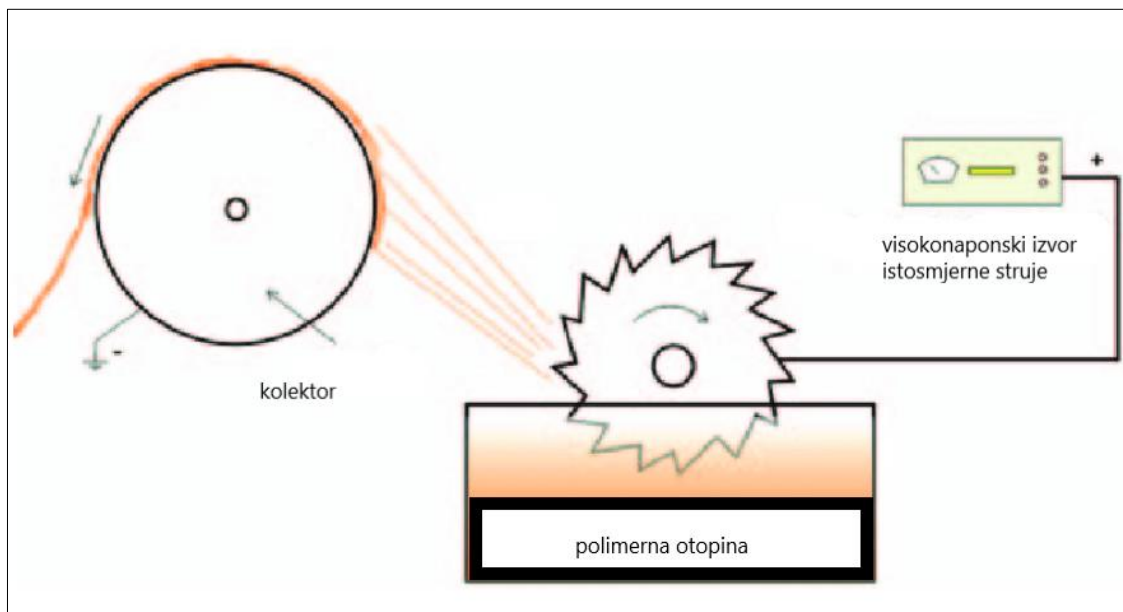
2.3.1.5. Sakupljanje vlakana

Posljednji korak u procesu elektroispredanja je taloženje vlakana na uzemljeni kolektor. Morfologija vlakana je uglavnom određena stadijem nestabilnosti savijanja u kojem se nalaze vlakna prilikom taloženja. Najjednostavnije bi bilo sakupljati vlakna u području petlje prve nestabilnosti savijanja kao netkani materijal na stacionarnom ili pokretnom kolektoru. Međutim, vlakna u malom namotanom području drugog i trećeg savijanja nestabilnosti mogu poprimiti složeni uzorak, a zavojnice mogu biti skupljene kao vlakna s ravnom ili valovitom morfologijom ili čak zavojnice s mnogo zavoja. Nakon taloženja, većina naboja na vlaknima se brzo rasipaju kroz uzemljenje kolektor. Međutim, zbog niske vodljivosti većine materijala za vlakna, mjerljiva količina naboja i dalje ostaje na površini sakupljenih vlakana. Zaostali naboj na prikupljenim vlaknima ima tendenciju odbijaju slično nabijenog mlaza, uzrokujući da se naelektrizirani mlaz giba poput njihala. Kao rezultat toga, dostižna debljina elektropredanih vlakana često je ograničena gornjom granicom od oko 0,5–1 mm.

2.3.2. Povijest elektroispredanja

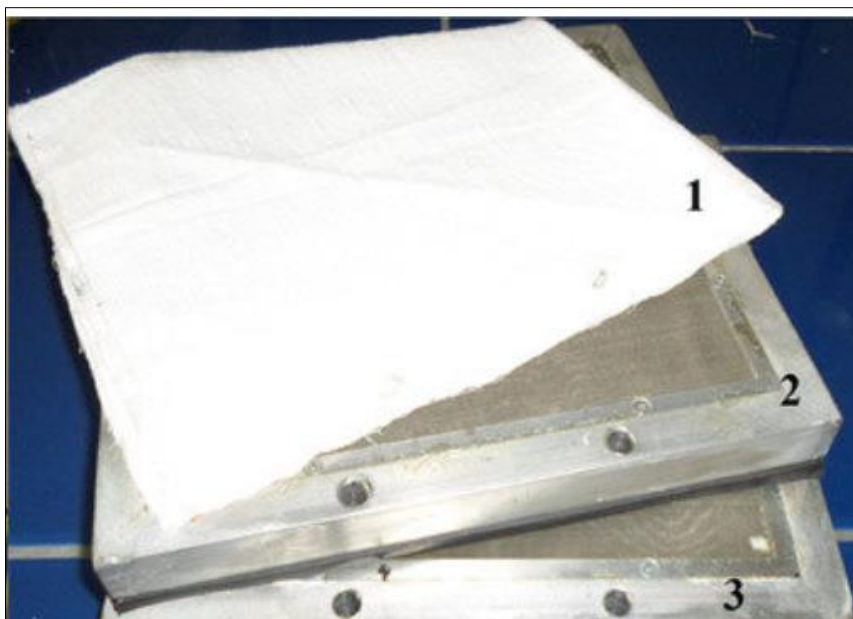
Osnovno načelo na kojemu se temelji elektroispredanje je gibanje fluida pod utjecajem elektriciteta poznat još iz 1600. godine kada je W. Gilbert istaknuo da će se kapljica vode na suhoj površini istežati prema gore u obliku konusa, ako bi se na određenoj udaljenosti iznad nje postavio naelektrizirani jantar. 12 Otprilike jedno stoljeće kasnije, Stephen Gray promatrao je elektrohodinamičko raspršenje kapljice vode iz koje je bio generiran vrlo fini mlaz. 1747. godine Abbé Nollet izveo je prvi poznati eksperiment elektroraspršivanja, demonstrirajući da se voda može raspršiti kao aerosol pri prolasku kroz elektrostatički nabijenu posudu koja je bila postavljena pokraj tla. Ponašanje nabijenih kapljica tada je sustavno proučavao Lord Rayleigh. Godine 1882. on je teoretski procijenio najveći iznos naboja koji bi kapljica tekućine mogla nositi prije nego što bi mlazevi tekućine bili izbačeni s površine kapljice. 13 Ovaj je fenomen analizirao i 1914. godine J. Zeleny, ali prvi patenti pripadaju J. F. Cooleyu i W. J. Mortonu iz 1900.- 1903. godine. 12 Cooley i Morton su 1902. prijavili dva patenta za elektroispredanje, opisujući pri tome prototip uređaja. Poslije je Anton Formhals podnio nekoliko dodatnih patenata 1934. i 1944. godine te uspio poboljšati opremu, krećući se prema komercijalizacija elektroispredanja za proizvodnju tekstilnog prediva. Elektroispredena nanovlakna prvi put su primijenjena u Sovjetskom Savezu 1938. za razvoj zračnih filtara, poznatih kao „Petrjanovljevi filtri“ (Slika 2.9.), za hvatanje aerosola čestica. 1939. godine ovaj je rad doveo do osnivanja tvornice za proizvodnju filtara za dim za plinske maske u Tveru. 13 Dok se elektroispredanje pokazalo relativno jednostavnom i svestranom metodom za proizvodnju nanovlakana, brojni parametri obrade mogu uvelike utjecati na generirana vlakana. U početku su tehničke poteškoće povezane s nizom ovih parametara spriječile elektroispredanja kao izvedivu tehniku predenja polimernih vlakna malog promjera. Tek je 1934. Formhals patentirao proces i aparaturu koja je koristila električnu energiju za predenje sintetičkih vlakana. Tek tada se elektroispredanje doista pojavilo kao važeća tehnika za predenje vlakana malog promjera. Aparatura koju je koristio Formhals sadržavala je pomični uređaj za skupljanje niti koji je skupljao vlakna u rastegnutom stanju. Koristeći ovu aparaturu, Formhals je uspio uspješno ispredati vlakna celuloznog acetata koristeći otopinu aceton/alkohol kao otapalo. Iako je Formhalsov izum pokazao značajan napredak u odnosu na ranije metode elektroispredanja, on još uvijek nije uspio izbjeći neke nedostatke. Zbog neposredne blizine kolektora električki nabijenoj otopini polimera, otapalo nije moglo potpuno ispariti prije nego što mlaz vlakana stigne do kolektora, što je rezultiralo stvaranjem labave mrežne strukture. Još jedna posljedica nepotpunog isparavanja otapala bila je ta da su se vlakna lijepila za kolektor kao i jedno za drugo, čineći uklanjanje vlakana problematičnim. Stoga je u drugom patentu Formhals detaljno opisao novi proces u kojem je

koristio veću udaljenost između mjesta za ispredanje i sakupljanja, čime su se ublažili mnogi problemi s njegovom ranijom aparaturom. U svom drugom patentu Formhals također opisuje upotrebu više mlaznica za istovremeno stvaranje većeg broja vlakana iz iste otopine polimera kao i sredstvo za usmjeravanje mlazova vlakana prema kolektoru. Godine 1940. Formhals patentirao je novi postupak u kojem se otopina polimera izravno elektroispredje na pokretnu baznu nit za stvaranje kompozitnih vlakana.¹⁴

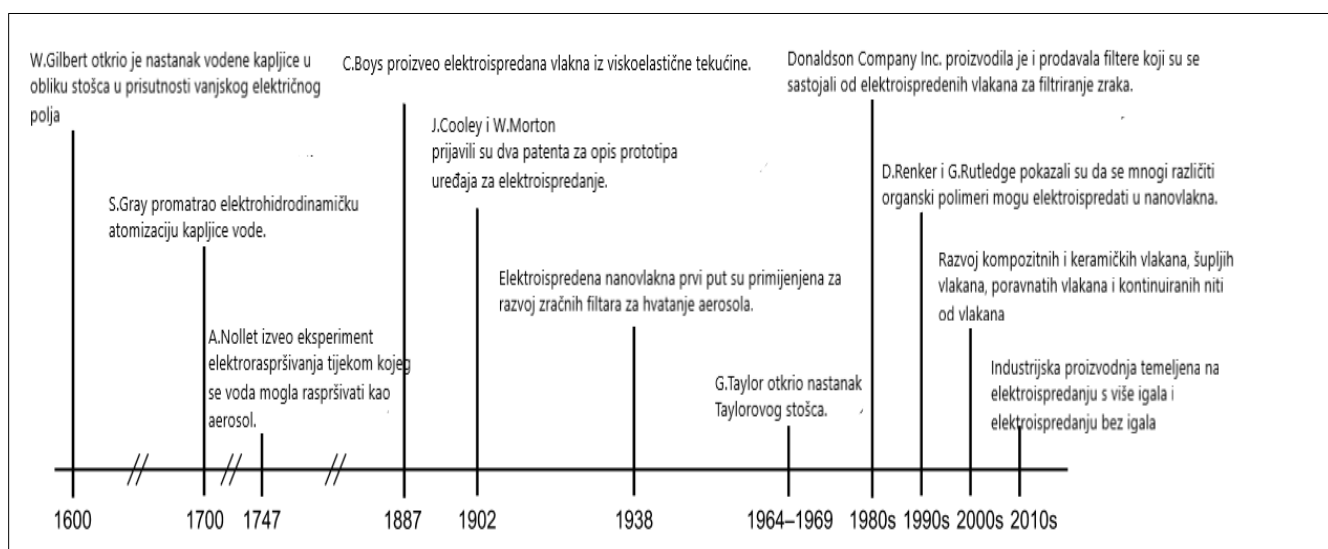


Slika 2.8. Shematski prikaz Formhalsove aparature

Njegovi izumi su inspiracija za mnoge današnje sofi sticiranije uređaje za elektroispredanje, a koji koriste beziglično ispredanje, ispredanje orijentiranih vlakana, i oblikovanje nanopređa.¹²



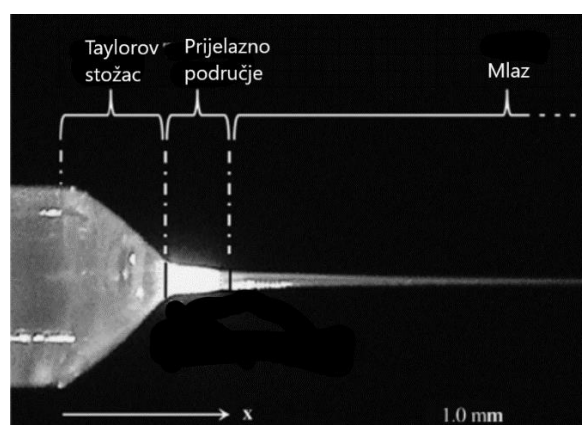
Slika 2.9. Petrjanovi filtri



Slika 2.10. Prikaz razvoja postupka elektrospredanja

2.3.2.1. Taylorov stožac

Sljedeći Formhalsov rad, fokus se okrenuo razvijanju boljeg razumijevanja procesa elektroispredanja. Međutim, proći će gotovo 30 godina prije nego što je Taylor objavio rad o procesu oblikovanja mlaza. Godine 1969. Taylor je objavio svoj rad ispitujući kako se polimerna kapljica na kraju kapilare ponaša kada se na nju primjeni električno polje. U svojim istraživanjima otkrio je da se kapljica razvija u stožac (danas nazvan Taylorov stožac) kada je površinska napetost uravnotežena elektrostatskim silama. Također je otkrio da se mlaz vlakana emitira iz vrha stošca, što je jedan od razloga zašto se elektroispredanje može koristiti za proizvodnju vlakana promjera znatno manjeg od promjera kapilare iz koje se izbacuju. Taylor je naknadno utvrdio da je kut od 49,3 stupnja u odnosu na os stošca na vrhu stošca (ili kut stošca od 98,6 stupnjeva) neophodan kako bi se uravnotežila površinska napetost s elektrostatskim silama ispitivanjem različitih viskoznih tekućina. Ako se jakost električnog polja povećava doći će do toga da se elektrostatske sile uravnoteže s površinskom napetošću tekućine što dovodi do razvoja Taylorovog stošca. Ako se primijenjeni napon poveća preko te točke, tada će vlakana biti izbačen iz vrha stošca i biti ubrzan prema uzemljenom kolektoru. Kao rezultat svog rada, Taylor je shvatio da se oblik stošca na vrhu kapilare ne može održati ako protok otopine kroz kapilaru nije dovoljan da zamijeni otopinu izbačenu kao mlaz vlakana. Ubrzo nakon što je Taylorov rad na procesu oblikovanja mlaza bio objavljen, interes se pomaknuo s temeljnog razumijevanja procesa elektroispredanja na dublje razumijevanje odnosa između pojedinačnih parametara procesa i strukturnih svojstava elektroispredanih vlakana.¹⁴



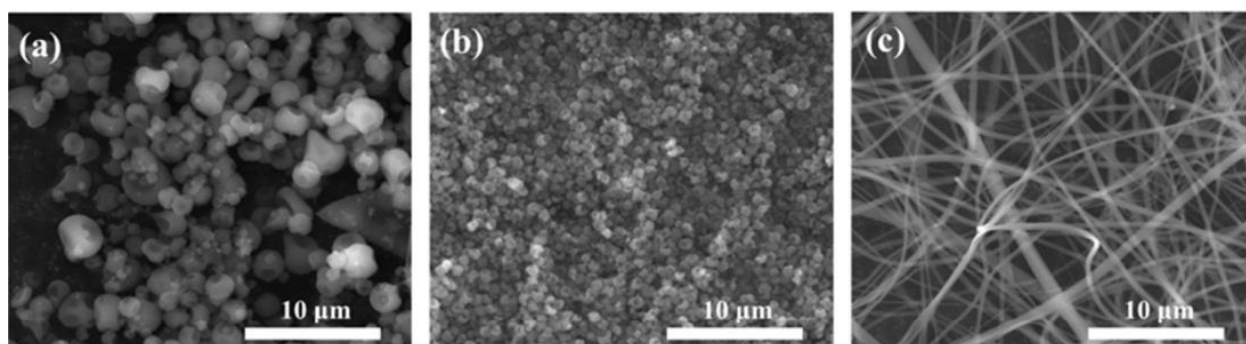
Slika 2.11. Taylorov stožac

2.3.3. Čimbenici elektroispredanja

Čimbenici u postupku elektroispredanja od ključne su važnosti za to kako će proizvedena nanovlakna izgledati. Njihovim variranjem moguće je dobiti vlakna različitog promjera i morfologije. Promjeri mogu varirati od nekoliko nanometara do nekoliko mikrometara. Što se morfologije tiče, vlakna mogu biti: jednolika i glatka, porozna, spljoštena, slična vrpci, granata, spiralna i sl. Tri su skupine čimbenika u elektroispredanju, a bit će opisani u narednim poglavljima.

2.3.3.1. Čimbenici polimerne otopine

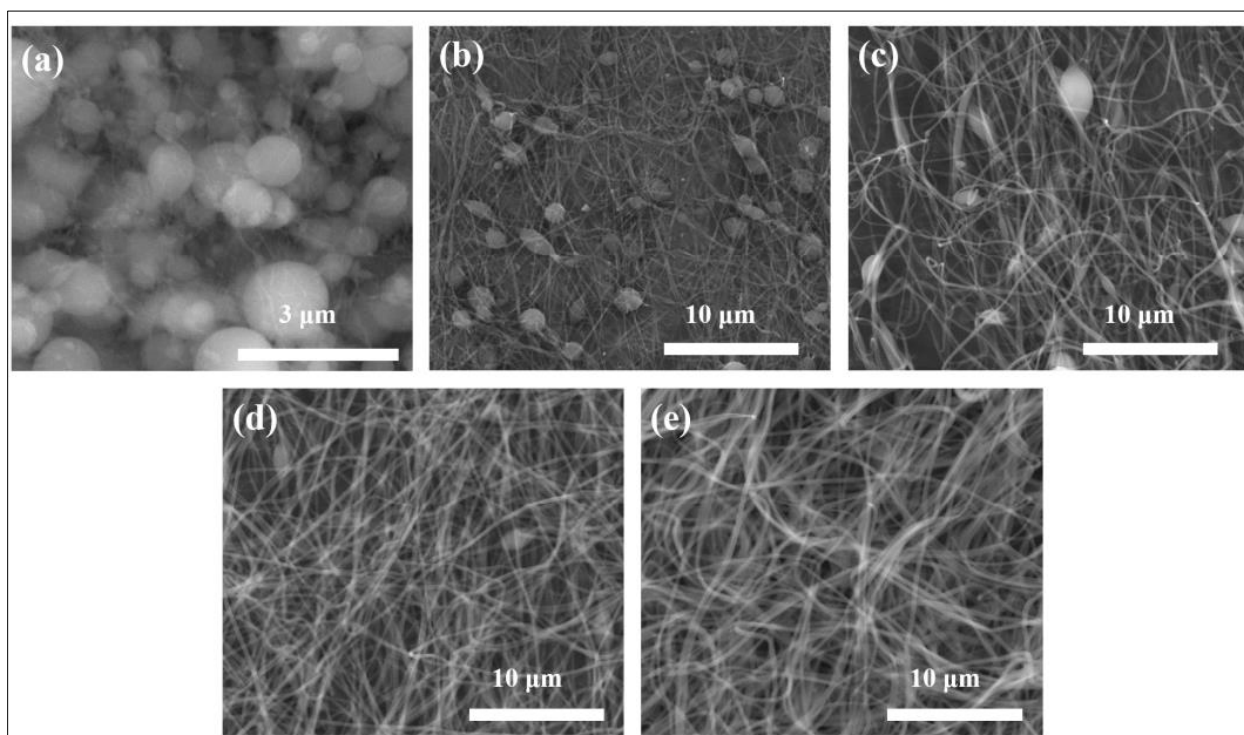
Prvi čimbenik polimerne otopine koji valja spomenuti je prosječna relativna molekularna masa. Ona određuje koncentraciju i viskoznost polimerne otopine. Manja molekularna masa polimera zahtijeva pripremu otopine veće koncentracije i obrnuto.¹² U jednom istraživanju korištene su otopine PVP različite molekularne mase te su dobivene su slike nanočestica (slika 2.12.) i nanovlakana pomoću skenirajućeg elektronskog mikroskopa. U prvom slučaju elektroispredanja otopina je sadržavala PVP molekularne težine od 8000 g/mol i 58 000 g/mol, a nastao je oblik blizak sfernim česticama, a prosječni promjeri su im bili oko 1850,8 nm i 527,6 nm. Kada je otopina za elektroispredanje sadržavala PVP molekularne mase 1.300.000 g/mol, nastao je oblik nanovlakana, a njihov prosječni promjer bio je oko 339,0 nm.¹⁵



Slika 2.12. Slike nanočestica i nanovlakana dobivene SEM mikroskopom s različitim molekulskim masama PVP-a: (a) 8000 g/mol, (b) 58 000 g/mol, (c) 1 300 000 g/mol.

Koncentracija i viskoznost polimerne otopine u direktnoj su vezi. S povećanjem koncentracije ili viskoznosti polimerne otopine raste i promjer elektroispredanih vlakana. Osim što koncentracija utječe na promjer pokazalo se da je i u direktnoj vezi s nastajanjem

deformacija po duljini vlakna kao i s promjenom njihovog oblika.¹² U istom istraživanju otkriveno je da su se u rasponu masenog udjela PVP-a od 2 % do 8 %, formirale kuglice, a njihov se broj smanjivao s povećanjem udjela PVP-a (slika 2.13.). Prosječni promjeri kuglica u 2 %, 4 %, 6 % i 8 % udjelima PVP-a bili su 702,3 nm, 1118,0 nm, 1163,1 nm, odnosno 1419,3 nm. Prosječni promjeri nanovlakana povećavali su se s povećanjem udjela PVP-a. Vrijednosti promjera pri udjelima PVP-a od 2 %, 4 %, 6 %, 8 % i 10 % bile su 66,5 nm, 114,8 nm, 202,8 nm, 278,7 nm, odnosno 305,7 nm.¹⁵



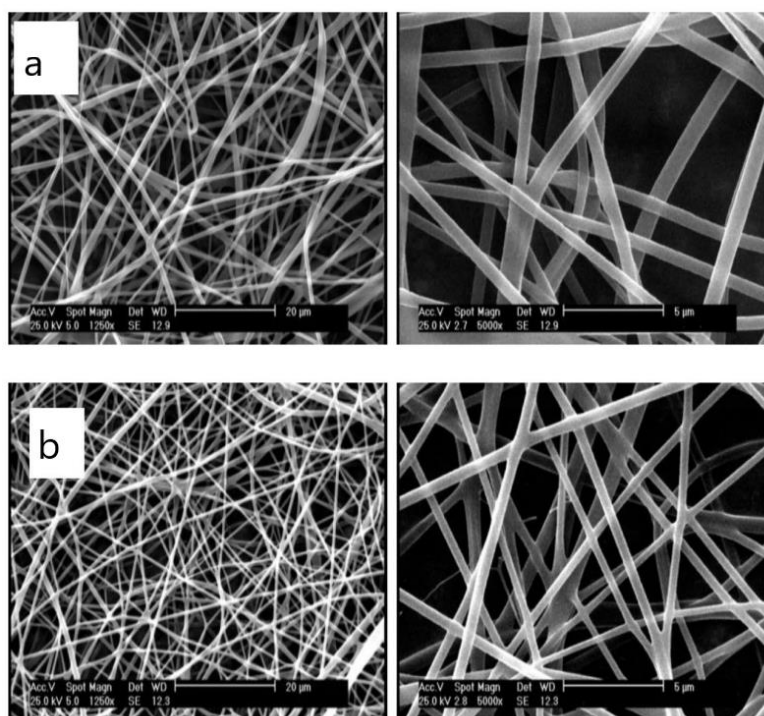
Slika 2.13. Slike mješovitih mikrostruktura s kuglicama i nanovlaknima dobivene SEM mikroskopom s različitim udjelima PVP-a: (a) 2 %, (b) 4 %, (c) 6 %, (d) 8 %, (e) 10 %.

Dodatkom ionske soli u polimernu otopinu povećava se njena elektrovodljivost, koja je idući čimbenik bitan za izgled i promjer dobivenih vlakana. Što je elektrovodljivost veća, vlakna dobivena elektroispredanjem tanja su i jednoličnija. Razlog tome su ioni koji povećavaju gustoću električnih naboja mlaza, što pak povećava silu koja djeluje na istezanje mlaza. Ovisno o vrsti soli, vlakna mogu biti većeg ili manjeg promjera. Soli s manjim atomskim polumjerom imaju veću gustoću naboja pa time i veću mobilnost, što rezultira i većim istezanjem mlaza. Od ranije nam je poznato da istezanje mlaza polimerne otopine počinje u trenutku kada elektrostatska sila postane veća od sile površinske napetosti. Veća površinska napetost rezultira

destabilizacijom mlaza tijekom elektroispredanja ili pojavom isprekidanog mlaza ili kapljica u slučaju niske viskoznosti otopine. S dodatkom tenzida i s povećanjem njegove koncentracije smanjuje se površinska napetost i oblikuju se jednolika tanja vlakna bez deformacija. Svojstva otapala također su utjecajan čimbenik za morfologiju elektroispredenih vlakana. U istraživanju koje su proveli Jarunasonnwapoon i sur. utvrđeno je da su povoljni uvjeti kod uspješnog elektroispredanja polistirena (PS) iz različitih otapala: visok dipolni moment i elektrovodljivost otapala, te dovoljno visoka točka vrenja da ne dođe do prebrzog stvrdnjavanja vlakana.¹²

2.3.3.2. Procesni čimbenici

Električni napon je najutjecajniji među procesnim čimbenicima pa ga valja prvoga spomenuti. Općenito, veći napon uzrokuje veće istezanje mlaza, brže isparavanje otapala i smanjenje promjera vlakana zbog veće količine naboja na površini polimerne otopine. Tu tezu potvrđuje istraživanje čimbenika koji utječu na elektroispredanje PVA/kefiran kompozitnih nanovlakana koje su izveli Zijady i sur.¹⁶ (slika 2.13.) Međutim, neka istraživanja su pokazala da se s povećanjem napona povećava i protok otopine pa se time povećava i promjer vlakana. Iznad određene kritične vrijednosti napona nastaju deformacije (npr. zadebljanja ili grudice) pa s povećanjem napona dolazi do povećanja broja deformacije po duljini vlakana. Druga istraživanja su pokazala suprotan efekt, zbog povećanja Coulumbove sile koja uzrokuje veće istezanje mlaza, a time i nestanak deformacija.

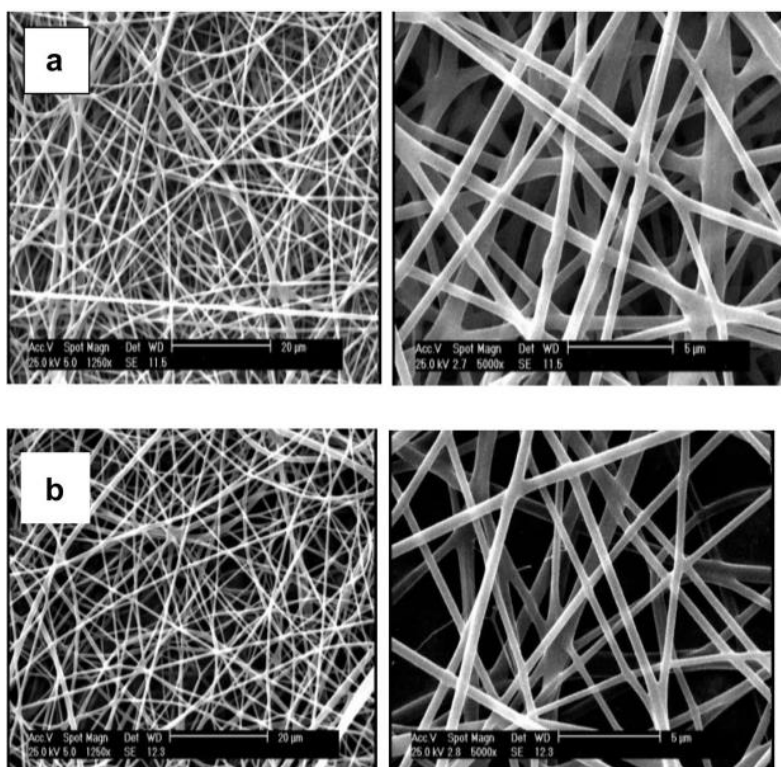


Slika 2.13. Slika nanovlakana kefiran/PVA dobivena SEM mikroskop pri različitim naponima: (a) 15 kV, (b) 18kV.

Sljedeći čimbenik je protok polimerne otopine. Protok polimera utječe ne samo na formiranje Taylorovog stošca, već i na morfologiju elektroispredjenih vlakana. Mali protoci dovodi do prisutnosti vakuuma unutar igle, dok se za veće protoke polimer taloži na rubu i onda time remeti nastajanje Taylorovog stošca.¹⁷ Protok mora biti optimalan za napon na kojem se oblikuje stabilan Taylorov stožac. S povećanjem protoka mlaza, izbacuje se veća količina otopine, a time se povećava i promjer elektroispredjenih vlakana. Velika brzina toka mlaza također rezultira i deformacijama po duljini vlakna ili sljepljivanjem vlakana zbog nedovoljnog vremena za isparavanja otapala. Posljednji procesni čimbenik je udaljenost mlaznice od kolektora. Kada je udaljenost mlaznice od kolektora vlakana premala, dolazi do nastanka debljih i deformiranih vlakana (slika 2.14.) . Kod premale udaljenosti povećava se intenzitet električnog polja, što dovodi do destabilizacije mlaza, tj. stvaranja deformacija po duljini vlakana.¹²

Tablica 2.1. Pregled čimbenika polimerne otopine i procesnih čimbenika

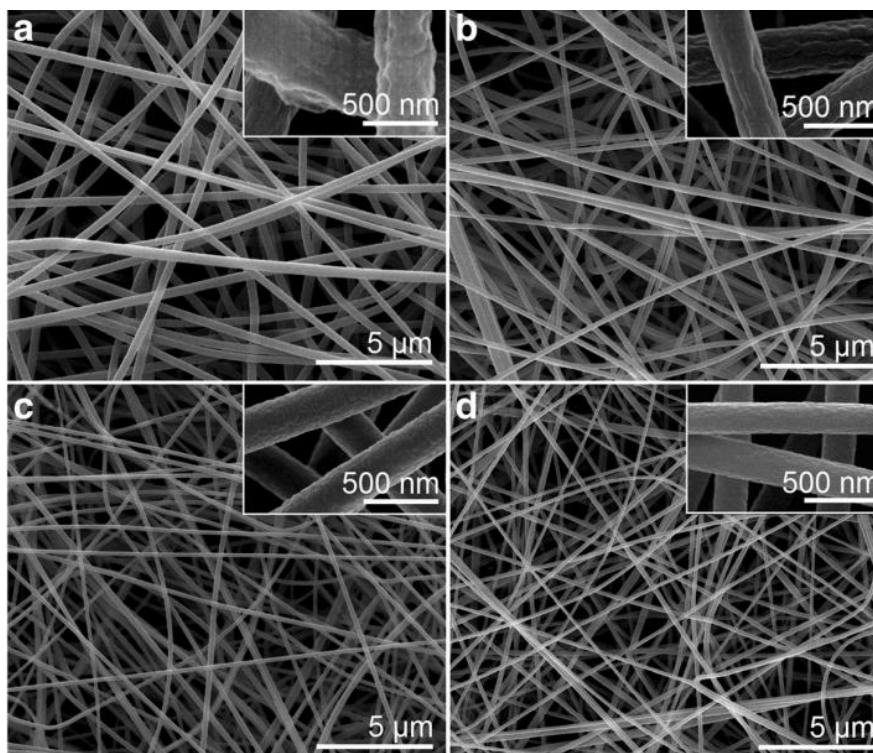
PROCESNI ČIMBENIK	POVEĆANJE	SMANJENJE
NAPON	-manji Taylorov stožac, tanja vlakna, manje pore -jako visoki napon uzrokuje stvaranje više mlazova i može rezultirati stvaranjem zadebljanja	-veći Taylorov stožac -ako je napon ispod kritične vrijednosti, neće doći do stvaranja mlaza
PROTOK	-deblja vlakna, veće pore -prekomjerna brzina protoka uzrokuje napuhan Taylorov konus i mokra vlakna	-tanja vlakna, manje pore -premali napon uzrokuje povlačenje Taylorovog stošca u mlaznicu
UDALJENOST MLAZNICE OD KOLEKTORA	-uzrokuje učinkovito smanjenje električne gustoće što rezultira debljim vlaknima -velika udaljenost nije pogodna za otapala koja brzo isparavaju	-smanjenje udaljenosti urokuje učinkovito smanjenje električne gustoće -potrebna je minimalna udaljenost za stvaranje vlakana
KONCENTRACIJA POLIMERNE OTOPINE	-deblja vlakna, veće pore -pri jako visokim koncentracijama prestaje elektroispredanje -srednje koncentracije daju kombinaciju vlakana i zadebljanja	-tanja vlakna, manje pore -jako niske koncentracije rezultiraju stvaranjem zadebljanja -ako je polimer dovoljno vodljiv, elektroraspršivanje je moguće pri niskim koncentracijama
VODLIVOST	-tanja vlakna, manje pore -otopine iznimno visoke vodljivosti mogu biti nestabilne tijekom elektroispredanje i može doći do stvaranja više mlazova	-deblja vlakna, veće pore -potrebna je minimalna vodljivost za elektroispredanje
VIZKOZNOST	-deblja vlakna, veće proe -jako viskozne otopine ne mogu se elektroispredati	-tanja vlakna, manje pore -jako niska viskoznost uzrokuje nastajanje zadebljanja
POVRŠINSKA NAPETOST	-otežava elektroispredanje i dolazi do nastajanja nestabilnog mlaza -otopine jako velike površinske napetosti ne mogu se elektroispredati	-jako niske površinske napetosti povećavaju mogućnost pucanja mlaza i kao produkt nastaju kapljice
MOLEKULSKA MASA	-postojeća zadebljanja se smanjuju, nastaju deblja vlakna	-smanjuje se debljina vlakna -kod jako malih molekulskih masa nastaju zadebljanja



Slika 2.14. Slika nanovlakana kefran/PVA dobivena SEM mikroskopom u različitim udaljenostima mlaznice od kolektora: (a) 120, (b) 150.

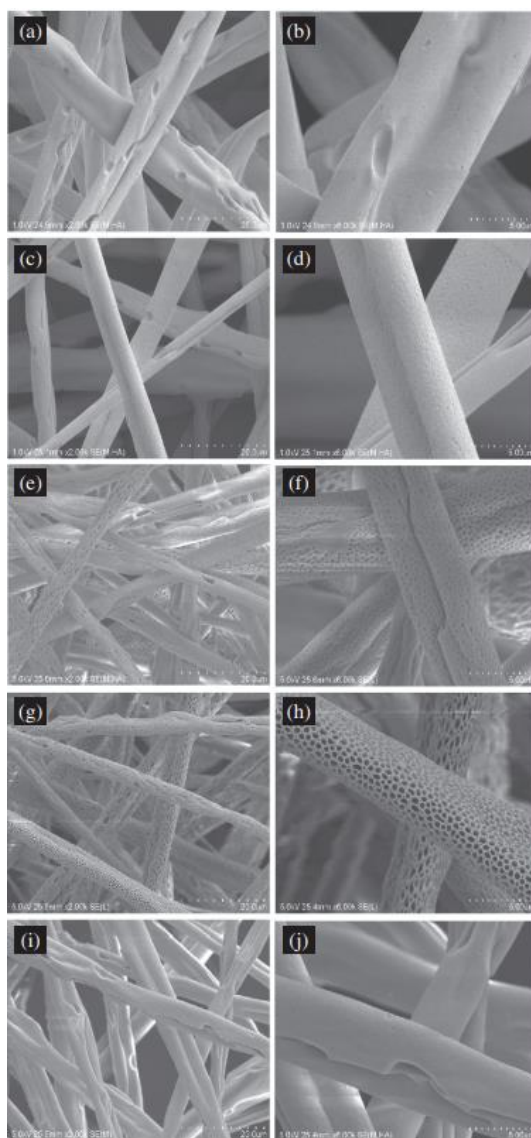
2.3.3.3. Čimbenici okoline

Temperatura utječe na povećanje brzine isparavanja otapala kao i na smanjenje viskoznosti otopine. S povećanom temperaturom povećava se i istežanje mlaza te se u konačnici oblikuju vlakna s manjim promjerom.¹² U jednom istraživanju bila su pripremljena četiri tipa PAN nanovlakana pod različitim uvjetima radne temperature (slika 2.15.) Sve četiri vrste PAN nanovlakana posjeduju finu linearnu morfologiju bez ikakvih uočljivih deformacija, zadebljanja i slično. Sva nanovlakna su bila ravnomjerno raspoređena. Ovi rezultati sugeriraju da povišenje radne temperature nije imalo negativan utjecaj na elektroispredanje ovih nanovlakana. Također, rezultati su pokazali da je viša radna temperatura odgovarala glatkijoj površini pripremljenih PAN nanovlakana.¹⁸



Slika 2.15. Slika PAN nanovlakana dobivenih SEM mikroskopom pri različitim radnim temperaturama : (a) 20°C ,(b) 40°C ,(c) 50°C ,(d) 80°C.

Posljednji čimbenik koji ćemo spomenuti je vlaga u zraku. Otopina od 15 masenog udjela PS (polistirena) je elektroispredana u različitim rasponima relativne vlažnosti (30 do 70 %) za pripremu poroznih nanovlakana. Kako se vlaga mijenjala, površinska morfologija elektroispredanih PS vlakana je varirala. Kada je relativna vlažnost zraka 30 %, nastala su elektroispredana vlakna uvijenog oblika s glatkom površinom. Kada je relativna vlažnost bila 40 %, nastala PS vlakna imala su poroznu površinu. Povećanje relativne vlažnosti do 50-60 % uzrokovalo je vidljivu razliku u morfologiji površine vlakna. Slika 2.16. (g, h) pokazuje da su PS vlakna dosta porozne površine pri relativnoj vlažnosti 60 %. Također, kada je relativna vlažnost zraka 60 %, površina vlakna mijenjaju jednoličan oblik i malo su veća od onih dobivenih od 50 %. Kada otapalo ispari s površine vlakana na zrak, isparavanje za otapalo uzima latentnu toplinu površine vlakana i okolnog zraka. Kada se temperatura i površine i atmosfere smanjila do točke rosišta, relativna vlažnost se povećala na 100 %, a para je zasićena. Stoga, brzo isparavanje otapala pri višoj relativnoj vlažnosti ima više šanse da kondenzira vlagu na površini elektroispredanih vlakana. Međutim, niska relativna vlažnost ne može dosegnuti točku rosišta vode, tako da nema raspodjele pora na površini vlakana. Kako se relativna vlažnost povećava, nastaju i veće kapljice vode. Međutim, kada je vlaga bila preko 70 %, pore na površini su nestale.¹⁹



Slika 2.16. Slike elektropredenih polistirenskih vlakana dobivene SEM mikroskopom na različitim relativnim vlažnostima zraka: (a, b) 30 %, (c, d) 40 %, (e, f) 50 %, (g, h) 60 %, (i, j) 70%.

Tablica 2.2. Pregled čimbenika okoline

ČIMBENICI OKOLINE	POVEĆANJE	SMANJENJE
TEMPERATURA	-smanjuje se promjer vlakana	-povećava se promjer vlakana
VLAŽNOST ZRAKA	-veći sadržaj vlage uzrokuje nastajanje tanjih vlakana zbog sporijeg isparavanja otapala -povećava pore na vlaknima -kada se prijeđe kritična vrijednost, ne proizvode se upotrebljiva vlakna	-manji sadržaj vlage uzrokuje bolje i brže isparavanje otapala, rezultirajući debljim vlaknima

2.3.3.4. Ostali čimbenici

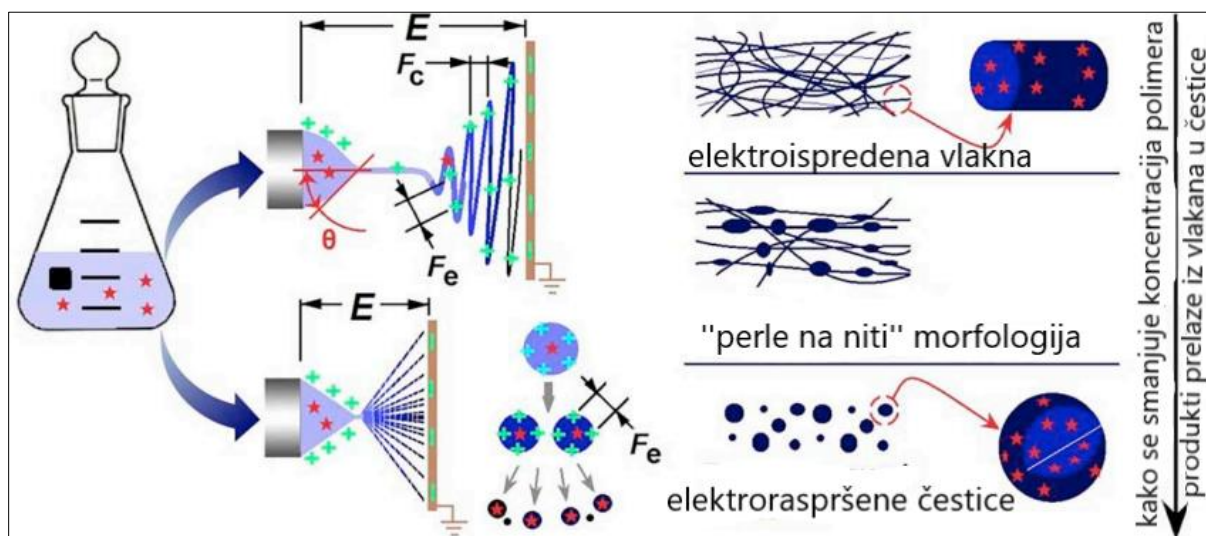
Tablica 2.3. Pregled ostalih čimbenika

OSTALI ČIMBENICI	UTJECAJ
UKUPNO VRIJEME PREDENJA	-što je dulje, rezultira akumulacijom iona u blizini mlaza što u konačnici dovodi do destabilizacije procesa
PARCIJALNI TLAK PARE OTAPALA	-otapala sa većim parcijalnim tlakom brže isparavaju i proizvode tanja vlakna
VRIJEME RELAKSACIJE POLIMERA	-treba biti iznad određenog praga da bi se polimer mogao dati ispredati -ako je dovoljno veliko, može se poboljšati elektroispredanje čak i razrijeđenih polimernih otopina
RELATIVNA BRZINA KOLEKTORA	-povećanje ove brzine rezultira vlaknima manjeg promjera

2.3.4. Elektroraspršivanje

Elektroispredanje se odnosi na proizvodnju kontinuiranih vlakana od polimernih suspenzija, otopina ili emulzija ekstrudiranih kroz vodljivu špricu pod primjenom jakog električnog polja (mogu se obrađivati i taline). Prilagodбом svojstava otopine i parametara obrade omogućuje se proizvodnju čestica umjesto vlakana, a taj se postupak naziva elektroraspršivanje. Otopina polimera pumpa se kroz špricu na reguliranom i točno određenom protoku. Bez primjene električnog polja, otopina izlazi iz igle u obliku kapljica, kako bi se smanjila površinska napetost. Nakon što je električna sila primijenjena na otopinu, elektrostatički naboj se nakuplja u blizini otvora gdje polimerma otopina izlazi iz igle, koja, zajedno s potencijalnom razlikom između šprice i uzemljenog kolektora, uzrokuje da se kapljica

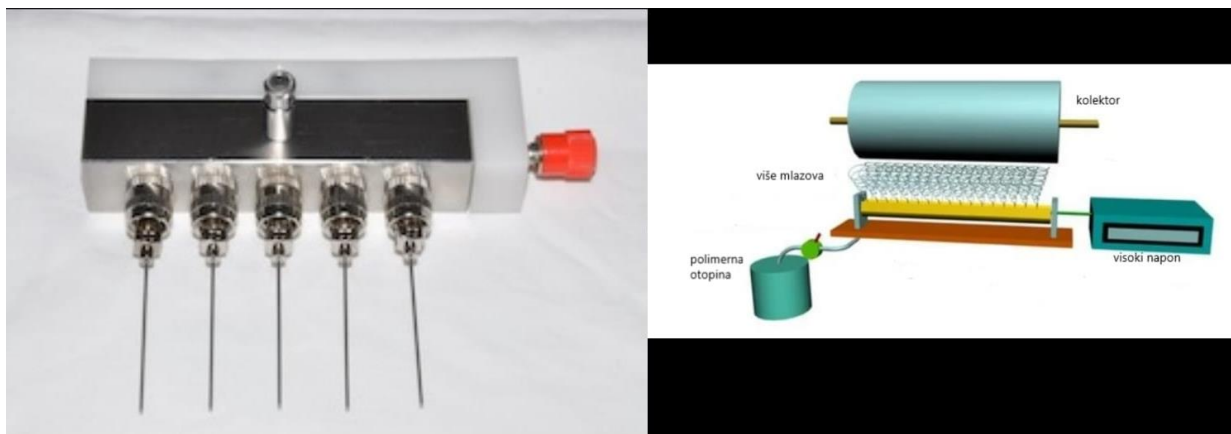
deformira u stožasti oblik nazvan Taylorov stožac. Daljnje povećanje snage električnog polja uzrokuje veće nakupljanje naboja na površini kapljice, stvarajući odbojnu silu koja će na kraju nadvladati površinsku napetost tekućine i kulminirati stvaranjem mlaza. Mlaz zatim ubrzava prema kolektoru, sužava se jer se povlači ispod električnog polja i stvaraju se nanovlakna, ili prolazi kroz Coulombovu eksploziju. U drugom slučaju proces rezultira stvaranjem kapljica, te u konačnici i česticama koje se talože na kolektoru. U oba slučaja, dok otopina putuje prema kolektoru, otapalo se isparava, što rezultira suhim strukturama kao krajnjim produktima. Ove tehnike tako omogućuju proizvodnju i čestica i kontinuiranih vlakana s veličinama na nano ili mikro skali.²⁰ Elektroispredanje ima zajedničke karakteristike elektroraspršivanja i konvencionalnog suhog pređenja vlakana, a ne postoji jasna granica između elektroispredanja i elektroraspršivanja.⁹ Zapravo, brojni parametri obrade moraju se optimizirati kako bi se proizvela vlakna umjesto kapljica. Klasična aparatura za elektroispredanje može se koristiti za oblikovanje vlakana, kapljica ili zrnatih struktura, ovisno o različitim parametrima obrade, kao što je udaljenost između šprice i kolektora. U novijim radovima, bolje razumijevanje parametara obrade dovelo je do formiranja vlakna s promjerom u rasponu od 100 do 500 nm, tipično nazvanima nanovlakna.¹⁴ Viskoznost radne tekućine koja se koristi za elektroispredanje je niska, zbog nedostatka fizikalnih ispreplitanja polimernih lanaca, produkti obično usvajaju morfologiju ‘perla na nitima’, koja kombinira karakteristike elektroispredanih i elektroraspršenih materijala. Svojstva takve morfologije mogu biti korisna za isporuku lijeka i kontrolirano oslobađanje jer se takve strukture mogu smatrati hibridima nanovlakana i mikročestica, međutim, istraživači obično nastoje izbjeći ovaj fenomen. Radne tekućine za elektroraspršivanje imaju manju viskoznost od onih koje se koriste za elektroispredanje. Elektroraspršivanjem se prvo stvaraju gotovo monodisperzne kapljice, koje se brzo skupljaju kao rezultat isparavanja otapala uzrokovano Coulombovim silama. Velike površine mikropaljica omogućuju potpuno uklanjanje otapala u povoljnim slučajevima. Ako otapalo u kapljicama ne ispari učinkovito, na kolektoru će se stvoriti tanki film. Cijeli proces je vrlo brz i sličan je brzini elektroispredanja. Elektroraspršivanje se također može koristiti za proizvodnju čvrstih disperzija, u obliku mikro odnosno nanočestica. Na primjer, Yu et al. izvijestio je o kombiniranoj uporabi elektroraspršivanja i elektroispredanje za stvaranje bifaznih nanovlakana s kontroliranim oslobađanjem, koja su u biti peta generacija čvrstih disperzija. I elektroispredanje i elektroraspršivanje su u ranoj fazi razvoja, i njihove brojne primjene, same ili u tandemu s drugim procesima, mogu se zamisliti za stvaranje širokog spektra složenih nanostrukture i čvrstih disperzija za djelatne tvari niske topljivosti u vodi.⁹



Slika 2.17. Shematski prikaz procesa elektroispredanja i elektroraspršivanja

2.3.5. Uređaji na temelju vrste mlaznice

Kod osnovnog uređaja za elektroispredanje mlaz polimerne otopine sadržane u šprici proizlazi iz igle ravnog vrha. U svrhu povećanja proizvodnje, osnovni uređaj za iglično elektroispredanje se modificira dodavanjem više igala, pa su tako postoji više-iglični uređaj za elektroispredanje (slika 2.18 lijevo). Osim monokomponentnih vlakana ili vlakana iz polimernih mješavina, kod igličnog elektroispredanja mogu se proizvesti i bikomponentna vlakna, gdje se dvije komponente fizički ne miješaju. U tu svrhu koriste se uređaji za bikomponentno elektroispredanje. Ovisno o konfiguraciji šprice, tj. igala mogu se proizvesti bikomponentna vlakna različitih poprečnih presjeka, npr: vlakna jezgrastog tipa, vlakna s usporodno pozicioniranim komponentama, šuplja vlakna i sl. Ovom metodom mogu se kombinirati dvije nekompatibilne polimerne otopine, kao i polimerne otopine i taline. U novije vrijeme u svrhu masovne proizvodnje, tj. potencijalne industrijalizacije procesa elektroispredanja, predloženi su uređaji za beziglično elektroispredanje (slika 2.18 desno). Za razliku od igličnog elektroispredanja, gdje se polimerna otopina isteže prema dolje, kod bezigličnog elektroispredanja istežanje mlaza polimerne otopine je najčešće prema gore. Mlaznica je najčešće polovično uronjena u polimernu otopinu, a formiranje vlakana je pod utjecajem jakog električnog polja.¹³



Slika 2.18. (lijevo) višeiglična šprica, (desno) shematski prikaz uređaja za beziglično elektroispredanje

2.3.6. Vrste elektroispredanja

Iako su vlakna proizvedena različitim metodama elektroispredanja privukla sve veću pozornost u području biomedicinskih primjena i dalje postoje izazovi za odabir odgovarajuće metode, kao i za optimizaciju višestrukih parametara za elektroispredanje nanovlakana. Tehnike elektroispredanja mogu se klasificirati u pet kategorija:

- konvencionalno elektroispredanje
- koaksijalno elektroispredanje
- elektroispredanje emulzije
- elektroispredanje taline
- elektroispredanje plinskim mlazom

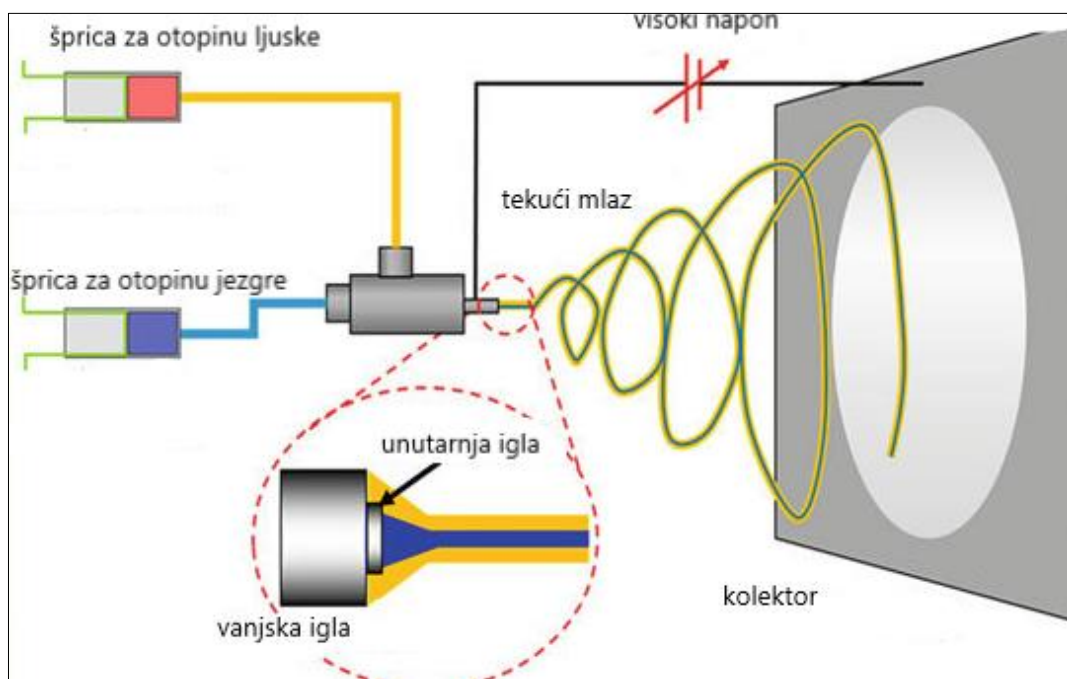
U narednim poglavljima bit će opisani mehanizmi svake navedene tehnike elektroispredanja.

2.3.6.1. Konvencionalno elektroispredanje

Ova tehnika je konvencionalna tehnika elektroispredanja, u kojoj su djelatne tvari/biomolekule dispergirane ili otopljene u otopini polimera, što dovodi do razvoja nanovlakna s djelatnim tvarima/biomolekulama raspršenim po vlaknima. Iako je ova metoda jednostavna za razliku od drugih metoda elektroispredanja, otapala koja se koriste za disperziju bioaktivnih molekule mogu dovesti do denaturacije proteina ili gubitka biološke aktivnosti. Osim toga, naboj biomolekula često može rezultirati njihovom migracijom na površini mlaza i time dovesti do njihove distribucije na površini nanovlakana, a ne inkapsulacije biomaterijala unutar vlakana. Površinska disperzija može se povezati s naglim oslobađanjem biomolekula.

2.3.6.2. Koaksijalno elektroispredanje

Koaksijalno elektroispredanje je modificirana verzija konvencionalnog miješanog elektroispredanje, u kojem su dvije mlaznice spojene na izvor visokog napona umjesto jedne mlaznice. Dvije različite otopine se pune unutar svake mlaznice i ispumpavaju kako bi se proizvela nanovlakna s morfologijom jezgre i ljuske. I sintetski i prirodni polimeri mogu se koristiti za razvoj nanovlakana s morfologijom jezgre i ljuske s poboljšanim fizikalno-kemijskim i biološkim svojstvima. Ova metoda ima prednost u odnosu na metodu klasičnog miješanog elektroispredanja, jer mogu zaštititi, ali i prevladati denaturaciju djelatnih tvari/biomolekule u biološkom sustavu. U koaksijalnom elektroispredanju, biomolekule ili djelatne tvari nalaze se u unutarnjem mlazu i vrte se zajedno s polimerima prisutnima u vanjskom mlazu (slika 2.18.). To rezultira zaštitom biomolekule ili djelatne tvari, kao i pomaganjem da se održe u biološkom okruženju.²¹ Zbog korištenja dvije otopine za svaki sloj jezgre i omotača, potrebna su dodatna razmatranja viskoznosti, mješljivosti, vodljivosti, tlaka pare i omjeru brzine napajanja između otopine jezgre i omotača jer su ključna za uspješan proces. U pojedinim slučajevima kada se u kombinaciji koriste se elektroispredive i neelektroispredive otopine, potrebna koncentracija polimera elektroispredive otopine mora biti dovoljno visoka za proizvodnju jednolikih vlakana jezgre i omotača.²²



Slika 2.18. Shematski prikaz koaksijalnog elektroispredanja

2.3.6.3. Elektroispredanje emulzije

Ako želimo dobiti vlakna od polimera niske molekulske mase ili razrijeđene otopine polimera to je moguće uz tehniku elektroispredanje emulzije. To je također modificirana verzija klasične tehnike elektroispredanja i može proizvesti optimalna nanovlakna korištenjem razrijeđenih otopina polimera i polimera niske molekulske mase. To bi mogla biti učinkovita strategija za formiranje nanovlakna iz otopina niskih koncentracija, što sam proces čini isplativijim, posebno s obzirom na masovnu proizvodnju. Elektroispredanje emulzije slično je tradicionalnom elektroispredanju otopine, samo što je otopina zamijenjena s emulzijom vode u ulju ili ulja u vodi. Emulzije (točnije vodeno-uljne emulzije) sastoje se od vodene faze, koja je većinom otopljena djelatna tvar/protein u vodi i uljne faze, koja je polimer otopljen u organskom otapalu. Nanovlakna formirana ovom tehnikom, uspješno su primijenjena za kapsuliranje djelatnih tvari, proteina, i faktora rasta.²³

2.3.6.4. Elektroispredanje taline

U postupku elektroispredanja taline umjesto otopine, koristi se polimerna talina koja se hlađenjem pretvara iz tekućeg u kruto stanje kako bi se postigao željeni proizvod, dok se kod elektroispredanja iz otopine polimera kruto stanje postiže kroz isparavanje otapala. Brzina protoka taline polimera i homogeni uvjeti taline polimera moraju se kontrolirati kako bi se proizvela visokokvalitetna vlakna ujednačene morfologije, ali sa širokim rasponom promjera. Mješavine polimera i aditiva korišteni su za smanjenje prosječnog promjera vlakna formiranih ovim postupkom. Učinak temperature taline može utjecati na strukturu i funkciju djelatnih tvari, proteina i bioaktivnih molekula napunjenih u vlaknima. Protok i viskoznost taline mogu utjecati na karakteristike dobivenih vlakana.²²

2.3.6.5. Elektroispredanje plinskim mlazom

Elektroispredanje plinskim mlazom je modifikacija konvencionalne tehnike elektroispredanja taline, u kojem je klasični uređaj za elektroispredanje dodatno opremljen plinskim mlazom. Glavno ograničenje elektroispredanja taline je da zahtjeva kontrolu nad temperaturama i stoga se mora postaviti više zona grijanja kako bi se održala talina polimera. Ovo rezultira stvaranjem debljih nanovlakana u usporedbi s otopinama. Kod ove tehnike koaksijalni mlaz je okružen cijevi koja dovodi zagrijani plin, koja može osigurati dovoljno topline u blizini mlaznice i odgoditi proces skrućivanja polimera.²²

2.3.7. Materijali za elektroispredanje

Elektroispredanje se koristi za stvaranje nanovlakana iz raznih vrsta materijala. Najčešće korišteni materijali su organski polimeri u obliku otopine ili taline. Male molekule također se mogu izravno elektroispredati u nanovlakna, kao i različiti kompozitni materijali. Uvođenjem komponenata nanorazmjera sa različitim dimenzijama i/ili morfologijama (npr. nanočestice, nanošipke, nanožice, nanocijevi i nanoploče) u otopine polimera, dobivene su smjese koje su također su bile korisne se za elektroispredanje.¹³ Ti razni materijali iz kojih možemo elektroispredanjem dobiti vlakna su kao što je već navedeno polimeri, keramika, i metali koji se koriste u mnogim istraživačkim poljima kao što su energetika i inženjerstvo zaštite okoliša. Međutim, za područje regeneracije tkiva i izrade čvrstih disperzija vlakna su obično od biokompatibilnih materijala (sintetskih i prirodnih polimera). Mnogi od ovih materijala također su biorazgradivi. I sintetski polimeri i prirodni polimeri poput polikaprolaktona (PCL), poli (glikolna kiselina), poli (mliječna kiselina), amorfni 50:50 poli-laktid-ko-glikolid, metakrilni terpolimeri (kao što je metil metakrilat), želatina (denaturirani kolagen), alginati, hitozan, glikozaminoglikani, fibrin i svila istraženi u formiranju elektroispredanih vlakana.²⁴

2.3.8. Primjena elektroispredanih nanovlakana

Zbog jedinstvenih svojstava elektroispredani materijala kao što su velika specifična površina, povezanost pora i mogućnost kontrole morfologije vlakana, ona nalaze potencijalnu primjenu u mnogim područjima poput: pohrane energije, senzora, filtracije, katalizatora, zaštitnih tekstila, bioinženjeringa tkiva i na kraju najvažnije prijenosa i oslobađanja lijekova (stvaranja čvrstih disperzija) i bioloških komponenti.

2.3.8.1. Elektroispredanje čvrste disperzije paracetamola

Kako bi pokazali da je elektroispredanje dobra tehnika za pripravu čvrstih disperzija za slabo topljive djelatne tvari, navesti ćemo slijedeći primjer. U jednom istraživanju, znanstvenici su pripremili čvrste disperzije paracetamola elektroispredanjem te pomoću tri konvencionalne tehnike: liofilizacijom, vakuumskim sušenjem i običnim sušenjem.

2.3.8.1.1. Priprava otopine za elektroispredanje

Otopina za elektroispredanje pripremljena je od aktivne tvari paracetamola koncentracije 4,0 % (w/v) i polimera polivinilpirolidona, odnosno PVP-a, masenog udjela 8,0 % (w/v). Djelatna tvar i polimer otopljeni su pri sobnoj temperaturi od 24 °C u otapalu za koje se koriste 90 %-tni etanol. Primijenjeno je mehaničko miješanje najmanje 2 h da se postigne što bolja homogenost otopine.

2.3.8.1.2. Priprava čvrste disperzije

Proveden je postupak elektroispredanja u uvjetima okoline (temperature 24°C i relativne vlažnosti zraka 65±5 %). Ranije pripravljena otopina stavljena je u špricu (10 ml) s metalnom iglom (promjera 0,5 mm). Za napajanje korišten je napon od 15 kV, a elektroispredena nanovlakna su skupljena na aluminijskoj foliji na udaljenosti od 15 cm. Protoka je fiksiran na 3,0 ml h⁻¹. Debljinom elektroispredene membrane se može jednostavno upravljati kontroliranjem kontinuiranog vremena elektroispredanja.

2.3.8.1.3. Karakterizacija produkta

Za promatranje površinske morfologije membrana je korišten skenirajući elektronski mikroskop JSM-5600LV. Prije mikroskopiranja, uzorci su obloženi raspršivanjem zlata pod argonom kako bi postali električki vodljiv. Slike su zatim snimljene pri naponu od 15 kV. Analiza diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom (DSC), provedena je korištenjem MDSC 2910 diferencijalnog skenirajućeg kalorimetra. Tave za uzorke su zapečaćene i zagrijavane pri 10 °C min⁻¹ od 20 °C do 250 °C. Protok plinovitog dušika bio je 40 ml min⁻¹.

Širokokutni rendgenski difraktogrami dobiveni su pomoću D/Max-BR difraktometra koristeći detektor s Cu-K_α zračenjem pri 40 mV i 300 mA. Uzorci su postavljeni na urezano staklo I skenirani brzinom od 10° min⁻¹.

Infracrvena Fourierova transformacija prigušene ukupne refleksije (ATR-FTIR) provedena je na infracrvenom spektrometru Nicolet-Nexus 670 Fourierove transformacije (FTIR) pri rasponu skeniranja od 500–4000 cm⁻¹ i razlučivost od 2 cm⁻¹.



Slika 2.18. Pretražni elektronski mikroskop JSM-5600LV



Slika 2.19. Infracrveni spektrometar Nicolet-Nexus 670

2.3.8.1.4. *In vitro* testovi otapanja

Određen je sadržaj paracetamola u pripravljenim čvrstim disperzijama. Šest diskova promjera 16 mm izrezani su s različitih mjesta na čvrstim disperzijama za procjenu ujednačenosti sadržaja. Diskovi su bili otopljeni u 0,1 mol L⁻¹ otopine fosfatnog pufera (PBS), i apsorbancija na 257 nm korištena je za procjenu količine paracetamola u uzorcima.

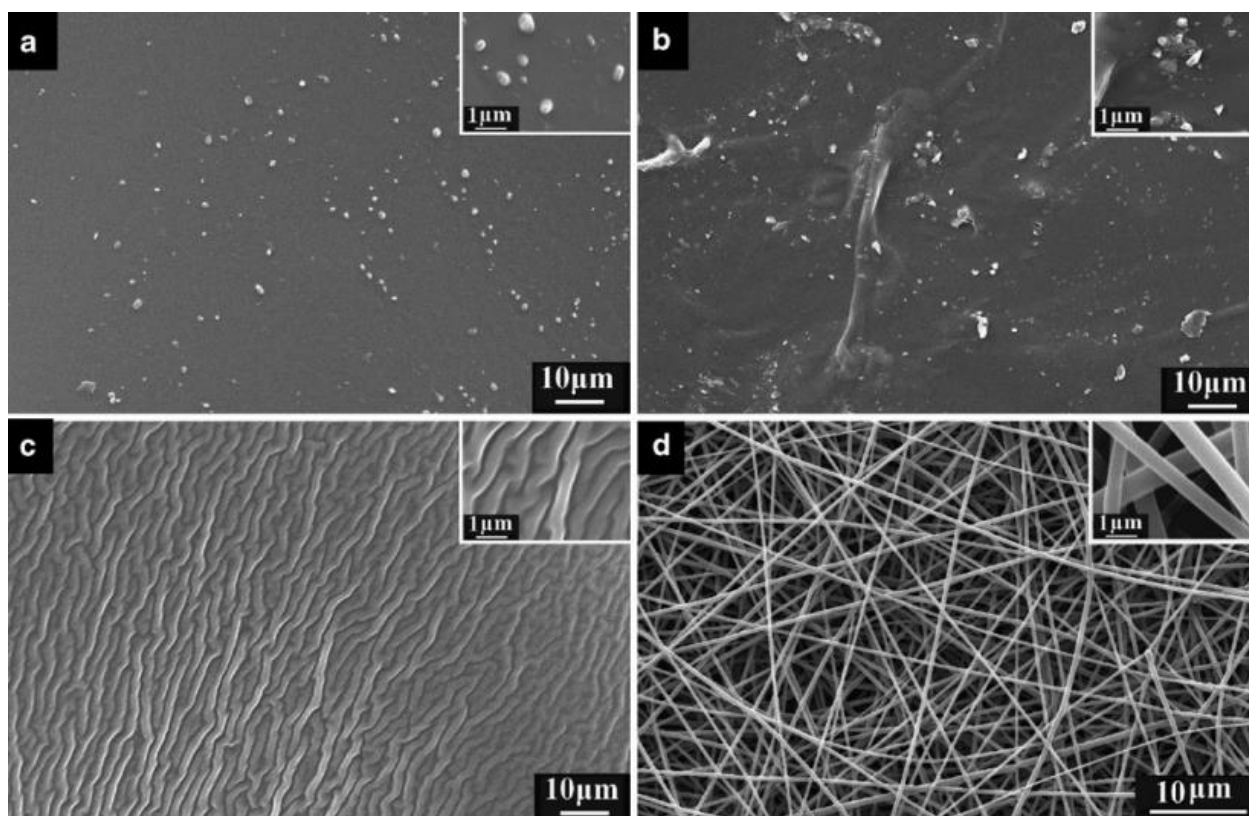
Membrana od nanovlakana pripremljena je za *in vitro* testove otapanja, provođenjem procesa elektroispredanja neprekidno 4 h. Uzorci veličine 3×3 cm² izrezani su iz osušene membrane za *in vitro* testove otapanja. Debljine su mjerena elektroničkim digitalnim mjerilom i utezi elektroničkom vagom.

In vitro testovi otapanja provedeni su prema metodi II Kineske farmakopeje, koja je metoda lopatice pomoću aparata za otapanje RCZ-8A pri 50 okretaja u minuti, 900 ml 0,1 mol l⁻¹ PBS na 37 °C. Na unaprijed određenim vremenskim intervalima, uzorci od 5,0 ml izvučeni su iz medija za otapanje i zamijenjeni svježim medijem pomoću injektora za održavanje konstantnog volumena. Nakon filtracije kroz membranu od 0,22 μm i odgovarajućeg razrjeđivanja s PBS-om, uzorci otopine su analizirani na 257 nm UV spektrofotometrom. Čiste čestice paracetamola su testirane kao kontrola (<100 μm). Količina paracetamola prisutna u uzorku izračunata je uz pomoć odgovarajuće kalibracijske krivulje. Sva mjerenja su provedena šest puta.

2.3.8.1.5. Rezultati

Morfologije površina membrana dobivene različitim procesima prikazane su na slici 2.20. Vidljivo je da postoje mnogo čestica djelatne tvari paracetamola na površini membrana pripremljene toplinskim sušenjem (a) i vakuumskim sušenjem (b), dok na površini membrana pripremljenih sušenjem zamrzavanjem (c) i elektroispredanjem (d) nema vidljivih čestica. Membrana pripravljena sušenjem zamrzavanjem, odnosno liofilizacijom, imala je mnogo brazda na sebi, ali nema vidljivih čestica, što je posljedica brze vitrifikacije i sublimacije otapala tijekom procesa sušenja zamrzavanjem. Na površini elektroispredanih nanovlakana, čiji je promjer procijenjen na 300-800 nm, nije bilo vidljivih čestica.

Tijekom procesa elektroispredanja, kada se mlaz polimera izbacuje i ubrzava prema kolektoru, otapalo brzo isparava. Kao rezultat brzog isparavanja otapala, netkane filamentne podloge se brzo formiraju, i to dovodi do smanjenja pokretljivosti djelatne tvari. Kada je isparavanje otapala završeno, molekule djelatne tvari su često "smrznute" u matrici polimernih vlakana usporedivo s tekućim otopinama.



Slika 2.20. Slika membrana pripremljenih različitim postupcima dobivena SEM-om : (a) toplinako sušenje, (b) vakuumsko sušenje, (c) sušenje zamrzavanjem, (d) elektrospredanjem.

Čvrsta disperzija paracetamola u hidrofilnom polimeru PVP-u je uspješno pripremljena postupkom elektrospredanja i uspoređena s onim čvrstim disperzijama koje su pripremljene tradicionalnim postupcima, kao što je sušenje smrzavanjem, vakuumsko sušenje i toplinsko sušenje. SEM-om su dobivene slike koje su pokazale da postoje mikročestice na matricama dobivenim toplinski sušenjem i vakuumskim sušenjem zbog razdvajanja faza tijekom procesa sušenja. Nije bilo očitih čestice na površini liofiliziranih membrana i elektrospredanih nanovlakana. Vrlo brz proces sušenja prilikom elektrospredanja i brze vitifikacije i sublimacije u procesu sušenja smrzavanjem rezultirao je potpuno amorfnim stanjem paracetamola u PVP membranama. In vitro testovi otapanja su pokazali da elektrospredena nanovlakna oslobađaju 93,8 % sadržaja paracetamola u prve dvije minute. Stope otapanja paracetamola iz različitih čvrstih disperzija imale su sljedeći redoslijed: elektrospredanje > vakuumsko sušenje \approx sušenje smrzavanjem > sušenje zagrijavanjem. Liofilizirana membrana imala je sličnu brzinu oslobađanja djelatne tvari kao i vakuumski osušena membrana, a obje su bile daleko sporije od oslobađanja iz elektrospredanih nanovlakana. Ono što ovdje igra

odlučujuću ulogu je činjenica da membrane od elektroispredenih nanovlakana čine trodimenzionalnu kontinuiranu mrežu, koja im je dala izvrsne učinke poboljšanja otapanja za paracetamol. Ovim istraživanjem prikazan je novi način pripreme čvrstih disperzija elektroispredanjem koje su imale izvrsnu izvedbu u usporedbi s čvrstim disperzijama pripremljenim konvencionalnim postupcima za poboljšanje brzine otapanja slabo topljivih djelatnih tvari.²⁵

3. ZAKLJUČAK

U ovom radu, predstavljena je tehnika elektroispredanja kao nova metoda pripreme čvrstih disperzija. Zbog svojih mnogih prednosti kao što su kontrola morfologije vlakana, velika poroznost, velika specifična površina i sl. u zadnjih je nekoliko desetljeća zaokupila interes mnogih znanstvenika.

Provedena su mnoga istraživanja kojima je dokazano da se pomoću ove tehnike mogu uspješno pripremiti čvrste disperzije kako bi se poboljšala topljivost djelatnih tvari u vodenom mediju. Također, dokazano je da je oslobađanje djelatne tvari bilo najbolje kada je čvrsta disperzija bila pripravljena upravo tehnikom elektroispredanja u usporedbi s drugim tradicionalnim metodama poboljšanja topljivosti.

4. LITERATURA

1. Savjani, K. T., Gajjar, A. K., & Savjani, J. K. (2012). Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. *ISRN Pharmaceutics*, 2012, 1–10.
2. G. L. Amidon, H. Lennernas, V. P. Shah, and J. R. Crison, “A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability,” *Pharm. Res.*, 12 (3), pp. 413–420, 1995.
3. Papich, M. G., & Martinez, M. N. (2015). Applying Biopharmaceutical Classification System (BCS) Criteria to Predict Oral Absorption of Drugs in Dogs: Challenges and Pitfalls. *The AAPS Journal*, 17(4), 948–964
4. Gupta, H., Bhandari, D., & Sharma, A. (2009). Recent Trends in Oral Drug Delivery: A Review. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*, 3(2)
5. Nielsen, L. H., Keller, S. S., & Boisen, A. (2018). Microfabricated devices for oral drug delivery. *Lab on a Chip*, 18(16), 2348–2358.
6. Mrežna stranica
<https://www.msdmanuals.com/professional/clinicalpharmacology/pharmacokinetics/drug-bioavailability> (pristup 20. srpnja 2022.)
7. Čerpnjak, K., Zvonar, A., Gašperlin, M., & Vrečer, F. (2013). Lipid-based systems as a promising approach for enhancing the bioavailability of poorly water-soluble drugs. *Acta Pharm.*, 63(4), 427–445.
8. Huang, Y., & Dai, W.-G. (2014). Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. *Acta Pharm. Sin. B*, 4(1), 18–25.
9. Yu, D.-G., Li, J.-J., Williams, G. R., & Zhao, M. (2018). Electrospun amorphous solid dispersions of poorly water-soluble drugs: A review. *J. Control. Release*.
10. Kaushik, R., Budhwar, V., & Kaushik, D. (2020). An Overview on Recent Patents and Technologies on Solid Dispersion. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*, 14.
11. E. Govorčin Bajsić, E. Zdraveva, B. Mijović, T. Holjevac Grgurić, M. Tominac Trcin i T. Zubin Ferri: Elektroispredeni polikaprolakton za kontrolirani prijenos lijekova, *Kem. Ind.* 68 (9-10) (2019) 375–380
12. E. Zdraveva, E. Magovac, B. Mijović: Elektroispredanje – značajna tehnika 21. stoljeća, *Tekstil* 65 (11-12) 397-409 (2016.)
13. Xue, J., Wu, T., Dai, Y., & Xia, Y. (2019). Electrospinning and Electrospun Nanofibers: Methods, Materials, and Applications. *Chem. Rev.*, 119(8), 5298–5415

14. Sill, T. J., & von Recum, H. A. (2008). Electrospinning: Applications in drug delivery and tissue engineering. *Biomaterials*, 29(13), 1989–2006.
15. Kim, W.-T., Park, D.-C., Yang, W.-H., Cho, C.-H., & Choi, W.-Y. (2021). Effects of Electrospinning Parameters on the Microstructure of PVP/TiO₂ Nanofibers. *Nanomaterials*, 11(6), 1616.
16. Ziyadi, H., Baghali, M., Bagherianfar, M., Mehrali, F., & Faridi-Majidi, R. (2021). An investigation of factors affecting the electrospinning of poly (vinyl alcohol)/kefiran composite nanofibers. *Adv. Compos. Hybrid Mater.*, 4(3), 768–779.
17. He, Z., Rault, F., Lewandowski, M., Mohsenzadeh, E., & Salaün, F. (2021). Electrospun PVDF Nanofibers for Piezoelectric Applications: A Review of the Influence of Electrospinning Parameters on the β Phase and Crystallinity Enhancement. *Polymers*, 13(2), 174.
18. Yang, G.-Z., Li, H.-P., Yang, J.-H., Wan, J., & Yu, D.-G. (2017). Influence of Working Temperature on The Formation of Electrospun Polymer Nanofibers. *Nanoscale Res. Lett.*, 12(1)
19. Park, J.-Y., & Lee, I.-H. (2010). Relative Humidity Effect on the Preparation of Porous Electrospun Polystyrene Fibers. *J. Nanosci. Nanotechnol.* 10(5), 3473–3477.
20. Moreira, A., Lawson, D., Onyekuru, L., Dziemidowicz, K., Angkawinitwong, U., Costa, P. F. Williams, G. R. (2021). Protein encapsulation by electrospinning and electrospraying. *J. Control. Release*, 329, 1172–1197.
21. Shahriar, S., Mondal, J., Hasan, M., Revuri, V., Lee, D., & Lee, Y.-K. (2019). Electrospinning Nanofibers for Therapeutics Delivery. *Nanomaterials*, 9(4), 532.
22. Han, D., & Steckl, A. J. (2019). “Mix-and-Match”: A Review of Coaxial Electrospinning Formation of Complex Polymer Fibers and Their Applications. *ChemPlusChem*.
23. Hu, J., Prabhakaran, M. P., Ding, X., & Ramakrishna, S. (2014). Emulsion electrospinning of polycaprolactone: influence of surfactant type towards the scaffold properties. *J. Biomater. Sci.-Polym. Ed.*, 26(1), 57–75.
24. Hong, J. K., & Madhally, S. V. (2011). Next Generation of Electrospayed Fibers for Tissue Regeneration. *Tissue Eng. Part B-Rev.*, 17(2), 125–142.
25. Yu, D.-G., Branford-White, C., White, K., Li, X.-L., & Zhu, L.-M. (2010). Dissolution Improvement of Electrospun Nanofiber-Based Solid Dispersions for Acetaminophen. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 11(2), 809–817

5. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA

Akronimi korišteni u radu:

BCS	- <i>Biopharmaceutics Classification System</i> , Biofarmaceutski sustav klasifikacije djelatnih tvari u oralnim dozirnim oblicima
FDA	- <i>Food and Drug Administration</i> , Američka agencija za lijekove i hranu
HPMC	- hidroksimetilpropilceluloza
HPMCAS	- hidroksimetilpropilceluloza sukcinat
PVP	- poli(vinil-pirolidon)
PVPVA	- poli(vinil-pirolidon)-ko-vinil acetat
PLA	- polylactic acid