

# Sušenje aktivne farmaceutске supstance u sušioniku sa raspršivanjem

---

**Klobučić, Ana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2016**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:932707>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-23**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Ana Klobučić

# DIPLOMSKI RAD

Zagreb, srpanj 2016.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Ana Klobučić

SUŠENJE AKTIVNE FARMACEUTSKE SUPSTANCE U  
SUŠIONIKU S RASPRŠIVANJEM

DIPLOMSKI RAD

Voditelj rada: izv.prof.dr.sc. Jasna Prlić Kardum

Članovi ispitnog povjerenstva:

izv.prof.dr.sc. Jasna Prlić Kardum

red.prof.dr.sc. Aleksandra Sander

red.prof.dr.sc. Mirela Leskovic

Zagreb, srpanj 2016.

## **ZAHVALA**

*U prvom redu se zahvaljujem mentorici dr.sc. Jasni Prlić Kardum i profesorici dr.sc. Aleksandri Sander na ukazanom povjerenju te stručnim savjetima i vodstvu pri izradi ovog rada.*

*Zahvaljujem se tvrtci Pliva Hrvatska d.o.o. na pruženoj mogućnosti korištenja aparature, materijala i pomoći za provedbu istraživanja u njihovim odjelima i laboratorijima.*

*Hvala i Igoru Nežiću te svim ostalim djelatnicima Plive na neizmjennoj susretljivosti i znanju koje su mi pružili.*

*Najveće hvala mojim roditeljima koji su uvijek bili velika podrška u svim usponima i padovima tijekom studiranja. Hvala na svim odricanjima, brizi i ljubavi.*

*Hvala i mojim prijateljima bez kojih ovaj tijek studiranja ne bi bio tako zabavan.*

# SAŽETAK

Slaba topljivost i bioraspoloživost novosintetiziranih farmaceutskih molekula uvijek predstavlja izazov pri izradi djelotvornog lijeka. Amorfne čvrste disperzije dobivene sušenjem s raspršivanjem mogu učinkovito nadići te probleme. Sušenje s raspršivanjem je tehnika prevođenja pojne smjese iz kapljevitog u čvrsto stanje uvođenjem otopine u struju vrućeg plina. Procesni uvjeti sušenja imaju veliki utjecaj na granulometrijska i morfološka svojstva te strukturu produkta, a time i primjenska svojstva proizvoda.

U ovom radu istražena je mogućnost dobivanja stabilne čvrste disperzije aktivne farmaceutske supstance i polimernog nosača. Pripremljena otopina kristalne hidroklorne aktivne supstance i polimera u sustavu vode i acetonitrila sušena je pri različitim ulaznim temperaturama, protocima plina za raspršivanje i pojne smjese te različitim promjerima otvora dizne atomizera. Konačni produkt okarakteriziran je različitim analitičkim i fizikalnim metodama i ustanovljeno je kako uvjeti provedbe sušenja utječu na konačna svojstva suhog produkta.

Rezultati su pokazali kako sušenjem s raspršivanjem nastaju stabilne čvrste disperzije amorfne strukture. Farmaceutska supstanca je visoke čistoće. Definirani su i optimalni uvjeti sušenja.

**Ključne riječi:** čvrsta disperzija, sušenje s raspršivanjem, procesni parametri, karakterizacija

## SUMMARY

Poor solubility and bioavailability of newly synthesized drug always pose challenge in the development of efficient pharmaceutical formulation. Amorphous solid dispersions based on spray drying technology, can successfully overcome that issues. Spray drying is the transformation of feed from fluid state into a dried pharmaceutical form by spraying the feed into a hot drying medium. Process conditions influences the granulometric and morphological properties and structure of the product, and consequently determines the application properties of the final product.

This paper examined the possibility of obtaining a stable amorphous solid dispersion of an active pharmaceutical ingredient and polymer carrier in a spray-dryer. A solution of the hydrochloride crystalline structure of the active pharmaceutical ingredient and polymer in a mixture of water and acetonitrile was dried at different temperatures, flow rates of gas used for atomization, as well as the flow rates of the solution and different nozzle tip diameters. The final dried products were characterized and identified with a variety of analytical and physical methods. The influence of the examined process conditions on the final product properties has been analyzed. The results showed that stable amorphous solid dispersion was prepared by spray drying. Pharmaceutical substance is of high purity. Optimal process conditions are defined.

**Key words:** solid dispersion, spray drying, process conditions, characterization

# Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. Opći dio .....	2
2.1. Sušenje s raspršivanjem.....	2
2.1.1. Atomizacija .....	4
2.1.2. Kontakt kapi i vrućeg medija .....	7
2.1.3. Isparavanje vlage.....	8
2.1.4. Odvajanje čestica.....	9
2.2. Utjecaj procesnih uvjeta na sušenje s raspršivanjem.....	10
2.3. Sušenje u farmaceutskoj industriji.....	12
2.3.1. Čvrste disperzije .....	14
2.3.2. Mehanizam otpuštanja API-a iz čvrste disperzije .....	15
2.3.3. Prednosti čvrstih disperzija .....	16
2.4. Karakterizacija produkta sušenja.....	16
2.4.1. Diferencijalna pretražna kalorimetrija (DSC) .....	16
2.4.2. Termogravimetrijska analiza (TGA) .....	17
2.4.3. Plinska kromatografija (GC) .....	18
2.4.4. Tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti (HPLC) .....	18
2.4.5. Određivanje sadržaja vode .....	18
2.4.6. Rendgenska difrakcija (XRPD).....	19
3. Eksperimentalni dio.....	21
3.1. Svrha.....	21
3.2. Materijali .....	21
3.3. Priprema otopine .....	22
3.4. Odabir početnih uvjeta sušenja.....	23
3.5. Aparatura .....	23
3.5.1. Sušionik s raspršivanjem .....	23
3.5.2. Plinska kromatografija (GC) .....	24
3.5.3. Tekućinska kromatografija (HPLC).....	24
3.5.4. Određivanje sadržaja vode (Karl Fisher).....	25
3.5.5. Rendgenska difrakcija (XRPD).....	26
3.5.6. Termogravimetrijska analiza (TGA) .....	26
3.5.7. Diferencijalna pretražna kalorimetrija (DSC) .....	26
4. Rezultati .....	28

4.1. Karakterizacija materijala dobivenog sušenjem aktivne supstance pri različitoj temperaturi na ulazu .....	28
4.2. Karakterizacija materijala dobivenog sušenjem aktivne supstance pri različitim protocima dušika .....	35
4.3. Karakterizacija materijala dobivenog sušenjem aktivne supstance pri različitim protocima pojne smjese .....	40
4.4. Karakterizacija materijala dobivenog sušenjem aktivne supstance pri različitim promjerima dizne atomizera.....	45
5. Rasprava .....	51
5.1. Karakterizacija materijala dobivenog sušenjem aktivne supstance pri različitoj temperaturi na ulazu .....	51
5.2. Karakterizacija materijala dobivenog sušenjem aktivne supstance pri različitim protocima dušika .....	52
5.3. Karakterizacija materijala dobivenog sušenjem aktivne supstance pri različitim protocima pojne smjese .....	54
5.4. Karakterizacija materijala dobivenog sušenjem aktivne supstance pri različitim promjerima dizne atomizera.....	55
6. Zaključak .....	57
7. Popis simbola i kratica .....	58
8. Literatura .....	59



# 1. Uvod

Mnogi novosintetizirani farmaceutski spojevi imaju slabu topljivost. Kako je primarna osobina lijeka otapanje u ljudskom krvotoku, veliki izazov za farmaceutsku industriju je pronaći rješenja kako poboljšati topljivost tih spojeva.

Primarno je sintetizirati spojeve amorfnе strukture. Amorfi imaju nepravilan i slučajan raspored atoma što poboljšava njihovu topljivost. Međutim, povećava se i afinitet prijelaza u uređenu kristalnu formu. Jedan od načina kako zadržati lijek u amorfnoj strukturi je priprava čvrstih disperzija, mješavina amorfnog lijeka i polimernog nosača, uslijed čega polimer smanjuje pokretljivost lijeka vežući ga na lanac, a tako smanjuje i mogućnost njegove rekristalizacije.

Postoji nekoliko načina priprave čvrstih disperzija, a tehnika sušenja s raspršivanjem pokazala se učinkovitom i ekonomski isplativijom u odnosu na druge. Sušenje s raspršivanjem je napredna tehnika kojom se kapljevite smjese prevode u praškaste materijale. Pogodna je za sušenje toplinski osjetljivih materijala, a ovisno o uvjetima sušenja mogu se proizvesti produkti točno određenih fizičkih svojstava.

Cilj ovog rada je pripraviti čvrstu disperziju sušenjem s raspršivanjem i ispitati kako uvjeti sušenja utječu na sam proces sušenja i na svojstva konačnog produkta. Svojstva dobivenih prašaka ispitana su različitim tehnikama karakterizacije: tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti (HPLC), plinska kromatografija (GC), određivanje sadržaja vode (KF), rendgenska difrakcija (XRPD), diferencijalna pretražna kalorimetrija (DSC) i termogravimetrijska analiza (TGA).

## 2. Opći dio

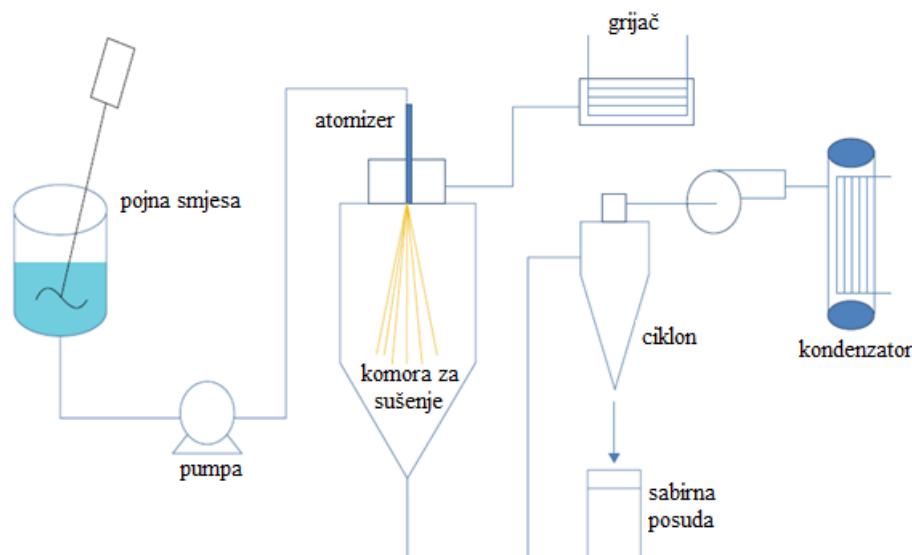
### 2.1. Sušenje s raspršivanjem

Sušenje s raspršivanjem je proces prevođenja materijala iz otopine u kruto stanje uvođenjem otopine u struju vrućeg plina. Osnovna razlika između sušenja s raspršivanjem i ostalih tehnika sušenja je što se kod ovog načina mogu izravno, u jednom koraku osušiti otopine, suspenzije ili emulzije. Najčešće je medij za sušenje zrak, ali ukoliko je otapalo neka organska tvar onda se često koristi dušik. Tehnologija je patentirana 1872. u SAD-u, a prve znatne primjene doživjela je u II Svjetskom Ratu kad se koristila za proizvodnju mlijeka u prahu. Danas nalazi široku primjenu za proizvodnju suhih materijala željenih fizikalnih svojstava.[1]

Sam sušionik vrlo je jednostavne izvedbe, a kako nema pokretnih dijelova, njegovo održavanje je lagano i ekonomski povoljno. Sušionik se sastoji od:

- atomizera – gdje se odvija raspršivanje pojne smjese u kapljice,
- komore za sušenje – gdje kapljice dolaze u kontakt s vrućim zrakom pri čemu se suše,
- pumpe – koja uvodi pojnu smjesu u atomizer,
- grijača – koji zagrijava plin na ulazu u komoru za sušenje,
- ciklona – gdje se odvajaju osušene čestice od plina;

Shematski prikaz procesa sušenja s raspršivanjem dan je na slici 1. Proces se odvija na način da se otopina pomoću peristaltičke pumpe dovodi na atomizer koji je smješten na vrhu kolone za sušenje. Plin za sušenje se prije dovođenja u kolonu zagrijava i uvodi na vrhu kolone. Kapljice nastale atomizacijom suše se u struji vrućeg plina, kapljevina isparava i snižava temperaturu u koloni. Osušene čestice padaju na dno kolone gdje ih povlači zrak u ciklon. U ciklonu se separiraju plin i čestice, pri čemu plin izlazi na vrhu ciklona, a čestice se prikupljaju u sabirnoj posudi na dnu. Dio sitnih čestica ostaje u struji plina i filtrira se na filteru. Čisti plin ispušta se u atmosferu ukoliko se radi o otvorenom toku procesa, ili se vraća na grijač ukoliko se radi o zatvorenom toku.[2]



**Slika 1.** Shematski prikaz sušenja s raspršivanjem

Prednost sušenja s raspršivanjem je da se ovom tehnikom mogu sušiti toplinski osjetljive čestice s obzirom da se radi o kratkom vremenu zadržavanja materijala u uvjetima povišene temperature. Može se precizno kontrolirati veličina čestica, oblik i sadržaj vlage. Radi se o kontinuiranom procesu sušenja kojim se mogu dobiti velike količine produkta znatno brže nego kod šaržnih sušionika, a tehnika je sigurna za sušenje eksplozivnih ili zapaljivih, kao i toksičnih te korozivnih materijala.

Nedostaci su u visokim instalacijskim troškovima, niskoj toplinskoj djelotvornosti, nefleksibilnosti procesa (nije moguće dobiti grublji materijal) i potencijalnoj opasnosti smanjenja kvalitete produkta.

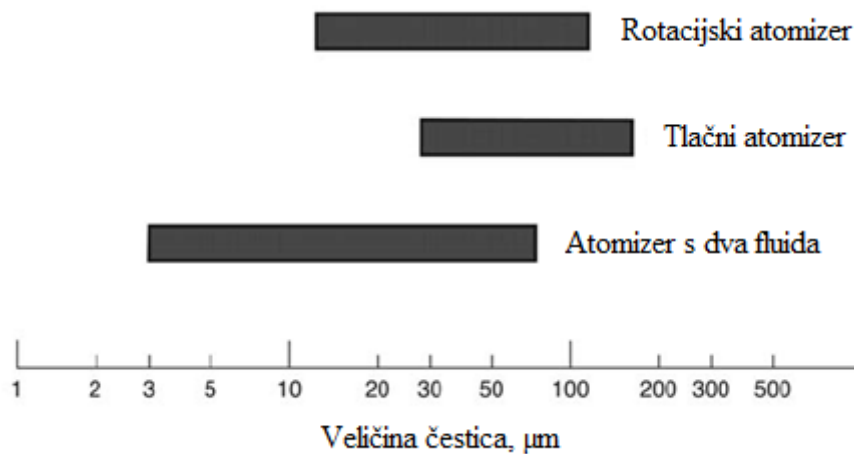
Uz sve navedeno, sušenje s raspršivanjem ima široku primjenu u praksi. Koristi se za sušenje u kemijskoj industriji (katalizatori, amino kiseline), keramičkoj industriji (aluminijev i željezov oksid), za sušenje pigmenata, deterdženata, u industriji hrane (mlijeko, proteini) i u farmaceutskoj industriji.[3]

S ciljem razumjevanja samog procesa sušenja, mehanizam je podijeljen na četiri operacije:

- atomizacija pojne smjese,
- kontakt s vrućim plinom,
- isparavanje vlage,
- odvajanje čestica.

### 2.1.1. Atomizacija

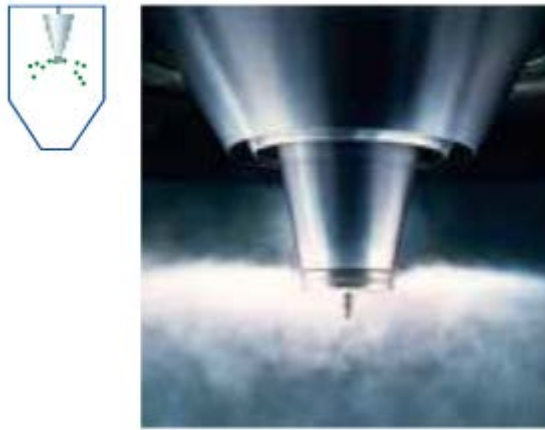
Atomizacija je najvažnija operacija u procesu koja uvjetuje količinu energije potrebnu za sušenje, ali što je najvažnije, određuje oblik, veličinu (slika 2.) i raspodjelu veličina kapljica, o čemu ovisi i konačna veličina suhih čestica. Otopina se u atomizer dovodi pomoću pumpe. Atomizeri koriste energiju kako bi raspršili otopinu u sitne kapljice, a ona može biti centrifugalna, tlačna, kinetička ili vibracijska. S obzirom na energiju koju koriste razlikujemo rotacijski atomizer, tlačni atomizer, atomizer s dva fluida i rjeđe korišten, ultrazvučni atomizer.[2]



**Slika 2.** Prikaz veličine čestica koje mogu biti postignute različitim atomizerima

#### Rotacijski atomizer

Kod ovakvog atomizera pojna smjesa se ubrzava centrifugalno na atomizacijskom disku prije nego što se rasprši u zagrijanom plinu. Stupanj atomizacije i morfologija čestica ovise o brzini okretanja diska, dizajnu diska, protoku pojne smjese i svojstvima otopine. Veličina je obrnuto proporcionalna brzini okretanja diska i određuje se njezinim podešavanjem. Prednost ovakvih atomizera je da se oni ne začepuju, produkt ima relativno usku raspodjelu veličina čestica, a pogodni su za atomizaciju abrazivnih materijala. Nedostaci su u visokim instalacijskim troškovima, visokim troškovima održavanja te potrebi za velikim komorama za sušenje.[3]



**Slika 3.** Rotacijski atomizer

### **Tlačni atomizer**

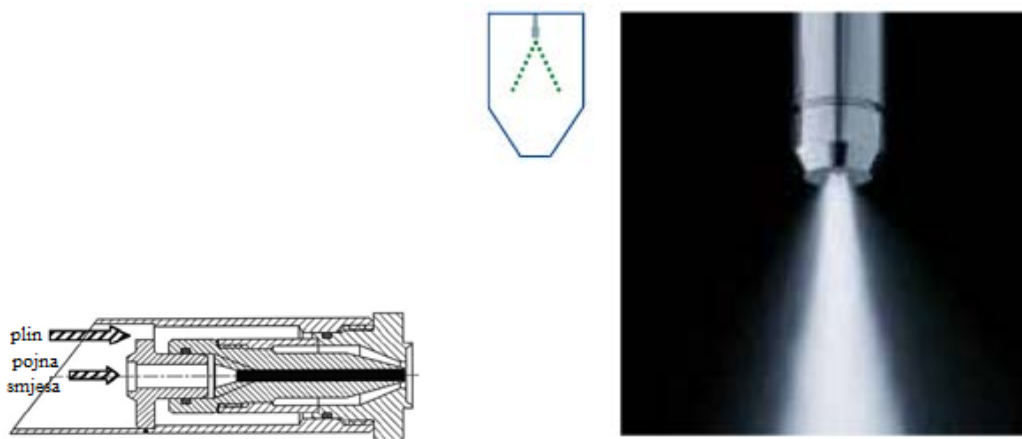
U ovom slučaju radi se o tlačnoj energiji koja se predaje u obliku kinetičke energije pojnoj smjesi. Pojenje se pod visokim tlakom uslijed prolaza kroz mali otvor na atomizeru naglo ubrzava i raspršuje u sitne kapljice. Ovakvi atomizeri su jednostavne izvedbe, nemaju pomičnih dijelova, a energetska potrošnja je niska. Nedostaci su nemogućnost podešavanja veličine kapljica tijekom sušenja, začepljenje otvora te promjena svojstava čestica do koje dolazi uslijed efekata korozije i erozije na tlačne otvore atomizera. Veličina kapljica ovisi o protoku pojne smjese, kao i o viskoznosti, a pogodan je za sušenje pojenja niske viskoznosti. Ovakvim atomizerom može se dobiti produkt visoke gustoće, odličnih reoloških svojstava i uže raspodjele veličina čestica. Također, ovisno o zahtjevima za konačni produkt, mogu se proizvesti veće čestice u odnosu na ostale atomizere.[1]



**Slika 4.** Tlačni atomizer u protustrujnom toku

## Atomizer s dva fluida

Ovakav tip atomizera koristi komprimirani fluid, odnosno kinetičku energiju kako bi atomizirao pojenje. Fluid izlazi iz dizne velikom brzinom, spaja se s pojnom smjesom te ju raspršuje u kapljice. Veličina kapljica ovisi o protoku komprimiranog plina i pojne smjese te o viskoznosti pojenja. Obično je miješanje plina i pojenja izvan dizne (slika 5.) no postoje izvedbe i s miješanjem unutar dizne.[4] Karakteristika ovakvih atomizera je jednostavna izvedba, bez pomičnih dijelova, dakle niska cijena održavanja. Ovakvi atomizeri pogodni su za sušenje viskoznih pojenja i toplinski osjetljivih materijala. Proizvode mnogo finije i homogenije čestice u usporedbi s ostalim atomizerima te se često koriste u farmaceutskoj industriji. Osim toga, jednostavni su za čišćenje i omogućuju sterilne uvjete rada. Nedostatak može biti nemogućnost kontrole i regulacije atomizacije tijekom procesa. Postoji tendencija začepljenja, a potreba za komprimiranim plinom izravno utječe na povećanje radnih troškova. [1,2]



**Slika 5.** Atomizer s dva fluida

## Ultrazvučni atomizer

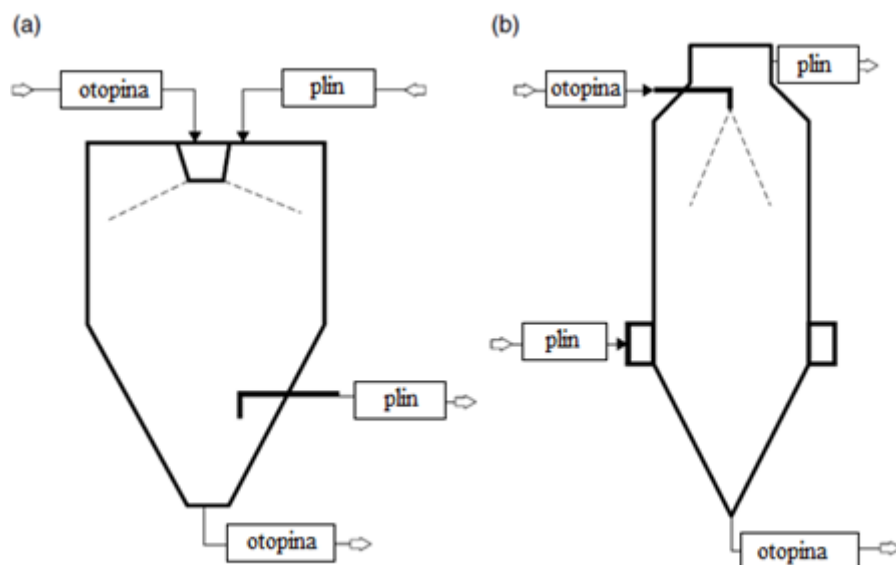
Ultrazvučni atomizer se rijetko koristi. Radi na principu elektromehaničkog uređaja koji vibrira na visokim frekvencijama.[1] Prednost ovakvog atomizera je da se radi pri malim tlakovima pri čemu je pogodan za abrazivne i korozivne materijale.[2]

## 2.1.2. Kontakt kapi i vrućeg medija

Nakon što je pojna smjesa atomizirana u kapljice, sljedeći korak procesa je dovesti te kapljice u kontakt s vrućim medijem. Kontakt s vrućim medijem moguć je istostrujno i protustrujno.

Istostrujni kontakt se ostvaruje kad produkt i vrući zrak prolaze kroz komoru u istom smjeru. (slika 6.a) Pogodan je za temperaturno osjetljive materijale. Iako na ulazu u komoru plin ima najvišu temperaturu, materijal sadrži najviše vlage pa je toplina predana kapljicama zapravo latentna toplina isparavanja, a temperatura materijala ostaje niska. Vrijeme kontakta vrućeg plina i čestice je kratko, svega nekoliko sekundi, tijekom čega se kapljice osuše, a temperatura plina nosioca opada.

Protustrujni kontakt se ostvaruje kad se vrući plin i kapljice uvode na suprotnim stranama komore za sušenje. Vrući plin ulazi na dnu komore, a kapljice na vrhu, te se suše i padaju na dno kolone kako je prikazano na slici 6.b. Temperatura materijala na izlazu je veća nego plina nosioca na izlazu i približno je jednaka temperaturi zraka na ulazu. Toplinska učinkovitost ovakvog procesa je veća, međutim on nije prikladan za toplinski osjetljive materijale.

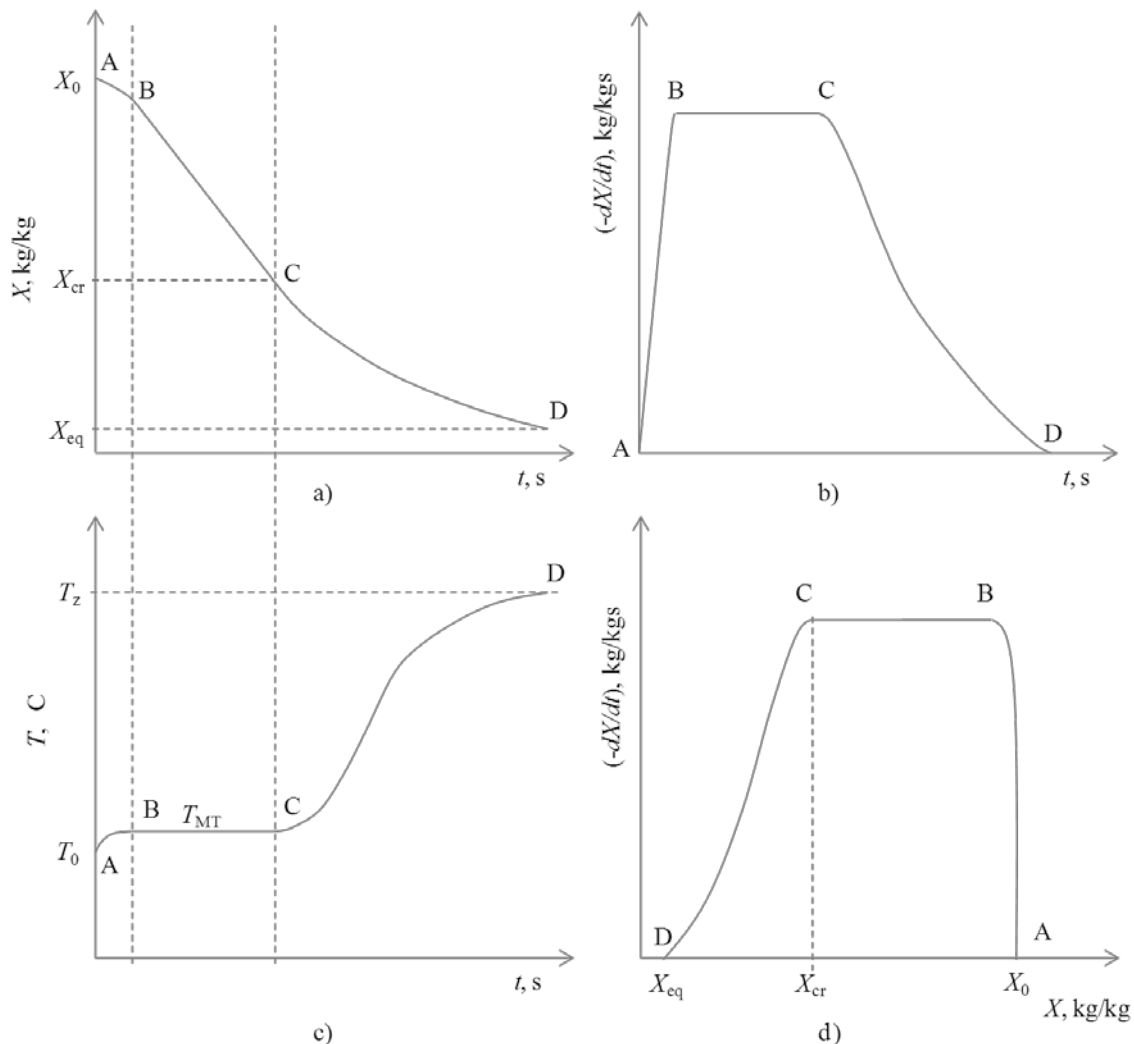


**Slika 6.** Izvedbe sušionika (a. Istostrujni kontakt, b. Protustrujni kontakt)

Postoji i izvedba s mješanim tokom koji uključuje kombinaciju istostrujnog i protustrujnog toka. Pojna smjesa ulazi na dnu, a vrući plin na vrhu komore. Osušene čestice padaju na dno uslijed gravitacije. Takvom izvedbom se povećava temperatura čestica na izlazu iz sušionika.[1]

### 2.1.3. Isparavanje vlage

Prilikom sušenja kapljica razlikujemo period konstantne brzine sušenja i period padajuće brzine sušenja. Kinetičke krivulje sušenja prikazane su na slici 7, dok je stanje kapljice prikazano na slici 8.

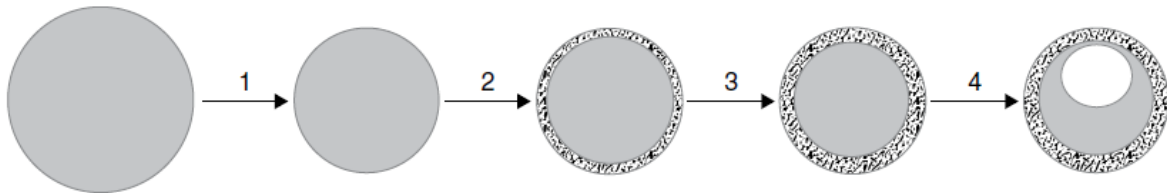


Slika 7. Kinetičke krivulje sušenja

Početak zagrijavanja, tj. period stabilizacije (A-B) karakterizira minimalno isparavanje otapala s površine dok temperatura površine ne postigne vrijednost temperature mokrog termometra, odnosno temperature koju plin oko kapljice postigne kad je zasićen otapalom s kapljice. Površina kapljice je i dalje zasićena vlagom koja jednoliko isparava s površine. Tada se radi o periodu konstantne brzine isparavanja (A-C) te se površina kapljice smanjuje uslijed isparavanja otapala (korak 2, slika 8). Taj period traje dok god je brzina kojom se vlaga dovodi iz unutrašnjosti do površine materijala dovoljno velika da je cijela površina materijala prekrivena vlagom. Brzina sušenja je pod kontrolom vanjskih uvjeta, odnosno otpora



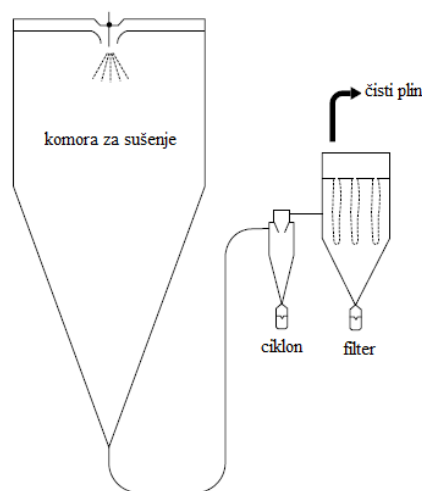
prijenosu količine gibanja, topline i tvari na strani zraka. Kako se isparavanje nastavlja, smanjuje se koncentracija otapala na površini kapljice i na njoj se stvara ovojnica (korak 2, slika 8). Uslijed nezasićenosti kapljice otapalom, dolazi do kretanja otapala iz unutrašnjosti materijala prema površini – difuzijski ili kapilarno (korak 3), te je to kontrolirajući mehanizam kinetike sušenja, a sušenje se odvija padajućom brzinom. (C-D) Sušenje traje do postizanja ravnoteže (D).[1]



**Slika 8.** Kapljica tijekom sušenja

#### 2.1.4. Odvajanje čestica

Posljednja faza sušenja s raspršivanjem je odvajanje suhih čestica od struje zagrijanog plina. Za tu primjenu najčešće se koriste cikloni (slika 9). Cikloni se sastoje od gornjeg, cilindričnog i donjeg, konusnog dijela. Struja plina zajedno sa suhim česticama tangencijalno ulazi u ciklon gdje se vrtložno giba duž konusnog dijela. Na čestice djeluje centrifugalna sila te se one odvajaju od plina i prikupljaju u sabirnoj posudi. Plin se odvodi na filter gdje se uklanjaju eventualno zaostale čestice, a potpuno čist plin se ili ispušta u atmosferu ili, ako je riječ o sušenju u zatvorenom toku, uvodi natrag na atomizer.[1]



**Slika 9.** Proces odvajanja suhih čestica iz sušionika

## 2.2. Utjecaj procesnih uvjeta na sušenje s raspršivanjem

Kinetika sušenja procesa s raspršivanjem ovisi o svojstvima materijala, izvedbi sušionika i uvjetima provedbe procesa sušenja. To utječe na sadržaj vlage konačnog produkta, veličinu čestica te morfologiju.

Parametri koje je moguće kontrolirati a utječu na kinetiku sušenja mogu se podijeliti na parametre atomizacije te parametre kontakta između materijala i vrućeg zraka. Zbirni prikaz parametara dan je u tablici 1.

Atomizacijski parametri koji se mogu mijenjati su tlak na atomizeru, protok otopine, viskoznost otopine, koncentracija čvrstih čestica u otopini i vrsta otapala.[1,5]

- Povećanjem tlaka na atomizeru, uz jednak promjer dizne, smanjuje se veličina čestica prema relaciji:

$$\frac{D_2}{D_1} = \left(\frac{P_2}{P_1}\right)^{-0,3} \quad (1)$$

Pri čemu su  $D_1$  i  $D_2$  početna i konačna veličina čestica koje se dobiju mijenjanjem tlaka od  $P_1$  do  $P_2$ . Što je veći tlak na atomizeru, kapljice će biti finije raspršene. Povećanje tlaka vrijedi za tlačne atomizere, dok je za rotacijske ta varijabla broj okretaja kotača i promjer kotača.

- Pri konstantnom tlaku na atomizeru, povećanjem protoka kapljevine, povećava se i veličina čestica. Dolaskom više otopine na atomizer potrebna je veća hidraulična energija na dizni da rasprši kapljice. Kako je energija konstantna, kapljice se grublje raspršuju, a konačni produkt su veće čestice. Protok otopine povezan je s brzinom peristaltičke pumpe. Osim toga, s većim protokom kapljevine, smanjuje se temperatura na izlazu, a konačni produkt sadrži više vlage.
- Veća viskoznost otopine znači da je potrebno dovesti više energije atomizeru da svlada viskozne sile kako bi se dobile manje kapljice. Viskozne sile utječu na smanjenje energije dostupne za razbijanje otopine u kapljice pri čemu se dobiju veće kapljice, a tim i veće čestice. Relacija koja opisuje veličinu čestica u odnosu na viskoznost kapljevine je:

$$\frac{D_2}{D_1} = \left(\frac{\mu_2}{\mu_1}\right)^{-0,2} \quad (2)$$

Pri čemu su  $D_1$  i  $D_2$  početne i konačne veličine čestica koje se dobiju mijenjanjem viskoznosti od  $\mu_1$  do  $\mu_2$ .

- Veća koncentracija čvrstih čestica u otopini znači da je potrebno ispariti manje otapala pri čemu se povećava temperatura na izlazu. Povećava se iskorištenje procesa i veličina čestica koje se lakše separiraju.
- Korištenje organskog otapala umjesto vode znači korištenje otapala kojemu je potrebno manje energije za isparavanje jer je temperatura vrelišta organskih otapala manja od temperature vrelišta vode. Temperatura na izlazu iz sušionika se povećava, a čestice su manje zbog manjih površinskih sila između čestica i otapala.

Parametri koje je moguće kontrolirati u fazi kontakta vrućeg zraka i kapljica su: protok na aspiratoru, protok medija za raspršivanje i temperatura na ulazu.[5]

- Protok na aspiratoru se odnosi na energiju koju je potrebno uložiti kako bi se određena količina vrućeg zraka dovela u komoru za sušenje pomoću motora aspiratora pri određenom tlaku, a mjeri se kao brzina kojom se zagrijani zrak dovodi u komoru. Veća dostupna energija za sušenje povećava temperaturu na izlazu pri čemu se smanjuje sadržaj vlage konačnog produkta i povećava stupanj razdvajanja čestica u ciklonu.
- Povećanjem protoka zagrijanog medija za sušenje smanjuje se temperatura na izlazu i smanjuje se veličina čestica konačnog produkta.
- Temperatura na ulazu je temperatura na koju je zagrijan plin na ulazu u komoru. Povećanjem temperature na ulazu raste temperatura na izlazu iz sušionika, smanjuje se relativna vlažnost medija za sušenje pri čemu se smanjuje i sadržaj vlage u konačnom produktu. Konačni produkt je manje ljepljiv, a iskorištenje procesa je veće.

**Tablica 1.** Parametri sušenja s raspršivanjem

parametar \ ovisnost	aspirator	TuL	Protok vrućeg medija	Protok pojenja	Koncentracija čvrstih čestica	Organsko otapalo
TuZL	↑	↑↑	↓	↓	↑	↑↑
Veličina čestica	—	—	↓↓	↑	↑↑	↓
Sadržaj vlage konačnog produkta	↓	↓	—	↑	↓	↓↓
iskorištenje	↑	↑	—	↓ ↑	↑	↑

### 2.3. Sušenje u farmaceutskoj industriji

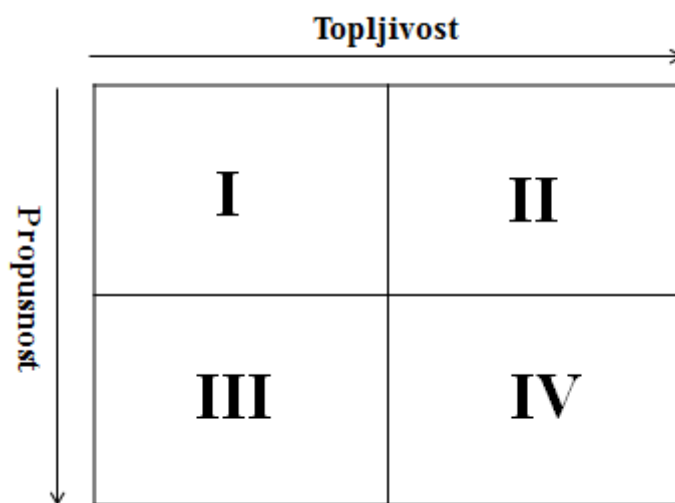
Sušenje u farmaceutskoj industriji ima niz uloga. Jedna je svakako uklanjanje vlage s ciljem smanjenja neželjenih reakcija i produljenja vijeka trajanja produkata.

Druga vrlo važna uloga je priprava lijekova s točno željenim fizičkim svojstvima važnim za transport lijeka unutar ljudskog tijela. Lijekovi se u ljudsko tijelo često unose oralnim putem, u obliku tableta i sprejeva. Kako bi djelovali, moraju biti apsorbirani u krvožilni sustav. Zato je potrebno da imaju određena fizička svojstva. Veličina čestica i gustoća su svojstva koja se moraju kontrolirati i nužno je da se održavaju jednolikim. Još jedno važno svojstvo je topljivost lijeka. Kako bi imao svrhu, lijek se mora apsorbirati u ljudski krvotok, a pri tom mora biti otopljen. Također je važno da se neki lijekovi moraju apsorbirati na različitim mjestima i različitim brzinama.[3]

Posljednjih godina, mnogi novi farmaceutski spojevi sintetizirani su na temelju strukture receptora u ljudskom organizmu. To rezultira pojavom velikih molekula s visokim stupnjem hidrofobnosti. Osobina lijeka da odbija vodu utječe na njegovu nisku topljivost u probavnom sustavu i nepredvidivu bioraznost.[6]

Prema BSC (*Biopharmaceutics Classification Systems*) [7], aktivna farmaceutska supstanca je slabo topljiva, ako najveća dozvoljena doza nije topljiva u 250 mL vodenog medija u okviru

pH pri temperaturi 37 °C. Takvi API-i spadaju u BSC klasifikaciju II (slika 10.) pri čemu su slabo topljivi, ali imaju visoku propusnost u probavnom sustavu. Unatoč visokoj propusnosti ovakvi spojevi imaju nisku bioraspoloživost jer se slabo otapaju u probavnim tekućinama.



**Slika 10.** Klasifikacija lijekova prema topljivosti i propusnosti

Dokumentirano je da je 40% novosintetiziranih API-a slabo topljivo ili da su lipofilne prirode. Poboljšanje topljivosti API-a postao je jedan od najvećih izazova pri formulaciji lijeka. Postoji nekoliko metoda za poboljšanje topljivosti: priprava čvrstih disperzija sušenjem s raspršivanjem, istiskivanje vrućim topljenjem, mehaničko mljevenje, ekstrakcija u superkritičnim fluidima, formulacija ko-kristala, mikroekapsulacija i smanjivanje veličina čestica. Međutim, većina tih metoda suočava se s problemima prenošenja procesa na veće mjerilo, ekonomskom neisplativošću ili pojavom neželjenih oblika, npr. aglomerata.[8]

Važnost lijeka da bude u amorfnoj fazi je u tome da su amorfne tvari bolje topljive, uslijed njihovog nepravilnog, slučajnog rasporeda atoma pri čemu imaju najveću slobodnu energiju. S druge strane kristalne forme imaju pravilan raspored atoma te nižu slobodnu energiju. Kao takvi su slabo topljivi. Amorfne tvari pak imaju afinitet prelaska u stanje niže slobodne energije, odnosno skloni su prijelazu u neku od kristalnih formi. Pokazatelj kristalne ili amorfne faze materijala je DSC analiza. Na DSC grafu, amorfni materijali pokazuju staklasti prijelaz na temperaturi staklišta ( $T_g$ ). To je temperatura pri kojoj amorf prelazi iz čvrstog stanja kojeg karakteriziraju vibracije kao dominantno toplinsko kretanje, u viskoelastično stanje gdje postoje određene translacije, vibracije i unutarnje rotacije. Kad se radi o jednoj vrsti amorfa ili pak potpuno mješljivoj višekomponentnoj smjesi, na DCS krivulji vidi se

jedan staklasti prijelaz, s tim da je kod smjese on pomaknut u odnosu na pojedinačne staklaste prijelaze čistih komponenti. Kad višekomponentna smjesa amorfa nije mješljiva, vidi se toliki broj staklastih prijelaza koliko ima komponenata. Ako se radi o kristalnoj formi, na DCS krivulji nema staklastog prijelaza, već samo temperatura taljenja i temperatura kristalizacije te ukoliko je tvar polimorfna, temperatura pri kojoj dolazi do transformacije iz jedne u drugu strukturu. Tvari u čvrstom stanju često se mogu pojavljivati i u amorfnoj i u kristalnoj strukturi. Daljnjim dovođenjem topline tijekom DSC analize nakon temperature staklišta, dolazi do kristalizacije tvari pri temperaturi kristališta. Amorfne tvari koje imaju nisku temperaturu staklišta su posebno sklone prijelazu u stabilniju kristalnu formu. Kad temperatura prijeđe  $T_g$  dolazi do kristalizacije, a kako takve tvari imaju  $T_g$  već na sobnoj temperaturi, nužno je pronaći način kako ih održati u amorfnoj formi. Jedna od metoda koje se koriste kako bi se povećala stabilnost amornog lijeka je priprava čvrstih disperzija. Objašnjenje leži u tome da je u takvim sustavima veća  $T_g$  pri čemu se oni mogu skladištiti na višim temperaturama. Čvrste disperzije imaju i niz drugih prednosti koje povećavaju stabilnost amorfa a time i topljivost lijeka.[9]

### 2.3.1. Čvrste disperzije

Čvrste disperzije su prema definiciji mješavine slabo topljivog API-a i hidrofilnog nosača lijeka. Postoji nekoliko vrsta nosača. Prvi tip nosača lijeka je kristalna molekula u čiju je kristalnu strukturu ugrađena jedna molekula API-a. Drugi tip nosača je polimer, a treći tip je amorfna molekula ili amorf u kombinaciji s površinski aktivnim tvarima.[10]

Ukoliko je nosač API-a polimer, razlikuju se dva načina pripreme čvrstih disperzija. Otapanjem amorfa i polimera nastaje homogena smjesa, dok se njihovim suspendiranjem dobiju dvije odvojene faze. Suspenzija se radi kad nosač ima slabu topljivost ili vrlo visoku temperaturu taljenja. U takvim sustavima male molekule API-a su dispergirane u male molekule amornog nosača, dok se u drugim slučajevima čvrste disperzije pripremaju otapanjem API-a i polimera u pogodnom otapalu. Aktivna farmaceutska supstanca često postoji i u amornom, a djelomično i u kristalnom stanju u ovakvim tvorevinama. Amorfni nosači povećavaju močenje i dispergiranje lijeka te smanjuju mogućnost taloženja lijeka u vodi. Te karakteristike, zajedno s tim da se polimer brzo otapa uslijed amorfne strukture pri čemu ima malu termodinamičku stabilnost, poboljšava topljivost i brzinu oslobađanja lijeka.

Amorfni polimeri mogu se podijeliti na sintetske i prirodne. Sintetski polimeri su povidon (PVP), polietilen glikol (PEG), kopolimer polivinilpirolidona i vinilacetata (PVPVA) i polimetakrilat. Prirodni polimeri koji se koriste u ove svrhe su uglavnom derivati na bazi celuloze: hidroksipropilmetil celuloza (HPMC), hidroksipropilceluloza (HPC), hidroksipropilmetilceluloza ftalat (HPMCP), škorb (kukuruzni ili krumpirov škrob) te šećeri (trehaloza, inulin). Najviše korišteni su HPMC, PEG i PVP. Svi navedeni polimeri topljivi su u nekom organskom otapalu tako da se čvrsta disperzija može pripremiti otapanjem amorfa i polimera. Također, svi su topljivi u vodi pa povećavaju moćenje lijeka. Duljina lanaca ovih polimera uzrokuje povećanje viskoznosti otopine pri čemu API ima vrlo malo mjesta za rekristalizaciju tijekom pripreme, skladištenja ili procesa otpuštanja. S druge strane, otpuštanje lijeka je teže u vodi. Tako da je molekulska masa polimera vrlo važno svojstvo pri odabiru nosača. Važno je i kakva je interakcija između API-a i nosača. Neki lijekovi imaju efekt plastifikacije na polimer ili se vežu na njih vodikovim vezama. Interakcije u velikoj mjeri utječu na metodu pripreme disperzija, otpuštanje lijeka, na fizička svojstva i stabilnost disperzija.[11]

### **2.3.2. Mehanizam otpuštanja API-a iz čvrste disperzije**

Postoje dva mehanizma otpuštanja lijeka iz čvrste disperzije, a to su otpuštanje pod kontrolom lijeka i otpuštanje pod kontrolom nosača. Kad se disperzija otopi u vodi, nosači apsorbiraju vodu zbog njihove hidrofilne prirode te nastaje sloj u kojem je koncentracija polimera velika. Ako je viskoznost tog sloja velika i otežana je difuzija lijeka kroz njega, kontrolirajući proces biti će difuzija nosača u željeno mjesto. Ako je lijek netopljiv ili slabo topljiv u sloju polimernih nosača, API se otpušta ne dodirujući vodenu fazu.[12]

Na početku procesa otpuštanja na površini polimera stvara se sloj vode, koji zatim difundira unutar rešetke. Voda uzrokuje promjene u koncentraciji polimera i API-a u čvrstoj disperziji te povećava volumen iste. Uslijed kontakta s vodom lijek se otapa i difundira iz disperzije. Ukoliko je lijek slabo topljiv, dio difundira, a dio ostaje unutar rešetke polimera. Samim time mijenja se struktura rešetke i ona postaje poroznija. Tada netopivi lijek postaje podložniji difuziji iz rešetke. Takav mehanizam je karakterističan za HPMC polimer.[13]

### 2.3.3. Prednosti čvrstih disperzija

U usporedbi s ostalim načinima poboljšanja topljivosti lijeka, čvrste disperzije imaju niz značajnih prednosti. U takvim tvorevinama smanjuje se veličina čestica na molekularni nivo dok se kod ostalih metoda veličina čestica smanjuje do 2-5  $\mu\text{m}$ , a takve čestice su sklone aglomeraciji. Nekim metodama mogu se proizvesti čestice na nanorazini, no još uvijek su takvi procesi skupi, dugotrajni te su potrebni stabilizatori kao i posebna oprema.

API vezan na polimer ne aglomerira što sprječavaju međusobne interakcije, a lijek se brzo apsorbira u krvotok jer se nalazi u prezasićenom obliku. Unatoč prezasićenosti ne dolazi do povećanja veličine čestica. Ovakve tvorevine imaju veliku poroznost uslijed otapanja API-a iz strukture.

Najveći problem koji se može pojaviti tijekom pripreve čvrstih disperzija je rekristalizacija API-a.[12]

## 2.4. Karakterizacija produkta sušenja

### 2.4.1. Diferencijalna pretražna kalorimetrija (DSC)

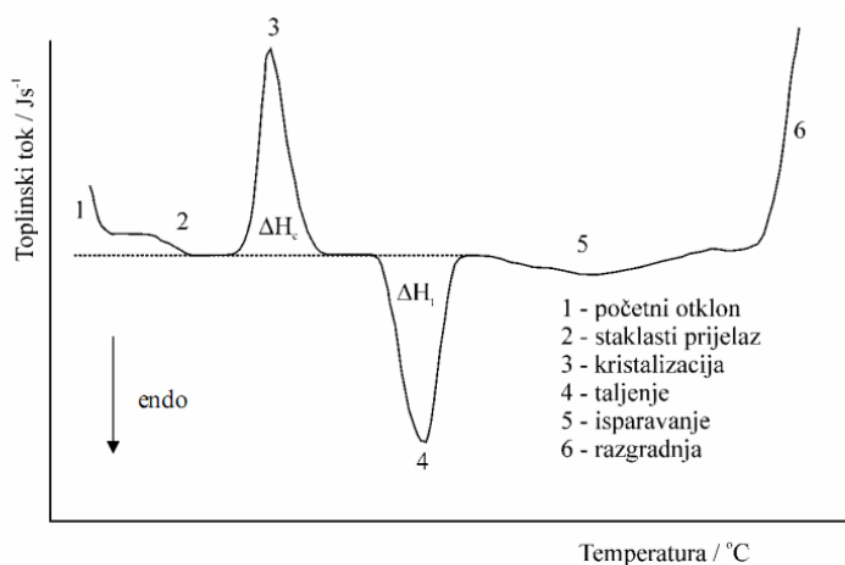
DSC je najčešće korištena toplinska metoda prvenstveno zbog brzine, jednostavnosti i dostupnosti. To je analitička tehnika kojom se mjeri toplinski tok tvari povezan sa strukturom i strukturnim promjenama materijala. Mjerenje se izvodi na način da se uzorak i referentni materijal zagrijavaju ili hlade programiranom brzinom. Pri tom se izravno mjeri diferencijalna toplina  $dH/dt$  potrebna da se razlika temperatura između referentnog materijala i uzorka održi konstantnom. Dakle mjeri se razlika energije koja se dovodi uzorku i referentnom materijalu. Količina topline koju je potrebno uzorku dovesti ili odvesti da bi se održala konstantna razlika temperatura između uzoraka registrira se kao pik na DSC krivulji.

Metodom diferencijalne pretražne kalorimetrije mogu se odrediti specifični toplinski kapacitet ( $C_p$ ), promjena specifičnog toplinskog kapaciteta ( $\Delta C_p$ ), temperature faznih prijelaza (talište,  $T_m$ , staklište,  $T_g$ , kristalište,  $T_c$ ), toplina faznih prijelaza (toplina kristalizacije,  $\Delta H_c$ , toplina taljenja,  $\Delta H_t$ ), kao i podaci o kemijskim reakcijama (polimerizaciji, oksidaciji, razgradnji).

Na slici 11. prikazana je zbirna DSC krivulja.



Nakon nekog vremena zagrijavanja, na DSC krivulji pojavljuje se staklasti prijelaz. Ta promjena događa se kroz određeni temperaturni interval i uobičajeno je da se za  $T_g$  uzima temperatura na sredini promjene. Daljnjim zagrijavanjem molekule postaju pokretljivije i na temperaturi  $T_c$  prime dovoljno energije da se poslože u pravilne kristalne tvorevine. To je egzotermna promjena pri kojoj se oslobađa određena toplina. Daljnjim dovodenjem topline dolazi do taljenja ( $T_m$ ) kristala što je endoterman prijelaz te zahtjeva utrošak energije. Topline taljenja i kristalizacije karakteristične su samo za kristalne tvari, a određuju se kao površina ispod pika koji odgovara odgovarajućem prijelazu. [14]



**Slika 11.** Zbirna DSC krivulja

## 2.4.2. Termogravimetrijska analiza (TGA)

Termogravimetrijskom analizom prati se promjena mase uzorka kao funkcija temperature i/ili vremena, tijekom programiranog zagrijavanja u kontroliranoj atmosferi. Kao rezultat analize dobije se termogram, odnosno grafički prikaz ovisnosti masenog postotka o vremenu ukoliko se radi o izotermnoj TGA ili o temperaturi, ako je TGA neizotermna. Tipični TGA uređaj sastoji se od osjetljive vage (mikrovaga), komore za zagrijavanje, grijača te posudice za uzorak. Zagrijavanjem uzorka dolazi do razgradnje i isparavanja dijela uzorka. Kako bi se identificirao produkt isparavanja TGA se najčešće kombinira s drugim analitičkim tehnikama kao npr. FTIR. Ova metoda koristi se za karakterizaciju i identifikaciju materijala, za praćenje razgradnje materijala, određivanje organskog dijela u uzorku, sastava uzorka ili udjela dodataka, a primjenu je pronašla u gotovo svim granama industrije.[14]

### **2.4.3. Plinska kromatografija (GC)**

Plinska kromatografija oblik je kromatografije na stupcu ili u koloni gdje stacionarna faza ispunjava usku cijev kroz koju se kreće mobilna faza. Kod GC mobilna faza je inertni plin, a stacionarna faza može biti krutina, pa govorimo o adsorpcijskoj ili kapljevina, o razdjelnoj kromatografiji. Kapljevina kao stacionarna faza adsorbira se na inertni nosač ili imobilizira u stijenke kapilare. Analit se ubrizgava kao kapljevina, no na visokoj temperaturi isparava te kroz kolonu prolazi kao plin. Temperatura ulaza instrumenta postavlja se na temperaturu koja je za 50 °C viša od temperature isparavanja najslabije hlapljive komponente. Inertni pline eluira komponente smjese prema njihovoj topljivosti u stacionarnoj fazi. Prva komponenta koja izlazi je najslabije topljiva. Svaka komponenta smjese zadržavati će se u koloni određeno vrijeme koje se naziva vrijeme zadržavanja ( $t_R$ ). Kako komponente izlaze iz kolone registriraju se pomoću detektora u obliku krivulja evaluiranja, tj. pikova na kromatogramu. Plinska kromatografija često se koristi u farmaceutskoj industriji za detekciju onečišćenja, određivanje ostatnih otapala ili pak karakterizaciju. [14]

### **3.4.4. Tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti (HPLC)**

Tekućinska kromatografija je danas najraširenija analitička tehnika. Razlog je da se pomoću nje mogu razdvojiti, identificirati i kvantificirati prisutni spojevi u uzorku topljivom u otapalu, čak i ako se radi o vrlo malim koncentracijama. HPLC se koristi za razdvajanje komponenti iz smjese na osnovi kemijskih interakcija između analita i stacionarne faze u koloni. Kao i kod plinske kromatografije, riječ je o kolonskoj kromatografiji, s kapljevinom kao pokretnom fazom, a krutinom kao stacionarnom fazom. Pri čemu su stacionarna faza i analit polarni, a mobilna faza nepolarna. Za izvedbu ove analize nužno je da se analit otapa u otapalu koje je pokretna faza te da je otapalo visoke čistoće. Otapalo se ubrizgava u kolonu pomoću pumpe, a uzorak se unosi mikrolitarskom špricom te se spajaju u koloni od nehrđajućeg čelika. Kao detektori mogu se koristiti fluorescentni, spektroskopski i mnogi drugi detektori ovisno o tome koja se informacija analize traži. [14]

### **3.4.5. Određivanje sadržaja vode**

Najčešći način određivanja vode u farmaceutskoj industriji je titracijom po metodi Karl Fischer (KF). Točnost određivanja sadržaja vode je važna ne samo za karakterizaciju i procjenu kvalitete farmaceutskih tvari i gotovih proizvoda, nego je i ograničavajući faktor

točnosti sadržaja aktivnih farmaceutskih tvari. U osnovi, KF metoda se zasniva na modificiranoj Bunsenovoj reakciji u kojoj voda stehiometrijski reagira s jodom u prikladnom otapalu u prisutnosti organske baze. Brzina reakcije, a time i preciznost određivanja završne točke titracije, ovisi o vrsti korištene baze. Baza mora imati odgovarajući puferski kapacitet jer tijekom reakcije nastaju produkti kiselih svojstva koje baza mora neutralizirati zadovoljavajućom brzinom. Dvije osnovne tehnike titracije Karl Fischer su volumetrijska i kulometrijska metoda. [15]

### 3.4.6. Rendgenska difrakcija (XRPD)

Rendgensko zračenje je elektromagnetska radijacija u području od  $10^{-8}$  do  $10^{-15}$  m (dio elektromagnetskog spektra između  $\gamma$ -zraka i ultraljubičastih zraka). Pojavu rendgenskog zračenja može izazvati:

- Pobuđivanje visokoenergetskim elektronima - elektronsko ili primarno pobuđivanje,
- Pobuđivanje rendgenskim zračenjem - elektromagnetsko ili sekundarno pobuđivanje,
- Pobuđivanje visokoenergetskim protonima - korpuskularno pobuđivanje;

Pri ozračivanju preparata rendgenskim zrakama može doći do pojave apsorpcije, Comptonovog efekta, fluorescencije i difrakcije. Difrakcija rendgenskih zraka od najveće je važnosti od svih pojava koje nastaju pri ozračivanju preparata rendgenskim zračenjem. Koristi se za identifikaciju (rendgenska kvalitativna fazna analiza), kvantitativno određivanje (rendgenska kvantitativna fazna analiza), rendgensku strukturnu analizu, određivanje parametara elementarne ćelije, defekata u kristalnoj rešetci, onečišćenja, naprežanja u materijalu, praćenje faznih transformacija itd. Kada rendgenske zrake padnu na atom njihovo električno polje pobuđuje elektrone na osciliranje i oni postaju izvor elektromagnetskih zraka koje emitiraju u svim pravcima. Ove emitirane zrake imaju istu frekvenciju, odnosno valnu duljinu, kao i upadne rendgenske zrake, pa se može reći da dolazi do raspršenja rendgenskih zraka na električnim omotačima pojedinih atoma ispitivane tvari. Temeljni elementi rendgensko-difrakcijskog eksperimenta su zračenje, uzorak i detekcija difraktiranih zraka. Zračenje može biti monokromatsko ili promjenljive valne duljine, uzorak može biti monokristal, polikristalinični praškasti uzorak ili kompaktni čvrsti uzorak, a raspršeno zračenje može se detektirati brojačem ili filmom.

Rendgenska difrakcijska analiza ima dvije glavne primjene u istraživanju materijala. U prvom redu, gotovo sve kristalne strukture određene su metodama rendgenske difrakcije, odnosno

gotovo sva znanja o kristalnoj strukturi stečena su uz pomoć rendgenske difrakcije (u preostalim slučajevima primijenjena je elektronska ili neutronska difrakcija). Drugo, rendgenskom difrakcijom različite kristalne tvari mogu se uspješno identificirati (rendgenska kvalitativna fazna analiza), što kemijskom analizom nije moguće. Svaka kristalna tvar ima vlastiti karakteristični difraktogram koji se koristi pri identifikaciji u smislu "otiska prsta". Pored toga postoje i brojne druge primjene rendgenske difrakcije poput rendgenske kvantitativne fazne analize, rendgenske strukturne analize, određivanja parametara elementarne (jedinične) ćelije, mjerenja veličine čestica, otkrivanja defekata u strukturi te njihove prirode broja i raspodjele, utvrđivanja prisutnosti onečišćenja, određivanja faznih dijagrama, faznih prijelaza, čvrstih otopina, istraživanja polimorfizma, itd. Ono što rendgensku difrakciju čini gotovo jedinstvenom među ostalim analitičkim tehnikama jest da se radi o tehnici fazne a ne elementarne analize što je čini najvažnijom i najkorisnijom tehnikom u inženjerstvu materijala. [16]

## 3. Eksperimentalni dio

### 3.1. Svrha

Svrha ovog rada je pripremiti čvrstu disperziju aktivne farmaceutске supstance i polimera kao nosača u sušioniku s raspršivanjem. Ispitat će se kako uvjeti sušenja utječu na sam proces sušenja i na svojstva suhog praha te okarakterizirati fizička svojstva produkata analitičkim tehnikama.

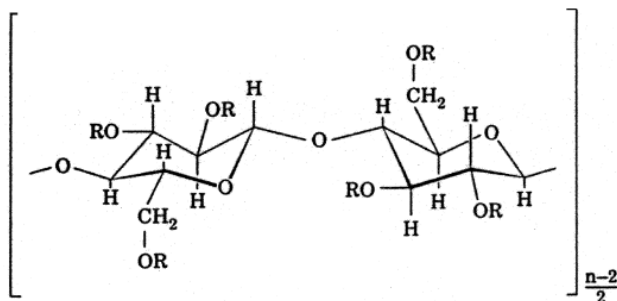
### 3.2. Materijali

U ovom radu pripremale su se čvrste disperzije aktivne farmaceutске supstance i hidroksipropil metilceluloze. Kao otapalo koristila se smjesa acetonitrila i vode u omjeru 50:50.

#### HPMC

Hidroksipropil metilceluloza (HPMC), poznata kao hidromeloza, djelomično je sintetički, inertni i viskozni polimer sa zasićenom molekulom celuloze kao bazom.[9] Na slici 12. prikazana je kemijska struktura HPMC-a.

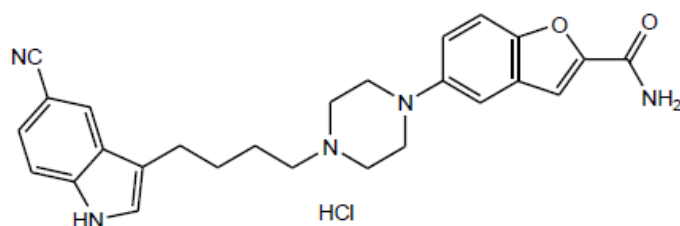
Jedna od najvažnijih karakteristika HPMC-a je visoki stupanj bubrenja što ima utjecaj na kinetiku otpuštanja lijeka iz disperzije. Uslijed kontakta s vodom ili biološkim fluidom, dolazi do difuzije vode u rešetku čvrste disperzije pri čemu se povećava njen volumen, a API se istiskuje iz disperzije. [13]



Slika 12. Hidroksipropil metilceluloza

## Aktivna farmaceutska supstanca

Istraživana aktivna farmaceutska supstanca (slika 13.) je vrsta antidepresiva koji ima funkciju selektivne inhibicije ponovne pohrane serotonina i kao djelomični agonist receptora 5-HT<sub>1A</sub> i koristi se za liječenje velikog depresivnog poremećaja. Njegova aktivna supstanca je prisutna u obliku hidrokloridne soli, koja spada u grupu indol alkilamina. Pojavljuje se u obliku bijelog do kremastog finog praška. Gotovo je netopiv u većini organskih otapala, a topljivost mu se povećava dodatkom vode u organska otapala (npr. acetonitril, aceton, THF).



**Slika 13.** Struktura aktivne farmaceutske supstance: 5-(4-(4-(5-cijano-1H-indol-3-il)butil)piperazin-1-il)benzofuran-2-karboamid hidroklorid

## Otapalo

Na temelju nekih ranijih ispitivanja, kao otapalo koristila se smjesa acetonitrila i vode u omjeru 50:50. Otapalo je odabrano za dani eksperiment ispitivanjem topljivost različitih koncentracija aktivne supstance u različitim otapalima, s tim da temperatura otopine ne prelazi 60 °C zbog izvedbe sušionika. Kao najpogodniji sustav pokazala se smjesa acetonitrila i vode u omjeru 50:50.

Acetonitril je najjednostavniji nitril kemijske formule CH<sub>3</sub>CN. Često se koristi kao polarno organsko otapalo u organskim sintezama. Bezbojna je kapljevina potpuno mješljiva s vodom. Za potrebe pripreve čvrste disperzije koristio se 96%-tni acetonitril.

## 3.3. Priprema otopine

Otopina je pripremljena u termostatiranom staklenom reaktoru od 500 mL s miješalom i hladilom. U otapalo je dodano 3,75 g aktivne farmaceutske supstance i 7,50 g HPMC-a. Otapalo je smjesa 250 mL vode i acetonitrila u volumnom udjelu 50:50. Smjesa je miješana i

zagrijavana do potpunog otapanja praha na temperaturi 70 °C. Nakon toga, otopina je prebačena u tikvicu i termostatorirana na 60 °C te takva puštena kroz sušionik.

### 3.4. Odabir početnih uvjeta sušenja

Eksperimenti su provedeni pri različitim ulaznim temperaturama, protocima pojne smjese i protocima dušika uz iste ostale uvjete sušenja. U tablici 2. dan je prikaz početnih uvjeta za diznu promjera 0,7 mm. Za dizne promjera 0,5, 1,4 i 2,0 mm mijenjana je temperatura od 160 – 100 °C.

**Tablica 2.** Početni uvjeti sušenja za diznu promjera 0,7 mm

Broj eksperimenta	Uvjeti sušenja			
	Protok otopine, ml/min	Aspirator, m <sup>3</sup> /h	Protok dušika, dm <sup>3</sup> /h	Ulazna temperatura, °C
1	9	38	439	120
2	9	38	439	160
3	9	38	439	140
4	9	38	439	100
5	9	38	439	80
6	9	38	667	140
7	9	38	283	140
8	15	38	439	140
9	18	38	439	140
10	21	38	439	140

### 3.5. Aparatura

#### 3.5.1. Sušionik s raspršivanjem

Eksperimenti su provedeni na laboratorijskom sušioniku s raspršivanjem Buchi 290 (slika 14.) s odvlaživačem medija (InertLoop B-295) koji se koristi u zatvorenom toku izvedbe sušionika pri čemu osigurava kondicionirane stalne uvjete medija koji se koristi za sušenje, u ovom slučaju dušika. Medij i pojna smjesa uvode se istostrujno, na vrhu kolone za sušenje. Korišten je atomizer s dva fluida, opremljen diznama različitih dimenzija.



**Slika 14.** Sušionik s raspršivanjem Buchi 290 i Inert Loop B-295

### 3.5.2. Plinska kromatografija (GC)

Analiza uzoraka GC analizom provedena je na plinskom kromatografu Agilent 7890A (slika 15). Priprema uzorka za analizu uključivala je otapanje približno 100 mg uzorka u 5 mL N,N-dimetacetamida (DMAC), nakon čega je 1 mL otopine uzorka injektiran i sniman 35 minuta na uređaju. Nakon snimanja dobiveni su rezultati i izračunati su udjeli ostatnog acetonitrila u uzorku.



**Slika 15.** GC instrument Agilent 7890A

### 3.5.3. Tekućinska kromatografija (HPLC)

Tekućinska kromatografija provedena je na instrumentu Agilent Infinity 1290 (slika 16) uz korištenje programa HPLC *online* (za mjerenje) i HPLC *offline* (za obradu podataka).



Sredstvo za ispiranje A je otopina pripremljena od 1 ml 0,1%  $H_3PO_4$  i 1000 ml vode, a kao sredstvo za ispiranje B korištena je otopina acetonitril – metanol u omjeru 65:35. Kao slijepa proba (*blank*) korišten je VLZ diluent: 1ml  $H_3PO_4$ /1000ml  $H_2O$  + 1000 ml Acetonitrila. Uzorak je otopljen u VLZ diluentu te je injektirano 1  $\mu$ L te otopine. Vrijeme mjerenja bilo je 29 minuta.



**Slika 16.** HPLC uređaj Agilent Infinity 1290

### 3.5.4. Određivanje sadržaja vode (Karl Fisher)

Kako bi se odredio sadržaj vode u dobivenom produktu korišten je uređaj KF Kulometar 831 (slika 17.) proizvođača Metrohm. Oko 50 mg uzorka ubačen je u dio kulometra ispunjenog sa kemikalijom Combi Coulomat Fritless (proizvođač: Merck). Otopina je mješana 5 min, nakon čega se radila titracija. Na uređaju se očita sadržaj vode.



**Slika 17.** Instrument za određivanje sadržaja vode KF Kulometar 831 (Metrohm)

### 3.5.5. Rendgenska difrakcija (XRPD)

Ispitivanje praškastih uzoraka odnosno njihove forme izvršeno je rendgenskom difrakcijskom analizom na uređaju Philips PANalytical X'Pert Pro MPD (slika 18). Uzorci su snimani 12 minuta u rasponu kuteva  $2\theta$  od  $3^\circ$  –  $40^\circ$ . Pomak kuta tijekom snimanja iznosi  $0,017^\circ$ , a brzina snimanja  $0,056^\circ/\text{s}$ .



**Slika 18.** Rendgenski elektroenergetski sustav Philips PANalytical X'Pert Pro MPD

### 3.5.6. Termogravimetrijska analiza (TGA)

Termogravimetrijska analiza uzoraka izvršena je instrumentom TGA/DSC Discovery (slika 19). Uzorci su snimljeni metodom zagrijavanja od  $25^\circ\text{C}$  do  $300^\circ\text{C}$  po  $10^\circ\text{C}$  u minuti u struji dušika protoka  $50\text{ mL}/\text{min}$ . Uzorak je pripremljen vaganjem u posudicu od platine. Vagano je  $8 - 12\text{ mg}$  uzorka. Posudica je stavljena na određenu poziciju s koje instrument upravlja robotskom rukom kojom spušta posudicu s uzorkom na vagu gdje se zagrijava i kao rezultat se dobiva graf ovisnosti mase o temperaturi te se očita gubitak mase uzorka.

### 3.5.7. Diferencijalna pretražna kalorimetrija (DSC)

Diferencijalna pretražna kalorimterijska mjerenja uzoraka izvršena su na uređaju DSC Discovery prikazanom na slici 19. Zadan je temperaturni program od  $20^\circ\text{C}$  do  $300^\circ\text{C}$  zagrijavanjem po  $10^\circ\text{C}$  u minuti uz protok dušika od  $50\text{ mL}/\text{min}$ . Kao nosač uzorka korištena

je aluminijska posudica s malom rupicom na poklopcu u koju je vagano 2 – 3 mg uzorka, a kao referentni nosač korištena je prazna posudica s poklopcem također probušenim na sredini. Uzorci su snimljeni te su preko računalnog programa dobivene grafičke ovisnosti toplinskog toka o temperaturi iz kojih je iščitana temperatura staklastog prijelaza. Snimanja su provedena moduliranom DSC tehnikom kojom se signal razdvaja te se kao rezultat dobiva ukupni toplinski tok, reverzibilni i nereverzibilni toplinski tok u ovisnosti o temperaturi. Rezultati TGA i DSC analiza obrađeni su u programu TRIOS (TA Instruments).



**Slika 19.** DSC i TGA Discovery uređaji (TA Instruments)

## 4. Rezultati

U ovom poglavlju dan je pregled dobivenih rezultata. Dobiveni materijal procesom sušenja s raspršivanjem okarakteriziran je različitim analitičkim i fizikalnim metodama. Rezultati su podijeljeni u nekoliko skupina s obzirom na promjenu parametara sušenja koja se pratila:

- Promjena ulazne temperature,
- Promjena protoka dušika,
- Promjena protoka pojne smjese,
- Promjena otvora dizne atomizera.

### 4.1. Karakterizacija materijala dobivenog sušenjem aktivne supstance pri različitim temperaturama

#### Rezultati sušenja

**Tablica 3.** Utjecaj ulazne temperature na izlaznu temperaturu i iskorištenje

Naziv uzorka	$T_{ul}$ , °C	$T_{izl}$ , °C	Iskorištenje, %
VLZ/HPMC SD/21	160	63,0	53,78
VLZ/HPMC SD/22	140	72,0	51,56
VLZ/HPMC SD/23	120	55,0	44,98
VLZ/HPMC SD/24	100	47,0	42,67

#### Karl Fisher analiza

**Tablica 4.** Utjecaj ulazne temperature na sadržaj vode uzoraka

Naziv uzorka	$T_{ul}$ , °C	%H <sub>2</sub> O
VLZ/HPMC SD/21	160	1,6953
VLZ/HPMC SD/22	140	1,7634
VLZ/HPMC SD/23	120	2,5723
VLZ/HPMC SD/24	100	3,1810

## GC analiza

**Tablica 5.** Utjecaj ulazne temperature na udio acetonitrila u uzorcima

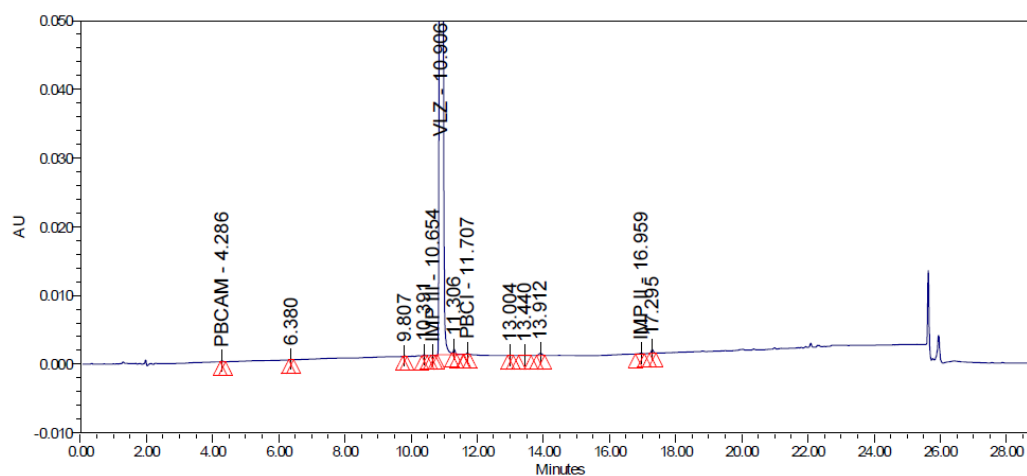
Naziv uzorka	$T_{ul}$ , °C	ppm ACN
VLZ/HPMC SD/21	160	6907
VLZ/HPMC SD/22	140	7459
VLZ/HPMC SD/23	120	11815
VLZ/HPMC SD/24	100	13207

## HPLC analiza

HPLC analizom utvrđeno je koliki je udio VLZ HCl te kolika su onečišćenja. Na slici 20. prikazan je kromatogram za uzorak VLZ/HPMC SD/23. Ostali rezultati HPLC analize prikazani su tablicom 6. kao postotak VLZ u ispitivanom uzorku i njegovo vrijeme zadržavanja ( $t_R$ ) na kojem izlazi iz kolone.

**Tablica 6.** Čistoća aktivne farmaceutске supstance

Naziv uzorka	$T_{ul}$ , °C	$t_R$	Udio VLZ, %	%VLZ
VLZ/HPMC SD/21	160	10,914	35,2	99,65
VLZ/HPMC SD/22	140	10,909	36	99,65
VLZ/HPMC SD/23	120	10,917	36,6	99,66
VLZ/HPMC SD/24	100	10,906	36,4	99,61



**Slika 20.** HPLC kromatogram uzorka VLZ/HPMC SD/23.

Prisutna onečišćenja su:

**IMP II:**

4-(2-karbamoilbenzofuran-5-il)-1,1-bis(4-(5-ciano-1H-indol-3-il)butil)piperazin-1-ium;

**IMP III:**

(5-(4-((3-(4-(4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)piperazin-1-il)butil)-5-ciano-1H-indol-1-il)metil)piperazin-1-il)benzofuran-2-karboksiamid);

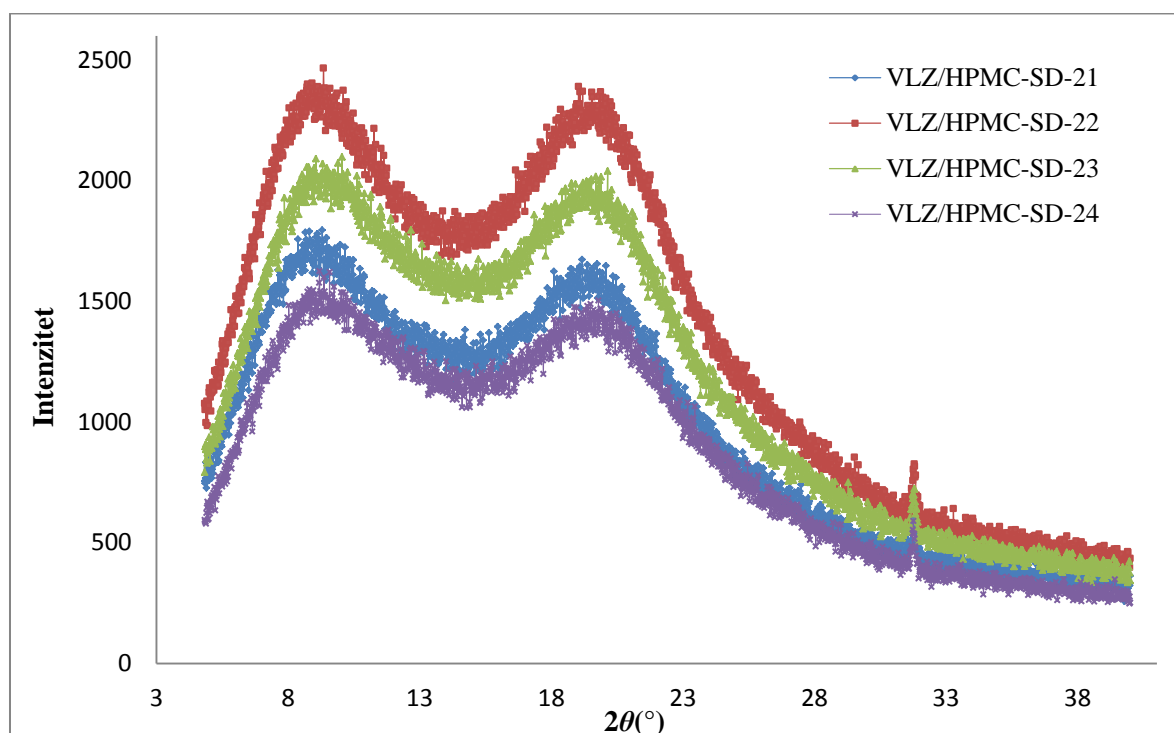
**PBCAM:**

(5-(piperazin-1-il)benzofuran-2-karboksiamid);

**PBCI:**

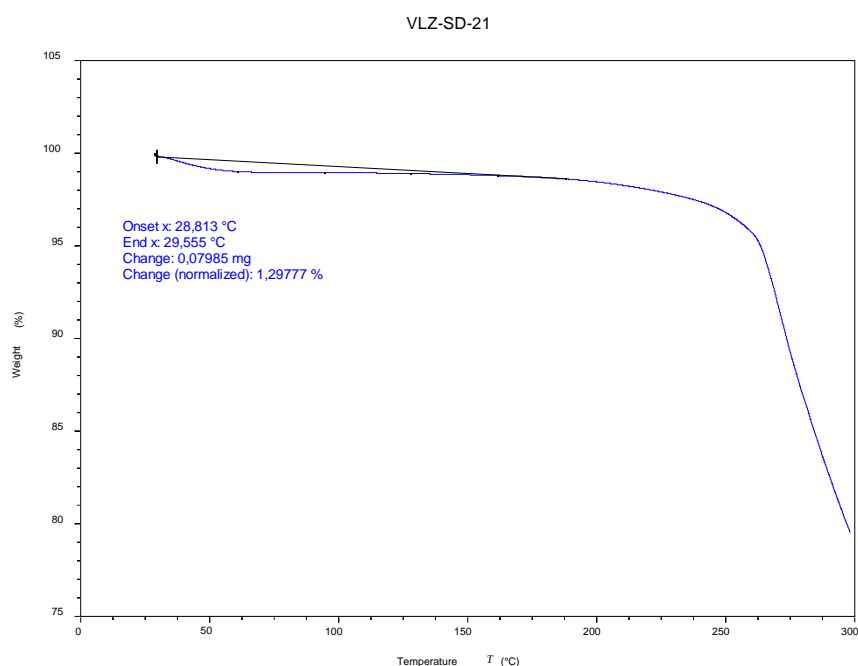
(5-(4-(4-(5-ciano-1H-indol-3-il)butil)piperazin-1-il)benzofuran karboksilna kiselina.

**XRPD analiza**



**Slika 21.** XRPD prikaz uzoraka dobivenih pri različitim temperaturama (VLZ/HPMC SD/21 – 160 °C, VLZ/HPMC SD/22 – 140 °C, VLZ/HPMC SD/23 – 120 °C, VLZ/HPMC SD/24 – 100 °C)

## TGA analiza



**Slika 22.** TGA krivulja uzorka VLZ/HPMC SD/21 na kojemu je prikazan gubitak mase

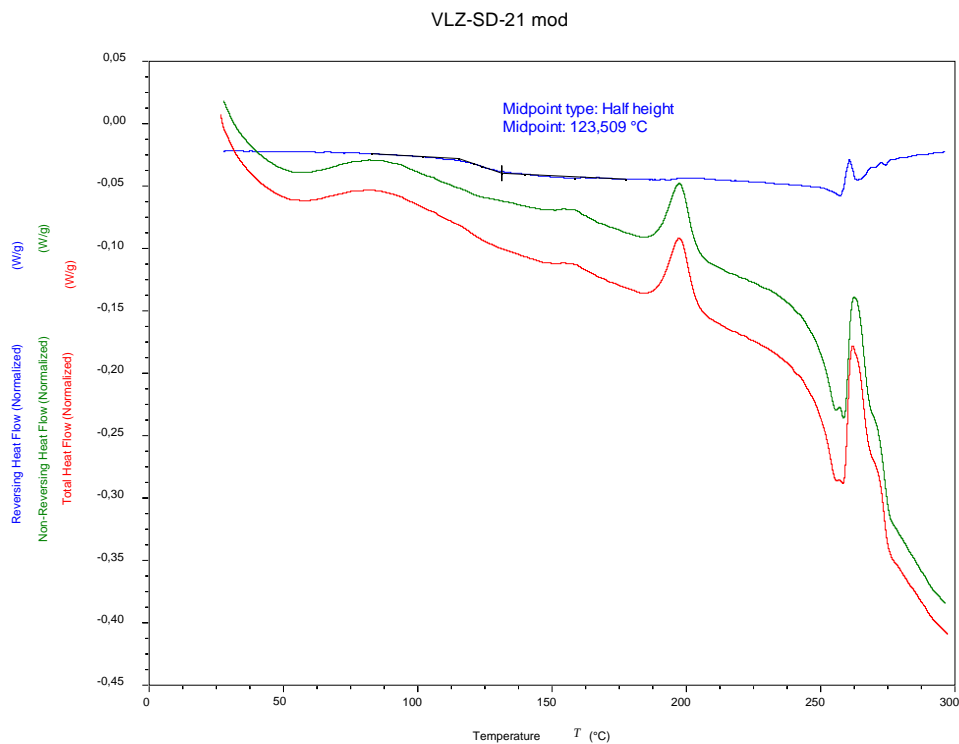
Rezultati TGA analize su termogravimetrijske krivulje. Obradene su u programskom paketu TRIOS, a rezultati su dani u tablici 7.

**Tablica 7.** Utjecaj ulazne temperature na gubitak mase uzoraka

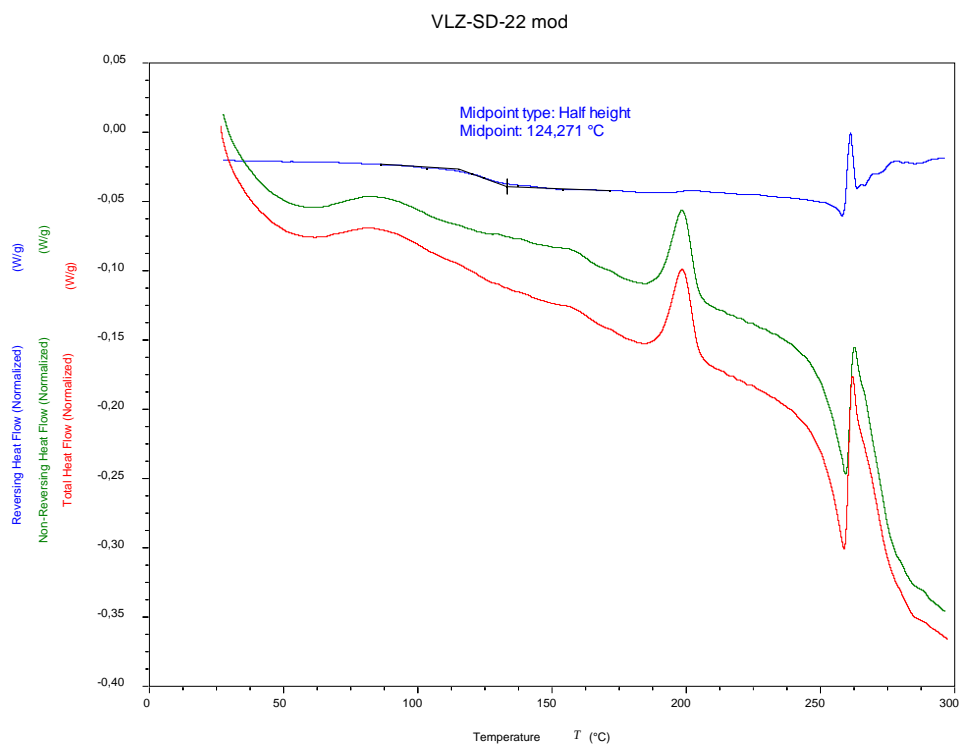
Naziv uzorka	$T_{ul}$ , °C	$\Delta m$ , %
VLZ/HPMC SD/21	160	1,30
VLZ/HPMC SD/22	140	1,43
VLZ/HPMC SD/23	120	1,69
VLZ/HPMC SD/24	100	1,80

## DSC analiza

Uzorci su pripremljeni i snimani modularnom DSC tehnikom (slika 23., 24., 25., 26.) koja razdvaja signale i pokazuje odvojeno reverzibilni i nereverzibilni toplinski tok u odnosu na temperaturu. Na slici 27. dana je zbirna DSC krivulja ovisnosti reverzibilnog toka o temperaturi za navedene uzorke.

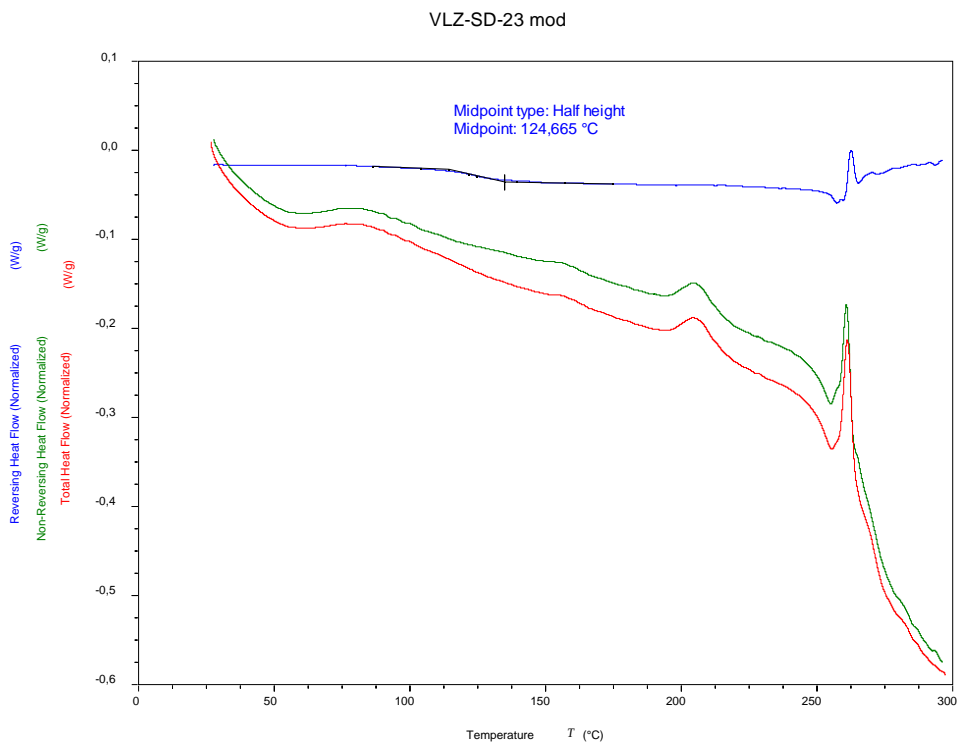


**Slika 23.** DSC krivulja zavisnosti toplinskog toka, reverzibilnog toplinskog toka i nereverzibilnog toplinskog toka o temperaturi za uzorak VLZ/HPMC SD/21

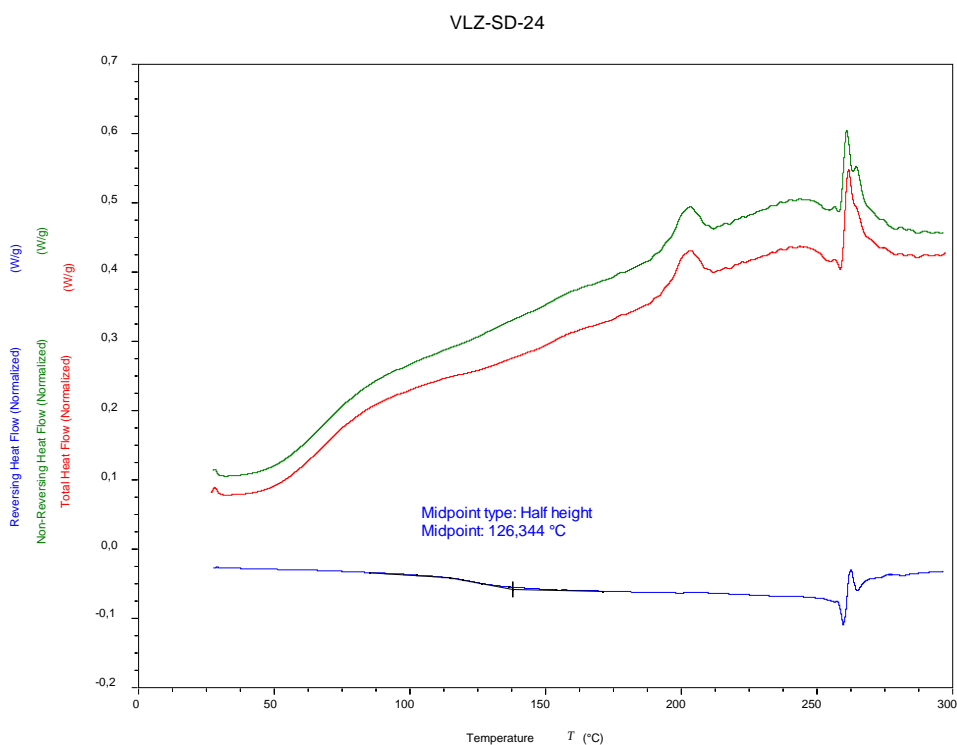


**Slika 24.** DSC krivulja zavisnosti toplinskog toka, reverzibilnog toplinskog toka i nereverzibilnog toplinskog toka o temperaturi za uzorak VLZ/HPMC SD/22

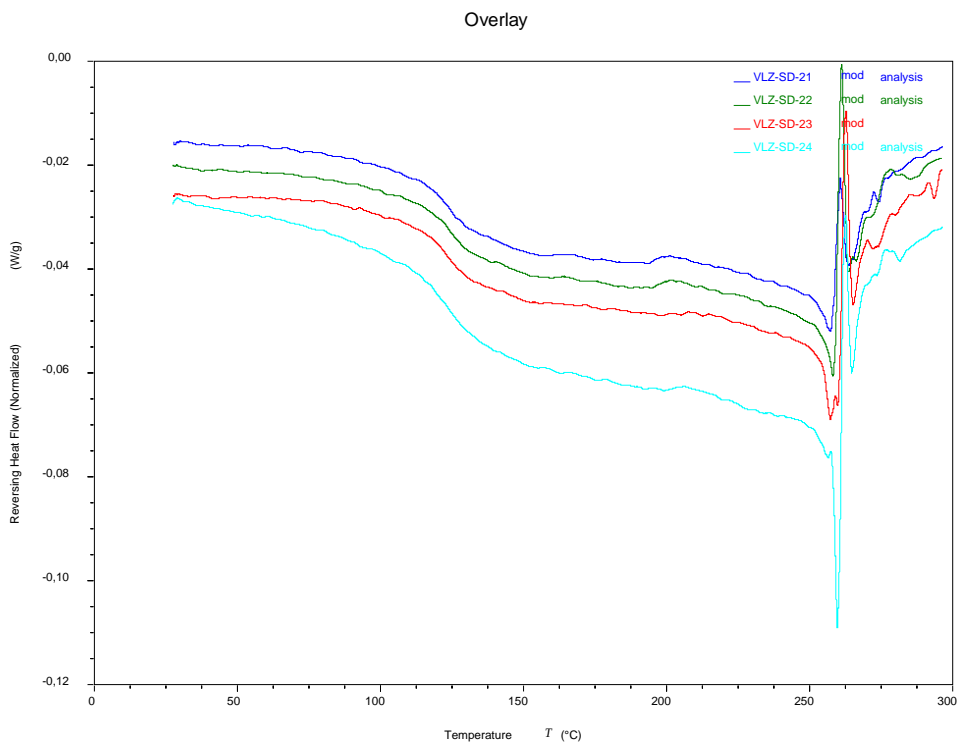




**Slika 25.** DSC krivulja zavisnosti toplinskog toka, reverzibilnog toplinskog toka i nereverzibilnog toplinskog toka o temperaturi za uzorak VLZ/HPMC SD/23



**Slika 26.** DSC krivulja zavisnosti toplinskog toka, reverzibilnog toplinskog toka i nereverzibilnog toplinskog toka o temperaturi za uzorak VLZ/HPMC SD/24



**Slika 27.** DSC krivulja zavisnosti reverzibilnog toplinskog toka o temperaturi za uzorke VLZ/HPMC SD/21, VLZ/HPMC SD/22, VLZ/HPMC SD/23, VLZ/HPMC SD/24

Iz prikazanih krivulja očitane su temperature staklastih prijelaza i prikazane u tablici 8.

**Tablica 8.** Utjecaj ulazne temperature na temperaturu staklastog prijelaza uzoraka

Naziv uzorka	$T_{ul}$ , °C	$T_g$ , °C
VLZ/HPMC SD/21	160	123,51
VLZ/HPMC SD/22	140	124,27
VLZ/HPMC SD/23	120	124,67
VLZ/HPMC SD/24	100	126,34

## 4.2. Karakterizacija materijala dobivenog sušenjem aktivne supstance pri različitim protocima dušika

### Rezultati sušenja

Tablica 9. Utjecaj protoka dušika na izlaznu temperaturu i iskorištenje uzoraka

Naziv uzorka	Protok N <sub>2</sub> , dm <sup>3</sup> /h	T <sub>ul</sub> , °C	T <sub>izl</sub> , °C	Iskorištenje, %
VLZ/HPMC SD/10	667	140	47	23,82
VLZ/HPMC SD/7	439	140	57	73,07
VLZ/HPMC SD/11	283	140	71	13,16

### Karl Fisher analiza

Tablica 10. Utjecaj protoka dušika na sadržaj vode uzoraka

Naziv uzorka	Protok N <sub>2</sub> , dm <sup>3</sup> /h	%H <sub>2</sub> O
VLZ/HPMC SD/10	667	2,8325
VLZ/HPMC SD/7	439	2,9100
VLZ/HPMC SD/11	283	1,9781

### GC analiza

Tablica 11. Utjecaj protoka dušika na sadržaj acetonitrila u uzorcima

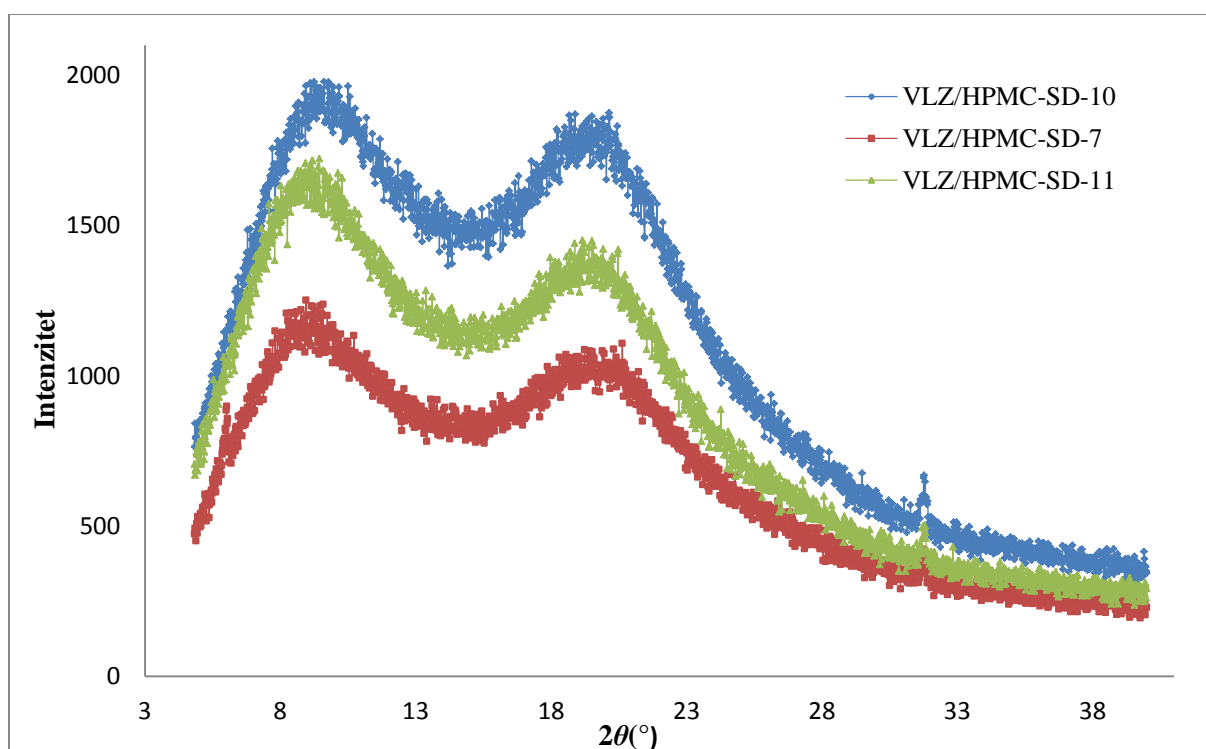
Naziv uzorka	Protok N <sub>2</sub> , dm <sup>3</sup> /h	ppm ACN
VLZ/HPMC SD/10	667	6807
VLZ/HPMC SD/7	439	6356
VLZ/HPMC SD/11	283	2747

## HPLC analiza

**Tablica 12.** Čistoća aktivne supstance u uzorku s obzirom na udio onečišćenja

Naziv uzorka	Protok N <sub>2</sub> , dm <sup>3</sup> /h	t <sub>R</sub>	Udio VLZ, %	%VLZ
VLZ/HPMC SD/10	667	10,888	34,2	99,67
VLZ/HPMC SD/7	439	10,890	34,3	99,71
VLZ/HPMC SD/11	283	10,891	32,3	99,69

## XRPD analiza



**Slika 28.** XRPD prikaz uzoraka dobivenih pri različitim protocima dušika (VLZ/HPMC SD/10 – 667 dm<sup>3</sup>/h, VLZ/HPMC SD/7 – 439 dm<sup>3</sup>/h, VLZ/HPMC SD/11 – 283 dm<sup>3</sup>/h)

## TGA analiza

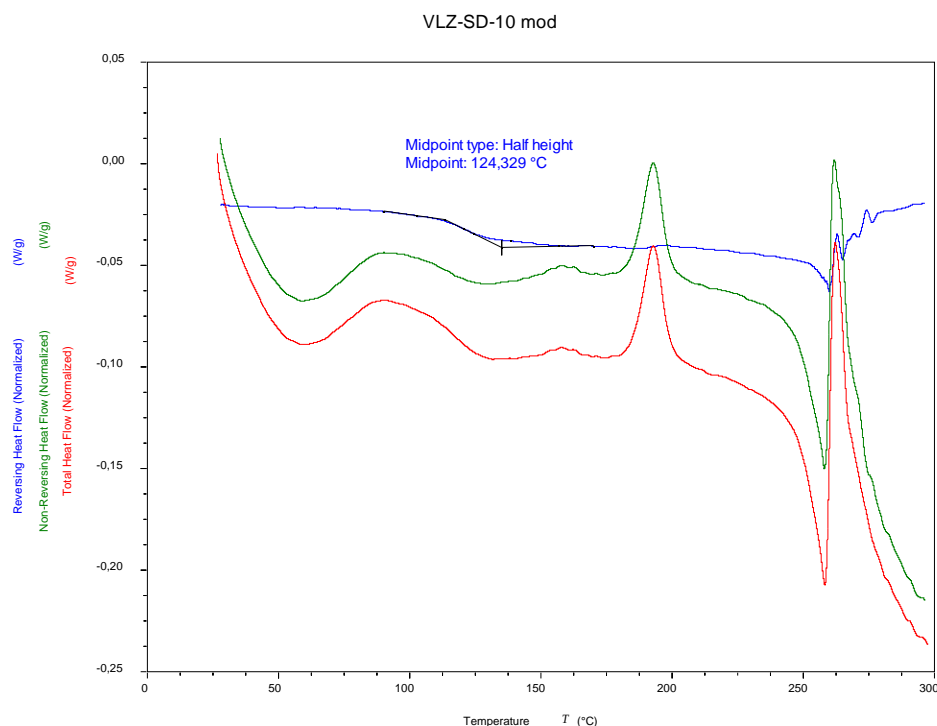
Rezultati TGA analize uzoraka određeni su iz TGA krivulja i prikazani tablicom 13.

**Tablica 13.** Utjecaj protoka dušika na gubitak mase uzoraka

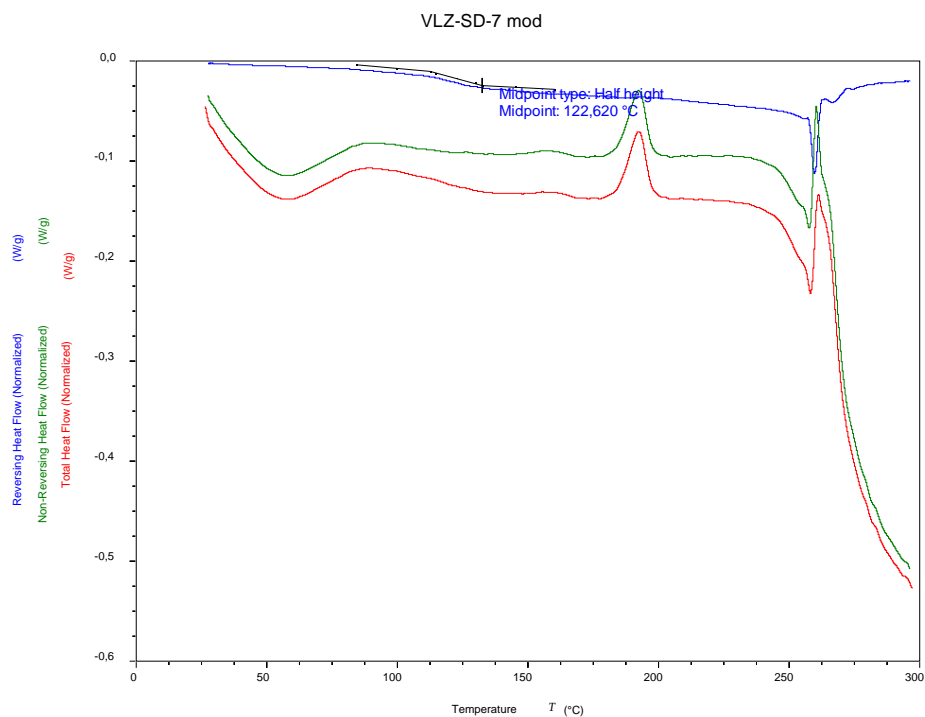
Naziv uzorka	Protok N <sub>2</sub> , dm <sup>3</sup> /h	$\Delta m$ , %
VLZ/HPMC SD/10	667	1,49
VLZ/HPMC SD/7	439	1,70
VLZ/HPMC SD/11	283	1,34

## DSC analiza

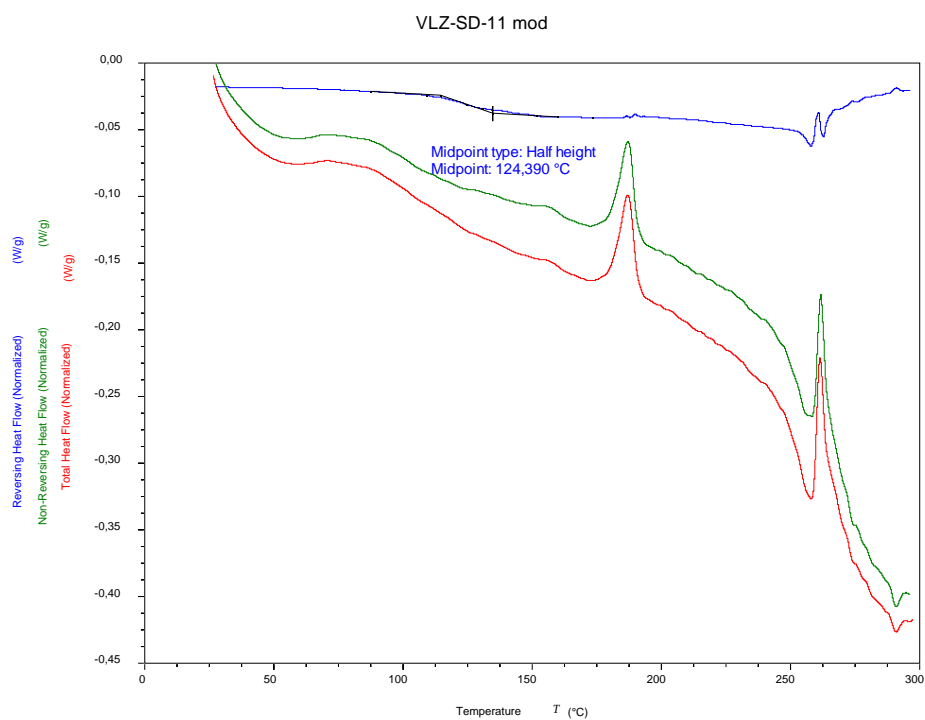
Uzorci su pripremljeni i snimani modularnom DSC tehnikom (slika 29., 30., 31.) koja razdvaja signale i pokazuje odvojeno reverzibilni i nereverzibilni toplinski tok u odnosu na temperaturu. Na slici 32. dana je zbirna DSC krivulja ovisnosti reverzibilnog toka o temperaturi za navedene uzorke.



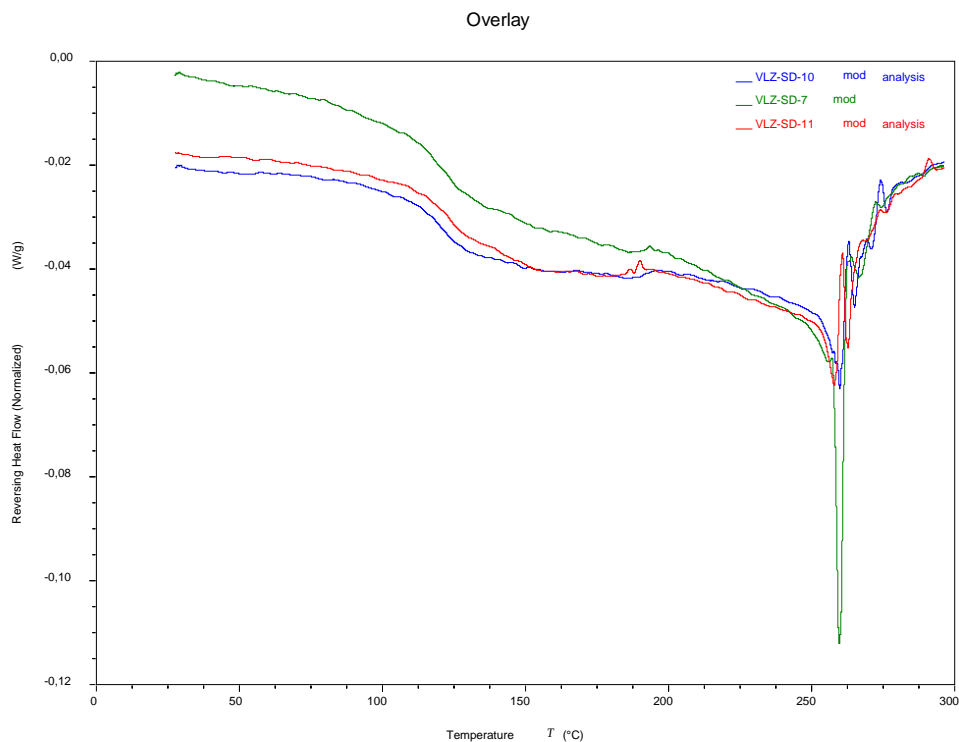
**Slika 29.** DSC krivulja zavisnosti toplinskog toka, reverzibilnog toplinskog toka i nereverzibilnog toplinskog toka o temperaturi za uzorak VLZ/HPMC SD/10



**Slika 30.** DSC krivulja zavisnosti toplinskog toka, reverzibilnog toplinskog toka i nereverzibilnog toplinskog toka o temperaturi za uzorak VLZ/HPMC SD/7



**Slika 31.** DSC krivulja zavisnosti toplinskog toka, reverzibilnog toplinskog toka i nereverzibilnog toplinskog toka o temperaturi za uzorak VLZ/HPMC SD/11



**Slika 32.** DSC krivulja zavisnosti reverzibilnog toplinskog toka o temperaturi za uzorke VLZ/HPMC SD/10, VLZ/HPMC SD/7, VLZ/HPMC SD/11

Iz prikazanih krivulja očitane su temperature staklastih prijelaza i dane u tablici 14.

**Tablica 14.** Utjecaj protoka dušika na temperaturu staklastog prijelaza

Naziv uzorka	Protok N <sub>2</sub> , dm <sup>3</sup> /h	T <sub>g</sub> , °C
VLZ/HPMC SD/10	667	124,33
VLZ/HPMC SD/7	439	122,74
VLZ/HPMC SD/11	283	124,39

### 4.3. Karakterizacija materijala dobivenog sušenjem aktivne supstance pri različitim protocima pojne smjese

#### Rezultati sušenja

Tablica 15. Utjecaj protoka pojne smjese na izlaznu temperaturu i iskorištenje

Naziv uzorka	Protok pojenja, ml/min	$T_{ul}$ , °C	$T_{izl}$ , °C	Iskorištenje, %
VLZ/HPMC SD/7	9	140	57	73,07
VLZ/HPMC SD/13	15	140	53	66,67
VLZ/HPMC SD/14	18	140	47	48,89
VLZ/HPMC SD/15	21	140	42	38,13

#### Karl Fisher analiza

Tablica 16. Utjecaj protoka pojne smjese na sadržaj vode u uzorcima

Naziv uzorka	Protok pojenja, ml/min	%H <sub>2</sub> O
VLZ/HPMC SD/7	9	2,9100
VLZ/HPMC SD/13	15	2,7439
VLZ/HPMC SD/14	18	2,9825
VLZ/HPMC SD/15	21	3,8199

#### GC analiza

Tablica 17. Utjecaj protoka pojne smjese na sadržaj acetonitrila u uzorcima

Naziv uzorka	Protok pojenja, ml/min	ppm ACN
VLZ/HPMC SD/7	9	6356
VLZ/HPMC SD/13	15	8113
VLZ/HPMC SD/14	18	9357
VLZ/HPMC SD/15	21	8343

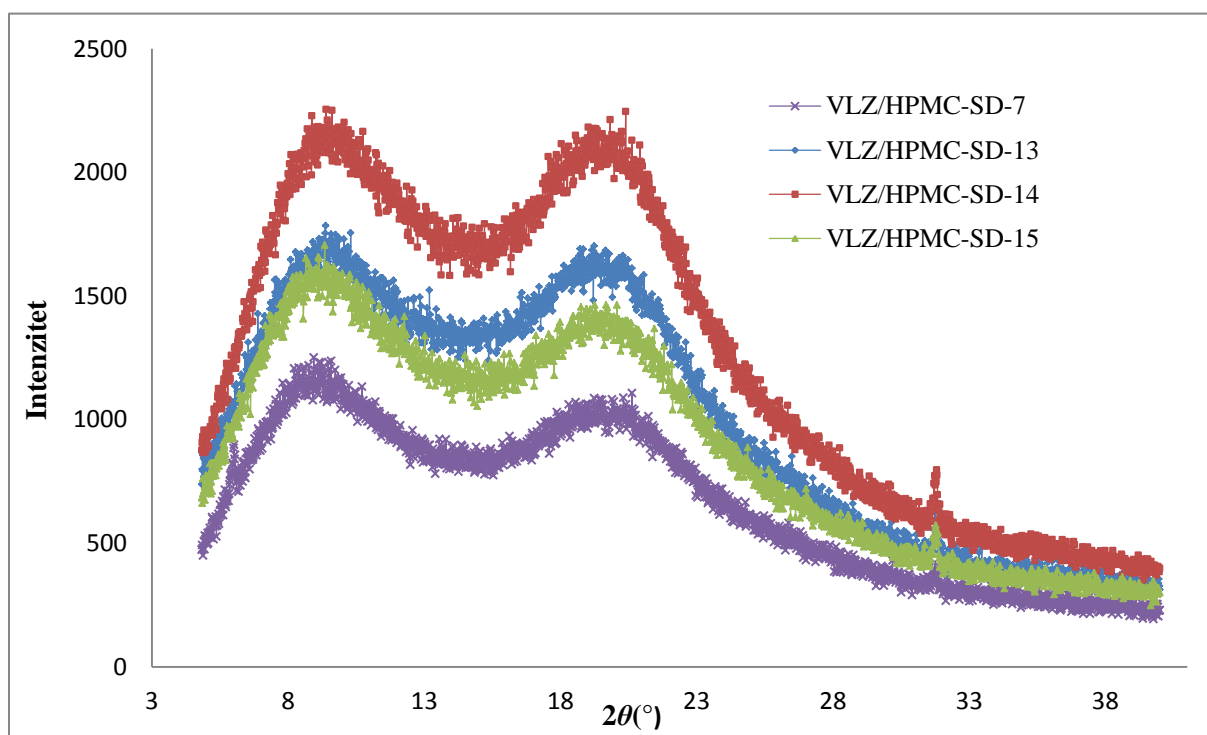


## HPLC analiza

**Tablica 18.** Čistoća uzorka dobivenih pri različitim protocima pojne smjese

Naziv uzorka	Protok pojenja, ml/min	$t_R$	Udio VLZ, %	% VLZ
VLZ/HPMC SD/7	9	10,890	34,3	99,70
VLZ/HPMC SD/13	15	10,896	34,4	99,70
VLZ/HPMC SD/14	18	10,893	34,9	99,71
VLZ/HPMC SD/15	21	10,891	35,5	99,65

## XRPD



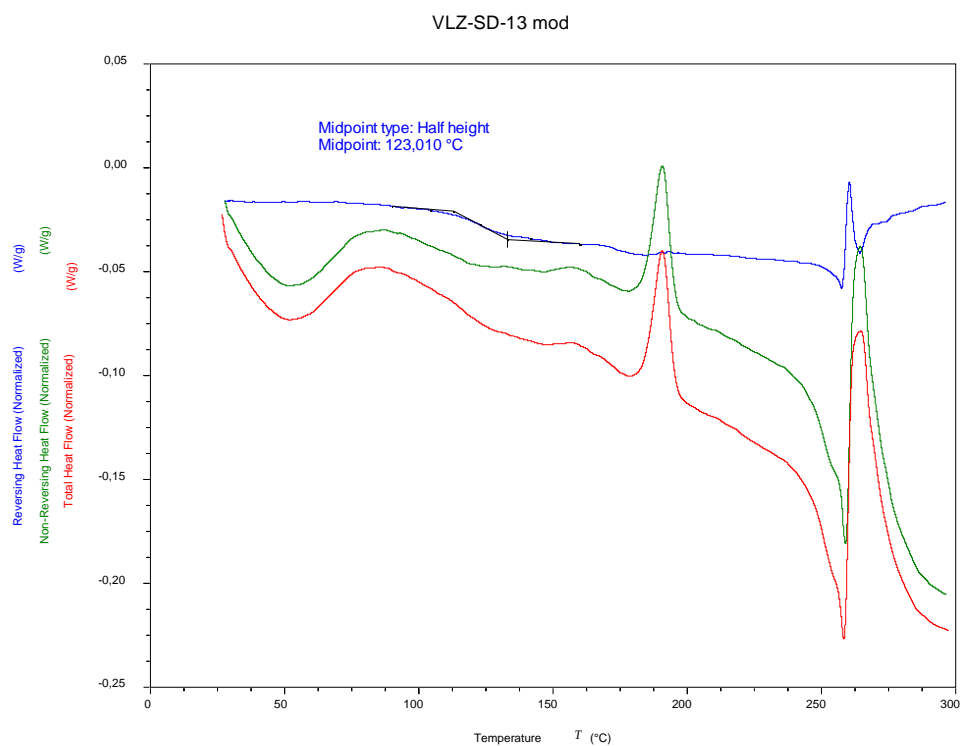
**Slika 33.** XRPD prikaz uzoraka dobivenih pri različitim protocima pojne smjese (VLZ/HPMC SD/7 – 9 mm/min, VLZ/HPMC SD/13 – 15 mm/min, VLZ/HPMC SD/14 – 18 mm/min, VLZ/HPMC SD/15 – 21 mm/min)

## TGA analiza

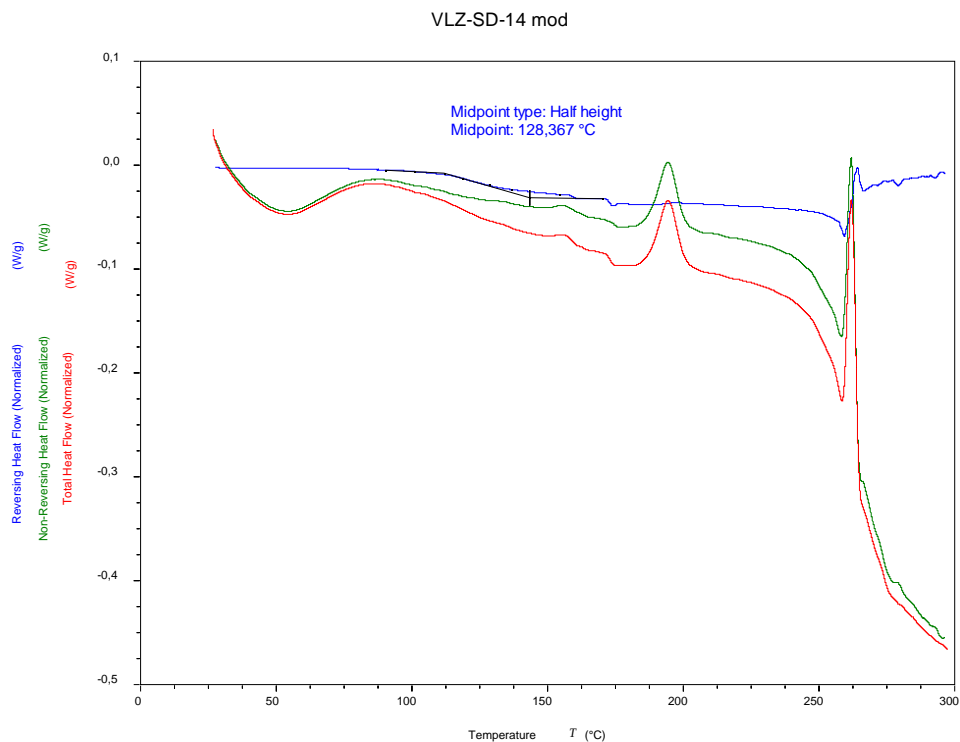
Tablica 19. Utjecaj protoka pojne smjese na gubitak mase uzoraka

Naziv uzorka	Protok pojenja, ml/min	$\Delta m, \%$
VLZ/HPMC SD/7	9	1,70
VLZ/HPMC SD/13	15	2,11
VLZ/HPMC SD/14	18	1,95
VLZ/HPMC SD/15	21	2,38

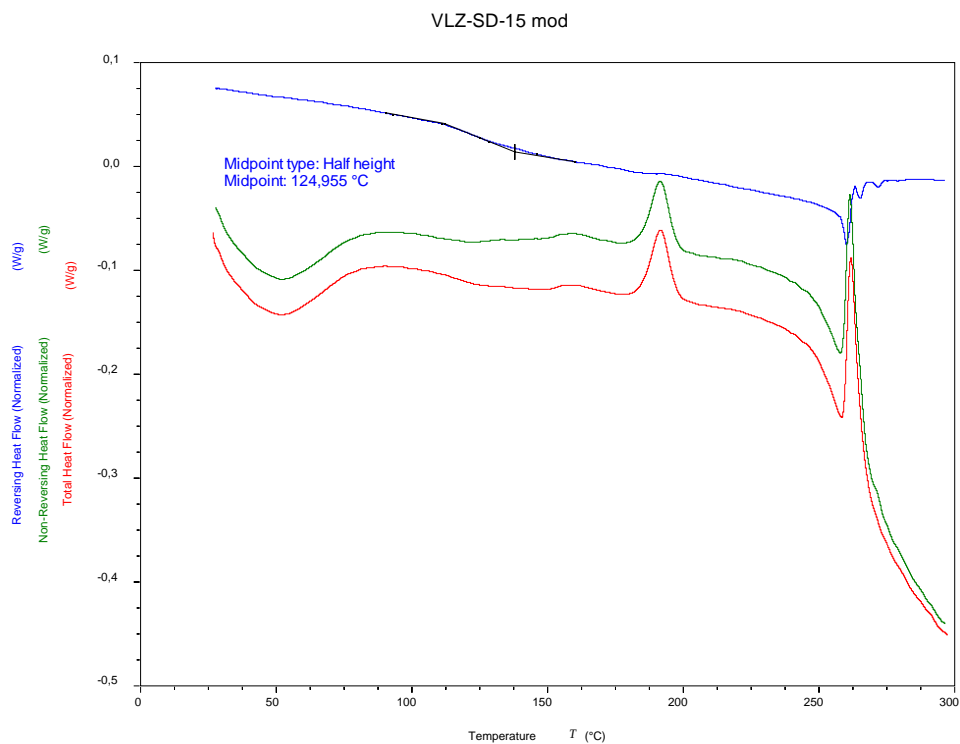
## DSC analiza



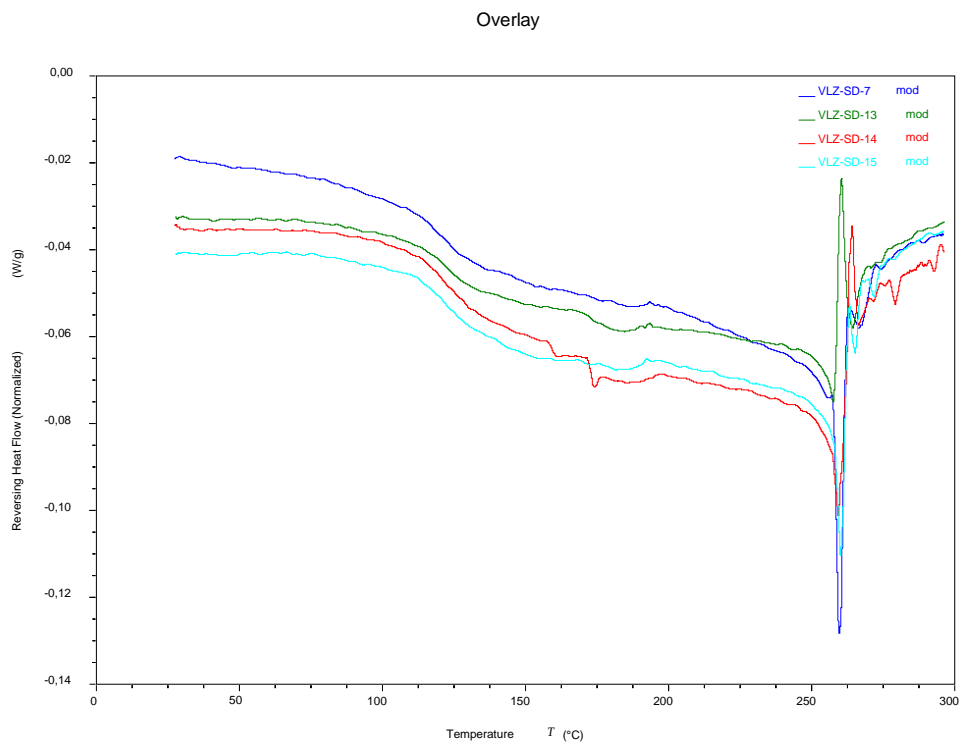
Slika 34. DSC krivulja zavisnosti toplinskog toka, reverzibilnog toplinskog toka i nereverzibilnog toplinskog toka o temperaturi za uzorak VLZ/HPMC SD/13



**Slika 35.** DSC krivulja zavisnosti toplinskog toka, reverzibilnog toplinskog toka i nereverzibilnog toplinskog toka o temperaturi za uzorak VLZ/HPMC SD/14



**Slika 36.** DSC krivulja zavisnosti toplinskog toka, reverzibilnog toplinskog toka i nereverzibilnog toplinskog toka o temperaturi za uzorak VLZ/HPMC SD/15



**Slika 37.** DSC krivulja zavisnosti reverzibilnog toplinskog toka o temperaturi za uzorke VLZ/HPMC SD/13, VLZ/HPMC SD/14, VLZ/HPMC SD/15

**Tablica 20.** Utjecaj protoka pojne smjese na temperaturu staklastog prijelaza uzoraka

Naziv uzorka	Protok pojenja, ml/min	$T_g$ , °C
VLZ/HPMC SD/7	9	122,74
VLZ/HPMC SD/13	15	123,01
VLZ/HPMC SD/14	18	128,37
VLZ/HPMC SD/15	21	124,96

## 4.4. Karakterizacija materijala dobivenog sušenjem aktivne supstance pri različitim promjerima dizne atomizera

### Rezultati sušenja

Tablica 21. Utjecaj promjera dizne atomizera na izlaznu temperaturu i iskorištenje

Naziv eksperimenta	Promjer dizne, mm	$T_{ul}$ , °C	$T_{izl}$ , °C	Iskorištenje, %
VLZ/HPMC SD/2	0,5	140	63	73,96
VLZ/HPMC SD/7	0,7	140	57	73,07
VLZ/HPMC SD/17	1,4	140	60	36,44
VLZ/HPMC SD/22	2,0	140	72	51,56

### Karl Fisher

Tablica 22. Utjecaj promjera dizne atomizera na sadržaj vode u uzorcima

Naziv eksperimenta	Promjer dizne, mm	%H <sub>2</sub> O
VLZ/HPMC SD/2	0,5	2,2600
VLZ/HPMC SD/7	0,7	2,9100
VLZ/HPMC SD/17	1,4	1,9293
VLZ/HPMC SD/22	2,0	1,7634

### GC analiza

Tablica 23. Utjecaj promjera dizne atomizera na sadržaj acetonitrila u uzorcima

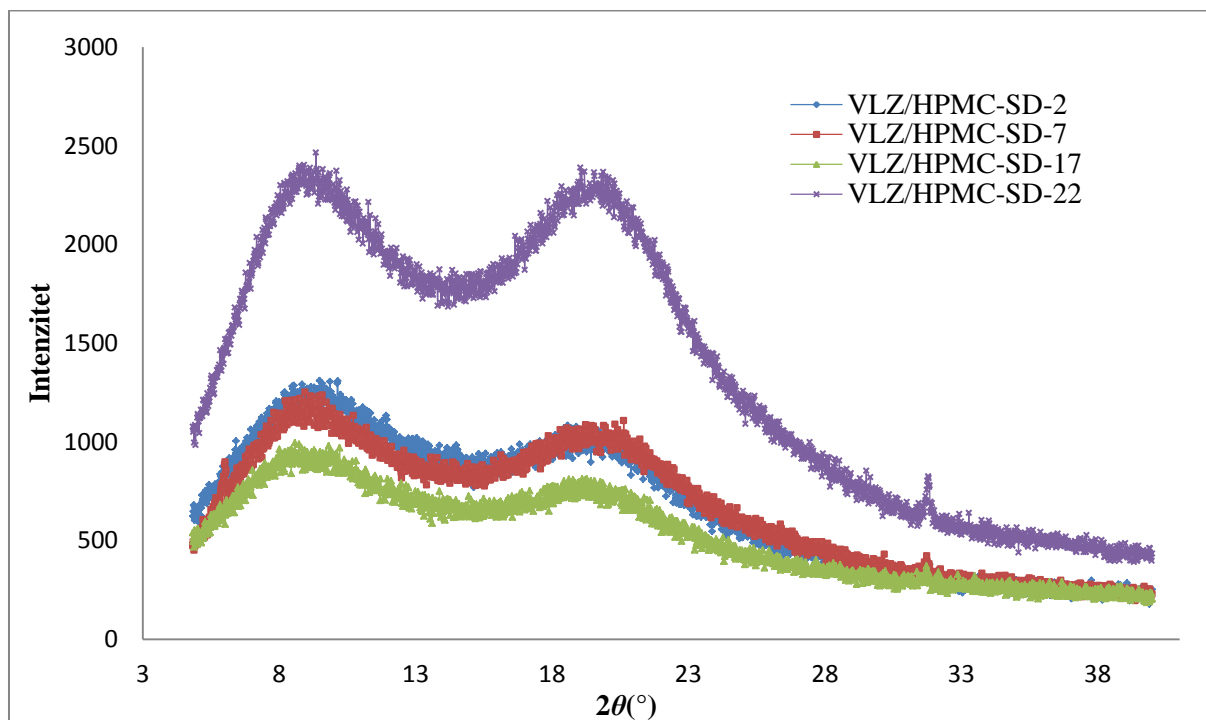
Naziv eksperimenta	Promjer dizne, mm	ppm ACN
VLZ/HPMC SD/2	0,5	4086
VLZ/HPMC SD/7	0,7	6356
VLZ/HPMC SD/17	1,4	8308
VLZ/HPMC SD/22	2,0	7459

## HPLC analiza

**Tablica 24.** Čistoća uzorka dobivenih atomizacijom na diznama različitih promjera

Naziv eksperimenta	Promjer dizne, mm	$t_R$	Udio VLZ, %	% VLZ
VLZ/HPMC SD/2	0,5	10,899	35,2	99,36
VLZ/HPMC SD/7	0,7	10,890	34,3	99,71
VLZ/HPMC SD/17	1,4	10,891	36,0	99,64
VLZ/HPMC SD/22	2,0	10,909	36,0	99,65

## XRPD analiza



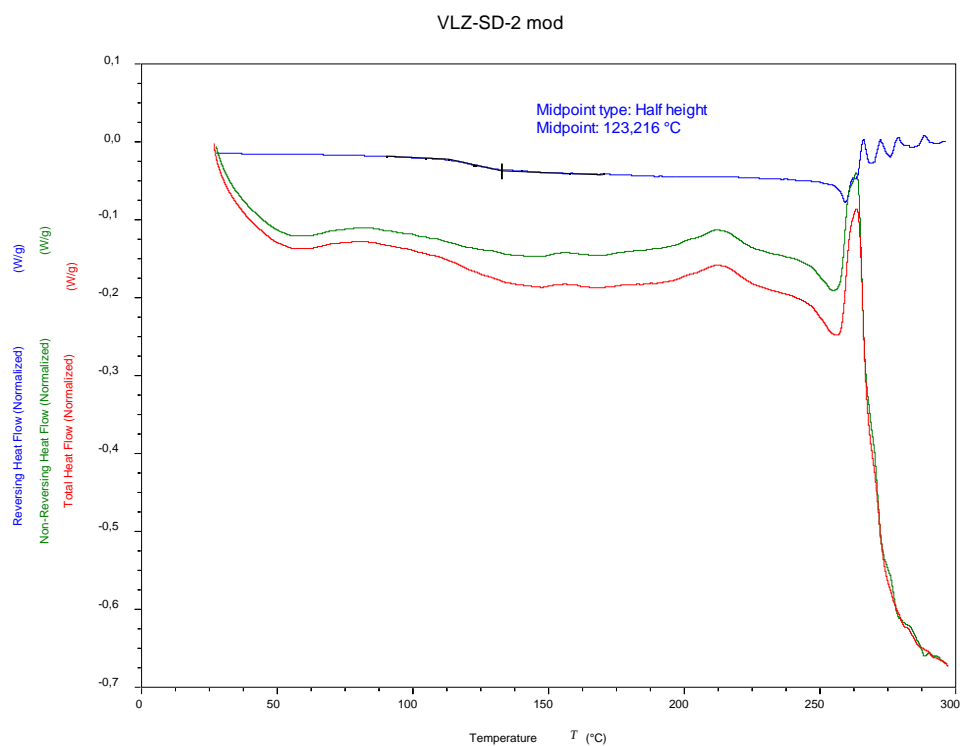
**Slika 38.** XRPD prikaz uzoraka dobivenih pri različitim otvorima dizne atomizera (VLZ/HPMC SD/2 – 0,5 mm, VLZ/HPMC SD/7 – 0,7 mm, VLZ/HPMC SD/17 – 1,4 mm, VLZ/HPMC SD/22 – 2,0 mm/min)

## TGA analiza

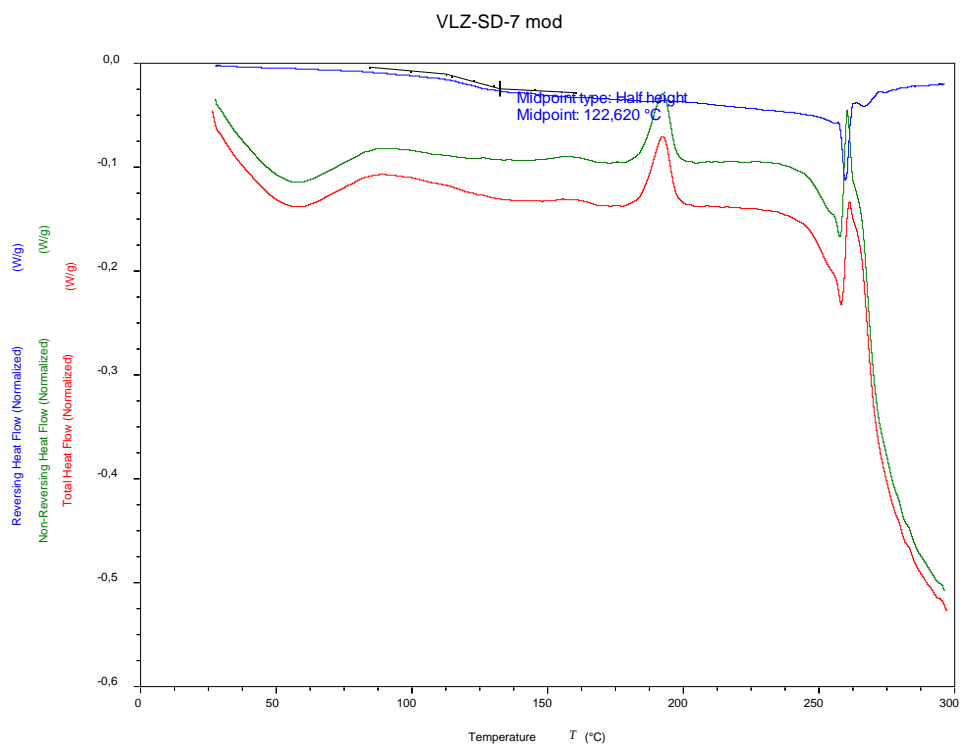
Tablica 25. Utjecaj promjera dizne atomizera na gubitak mase uzoraka

Naziv eksperimenta	Promjer dizne, mm	$\Delta m$ , %
VLZ/HPMC SD/2	0,5	1,42
VLZ/HPMC SD/7	0,7	1,70
VLZ/HPMC SD/17	1,4	1,44
VLZ/HPMC SD/22	2,0	1,43

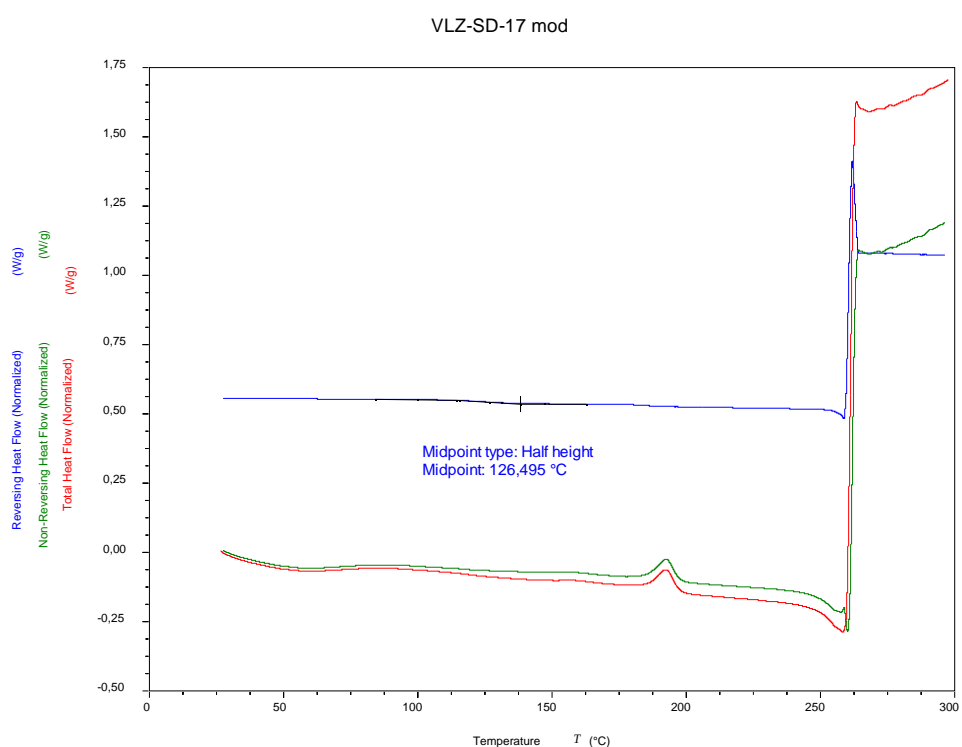
## DSC analiza



Slika 39. DSC krivulja zavisnosti toplinskog toka, reverzibilnog toplinskog toka i nereverzibilnog toplinskog toka o temperaturi za uzorak VLZ/HPMC SD/2

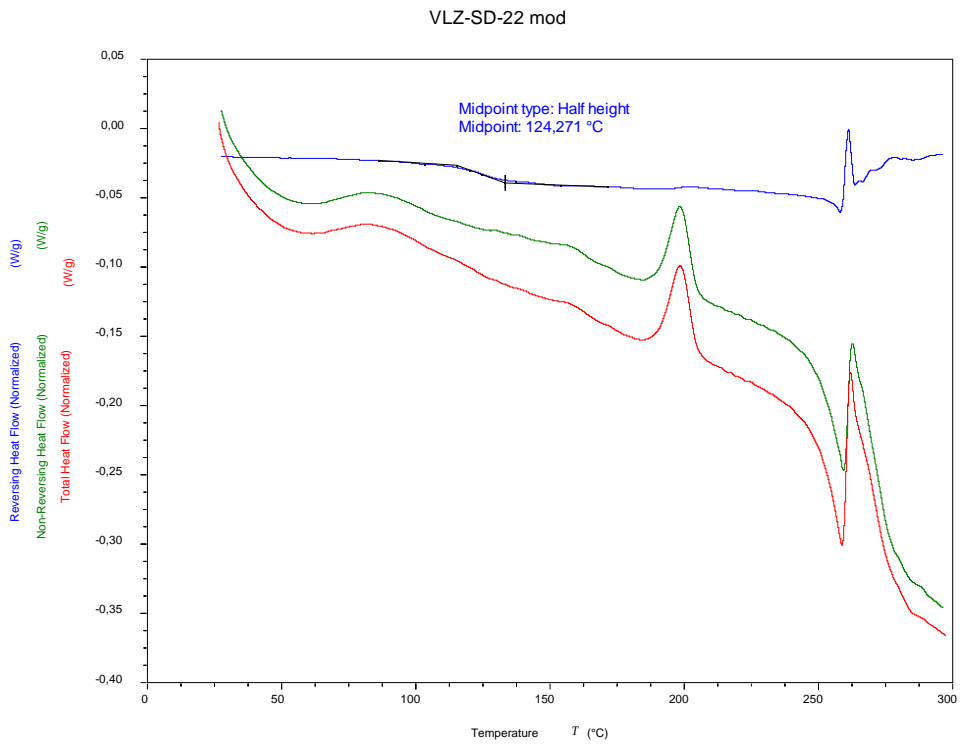


**Slika 40.** DSC krivulja zavisnosti toplinskog toka, reverzibilnog toplinskog toka i nereverzibilnog toplinskog toka o temperaturi za uzorak VLZ/HPMC SD/7

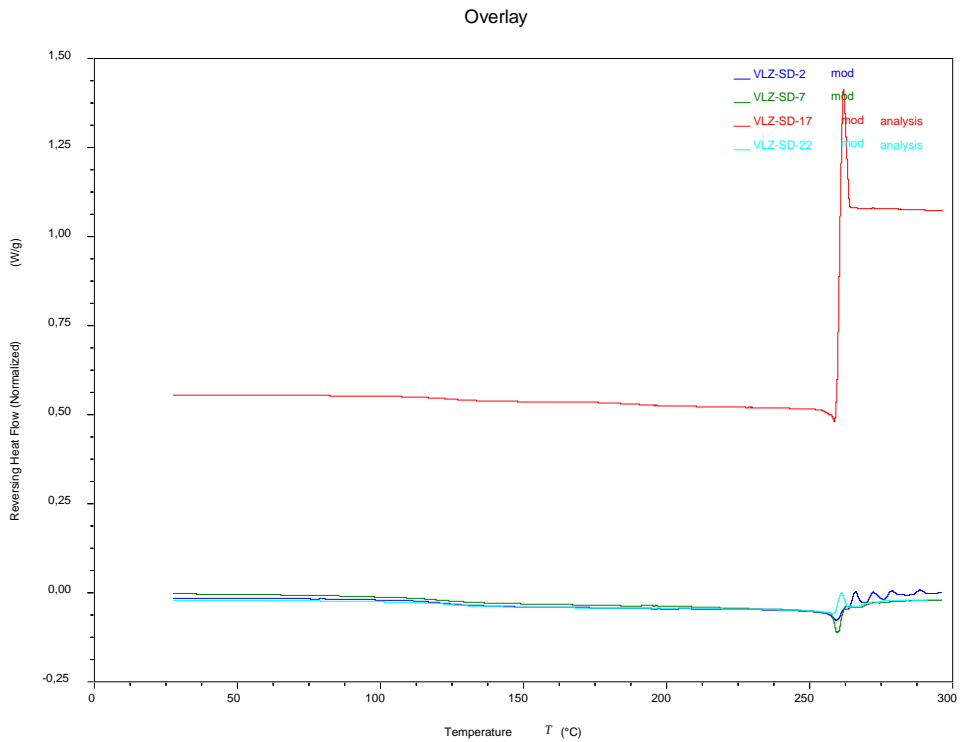


**Slika 41.** DSC krivulja zavisnosti toplinskog toka, reverzibilnog toplinskog toka i nereverzibilnog toplinskog toka o temperaturi za uzorak VLZ/HPMC SD/17





**Slika 42.** DSC krivulja zavisnosti toplinskog toka, reverzibilnog toplinskog toka i nereverzibilnog toplinskog toka o temperaturi za uzorak VLZ/HPMC SD/22



**Slika 43.** DSC krivulja zavisnosti reverzibilnog toplinskog toka o temperaturi za uzorke VLZ/HPMC SD/2, VLZ/HPMC SD/7, VLZ/HPMC SD/17, VLZ/HPMC SD/22

**Tablica 26.** Utjecaj promjera dizne atomizera na temperaturu staklastog prijelaza

<b>Naziv eksperimenta</b>	<b>Promjer dizne, mm</b>	<b><math>T_g</math>, °C</b>
VLZ/HPMC SD/2	0,5	123,22
VLZ/HPMC SD/7	0,7	122,74
VLZ/HPMC SD/17	1,4	126,49
VLZ/HPMC SD/22	2,0	124,27

## 5. Rasprava

### 5.1. Karakterizacija materijala dobivenog sušenjem aktivne supstance pri različitoj temperaturi na ulazu

Tijekom eksperimenata na sušioniku s raspršivanjem mijenjala se temperatura na ulazu u sušionik od 160 °C do 100 °C, dok su ostali uvjeti sušenja bili jednaki. Praćen je utjecaj promjene temperature na ulazu na ostale parametre sušenja, iskorištenje procesa i na fizička svojstva suhog produkta. Priloženi rezultati dani su za promjer dizne 2,0 mm.

Tablica 3. pokazuje kako se mijenjaju temperatura na izlazu iz sušionika i iskorištenje procesa sušenja sa smanjenjem temperature na ulazu u sušionik. Obje veličine se mijenjaju proporcionalno smanjenju ulazne temperature. Što je ona viša, viša je i temperatura na izlazu, a veća je i količina konačnog suhog produkta u sabirnoj posudi. Općenito je iskorištenje procesa nisko. Razlog je što su dana mjerenja za diznu promjera 2,0 mm čija su iskorištenja niža.

Smanjenjem ulazne temperature od 160 °C do 100 °C, povećava se sadržaj vode u uzorcima (tablica 4.). Pri većim ulaznim temperaturama veća je i razlika temperatura između materijala i medija u kojem se odvija sušenje, što je pokretačka sila procesa sušenja. Samim time veća je i brzina sušenja te u materijalu zaostaje manje vlage. Važno je da konačni farmaceutski produkt sadrži manje vlage da ne bi došlo do njegove degradacije ili onečišćenja, posebno tijekom procesa skladištenja.

Pomoću GC analize prati se vrijeme zadržavanja svakog spoja u uzorku koji prolazi kroz kolonu. Na taj način moguće je izdvojiti čistu komponentu iz uzorka i odrediti njen udio. Ovdje se pratio udio ostatnog otapala acetonitrila. Kako pokazuju rezultati, smanjenjem temperature na ulazu, povećava se udio acetonitrila u uzorcima (tablica 5). Kao i kod uklanjanja vode, tako se i ovdje radi o većoj pokretačkoj sili procesa pri čemu je i sama učinkovitost procesa veća te u konačnom produktu zaostaje manje otapala. Količina zaostalog otapala mora biti što niža jer se uglavnom koriste organska otapala koja su u većini slučajeva toksična i kancerogena.

HPLC analizom određena je čistoća aktivne farmaceutske tvari u uzorcima na temelju njenog vremena zadržavanja  $t_R$  u koloni. Utvrđeno je da je čistoća pri svim ulaznim temperaturama približno jednaka i prilično visoka te se kreće od 99,61% – 99,66% (tablica 6). Također je

određen udio aktivne supstance u uzorku, odnosno čvrstoj disperziji i on se kreće oko 36%, što odgovara udjelu početne sirovine. U uzorcima su prisutna neka od pripadajućih i poznatih onečišćenja u vrlo malim količinama. Također nije vidljiv raspad API-a.(slika 20.)

Rendgenskom difrakcijom analizirani su uzorci te je utvrđeno da su svi uzorci amorfne strukture i da ne prelaze u kristalnu fazu, što se vidi na difraktogramima prikazanim na slici 21. Ovom analizom potvrđena je stabilnost čvrste disperzije, a činjenica da je API ostao u amorfnoj fazi obećava njegovu bolju topljivost. Na 31° pojavljuje se pik za svaki uzorak. Pikovi ukazuju na mogućnost nastanka kristalne forme, ali je i dalje premalen da bi se okarakterizirao kao kristal. Također je nemoguće donijeti zaključak na što se dobiveni pik odnosi – aktivnu farmaceutsku supstancu ili polimer. Dva brijega na XRPD grafu ukazuju na dvije različite amorfne tvari prisutne u uzorcima.

Termogravimetrijskom analizom dolazi do dekompozicije uzorka i na termogramu se bilježi gubitak mase s obzirom na temperaturu. Masa koja označava gubitak otapala određena je na način prikazan na slici 22. To je masa koja se izgubi do temperature na kojoj počinje kristalizacija uzorka. Iz priloženih rezultata (tablica 7.) vidljivo je da se povećanjem temperature gubi manje mase u uzorcima jer uzorci sušeni pri višim temperaturama sadrže manje otapala nego oni sušeni na nižim temperaturama.

Uzorci su snimani moduliranom DSC tehnikom koja razdvaja signale te prikazuje odvojeno reverzibilni i nereverzibilni toplinski tok u odnosu na temperaturu. Na slikama 23.,24., 25. i 26. prikazane su DSC krivulje pojedinih uzoraka. Vidljivo je da su svi uzorci amorfi jer su na grafu prisutni staklasti prijelazi, te da oni zagrijavanjem prelaze u kristal koji se daljnjim zagrijavanjem tali. Aktivna supstanca nakon taljenja ima tendenciju prelaska u drugu fazu. Na slici 27. dan je zbirni prikaz reverzibilnih toplinskih tokova u ovisnosti o temperaturi na kojima se mogu vidjeti temperature staklastih prijelaza svih uzoraka koje su vrlo sličnih vrijednosti. Temperature staklastih prijelaza određene su analizom krivulja u programskom paketu TRIOS i sadržane u tablici 8.

## **5.2. Karakterizacija materijala dobivenog sušenjem aktivne supstance pri različitim protocima dušika**

Provođenjem eksperimenata sušenja u sušioniku s raspršivanjem pri različitim protocima dušika koji se koristi za raspršivanje otopine, željelo se dobiti saznanje o utjecaju

protoka na ostale uvjete sušenja, iskorištenje procesa i na konačni produkt sušenja, odnosno uzorak koji je dalje okarakteriziran fizikalnim i analitičkim tehnikama kako bi se odredila njegova svojstva.

Mjerenja su pokazala da se temperatura na izlazu iz sušionika povećava sa smanjenjem protoka dušika (tablica 9). Što je manji protok dušika za raspršivanje nastaju kapljice većeg promjera, a s time i manje ukupne površine isparavanja. Zbog toga se smanjuje količina isparene vlage a posljedično i efekt hlađenja zbog isparavanja. Međutim, trend utjecaja protoka dušika na iskorištenje procesa nije definiran, a najveće iskorištenje dobiveno je za uzorak koji je sušen na srednjoj vrijednosti protoka.

Temperatura na izlazu utječe na konačni sadržaj vlage materijala. Što je temperatura na izlazu veća, u konačnom produktu zaostaje manje neotklonjene vlage što je pokazala Karl Fisher analiza. Dakle, smanjenjem protoka smanjuje se i konačni sadržaj vlage suhog materijala (tablica 10.) uslijed povećanja temperature na izlazu.

Isto kao što se uz višu temperaturu na izlazu smanjuje udio vode, smanjuje se i udio acetonitrila u konačnom produktu što je vidljivo iz rezultata GC analize (tablica 11).

HPLC analiza (tablica 12.) pokazala je da je čistoća za sva tri uzorka približno jednaka i iznosi 99,61, 99,71 i 99,67%. Iz toga se može zaključiti kako protok dušika nema utjecaj na čistoću konačnog produkta, a da je ona za sva tri protoka vrlo velika. Onečišćenja koja se pojavljuju u produktu su IMP II, IMP III, PBCAM, PBCI. Udio aktivne supstance je oko 34% što je i udio početne sirovine za pripremu čvrste disperzije.

Na slici 28. prikazan je zbirni difraktogram za uzorke kojima koji su dobiveni mijenjanjem protoka dušika. Vidljivo je da su oni u amorfnom stanju te da posjeduju dva brežuljka koji označavaju prisutnost različitih amorfnih tvari što znači da u sustavu postoji čvrsta disperzija. Također se pojavljuju mali pikovi na 32 °. Pojava ovih pikova ne može se objasniti bez dodatnih analiza, ali oni ne impliciraju pojavu kristalne faze, jer su i dalje premali.

Iz podatka o gubitku mase tijekom termogravimetrijske analize (tablica 13.) vidi se da pri najnižem protoku zaostalo najmanje vode u uzorcima.

Na slikama 29., 30. i 31. Prikazane su DSC krivulje za uzorke VLZ/HPMC SD/10, VLZ/HPMC SD/7 i VLZ/HPMC SD/11 na kojima se vidi da nakon staklastog prijelaza dolazi do kristalizacije uzorka, a zatim taljenja. Na slici 32. je zbirni prikaz ovisnosti reverzibilnog toka topline o temperaturi gdje se vidi gotovo preklapanje sve tri krivulje na području

staklišta. Temperature staklastog prijelaza dane su u tablici 14. One su približno jednake za sva tri uzorka.

Uz sve navedeno, optimalni protok dušika bi bio 439 dm<sup>3</sup>/h, jer uz visoko iskorištenje daje produkt s niskim vrijednostima sadržaja vlage i acetonitrila.

### **5.3. Karakterizacija materijala dobivenog sušenjem aktivne supstance pri različitim protocima pojne smjese**

Porastom protoka pojne smjese dolazi do snižavanja temperature na izlazu iz komore za sušenje, isto kao i iskorištenja samog procesa (tablica 15). Naime, veći protok znači da je potrebno ispariti veću količinu otopine. Kako su temperature na ulazu jednake, većim protocima dolazi do snižavanja temperature na izlazu. Čestice sadrže više otapala i ostaju vlažne te dolazi do njihovog lijepljenja na stjenke komore za sušenje. Rezultat je manje produkta u sabirnoj posudi, a iskorištenje opada.

Karl Fisher analiza (tablica 16.) pokazala je da je sadržaj vode u produktu veći za veće protoke pojne smjese. Tako da je za protok 21 ml/min sadržaj vode 3,82 %, dok je za manje protoke on oko 2,9 %. Veći protoci naime znače da je potrebno dovesti više energije atomizeru kako bi se dobilo jednako raspršenje kapljica kao i s manjim protocima. Kako je energija aspiratora jednaka u svim mjerenjima, kapljice su grublje raspršene, što za posljedicu ima i porast veličine suhih čestica koje sadrže i više neotklonjenog otapala.

Ista pojava uočava se sa zaostalim otapalom. Za najniže protoke pojenja zaostali acetonitril je 6356 ppm, dok je za veće protoke on preko 8000 ppm.(tablica 17.)

Kao optimalan protok u ovom slučaju pokazao se 9 ml/min. Uz najveće iskorištenje daje produkt s najmanje zaostale vode i acetnitrila.

Iz tablice 18. Vidljivo je da promjena protoka pojne smjese ne utječe na čistoću aktivne supstance te se ona kreće oko 99,70 %. Isto tako, udio acetonitrila je približno jednak i iznosi oko 34,5%.

Na zbirnom difraktogramu (slika 33.) prikazane su krivulje XRPD krivulje za dane uzorke. Svi uzorci su u amorfnoj fazi, a i u ovom slučaju pojavljuje se mali pik, koji se ne može definirati kao pojava kristalne faze.

TGA analiza pokazuje da gubitak mase raste porastom protoka pojne smjese. Porastom protoka raste i količina otopine koja ulazi u komoru. Kako je jednako vrijeme sušenja za sve protoke, jednaka temperatura na ulazu i protok dušika, konačni produkt pri manjim protocima otopine sadrži manje količine otapala, vode i drugih zaostalih komponenti.

Na temelju dijagrama prikazanim na slikama 34. – 36. zaključuje se o tri toplinska prijelaza do kojih dolazi zagrijavanjem ispitivanih uzoraka što ukazuje na transformaciju amorfne strukture u kristalnu. Slika 37. Sadrži zbirne krivulje reverzibilnog toka u ovisnosti o temperaturi i vidi se da su temperature staklastih prijelaza približno jednake.

#### **5.4. Karakterizacija materijala dobivenog sušenjem aktivne supstance pri različitim promjerima dizne atomizera**

U radu se željelo ispitati kakav utjecaj ima veličina otvora dizne atomizera s dva fluida na ostale uvjete sušenja, iskorištenje procesa i fizička svojstva konačnog produkta.

Promjena veličine otvora dizne nema poseban utjecaj na izlaznu temperaturu (tablica 21.) i ona je za otvore dizni 0,5 mm, 0,7 mm i 1,4 mm približno jednaka, dok se za diznu 2,0 mm temperatura na izlazu viša za oko 10 °C. Iskorištenje procesa je veće za manje promjere dizni jer se materijal manje lijepi za stjenku komore za sušenje s obzirom da sadrži i manje zaostale vlage.

Karl Fisher analiza (tablica 22.) pokazala je kako u uzorku s najvećim promjerom dizne zaostaje najmanje neotklonjene vlage, a GC analiza (tablica 23.) kako najmanje zaostalog otapala sadrži uzorak koji ima najmanji promjer dizne. Kao optimalni promjer dizne u ovom slučaju pokazao se 0,5 mm. Uz najveće iskorištenje procesa, prihvatljivo vrijeme sušenja daje uzorke s niskim sadržajem vlage i acetonitrila.

HPLC analiza (tablica 24.) ukazuje da je čistoća uzoraka visoka i iznosi preko 99 %. Udio acetonitrila je oko 35 % što odgovara i početnim koncentracijama sirovine.

XRPD analiza (slika 38.) pokazuje da se radi o amorfnoj fazi, a prisutna dva brijega da su prisutna dva različita amorfa. I u ovim uzorcima pojavljuju se mali pikovi na 31 °.

Termogravimetrijska analiza (tablica 25.) pokazuje da je gubitak mase za uzorke VLZ/HPMC SD/2, VLZ/HPMC SD/17 i VLZ/HPMC SD/22 približno jednak i iznosi oko 1,4 %, dok je za uzorak VLZ/HPMC SD/7 nešto veći i iznosi 1,7 %.

Slike 39. – 42. su krivulje modularne DSC analize. Na svim grafovima vidljiv je staklasti prijelaz, kristalište i talište. To govori da daljnjim zagrijavanjem amorf prelazi u kristalnu fazu. Slika 43. je prikaz zbirnih krivulja reverzibilnog toka u zavisnosti o temperaturi. Iz nje je vidljivo da se staklasti prijelazi za sva četiri uzorka gotovo preklapaju, a njihove brojčane vrijednosti sadržane su u tablici 26.



## 6. Zaključak

S ciljem ispitivanja utjecaja uvjeta procesa sušenja s raspršivanjem na svojstva konačnog produkta, istražen je utjecaj promjene temperature na ulazu, protoka dušika i pojne smjese te utjecaj veličine otvora dizne atomizera. Pomoću analitičkih i fizikalnih metoda ispitana su svojstva aktivne supstance u čvrstoj disperziji s polimerom kao nosačem.

Pri svim istraživanim uvjetima provedbe procesa dobivena je aktivna supstanca amorfne strukture i visoke čistoće. Amorfna supstanca ima tendenciju prelaska u kristalnu fazu što ukazuje na mogućnost polimorfije. Udio aktivne supstance u čvrstim disperzijama također je približno jednak za sva istraživanja.

Udio vode u uzorcima smanjuje se porastom temperature, a raste porastom protoka dušika i pojne smjese. Udio zaostalog acetonitrila smanjuje se s porastom temperature na ulazu, a raste s porastom protoka dušika i pojne smjese. Ukupni gubitak mase određen TGA analizom manji je za više temperature, dok je veći za veće protoke dušika i pojne smjese.

Promjer dizne atomizera utječe na veličinu suhih čestica. Veći otvor dizne daje veće čestice koje sadrže više ostatnog otapala te se lijepo na stjenke komore pri čemu dolazi do sniženja iskorištenja procesa. Veličina otvora dizne nema značajni utjecaj na ostala svojstva suhog produkta.

Temperatura staklastog prijelaza je približno jednaka za sve uzorke. Međutim, ustanovljeno je da porastom temperature na ulazu dolazi do snižavanja temperature staklastog prijelaza.

Definirani su i optimalni protoci dušika i pojne smjese za temperaturu 140 °C, kao i promjer otvora dizne kojima se dobiva proizvod visoke čistoće uz najmanje sadržaja vode i otapala i najveće iskorištenje.

## 7. Popis simbola i kratica

### Popis simbola

$D$	promjer čestica (mm)
$\Delta H_m$	entalpija taljenja (J/g)
$\Delta H_c$	entalpija kristalizacije (J/g)
$\Delta m$	gubitak mase (%)
$p$	tlak (Pa)
$T$	vrijeme (s)
$X$	sadržaj vlage materijala ( $\text{kg}_v/\text{kg}_{sm}$ )
$t_R$	vrijeme zadržavanja
$T_g$	staklište ( $^{\circ}\text{C}$ )
$T_m$	talište ( $^{\circ}\text{C}$ )
$T_c$	kristalište ( $^{\circ}\text{C}$ )

### Grčki simboli

$\theta$	kut difrakcije, $^{\circ}$
----------	----------------------------

### Popis kratica

API	aktivna farmaceutska supstanca, eng. <i>Active Pharmaceutical Ingredient</i>
BSC	biofarmaceutski klasifikacijski sustav, eng. <i>Biopharmaceutics Classification Systems</i>
HPLC	tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti, eng. <i>High Performance Liquid Chromatography</i>
DSC	diferencijalna pretražna kalorimetrija, eng. <i>Differential Scanning Calorimetry</i>
GC	plinska kromatografija, eng. <i>Gas Chromatography</i>
KF	Karl Fisher analiza
TGA	termogravimetrijska analiza, eng. <i>Thermogravimetric Analysis</i>

## 8. Literatura

1. Anandharamakrishnan, C., Padma Ishwarya, S., *Spray Drying Techniques for Food Ingredient Encapsulation*, John Wiley & Sons, Ltd **2015**.
2. Celik, M., Wendel, S.C., *Spray Drying and Pharmaceutical Applications*. Patikh, D.M., ur., *Handbook of Pharmaceutical Granulation Tehnology (Second Edition)*, Taylor & Francis, U.S.A. (**2005**) str. 129-151.
3. Filkova, I., Huang, L.X., Mujumdar, A.S., *Industrial Spray Drying Systems*, Mujumdar, A.S., ur., *Handbook of Industrial Drying, Fourth Edition*, Taylor and Francis, Boca Raton, (**2014**) str. 191-225.
4. GEA, *Spray Drying: Small-scale solutions for R&D and Production – Brochure* [http://www.gea.com/global/en/productgroups/dryers\\_particle-processing-systems/spray-dryers/pilot\\_small-scale-spray-dryers/index.jsp](http://www.gea.com/global/en/productgroups/dryers_particle-processing-systems/spray-dryers/pilot_small-scale-spray-dryers/index.jsp) (preuzeto 15.4.2016.)
5. Buchi, *Training Papers Spray Drying*, [http://static1.buchi.com/sites/default/files/downloads/Set\\_3\\_Training\\_Papers\\_Spray\\_Drying\\_en\\_01.pdf](http://static1.buchi.com/sites/default/files/downloads/Set_3_Training_Papers_Spray_Drying_en_01.pdf) (preuzeto 15.5.2016.)
6. Patel, B.B., Patel, J.K., Chakraborty S., Shukla D., *Revealing facts behind spray dried solid dispersion technology used for solubility enhancement*, Saudi Pharmaceutical Journal **23** (2015) 352–365.
7. FDA, *Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms based on a Biopharmaceutics Classification System*, Guidance for Industry, 2000
8. Jethara, S.I., Patel M.R., *Enhanced Solubility and Dissolution Rate of Aceclofenac by Using Spray Drying Techniques*, International Journal of Pharma and Bio Sciences **2** (2015)
9. Zhao M., Barker S.A., Belton P.S., McGregor C., Craig D.Q.M., *Development of fully amorphous dispersions of a low Tg drug via co-spray drying with hydrophilic polymers*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **82** (2012) 572–579.
10. Vasconcelos, T., Marques, S., das Neves, J., Sarmiento, B., *Amorphous solid dispersions: Rational selection of a manufacturing process*, Advanced Drug Delivery Reviews **100** (2016) 85-101.

11. Le-Ngoc Vo, C., Park, C., Lee, B., *Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **85** (2013) 799-813.
12. Pawar, J.N. et.al., *Development of amorphous dispersions of artemether with hydrophilic polymers via spray drying: Physicochemical and in silico studies*, Asian Journal of Pharmaceutical Sciences **11** (2016) 385-395
13. Siepmann, J., Peppas J.A., *Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)*, Advanced Drug Delivery Reviews **48** (2001) 139–157.
14. Skoog, D.A., Holler, F.J., Crouch S.R., *Principles of Instrumental Analysis*, Sixth edition, Brooks Cole, USA (2006)
15. Stojanović, B.S.J., Vemić, A.M., Rakić, T.M., Kostić, N.M., Malenović, A.M., *Razvoj metode titracije po Karl Fischeru primjenom tzv. Quality by Design koncepta*, Farmaceutski fakultet, Hem. Ind. **66** (2012) 659
16. Kurajica, S., *Rendgenska difrakcija u inženjerstvu materijala*, interna skripta, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, str. 2, 7, 10

# ŽIVOTOPIS

Ana Klobučić rođena je 26. rujna 1992. godine u Moskvi, Rusija. Odrasla je u Metkoviću gdje je završila osnovnu školu, a potom i prirodoslovno matematičku gimnaziju u Gimnaziji Metković. Po završetku srednje škole, 2011. godine, upisuje preddiplomski studij kemijsko inženjerstvo na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije u Zagrebu. Stručnu praksu odradila je u farmaceutskoj industriji Pliva d.o.o. u odjelu za fizikalnu karakterizaciju. Završava preddiplomski studij 2014. obranom završnog rada pod nazivom: „Toplinska analiza procesa proizvodnje piva“. Te iste godine upisuje diplomski studij Kemijsko inženjerstvo, modul Kemijske tehnologije i proizvodi na FKIT-u. Na 24. Skupu Hrvatskih kemičara i kemijskih inženjera u Zagrebu predstavljala je poster: „Uvećanje sušionika s fluidiziranim slojem konusne geometrije“ za koji dobiva nagradu za najbolji poster u sekciji Kemijsko i biokemijsko inženjerstvo. Dobila je dekanovu nagradu za rad: „Konusni sušionik s fluidiziranim slojem: kinetika i *scale up*“. Tijekom studiranja bila je demonstrator na kolegijima: Primjena i programiranje računala, Primjenjeno računarstvo, Prijenos tvari i energije i Mehaničko procesno inženjerstvo. Sudjelovala je na Youth Exchange projektu: „*We have an EChO*“ u sklopu Erasmus plus programa.