Mikroinkapsuliranje djelatne tvari

Krakić, Maja

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:149:961265

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Maja Krakić

MIKROINKAPSULIRANJE DJELATNE TVARI

DIPLOMSKI RAD

Voditelj diplomskog rada: Izv. prof. dr. sc. Gordana Matijašić

Članovi ispitnog povjerenstva: Izv. prof. dr. sc. Gordana Matijašić
Doc. dr. sc. Krunoslav Žižek
Izv. prof. dr. sc. Juraj Šipušić

Zagreb, srpanj 2016.

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

Veliko hvala mentorici izv. prof. dr. sc. Gordani Matijašić na pomoći, prenesenom znanju, trudu i strpljenu pri izradi ovog diplomskog rada. Zahvaljujem i Matiji Gretiću, mag. ing. cheming, na vodstvu i susretljivosti prilikom izvođenja ovog rada.

SAŽETAK

U farmaceutskoj industriji se velika pozornost počela obraćati na odgođeno otpuštanje lijeka. Većina aktivnih tvari se otpušta odmah iz lijeka te je njihovo djelovanje trenutno, zbog toga se nastoji pronaći formulacija koja će kontrolirano otpuštati aktivnu tvar i tako djelovati kroz duže vrijeme u tijelu. Bitno je i da je lijek stabilan i otpušta aktivnu tvar na točno određenom području.

U ovom radu je ispitana djelotvornost mikroinkapsuliranja dronedaron hidroklorida s arapskom gumom kao i njegovo nanošenje na nosač, mikrokristalnu celulozu. Dronedaron hidroklorid je lijek za regulaciju srčane aritmije koji svoju komercijalnu primjenu pronalazi u tabletama Multaq 400 mg. Eksperimenti su provedeni u laboratorijskom sušioniku s raspršivanjem, Büchi B-290. Mijenjani su protoci zraka za raspršivanje od 30 do 60 %. Morfologija dobivenih uzoraka ispitana je pomoću pretražnog elektronskog mikroskopa (SEM). Kinetika otpuštanja je opisana pomoću matematičkih modela.

Rezultati su pokazali da je iskorištenje dronedarona veće kod mikroinkapsuliranja arapskom gumom nego kod nanošenja na nosač. Najveće iskorištenje dronedarona dobiveno je za uzorke GA 40 i MCC 50. SEM mikrografije su potvrdile da su dobivene mikrokapsule dronedarona s arapskom gumom, a na uzorcima MCC vidljive su čestice dronedarona deponirane na površini. Otpuštanje dronedarona je vrlo brzo i neujednačeno u odnosu na komercijalnu tabletu. Najbolje rezultate daje uzorak s arapskom gumom koji je pripremljen pri protoku od 60 %. Za taj uzorak su dobivene vrlo sitne i sferične mikrokapsule.

Ključne riječi: kontrolirano otpuštanje, dronedaron hidroklorid, arapska guma, mikrokristalna celuloza, mikroinkapsuliranje, sušenje raspršivanjem.

Microencapsulation of active ingredient

In recent years, pharmaceutical industry pays a great attention to the delayed drug release from different dosage forms. Most of the active substances are released immediately from the dosage form; therefore it is challenging to find a formulation for the controlled release as well as prolonged effectiveness in the body. It is important that the drug is stable and releases the active substance to a targeting area.

This paper deals with microencapsulation efficiency of dronedarone hydrochloride with gum arabic, as well as the efficiency of his imobilization onto drug carrier, microcrystal cellulose. Dronedarone hydrochloride is a drug for regulation of cardiac arrhythmia, which finds its commercial application in Multaq 400 mg tablets. The experiments were performed in the laboratory spray-dryer, Büchi B-290. Flow rates of atomizing air were changed from 30 to 60 %. Scanning electron microscopy was used to characterize the morphology of prepared samples. Release kinetics is described by mathematical models.

From the results it is evident that utilization is much higher in microencapsulation then in deposition onto carrier. Best results were obtained for GA 40 and MCC 50 samples. SEM micrographs confirmed that microcapsules of dronedarone and gum arabic were prepared. It was also confirmed that dronedarone was successfully deposited onto the surface of cellulose carrier. The release of the drug is very fast and uneven compared to the commercial tablet Multaq. Best results are obtained with microcapsules which have been prepared at an air flow of 60 %. Microcapsules obtained at those process conditions are very small and mostly spherical.

Keywords: controlled release, dronedarone hydrochloride, Arabic gum, microcrystalline cellulose, microencapsulation, spray drying

Sadržaj

1. UVOD 1
2. TEORIJSKI DIO 2
   2.1. Mikroinkapsuliranje 2
      2.1.1. Mikrokapsule 2
      2.1.2. Tehnike mikroinkapsuliranja 3
      2.1.3. Primjena mikroinkapsuliranja 4
   2.2. Sušenje raspršivanjem 5
      2.2.1. Koraci procesa 7
   2.3. Dronedaron 11
   2.4. Arapska guma 12
   2.5. Mikrokristalna celuloza 14
   2.6. Kinetički modeli otpuštanja lijeka 15
3. EKSPERIMENTALNI DIO 21
   3.1. Materijali 21
      3.1.1. Dronedaron hidroklorid 21
      3.1.2. Arapska guma (*Gummi arabica*) 21
      3.1.3. Mikrokristalna celuloza 22
      3.1.4. Priprema otopina 22
   3.2. Sušionik 22
   3.3. Određivanje sadržaja dronedarona na UV/VIS spektrofotometru 24
      3.3.1. Priprema standardnih otopina dronedarona 24
      3.3.2. Određivanje sadržaja dronedarona u uzorku 25
   3.4. Morfologija mikrokapsula 25
   3.5. Ispitivanje brzine otpuštanja dronedarona 26
   3.6. Obrada podataka (DDSolver) 28
4. REZULTATI 29
   4.1. Iskorištenje i udio dronedarona 29
   4.2. Morfologija uzoraka 31
   4.3. Kinetika otpuštanja dronedaron hidroklorida 34
5. RASPRAVA 43
6. ZAKLJUČAK 47
7. SIMBOLI I SKRAĆENICE 48
8. LITERATURA 50

ŽIVOTOPIS 52

1. UVOD

Mikroinkapsuliranje se može definirati kao proces hvatanja lijeka pomoću polimernog sloja. Svrha mikroinkapsuliranja je zaštita djelatne tvari od raznih utjecaja poput temperature, pH i kemijske nekompatibilnosti, zatim modificiranje kemijskih i fizikalnih svojstava te kontrola oslobađanja lijeka. Nekoliko je metoda koje se mogu koristiti za mikroinkapsuliranje kao što su koacervacija, dvostruka emulzifikacija, ekstruzija te sušenje raspršivanjem. Izbor postupka treba biti takav da se zadržava stabilnost i biološka aktivnost lijeka te reproducibilnost.[1] U farmaceutskoj industriji je vrlo bitno postići formulaciju lijeka koja će biti stabilna te u točno određenom trenutku i na određenim mjestima u tijelu čovjeka otpuštati djelatnu tvar. U većini slučajeva djelatna tvar se otpušta odmah i njeno djelovanje je trenutno. Prilikom formuliranja lijeka potrebno je obratiti pozornost na svojstvo topljivosti pomoćne tvari. Ukoliko topljivost nije zadovoljavajuća postoji opasnost da se formulacija lijeka neće u potpunosti otopiti, što znači da djelatna tvar neće biti otpuštena. Svojstva čestica su usko povezana sa stabilnošću formulacije, njenim transportom ali isto tako i aktiviranjem djelatne tvari.[2]

Najčešće korištena metoda u proizvodnji lijekova je sušenje raspršivanjem, brza je i lako prilagodljiva, nema gotovo nikakva ograničenja prilikom odabira pomoćne i djelatne tvari, sve dok se izvorni oblik tvari može raspršiti.[2]

Cilj ovog rada bio je ispitati djelotvornost mikroinkapsuliranja dronedaron hidroklorida pomoću arapske gume kao i njegovog nanošenja na nosač, mikrokristalnu celulozu. Eksperimenti su provedeni u sušioniku s raspršivanjem. Profili otpuštanja dronedaron hidroklorida dobiveni su u *invitro* ispitivanjima te uspoređeni s profilom otpuštanja komercijalnog dozirnog oblika dronedaron hidroklorida, Multaqa 400.

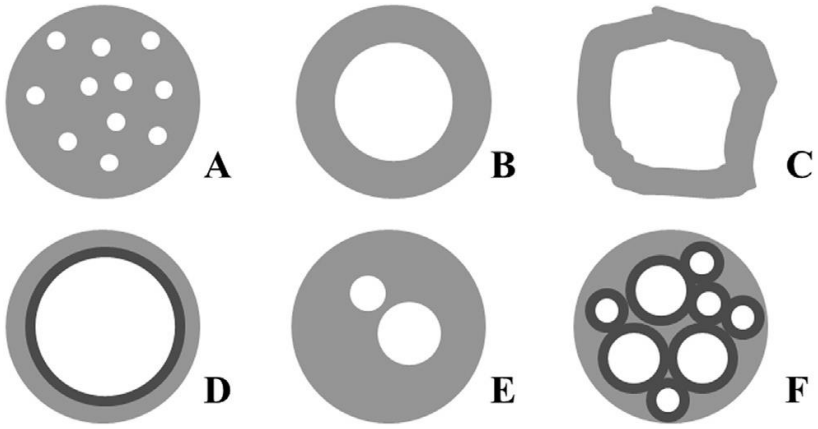
2. TEORIJSKI DIO

2.1. Mikroinkapsuliranje

Mikroinkapsuliranje je proces kojim se u farmaceutskoj industriji postiže kontrolirano oslobađanje lijeka, fizikalna ili kemijska stabilnost, oblaganje čestica te stabilizacija okusa. Ova metoda se primjenjuje i u drugim industrijama kao što su prehrambena (aditivi, boje, arome), kozmetička, tekstilna i poljoprivredna. Tehnologijom mikroinkapsuliranja se može postići veća djelotvornost raznih spojeva u industriji. Mikroinkapsulacija kao i druge tehnologije kontroliranog otpuštanja, omogućuju preoblikovanje mnogih farmaceutskih i prehrambenih proizvoda, pa tako i poboljšanje bioaktivne uloge tih proizvoda u tijelu. Istraživanja su pokazala da je moguće zaštititi aktivnu tvar formulacije, smanjiti njenu reaktivnost s vanjskim faktorima, smanjiti brzinu prijenosa od aktivne tvari do površine formulacije, kao i kontrolirati otpuštanje aktivne tvari. Mikroinkapsulacija omogućuje lakše rukovanje proizvodom, prikrivanje okusa aktivne komponentete, njeno razrjeđenje u krajnoj formulaciji ukoliko je sama aktivna tvar pretoksična. Iz tog razloga se mogu komponente, osjetljive na temperaturu, pH ili grijanje, koristiti povoljnije. Može se izbjeći i gubitak mnogih tvari kao što su vitamini, proteini, enzimi i mineralne soli, tijekom određenih industrijskih procesa. [3]

2.1.1. Mikrokapsule

Mikrokapsule se pripremaju oblaganjem čestica ili tekućih kapljica s biorazgradljivim polimerom. Djelatna farmaceutska komponenta se najčešće zatoči unutar kapsule ili matrice. Mikrokapsule su obično male kuglice promjera između nekoliko mikrometara i nekoliko milimetara. Veličina, struktura i oblik mikrokapsule ovisi o materijalima koji su korišteni pri postupku proizvodnje. [3]



Slika 1. Morfologija različitih vrsta kapsula: A – matrica; B – jednostavna mikrokapsula; C – mikrokapsula nepravilnog oblika; D – višepregradna mikrokapsula; E – višejezgrena mikrokapsula; F – agregati mikrokapsule

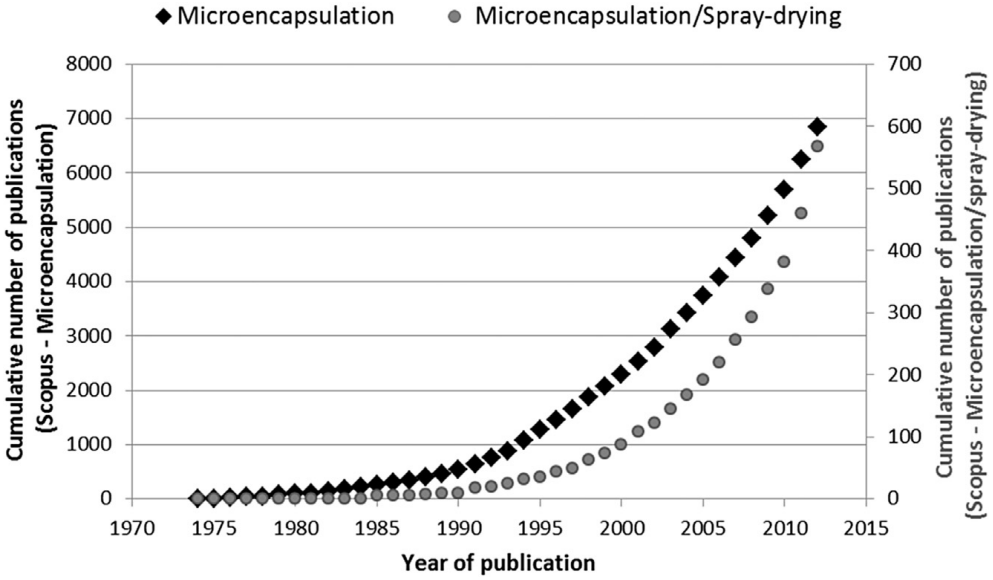
Kako bi inkapsuliranje bilo učinkovito i ovojnica stabilna potrebno je odabrati odgovarajuća sredstva. Kriterij za odabir materijala stijenke temelji se na fizikalno – kemijskim svojstvima tvari za inkapsuliranje (poroznost, topljivost) i sredstva za inkapsuliranje (viskoznost, mehanička svojstva), kao i kompatibilnosti između tih dviju tvari (stijenka materijala treba biti netopiva i ne smije reagirati s aktivnom tvari). Potrebno je obratiti pozornost na ekonomske faktore i faktore obrade. Drugi kriterij koji se uzima u obzir jest zamišljena veličina kapsule. Ukoliko jedna tvar za inkapsuliranje nema sve potrebne karakteristike mogu se sredstva kombinirati kako bi se dobio spoj traženih karakteristika. Najčešće odabrani materijali su polimeri. Arapska guma se smatra jednim od najvažnijih inkapsulirajućih sredstava. Problem s ovim polimerom je u njegovoj dostupnosti i cijeni. [3]

2.1.2. Tehnike mikroinkapsuliranja

Nekoliko je tehnika mikroinkapsuliranja, različitih karakteristika i prilagodbi. Odabiru se ovisno o vrsti mikrokapsule (veličini i obliku), kemijskim i fizikalnim svojstvima formulacije, vrsti pripravka s kontroliranim otpuštanjem i opsegu proizvodnje. Najvažnije tehnike su emulgiranje, koacervacija, sušenje raspršivanjem, hlađenje raspršivanjem i rotirajući disk.[3] Zbog svoje jednostavnosti i fleksibilnosti najčešće je korištena metoda sušenje raspršivanjem. Proces inkapsuliranja je postignut u jednom koraku istovremenim otapanjem i povezivanjem čestica pri čemu nastaje obložena čestica. [4]

2.1.3. Primjena mikroinkapsuliranja

Najbolji primjer primjene mikroinkapsuliranja je prehrambena industrija, gdje je razmatranje troškova puno strože nego u farmaceutskoj ili kozmetičkoj industriji. Za primjer se mogu navesti patenti, u 2002. godini podneseno je više od 1000 zahtjeva za patent vezan uz proces mikroinkapsuliranja, a od toga je više od 300 patenata povezano s nekim sastojkom hrane. Ipak neki od njih nemaju industrijsku primjenjivost zbog visokih troškova, problema s mogućnošću uvećanja te uskog opsega primjenjivosti. (Gouin, 2004.) Prema istraživanju Gouin-a primjenjivost procesa mikroinkapsuliranja u prehrambenoj industriji treba biti u ravnoteži između konačne cijene proizvoda i njegovih prednosti. [3]



Slika 2. Kumulativni broj objavljenih članaka o mikroinkapsuliranju i mikroinkapsuliranju provedenom sušenjem raspršivanjem od 1974. godine

Kao što je već rečeno mikroinkapsuliranje se često koristi i u drugim industrijama, osobito u farmaceutskoj industriji. Najčešći razlozi za mikroinkapsuliranje u farmaceutskoj industriji su:

- zaštita inkapsuliranih sastojaka od nepovoljnih utjecaja okoline kao što su vlaga, svjetlost, toplina,
- sprječavanje isparavanja lako isparljivih sastojaka,
- inkapsuliranje kapljevina u čvrste nosače zbog pogodnije manipulacije tijekom proizvodnog procesa,

- poboljšanje tečljivosti tvari koje slabo teku (nepravilan oblik, površinski naboj),
- zaštita organizma od neželjenog djelovanja aktivnih sastojaka; nekad je potrebno zaštiti organizam od neželjenog djelovanja aktivne tvari, što je moguće postići sprječavanjem njenog oslobađanja i djelovanja na mjestima koja nisu ciljana. [5]

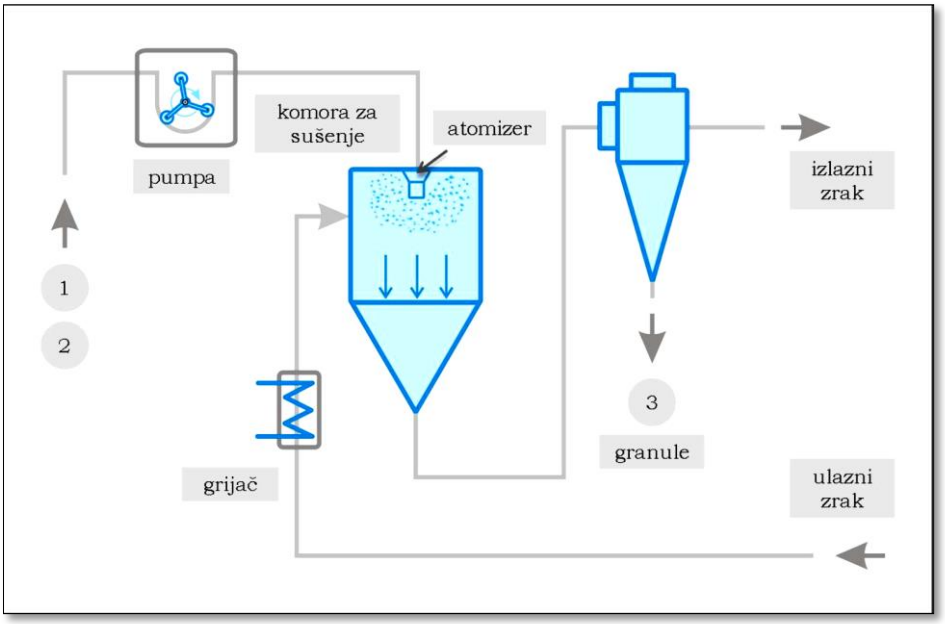
Posljednjih godina se obratila velika pozornost na hitin i hitozan te njihove derivate kao moguće polimere koji mogu biti korišteni u procesu mikroinkapsuliranja. Provedena istraživanja su pokazala kako hitozan osim biorazgradljivosti i biokompaktibilnosti karakteriziraju i antimikrobna i antioksidansna svojstva (Kanatt et al., 2008). Jedno od najvažnijih svojstava hitozana je efekt redukcije kolesterola. Provedeno je nekoliko studija kako bi se objasnio taj efekt. Posljednja otkrića razlog tog fenomena nalaze u kombinaciji faktora (Muzzarelli et al., 2006; Zhou et al., 2006). Hitozan se koristi kao nosač za isporuku lijeka u farmaceutskoj industriji. U procesu mikroinkapsuliranja veliku ulogu ima u kontroliranom otpuštanju bioaktivnih spojeva (Ko, Park, Park, Hwang, &Park, 2003).[3]

2.2. Sušenje raspršivanjem

Sušenje raspršivanjem je dobro uspostavljena i široko primjenjiva tehnologija proizvodnje prašaka za različitu primjenu. Teško je postići proizvodnju praha željenih svojstava, zbog toga su se znanstvenici koncentrirali na razvoj sistematizirane proizvodnje čestica sa željenim svojstvima.[6] Sušenje raspršivanjem je metoda sušenja tekućih i polutekućih otopina, suspenzija, emulzija i pasti u samo jednom koraku proizvodnje. Načelo sušenja raspršivanjem je da se otopina lijeka rasprši u vrlo male kapljice u raspršivaču, zatim se brzo upari otapalo u vrućem suhom mediju, npr. vrućem zraku, da se dobije suhi produkt u obliku praha ili granula. Ovim procesom se dobiva produkt s visokim stupnjem čistoće i uskom raspodjelom veličina čestica.[7] Dakle, sušenje raspršivanjem je kontinuirani, ciklički proces, koji se zbog svojih prednosti u odnosu na druge metode najčešće koristi u farmaceutskoj industriji.[8] Iako farmaceutska industrija ima stroge zahtjeve što se tiče svojstava čestica, sušenje raspršivanjem nema neka bitna ograničenja. Budući da se u konvekcionalnim raspršivačima stvaraju kapljice s različitim veličinama dobivaju se široki rasponi profila sušenja, zbog čega čestice dobivene sušenjem raspršivanjem su gotovo uvijek polidispergirane, različitih oblika i morfologije. Iz tog razloga upitna je ponovljivost eksperimenata u smislu ponašanja čestica

tijekom otpuštanja, odnosno teško je definirati korelaciju fizikalno-kemijskih svojstava čestica s njihovom funkcionalnošću, pri čemu se misli i na otapanje i otpuštanje. [2]

Postoje neki nedostaci vezani uz tehniku sušenja raspršivanjem. Protok zraka usisava česticu što rezultira gubitkom, odnosno niskim prinosom proizvoda. U farmaceutskoj industriji neki lijekovi nisu stabilni pri povišenim temperatura pa imaju tendenciju razgradnje. Kako bi se nedostaci prevladali, koriste se nosači koji se miješaju s djelatnom tvari, a njihova uloga je zaštita djelatne tvari što omogućava provođenje sušenja raspršivanjem. Kako bi se ostvarili zadani ciljevi idealni nosači bi trebali imati nisku gustoću, dobru raspodjelu veličina, dobru protočnost i obnovljivost kao i zadovoljavajući stupanjsferičnosti.[7] Do danas su utjecaji mikrostrukturnih i morfoloških svojstava na svojstva kontroliranog otpuštanja čestica dobivenih sušenjem raspršivanjem zanemarena. Ipak, potrebno je naglasiti da bi mogli biti ograničavajući čimbenici u dizajnu i kontroli kvalitete farmaceutskih proizvoda, ali isto tako prilikom uvećanja (*scale up*) laboratorijskih uvjeta na proizvodne procese. [2]



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

2.2.1. Koraci procesa

Proces se sastoji od nekoliko koraka: napajanje raspršivača otopinom ili suspenzijom, raspršivanje, miješanje spreja sa suhim zrakom, uparavanje otapala, odvajanje suhog proizvoda.[1]

Prvi korak je razviti formulaciju koja će se raspršivati, a sastoji se od otopine/suspenzije polimera i lijeka (aktivne komponente) koja će biti kapsulirana u odgovarajuće otapalo. Formulacija se raspršuje u komoru za sušenje gdje dolazi u kontakt sa zagrijanim zrakom, što dovodi do isparavanja otapala. Prema tome, polimerna tvar taloži i hvata raspršenu djelatnu tvar u suspenziji i stvara mikrokuglice. Sušenje je brzi proces, oblik mikrosfera je fiksan i odgovara strukturi osušene čestice. Parametri koji se mogu mijenjati su: protok pumpe, promjer mlaznice raspršivača, protok zraka, tlak komprimiranog zraka, ulazna i izlazna temperatura. Ovi parametri su ključni za kvalitetu završnog produkta. [1]

Raspršivanje

Raspršivanje je proces u kojem se tekuća pojna suspenzija ili otopina dovodi pomoću peristaltičke pumpe i raspršuje u fine kapljice.[9]

Ovaj korak je najvažniji za postizanje idealnih uvjeta isparavanja otopine i na kraju i za stvaranje suhog produkta željenih svojstava. Na veličinu i raspodjelu veličina čestica konačnog produkta kao i na prinos u procesu izravno utječe veličina kapljica nastalih u procesu raspršivanja. Idealno raspršivanje bi bilo ono u kojem bi se dogodilo raspršenje u kapljice jednakih veličina čime bi se osiguralo ujednačeno sušenje. Rezultat idealnog raspršivanja bi bili smanjeni gubici zbog nepotpunog sušenja velikih kapljica i dobili bi se prašci ujednačenih karakteristika. U realnim uvjetima se postavlja što uža raspodjela veličina kapljica.

Najčešći tipovi raspršivača su: rotacijski, kinetički, tlačni i ultrazvučni. Rotacijski ili centrifugalni raspršivači koriste rotirajući disk da bi raspšili tekućinu u kapljice, dok kinetički koriste kinetičku energiju za raspršenje. Kod tlačnih raspršivača se pojna smjesa komprimira pomoću pumpe i potiskuje kroz otvore raspršivača pri velikoj brzini. Ultrazvučne karakterizira niski tlak i prilagođavanje protoka za rad s korozivnim i abrazivnim materijalima. U farmaceutskoj industriji najčešće korišteni su kinetički i tlačni, zbog njihove jednostavnosti, lakog čišćenja, fleksibilnosti i mogućnosti višestrukog punjenja. Tlačni se

koriste kada je potrebno raspršiti veće količine jer daju veće i jednoličnije kapljice, a kinetički su prikladniji za viskoznije tekućine ili ukoliko je potrebno dobiti manje čestice.[6] Struktura kapljica ovisi o dizajnu raspršivača, protoku tekućine i primjenjenoj energiji.

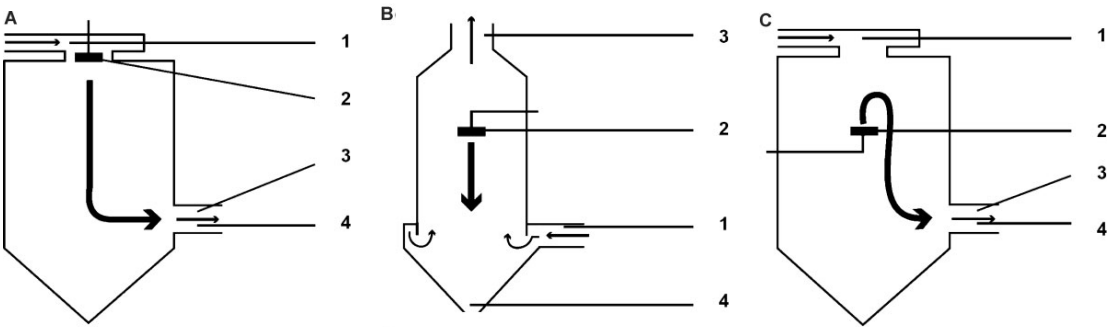


a) b)

Slika 4. Vrste raspršivača a) rotacijski, b) tlačni

Miješanje

Kapljice koje su nastale u procesu raspršivanja odvode se u komoru za sušenje gdje se miješaju u struji vrućeg zraka i dispergiraju. Brzina sušenja i konačni sadržaj vlage materijala određen je načinom na koji kapljice dolaze u kontakt sa strujom vrućeg zraka. Kontakt je određen položajem raspšivača u odnosu na ulaz zraka za sušenje. Raspršene kapljice i struja vrućeg zraka u sušioniku s raspršivanjem mogu strujati u tri osnovna režima: istostrujnim, protustrujnim ili miješanim tokom.[4] Kod istostrujnog toka ulazna otopina se raspršuje u istom smjeru kao i vrući zrak. Kapi dolaze u kontakt s vrućim zrakom u trenutku kada sadrže najveću količinu vlage. Zbog efekta hlađenja tokom isparavanja tvar se održava na niskim temperaturama pa je zbog toga ovakav tok pogodan za toplinski osjetljive tvari. Protustrujni tok je ipak pogodan za toplinski stabilne tvari budući da se produkt grije do vrlo visokih temperatura. Kod ovakvog protoka otopina se dispergira u suprotnom smjeru od toka vrućeg zraka. Dok kap dođe u dodir sa strujom vrućeg zraka dio vlage, koju je sadržavala, je već ispario. Mješoviti tok je takav da se ulazna otopina raspršuje suprotno od smjera strujanja zagrijanog zraka. Pogodan je također za toplinski nestabilne tvari. U ovom slučaju zadržavanje kapi u vrućoj zoni zraka je vrlo kratko pa zbog gravitacije kapi padaju u hladniju zonu. [9]



Slika 5. A) Istostrujni tok, B) Protustrujni tok, C) Mješoviti tok;

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

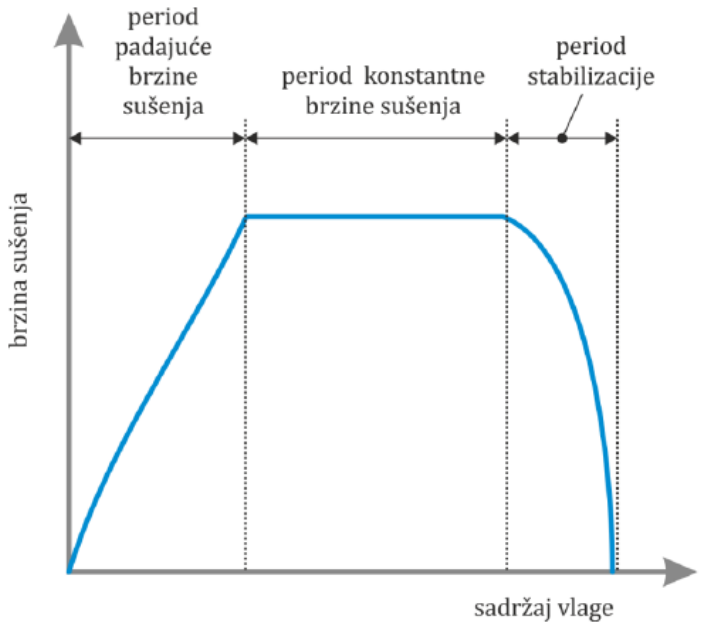
Sušenje

Proces sušenja se odvija prilikom kontakta kapljica s vrućim zrakom pri čemu se istovremeno odvijaju i procesi prijenosa količine gibanja i tvari. Toplina potrebna za isparavanje prenosi se konvekcijski iz struje vrućeg zraka na kapi, potom isparena vlaga konvekcijski prelazi u struju zraka kroz granični sloj oko kapi. Brzine prijenosa topline i tvari ovise o temperaturi, vlažnosti i prijenosnim svojstvima zraka, veličini kapi te relativnoj brzini strujanja kapi i zraka. Kinetiku sušenja prikazuje se kinetičnom krivuljom sušenja koja ima tri karakteristična područja odnosno perioda: period stabilizacije, period konstantne brzine sušenja te period padajuće brzine sušenja. Prvo se temperatura kapi mijenja s temperaturom okolnog zraka. Temperatura kapi raste postepeno kako se raspršene kapi miješaju s plinom za sušenje.

U periodu konstantne brzine sušenja materijal je potpuno prekriven tankim slojem vlage i nije u direktnom kontaktu sa sušnim medijem. Dovedena toplina se koristi za isparavanje vlage pa se temperatura površine održava na stalnoj vrijednosti koja odgovara temperaturi mokrog termometra. Proces odvođenja vlage kontroliran je svojstvima toplog zraka, koji se koristi za sušenje, tlakom i vanjskom površinom materijala odnosno oblikom.

U trenutku kada više nije moguće održavati površinu materijala u potpunosti prekrivenu tankim slojem vlage započinje period padajuće brzine sušenja. Ovo se događa zbog toga što brzina dostavljanja vlage iz unutrašnjosti materijala prema njegovoj površini nije dovoljno velika. Kritičnim sadržajem vlage naziva se sadržaj vlage materijala na početku perioda padajuće brzine sušenja. Brzina sušenja ovisi i o svojstvima materijala koji se suši, a ne samo o vanjskim uvjetima. [9]

Posljedica nedovoljnog sadržaja vlage na površini čestice je očvršćivanje površine kapi i stvaranje čvrste površine (ljuske). Nastala ljuska predstavlja dodatni otpor prijenosu tvari i topline te se vlagazadržava unutar čestice čime se direktno utječe na svojstva produkta.



Slika 6. Krivulja sušenja

Temperatura sušenja je važan parametar, jer utječe na svojstva proizvoda i troškove proizvodnje. Niske temperature sušenja su poželjne u farmaceutskoj proizvodnji jer se tako uspijeva sačuvati svojstva aktivnih sastojaka. Temperatura sušenja u praksi treba biti jednaka temperaturi na kraju sušenja početne raspršene kapljice tako da se može postići razuman prinos proizvodnje u kratkom vremenskom razdoblju. [6]

Odvajanje praha

Suhi proizvod je potrebno odvojiti od zraka uklanjanjem praška iz sušionika, pri čemu separacija treba biti što učinkovitija dok izlazni tok ne smije sadržavati čvrste čestice. Primarna separacija se odvija pri dnu komore za sušenje, a sekundarna obično u ciklonu, a koriste se još i vrećasti filtri i skruberi. Cikloni imaju prednost u prikupljanju čestica u farmaceutskim procesima sušenja raspršivanjem, uključujući mehaničku jednostavnost bez pokretnih djelova i visoku djelotvornost. Ciklon je jednostavne konstrukcije i najrašireniji uređaj za otprašivanje. Sastoji se od ulazne komore i konusnog dijela u kojem je intenzivno vrtloženje, sabirne komore (primarne posude) za prah te izlazne cijevi za plin koja je uronjena

u unutrašnjost ciklona. Smjesa plina i čestica se uvodi tangencijalno, što uzrokuje rotacijsko gibanje plina i čestica. Stvara se dvostruki vrtlog u kojem se plin kreće spiralno odozgo prema dolje, a onda kroz sredinu komore odozdo prema gore, pa kroz uronjenu cijev. Centrifugalna sila nosi čvrste čestice prema zidu ulazne i vrtložne komore i skupljaju se u komori za prah.[10]

2.3. Dronedaron

Dronedaron je lijek za regulaciju srčane aritmije. Nazvan je „višestruki bloker“ , ali je nejasno koji centri dronedarona imaju ključnu ulogu u njegovoj uspješnosti. Kemijski, dronedaron je derivat benzofurana vezanog na amiodaron, popularnog antiaritmika. Uporaba amiodarona je ograničena zbog svoje toksičnosti, jer ima visoki sadržaj joda, kao i zbog bolesti jetre koje uzrokuje. Dronedaron nema vezan jod na sebe što smanjuje toksične učinke na štitnjaču i druge organe. Manje je lipofilan nego amiodaron, ima manje vrijeme distribucije zbog čega može biti lakše konzumiranje nego amiodarona. Klinička ispitivanja usporedbe dronedarona s amiodaronom su pokazala da dronedaron pomaže pacijentima povratak na normalni srčani ritam, pri čemu je smanjena smrtnost kao i hospitalizacija pacijenata. Njegova najveća prednost je smanjen toksični utjecaj na druge organe zbog nesadržavanja jodne grupe. U jednom istraživanju (EURIDIS i Adonis), gdje se dronedaron uspoređivao s placebom, pokazano je da je puno učinkovitiji, pri čemu nema štetnog utjecaja na druge organe. Ipak, u studiji Andromeda 2007. godine pokazano je kako dronedaron udvostručio stopu smrtnosti u odnosu na placebo. Novija istraživanja su pak dovela do zaključka da je stopa smrtnosti zbog kardiovaskularnih bolesti kao i moždanog udara smanjena korištenjem dronedarona kao lijeka, u odnosu na placebo. Ipak, češća je pojava nekih nusreakcija konzumiranjem dronedarona u odnosu na druge antiritmijske lijekove, poput osipa, povraćanja i slično.[11]



Slika 7. Dronedaron kao bijeli prah

2.4. Arapska guma

Arapska guma je svoj naziv dobila po tome što su ju u Europu donijeli Arapi. *Guma arabica,* odnosno arapska guma se dobiva od raznih vrsta akacija, ponajviše od grma *Acacia Senegal* (Slika 8). Guma nastaje u unutarnjoj kori stabla i grana, što se naziva *gummosis*. Prema nekim autorima *gummosis* nastaje od gljiva i bakterija te od ozljeda životinja, ili suviškom fermenata, međutim prema drugoj skupini autora *gummosis* ovisi o starosti i hranidbi akacije. Guma izlazi iz stabla odmah nakon perioda kiša, prije nego što se lišće razvije te se drvo dobro osuši i kora puca, pri čemu dolazi do curenja gume. Guma je spoj kalija, kalcija i magnezija s kiselinskim ugljičnim hidratom, koji se topi u vodi. Guma sadrži i posebne katalizatore za oksidaciju od kojih se lako oksidiraju spojevi s karbolnom skupinom i neki drugi poput adrenalina, morfina, kokaina i sl. [12]

Arapska guma je dodatak prehrani. Zgušnjivač je prirodnog porijekla. Uloga joj je dakle zgušnjavanje, stabiliziranje, povećanje gustoće i volumena. Lako se otapa u vodi. U prehrambenoj industriji se koristi i kada se želi poboljšati struktura i viskoznost hrane. Najčešća primjena arapske gume je u sladoledima, umacima, kečapu, raznim preljevima, slatkišima i sličnim proizvodima.



Slika 8. Stablo akacije

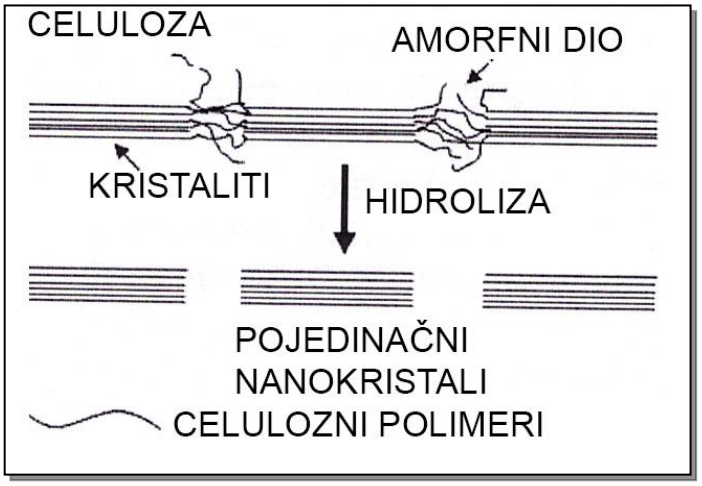
Osim u prehrambenoj industriji primjena gume je i u bojama i temperama, u pirotehnici, kao ljepilo na poštanskim markama i sl.[13] U farmaceutskoj industriji se koristi kao sredstvo za stabilizaciju suspenzija, emulzija te kao dodatak pilulama i pastilama. Može se koristiti i kao omotač djelatne tvari u procesu mikroinkapsulacije, međutim njeni nedostaci su cijena i dostupnost. [3]



Slika 9. Arapska guma

2.5. Mikrokristalna celuloza

Mikrokristalna celuloza (engl. Microcrystalline cellulose MCC) je jedan od tipova nanoceluloznih materijala. Celulozna vlakna se pripremaju hidrolitičkom razgradnjom s kiselinom nakon čega slijedi mehanička razgradnja. Procesom hidrolize celulozni nanokristali se razgrađuju na čestice nalik na rižu. Mikrokristalna celuloza se sastoji od nakupina kristalita, a proizvodi se uklanjanjem dijela celuloze pomoću klorovodične kiseline. Mikrokristalna celuloza ima široku primjenu u farmaceutskim proizvodima, ali i u kozmetičkoj i prehrambenoj industriji. Bijele je boje, bez mirisa i okusa. Dostupna je u različitim veličinama čestica i oblicima. Stabilna je i higroskopna tvar. MCC se ne otapa u vodi, kao ni u razrijeđenim kiselinama. Zbog jednostavnog prešanja u farmaceutskoj industriji nalazi primjenu kao nosač lijekova. Klasična metoda proizvodnje MCC je hidrolitička razgradnja u šaržnom (kotlastom) reaktoru. Novopatentirana metoda je reaktivna ekstruzija.[14]



Slika 10. Shematski prikaz dijagrama hidrolize celuloze i stvaranja nanokristala

2.6. Kinetički modeli otpuštanja lijeka

Postignut je značajan medicinski napredak u području isporuke lijeka uz razvijene oblike doziranja s kontroliranim otpuštanjem. Uzorci otpuštanja se mogu podijeliti na one koji sporo oslobađaju lijek nultom brzinom ili brzinom prvog reda i na one koje brzo osiguravaju početnu dozu, nakon čega slijedi, nultog ili prvog reda, sporo oslobađanje komponente. [15]

Svrha sustava s kontroliranim otpuštanjem je u održavanju koncentracije lijeka u krvi ili ciljnim tkivima na željenoj vrijednosti što je duže moguće. Prema tome, sustav kontroliranog oslobađanja otpusti dio doze kako bi se brzo postigla djelotvornost ljekovite koncentracije lijeka. Kinetika oslobađanja lijeka slijedi dobro definirano ponašanje kako bi se opskrbila održiva doza omogućujući postizanje željene koncentracije lijeka. Kako bi se predvidjela kinetika oslobađanja lijeka iz različitih sustava otpuštanja, koriste se matematički modeli. Matematički modeli omogućuju mjerenje nekih važnh fizičkih parametara, kao što je koeficijent difuzije lijeka te korištenje podesivih modela na eksperimentalnim podacima otpuštanja. Matematičko modeliranje se široko primjenjuje u različitim disciplinama poput genetike, medicine, psihologije, biologije, ekonomije, inženjerstva i tehnologija.

Temeljni princip za procjenu kinetike otpuštanja lijeka pružili su Noyes i Whitney, 1897. godine kao jednadžbu:

$$\frac{dM}{dt} = KS\left(c_s - c_t\right) \tag{1}$$

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

Brunner i Nernst koristeći Fickov zakon difuzije uspostavili su odnos između konstanti jednadžbe i koeficijenta difuzije:

$$K = \frac{DS}{h\gamma} \tag{2}$$

gdje D predstavlja koeficijent difuzije, S područje otapanja površine ili površinu difuzijskog sloja, γ volumen otopine te h debljinu difuzijskog sloja. U formuliranju svoje teorije, Nernst i Brunner su pretpostavili da se proces na površini odvija mnogo brže nego transportni proces te da je linearni koncentracijski gradijent ograničen na sloj otopine vezane za čvrstu površinu. Idealno stanje se nikad ne može postići jer se površina stalno mijenja s napretkom procesa otapanja tijekom uobičajenog određivanja otpuštanja lijeka. U Noyes-Whitneyjevoj jednadžbi proces otapanja odgovara reakciji prvog reda.

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

1. **Statističke metode**

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

   ii) ponovljena mjerenja,

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

2. **Metode ovisne o modelima** – temelji se na različitim matematičkim funkcijama koje opisuju profil otapanja. Jednom kada je odabrana prikladna funkcija, profil otapanja se ocjenjuje ovisno o izvedenim parametrima modela.

   Dijele se na:

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

$$Q_0 - Q_t = K_0 t \tag{3}$$

   Sređivanjem slijedi jednadžba:

$$Q_t = Q_0 + K_0 t \tag{4}$$

gdje Q_t predstavlja količinu lijeka otopljenog u vremenu t, Q_0početnu količinu lijeka u otopini, a K_0 konstantu otpuštanja nultog reda izraženu u jedinicama koncentracija/vrijeme. Dobiveni podaci iz *in vitro* studije oslobađanja lijeka prikazuju se kao kumulativna količina otpuštenog lijeka u odnosu na vrijeme. Ovaj odnos se može koristiti za opisivanje topljivosti nekoliko tipova modificiranih farmaceutskih oblika otpuštanja kao što su obložene tablete s niskom topljivosti lijekova, osmotski sustavi, transdermalni sustavi itd.

ii) **Model prvog reda** – koristi se za opisivanje apsorpcije i/ili eliminacije nekih lijekova. Oslobađanje lijeka, koji slijedi kinetiku prvog reda može se izraziti jednadžbom:

$$\frac{dc}{dt} = -Kc \tag{5}$$

gdje K predstavlja konstantu otpuštanja prvog reda izraženu u jedinici vremena. Gornja jednadžba može se izraziti kao:

$$\log c = \log c_0 - \frac{Kt}{2,303} \tag{6}$$

gdje je c_0 početna koncentracija lijeka, K je konstanta brzine otpuštanja prvog reda, a t vrijeme. Dobiveni podaci prikazani su kao logaritam ukupnog postotka preostalog lijeka u odnosu na vrijeme. Ovaj odnos se može koristiti za opisivanje topljivosti lijeka u farmaceutskim oblicima doziranja kao što su oni koji sadrže vodotopljive lijekove u poroznim matricama.

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

(1) početna koncentracija lijeka u matrici mnogo veća od topljivosti lijeka,

(2) difuzija lijeka odvija se samo u jednoj dimenziji,

(3) čestice lijeka su puno manje od debljine dozirnog oblika,

(4) oticanje i topljenje matrice je zanemarivo,

(5) difuzivnost lijeka je konstantna,

prema tome, izraz modela dan je jednadžbom:

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

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

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

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

$$f_t = Q = K_H \cdot t^{1/2} \tag{9}$$

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

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

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

gdje W_0 predstavlja početnu količinu lijeka u farmaceutskom obliku doziranja, W_t preostalu količinu djelatne tvari u farmaceutskom obliku doziranja u vremenu t i κ konstantu ugradnje površno-volumnog odnosa. Jednadžba opisuje otpuštanje iz

sustava gdje postoji promjena površine i promjera čestice ili tableta. Ovaj izraz se odnosi na farmaceutske oblike za doziranje kao što su tablete, gdje se otapanje odvija u ravninama koje su paralelne sa površinom lijeka ako se dimenzije tableta smanjuju proporcionalno, na takav način da se početni geometrijski oblik održava konstantnim kroz cijelo vrijeme.

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

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Kt^n \tag{11}$$

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

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

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

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

vii) **Weibullov model**[43,44] – ovaj model vrijedi za različite procese otapanja, a izražen je jednadžbom:

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

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

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

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

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

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

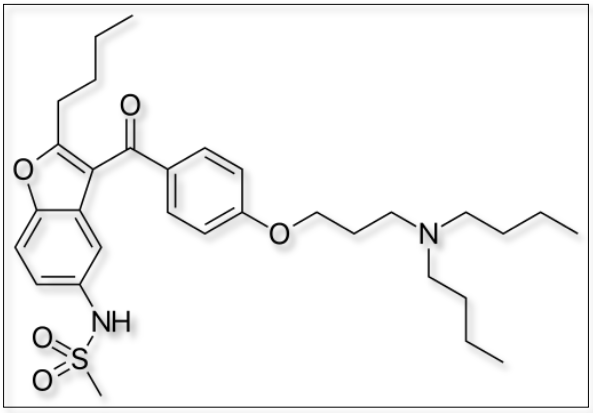
gdje je n broj vremenskih točaka, R je vrijednost otapanja referentne serije u vremenu t, a T_t je vrijednost otapanje ispitivane serije T u vremenu t. Faktor sličnost je logaritamska vrijednost recipročnog kvadrata korijena transformacije od zbroja kvadrata pogreške, te je mjera sličnosti u postotnom raspadu između dviju krivulja. Ovaj model neovisne metode je najpogodniji za usporedbe profila otapanja kada su na raspolaganju tri do četiri ili više točaka vremena otapanja.[15]

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Materijali

3.1.1. Dronedaron hidroklorid

Dronedaron hidroklorid je derivat benzofurana vezanog na amiodaron. U farmaceutskoj industriji je poznat kao lijek za srčane aritmije. Kemijski naziv dronedarona je N-(2-butil-3-(p-(3-(dibutilamino)propoksi)benzoil)-5-benzofuranil) metan sulfonamid. Njegova molekulska formula je $C_{31}H_{45}ClN_2O_5S$. Molekulska masa dronedaron hidroklorida iznosi 593,22 g mol^{-1}, a gustoća 1143 kg m^{-3}. Dronedaron hidroklorid se topi pri temperaturi od 141 do 143 °C. Proizvođač je PLIVA Hrvatska d.o.o.



Slika 11. Kemijska struktura dronedarona

3.1.2. Arapska guma (*Gummi arabica*)

Arapska guma ili guma arabika (GA) je spoj kalija, kalcija i magnezija s kiselinskim ugljičnim hidratom, koji se topi u vodi. Koristi se najčešće u prehrambenoj industriji, ali pokazuje i dobra svojstva kao nosač lijekova. Nedostatak gume je njena teška dostupnost i cijena. U radu je korištena arapska guma proizvođača KEMIG d.o.o.

3.1.3. Mikrokristalna celuloza

Mikrokristalna celuloza (MCC) dobivena je iz tvrtke Pliva d.o.o, Farmaceutska tehnologija, Zagreb.

3.1.4. Priprema otopina

Pripremljene su dvije vrste otopina:

1. Dronedaron i arapska guma – 0,5 grama dronedarona otopljeno je u 100 mililitara etanola, a 1,5 gram arapske gume otopljen je u 150 mililitara vode. Otopine su pomiješane i sušene u sušioniku s raspršivanjem. pH otopina iznosio je približno 5,6. Oznaka uzoraka je GA.
2. Dronedaron i mikrokristalna celuloza – 2 grama dronedarona otopljeno je u 50 mililitara etanola, a 4 grama MCC-a je pomiješano je sa 150 mililitara vode. Suspenzija i otopina su pomiješane i sušene u sušioniku s raspšivanjem. pH mješavina iznosio je približno 5,1. Oznaka uzoraka je MCC.

3.2. Sušionik

Pripremljene otopine sušene su u sušionku s raspršivanjem Büchi B-290 (*Büchi Labortechnik AG, Switzerland*) (Slika 12.). Procesni uvjeti prikazani su u tablici 1. U tablici 2 prikazane su oznake uzoraka koje odgovaraju određenim otopinama i procesnim uvjetima.

Tablica 1. Procesni uvjeti

Ulazna temperatura/°C	120
Protok pojne smjese/ $m^3 s^{-1}$	$7{,}5 \times 10^{-8}$
Protok zraka za raspršivanje/ $m^3 s^{-1}$	$1{,}2 \times 10^{-4}$ (oznaka: 30 %) $1{,}9 \times 10^{-4}$ (oznaka: 40 %) $2{,}9 \times 10^{-4}$ (oznaka: 50 %) $4{,}8 \times 10^{-4}$ (oznaka: 60 %) $8{,}1 \times 10^{-4}$ (oznaka: 70 %)
Protok zraka za sušenje/ $m^3 s^{-1}$	$1{,}06 \times 10^{-2}$
Promjer mlaznice/mm	1,4; 2



Slika 12. Sušionik s raspršivanjem B-290 (*Büchi Labortechnik AG, Switzerland*)

Tablica 2. Oznake uzoraka

Uzorak	Protok zraka za raspršivanje/%	Promjer mlaznice/mm
GA 30	30	1,4
GA 40	40	1,4
GA 50	50	1,4
GA 60	60	1,4
MCC 30_2	30	2
MCC 50_2	50	2
MCC 30	30	1,4
MCC 40	40	1,4
MCC 50	50	1,4
MCC 60	60	1,4
MCC 70	70	1,4

3.3. Određivanje sadržaja dronedarona na UV/VIS spektrofotometru

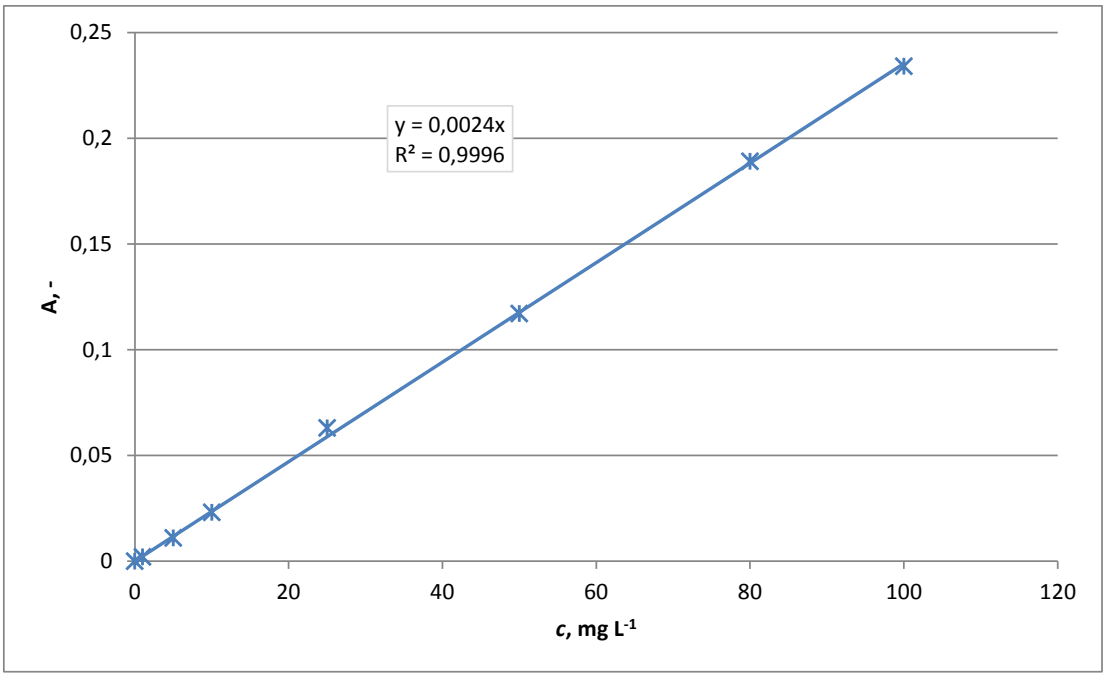
Sadržaj dronedarona određen je pomoću UV/VIS spekrofotometra Perkin Elmer, Lambda 35 (Slika 13). Spektrofotometar je dvozračni s kvarcnim zrcalima i holografskom mrežicom. Može se koristiti za mjerenja tekućih, čvrstih i praškastih uzoraka, kao i različitih pasti. Radno područje spektrofotometra je od 190 do 1100 nm, a širina vrpce se kreće od 0,5 do 4 nm. Ima dva izvora zračenja: deuterijevu i volframovu lampu. Karakterizira ga velika brzina snimanja spektara, visoka točnost i rezolucija.



Slika 13. UV/VIS spekrofotometar Perkin elmer, Lambda 35

3.3.1. Priprema standardnih otopina dronedarona

Temeljna standardna otopina dronedarona priprema se točnim vaganjem određene mase na analitičkoj vagi te otapanjem odvaga u određenom volumenu etanola, odnosno pufera. Daljnjim razrjeđivanjem pripremaju se ostale radne standardne otopine koncentracija 1, 5, 10, 25, 50, 80 i 100 mg/L. Spomenute standardne otopine su se koristile radi određivanja umjernog pravca (Slika 14) na osnovu kojeg je u uzorcima određena masa inkapsuliranog ili deponiranog dronedarona.



Slika 14. Umjerni pravac (dronedaron u etanolu)

3.3.2. Određivanje sadržaja dronedarona u uzorku

Prije početka mjerenja potrebno je podesiti valnu duljinu uređaja na 290,3 nm što odgovara maksimumu apsorpcije dronedarona. Zatim se u obje kivete ulije deionizirana voda i u programu se pokrene automatsko podešavanje nule. Kada je uređaj podešen u jednoj kiveti ostaje deionizirana voda, a u drugu se ulije uzorak. Mjerenje se započinje sa standardnim otopinama dronedarona koje se izmjenjuju redom od najmanje prema najvećoj nakon čega se u kivetu stavljaju redom uzorci dobiveni u sušioniku s raspršivanjem. Kako bi se odredila masa deponiranog dronedarona, odvagano je 0,2 g uzorka koji je otopljen u 200 mL etanola kako bi se dronedaron ponovo otopio. Prije ispitivanja, otopine su filtrirane pomoću filtra Chromafil Xtra PET-120/25 1,2 µm. Količina dronedarona u svakom pojedinom uzorku određena je iz prethodno konstruiranog umjernog pravca.

3.4. Morfologija mikrokapsula

Morfologija mikrokapsula istražena je u pretražnom elektronskom mikroskopijom (SEM) pomoću uređaja Tescan Vega 3 SEM (Slika 15). Prije analize morfologije uzorka, potrebno je

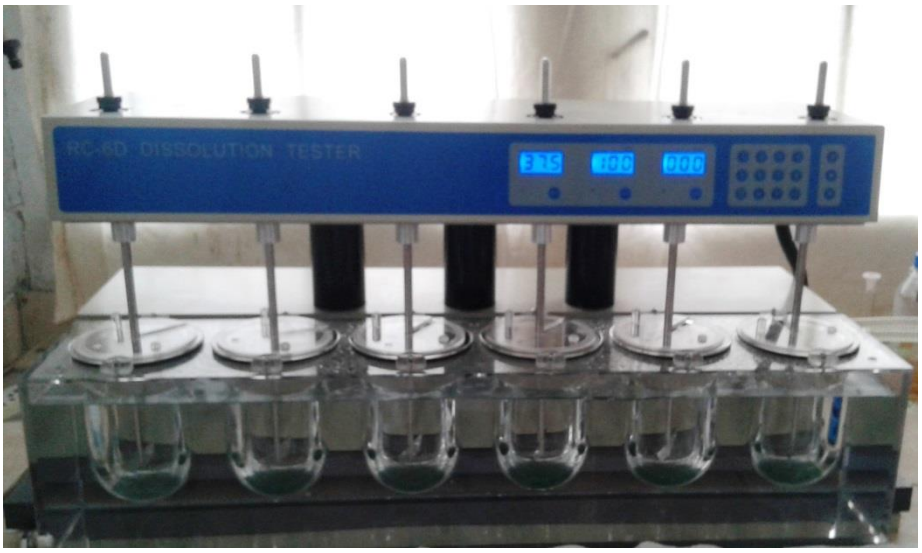
izvršiti njegovu pripremu. Uzorak se nanosi na vodljivu vrpcu te se fiksira na metalni nosač, koji se potom stavlja u komoru naparivača (*sputter coater*) Quorum SC7620 u atmosferu inertnog plina (Ar). Radna komora mora biti pod tlakom < 10-2 mbar, koji se ostvaruje uključivanjem rotacijske pumpe. Katoda, omotač komore, građena je od platine i rodija te služi za oblaganje uzorka ovim metalima. Kada se elektrode priključe na visoki napon (800 – 1200 V), električno polje ionizira argon te njegovi ioni udaraju u katodu i izbijaju atome platine i rodija koji oblažu uzorak te time uzorak postaje vodljiv i spreman za analizu elektronskim mikroskopom. Navedeni uređaj namijenjen je uvidu u strukturu površine sve do nanometarske razine i s mogućnošću povećanja do milijun puta.



Slika 15. Pretražni elektronski mikroskop

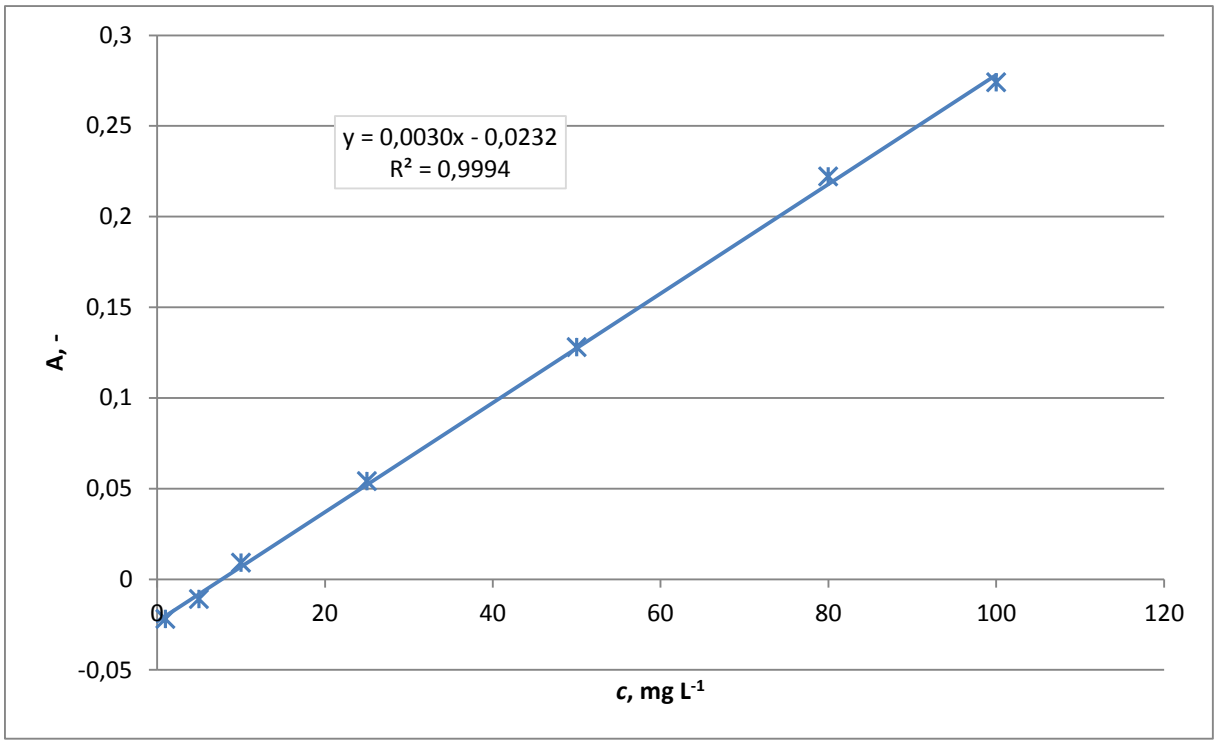
3.5. Ispitivanje brzine otpuštanja dronedarona

Ispitivanje je provedeno na uređaju za ispitivanje otpuštanja djelatnih tvari (Dissolution tester RC-6D, *Zhengzhou Nanbei Instrument*) (Slika 16.). Kao medij je korišten fosfatni pufer volumena 1000 ml, pH 4,5, a za miješanje su korištene lopatice. Temperatura pufera podešena je na 37,5 ± 0,5 °C, a broj okretaja lopatica na 75 o/min. Uzorkovanje je provedeno u vremenima 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 i 120 minuta u skladu sa FDA metodom za ispitivanje otpuštanja dronedarona iz tableta.[16] Prilikom uzorkovanja uzorci su filtrirani pomoću filtra Chromafil Xtra Pet-120/25 veličine pora od 1,20 μm nakon čega su analizirani na UV/Vis spektrofotometru Perkin Elmer, Lambda 35 pri valnoj duljini 250,53 nm što odgovara maksimumu apsorbancije dronedarona u fosfatnom puferu.



Slika 16. Uređaj za ispitivanje brzine otpuštanja djelatne tvari RC-6D, Zhengzhou Nanbei Instrument

Na temelju dobivenih vrijednosti apsorbancija i umjernog pravca (Slika 17.) izračunate su vrijednosti koncentracija dronedarona u navedenim vremenima te je prikazan njegov profil otpuštanja.



Slika 17. Umjerni pravac (dronedaron u puferu)

3.6. Obrada podataka (DDSolver)

Podaci su obrađeni u besplatnom dodatku za Microsoft Excel, DDSolver. Dodatak je namijenjen upravo analizi kinetike otpuštanja djelatne tvari s već unaprijed ugrađenim modelima korištenim u farmaceutskoj industriji. Ispitana je primjenjivost Weibullovog i Makaid-Banakarovog modela. Kada se uspoređuju modeli koji ne sadrže jednak broj parametara uobičajeno je koristiti prilagođenu vrijednost R^2 koja se izračunava iz izraza:

$$R_{\mathrm{p}}^2 = 1 - \frac{(n-1)}{(n-p)}\left(1 - R^2\right) \tag{16}$$

gdje je *p* broj parametara modela, a *n* broj eksperimentalnih podataka.

Makoid-Banakarov model:
$$\frac{c}{c_0} = k_{\mathrm{MB}} \cdot t^n \cdot e^{(-k \cdot t)} \tag{17}$$

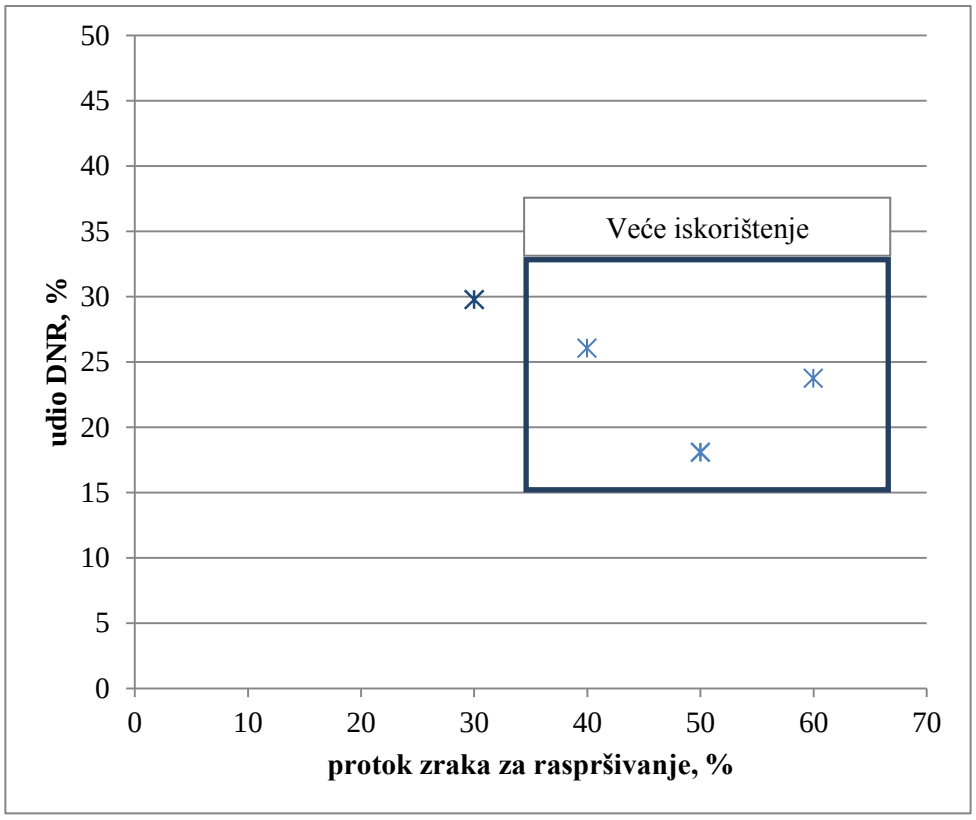
Weibullov model:
$$\frac{c}{c_0} = 1 - e^{-\frac{(t-T)^b}{a}} \tag{18}$$

4. REZULTATI

4.1. Iskorištenje i udio dronedarona

Tablica 3. Udio DNR i iskorištenje u mikrokapsulama GA pri različitim procesnim uvjetima

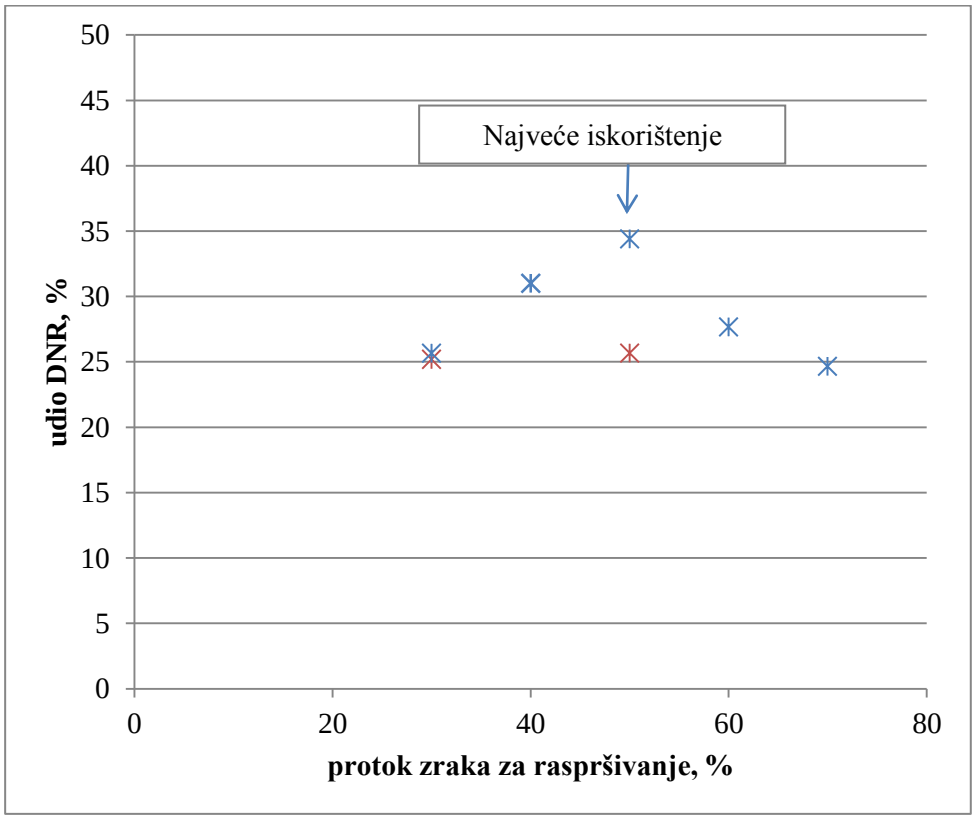
Uzorak	Udio DNR, %	Iskorištenje DNR, %
GA 30	29,79	4,46
GA 40	26,03	50,39
GA 50	18,09	23,88
GA 60	23,73	38,87



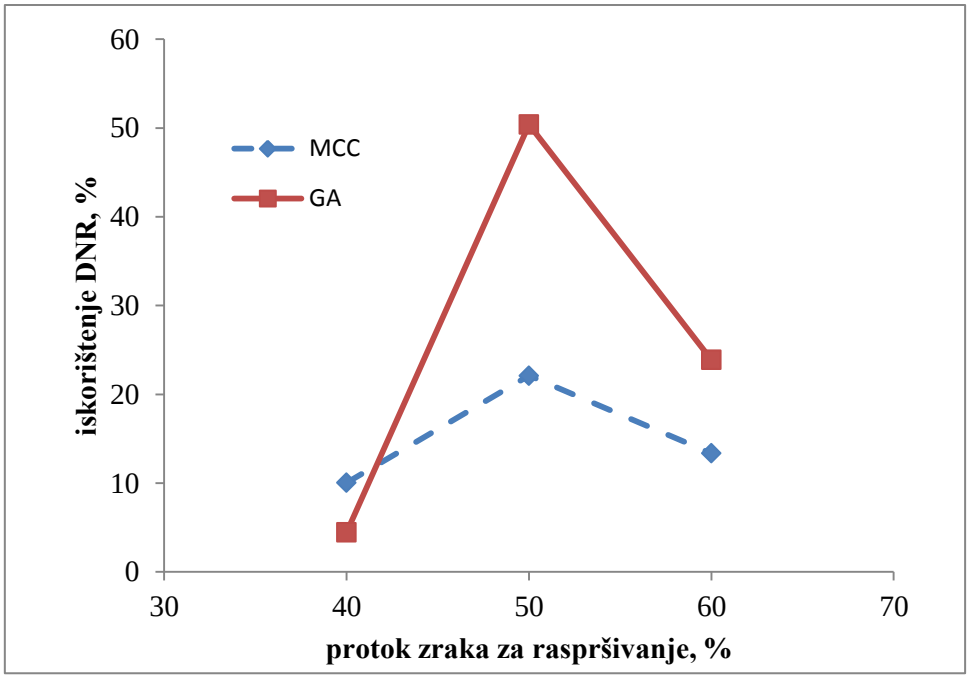
Slika 18. Ovisnost udjela DNR-a o protoku zraka za raspršivanje (Uzorci GA)

Tablica 4. Udio i iskorištenje DNR na MCC pri različitim procesnim uvjetima

Uzorak	Udio DNR, %	Iskorištenje DNR, %
MCC 30_2	25,20	1,93
MCC 50_2	25,67	10,57
MCC 30	25,65	4,49
MCC 40	31,02	10,04
MCC 50	34,40	22,11
MCC 60	27,67	13,35
MCC 70	24,67	12,16

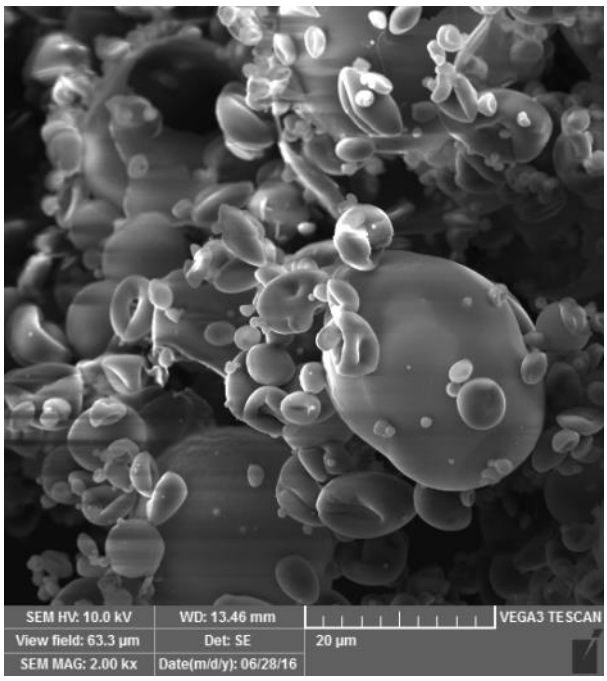


Slika 19. Ovisnost udjela DNR-a o protoku zraka za raspršivanje, pri različitim promjerima mlaznice (uzorci MCC)

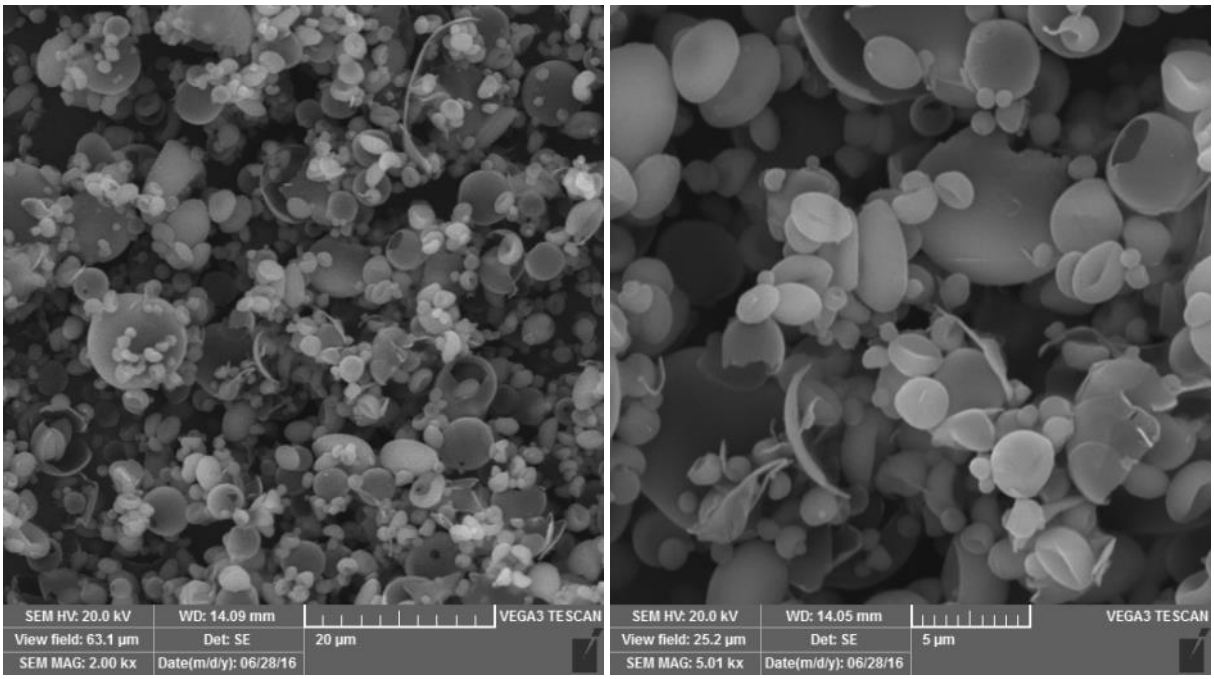


Slika 20. Usporedba iskorištenja DNR u uzorcima GA i MCC

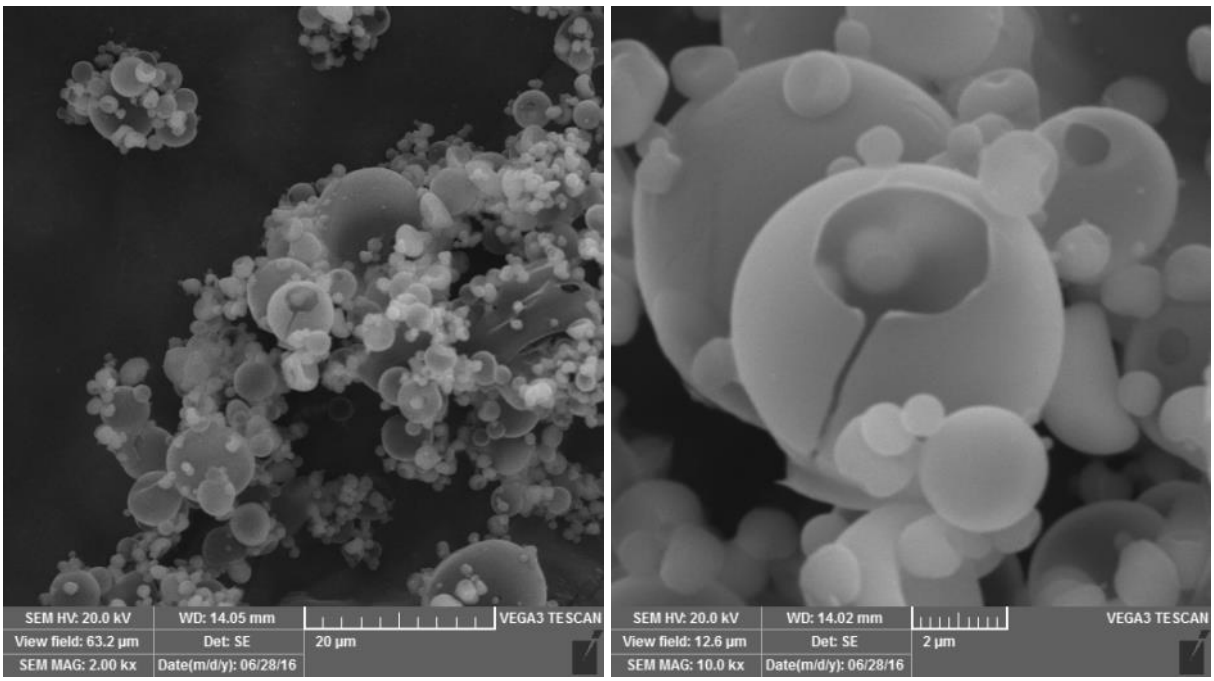
4.2. Morfologija uzoraka



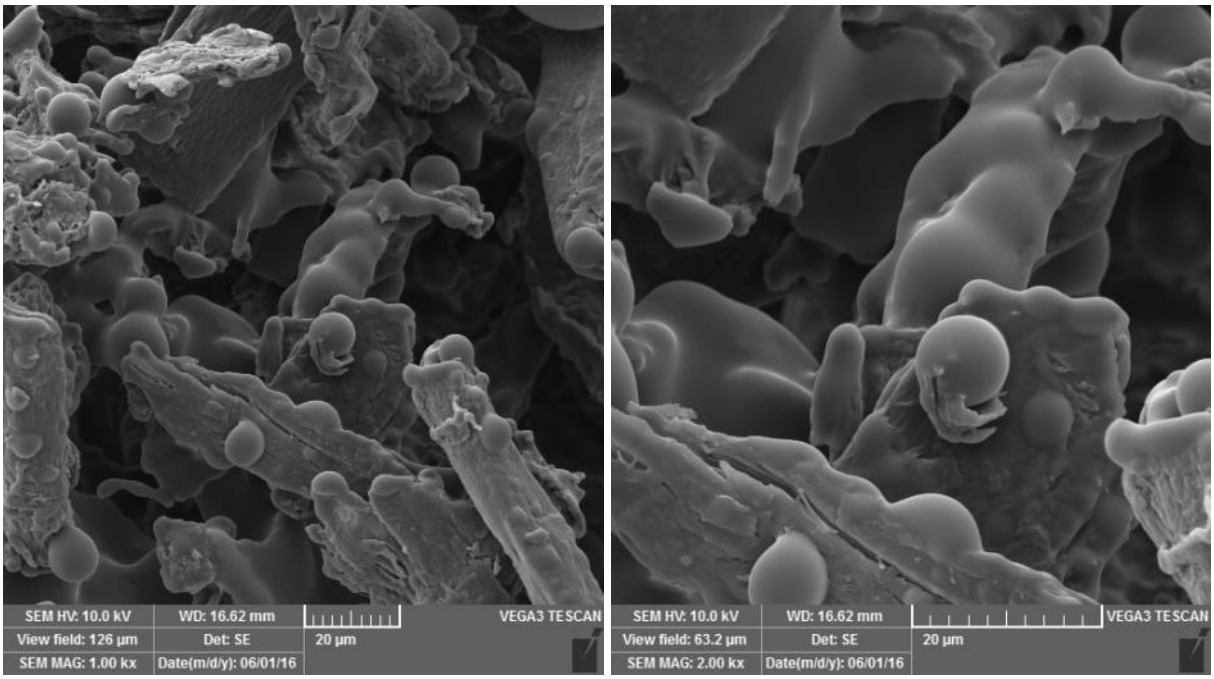
Slika 21. Mikrografija uzorka GA 40 (uvećanje 2000x)



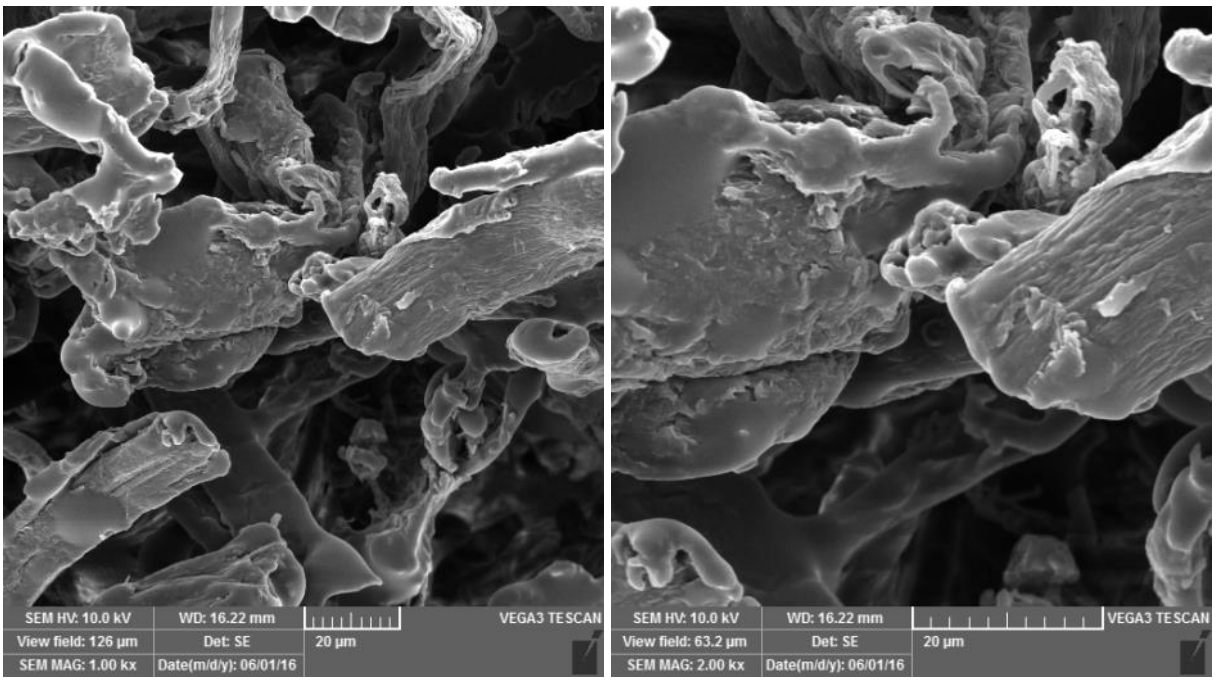
Slika 22. Mikrografija uzorka GA 50 (uvećanje 2000x i 5000x)



Slika 23. Mikrografija uzorka GA 60 (uvećanje 2000x i 10000x)



Slika 24. Mikrografija uzorka MCC 40 (uvećanje 1000x i 2000x)

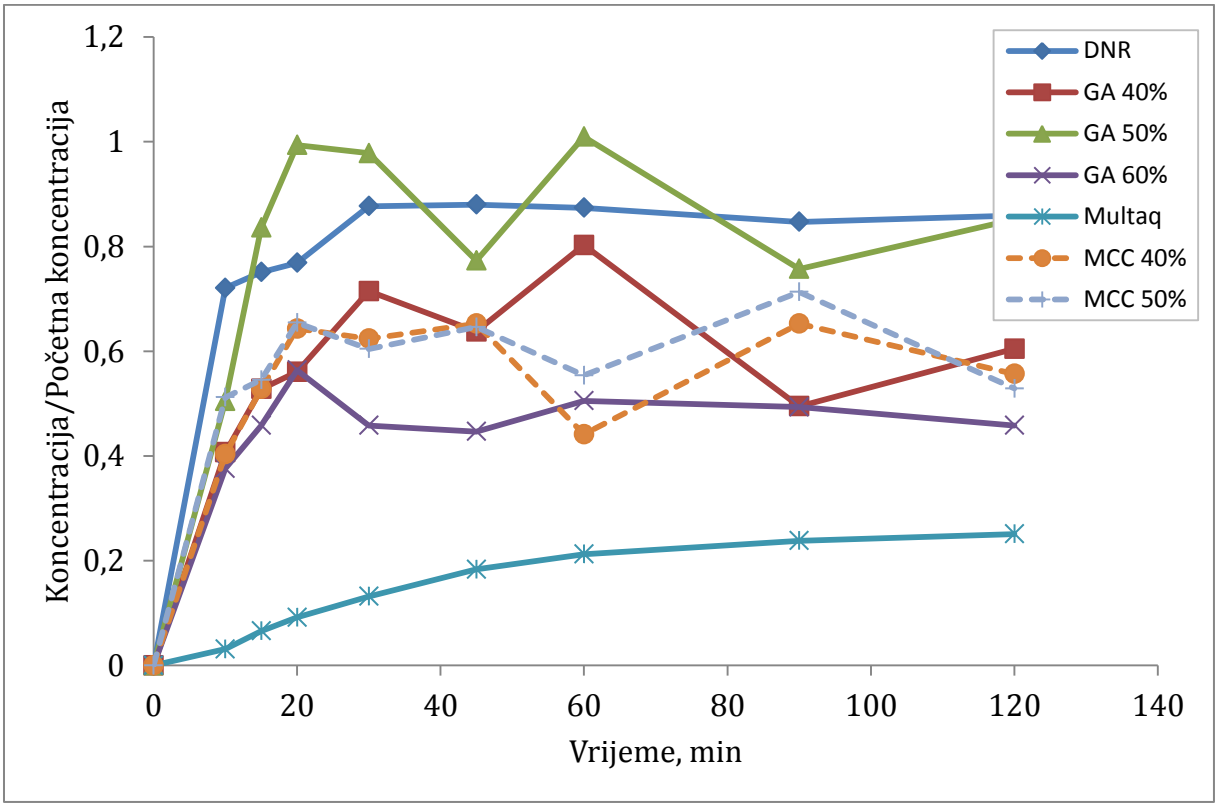


Slika 25. Mikrografija uzorka MCC 50 (uvećanje 1000x i 2000x)

4.3. Kinetika otpuštanja dronedaron hidroklorida

Tablica 5. Promjena koncentracije dronedarona s vremenom

		Vrijeme, min							
		10	15	20	30	45	60	90	120
Uzorak	c_0, mg L^{-1}	Koncentracija, mg L^{-1}							
DNR	100,90	72,7	75,8	77,6	88,5	88,8	88,2	85,5	86,7
GA 40	27,57	11,2	14,5	15,5	19,7	17,6	22,1	13,6	16,7
GA 50	19,21	9,7	16,1	19,1	18,8	14,8	19,4	14,5	16,4
GA 60	25,79	9,7	11,8	14,5	11,8	11,5	13,0	12,7	11,8
MCC 40	31,58	12,7	16,7	20,3	19,7	20,6	13,9	20,6	17,6
MCC 50	36,12	18,5	19,7	23,6	21,8	23,3	20,0	25,8	19,1
Multaq	400	12,4	26,2	36,6	52,7	73,3	84,9	95,2	100,4



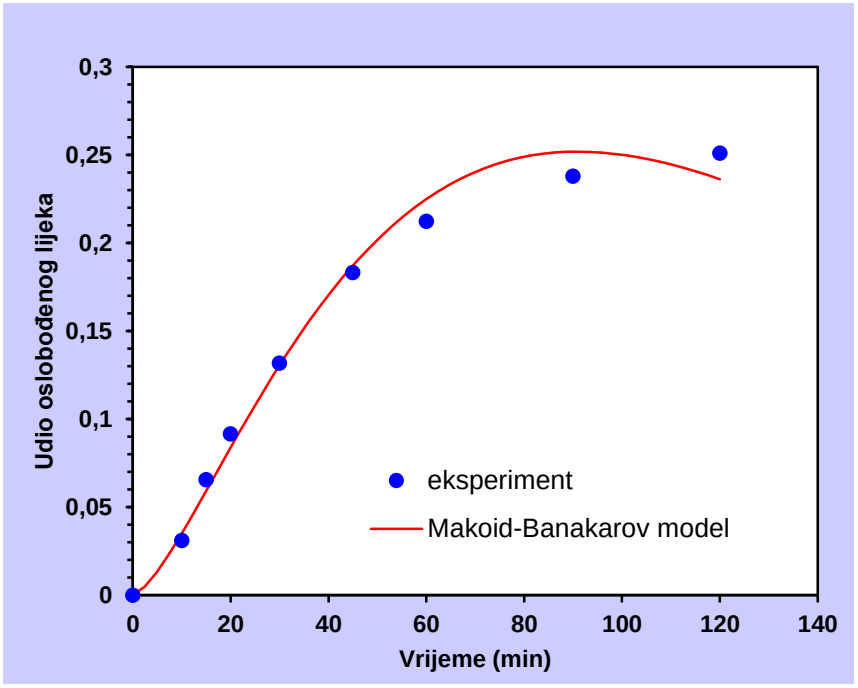
Slika 26. Usporedba profila otpuštanja dronedarona iz GA mikrokapsula, MCC nosača i komercijalnih Multaq tableta

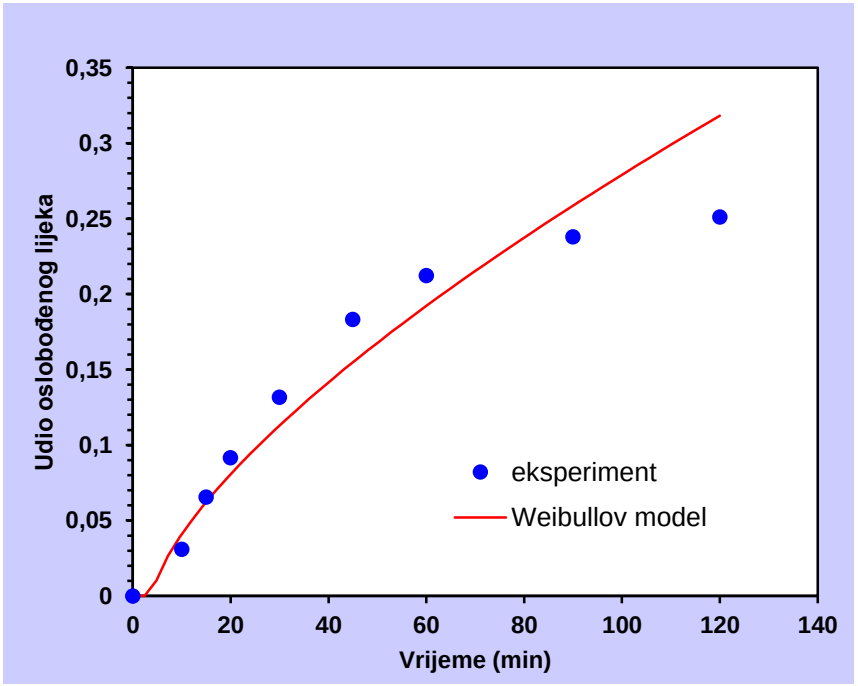
Tablica 6. Parametri Makoid-Banakarovog modela

Uzorak	k_{MB}, min^{-n}	n	k, min	R_p^2
Multaq	0,001	1,499	0,017	0,986
DNR	0,457	0,205	0,003	0,993
GA 40	0,123	0,588	0,011	0,863
GA 50	0,206	0,524	0,010	0,795
GA 60	0,262	0,218	0,004	0,904
MCC 40	0,232	0,322	0,006	0,805
MCC 50	0,307	0,252	0,005	0,908

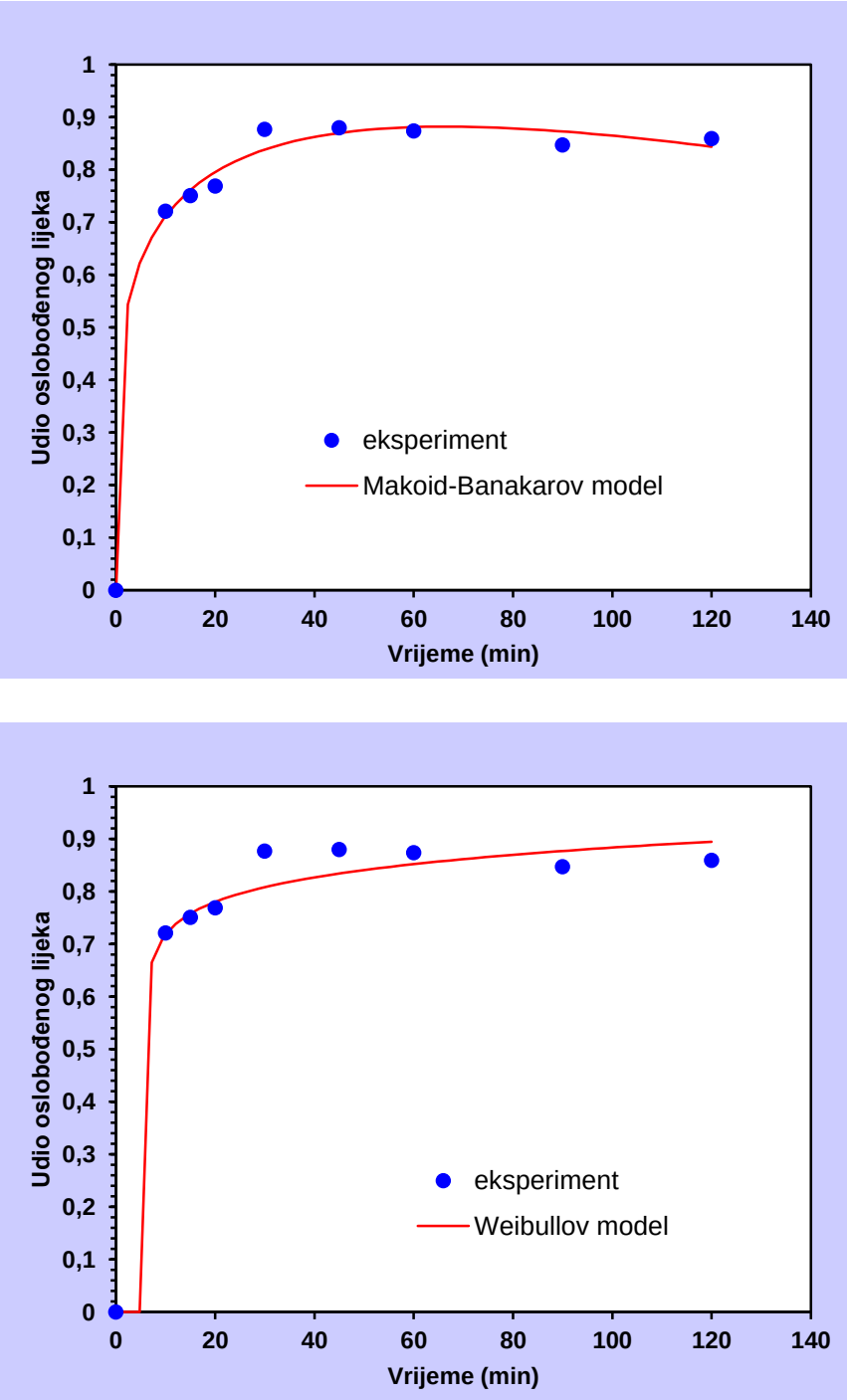
Tablica 7. Parametri Weibullovog modela

Uzorak	a	b	T, min	R_p^2
Multaq	8462	0,693	4	0,868
DNR	152	0,066	6	0,980
GA 40	245	0,105	6	0,719
GA 50	167	0,094	6	0,713
GA 60	247	0,043	6	0,888
MCC 40	230	0,073	6	0,776
MCC 50	192	0,038	6	0,879

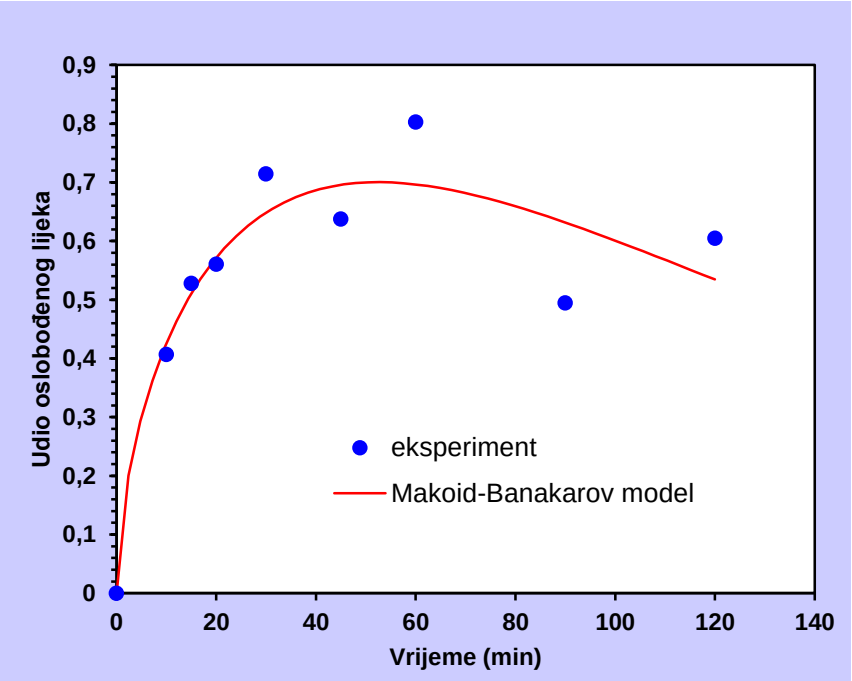


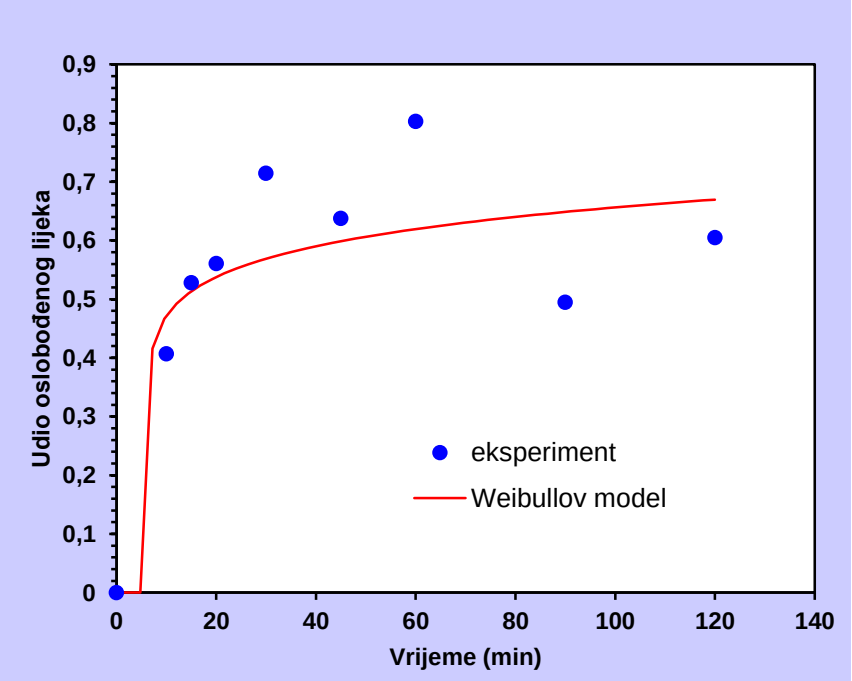


Slika 27. Usporedba eksperimenta i modela (Multaq tablete)

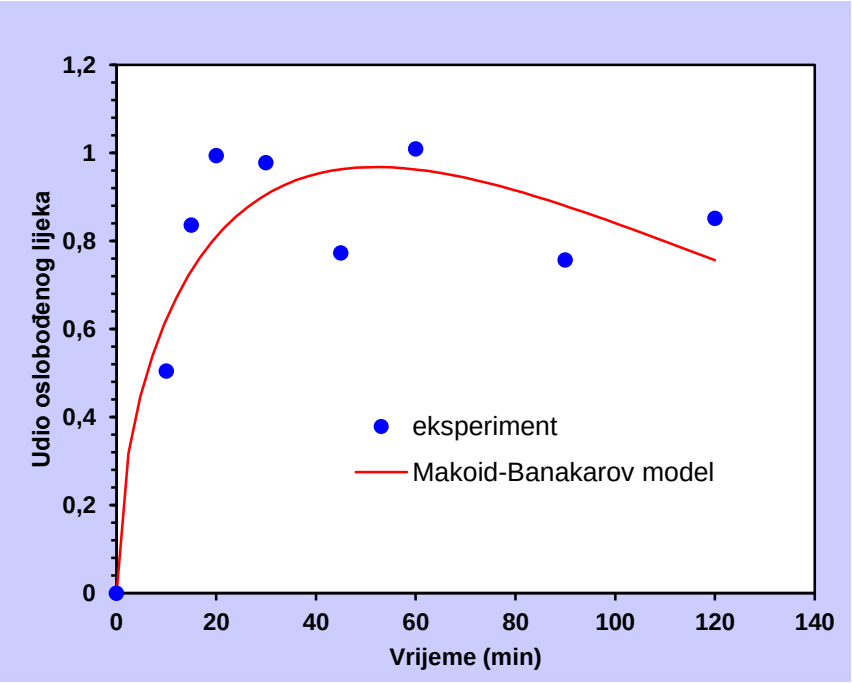


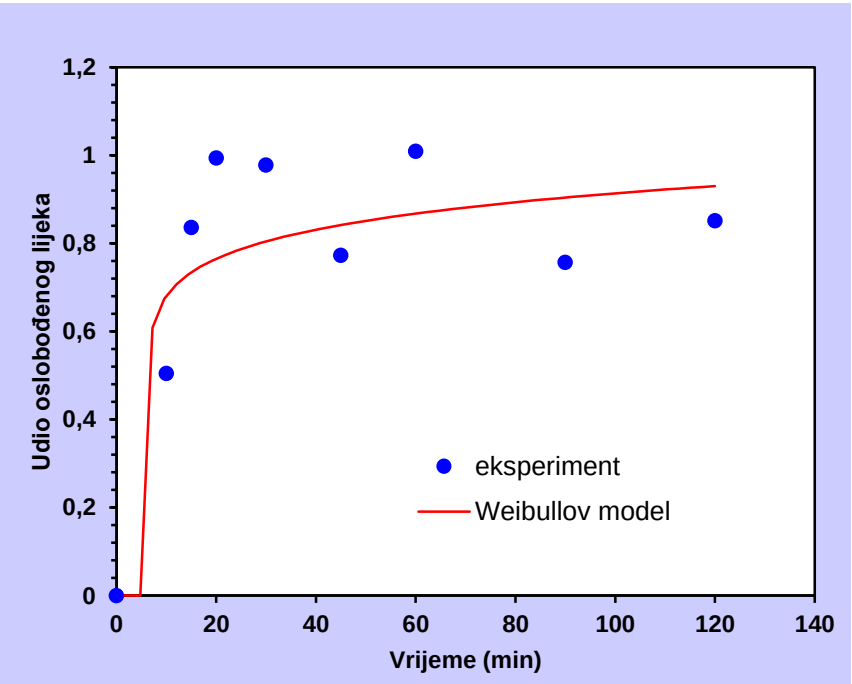
Slika 28. Usporedba eksperimenta i modela (čisti DNR)



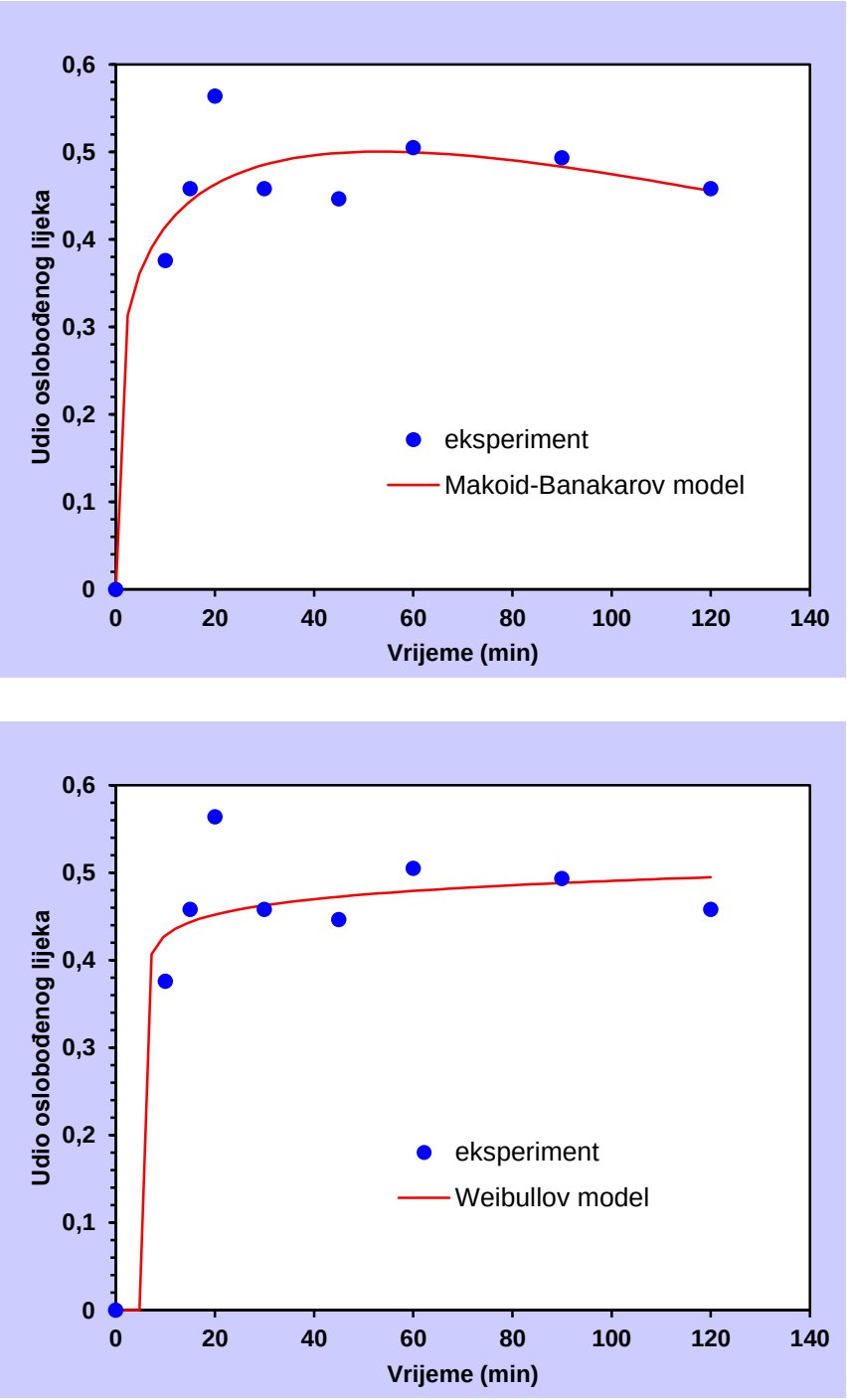


Slika 29. Usporedba eksperimenta i modela (GA 40)

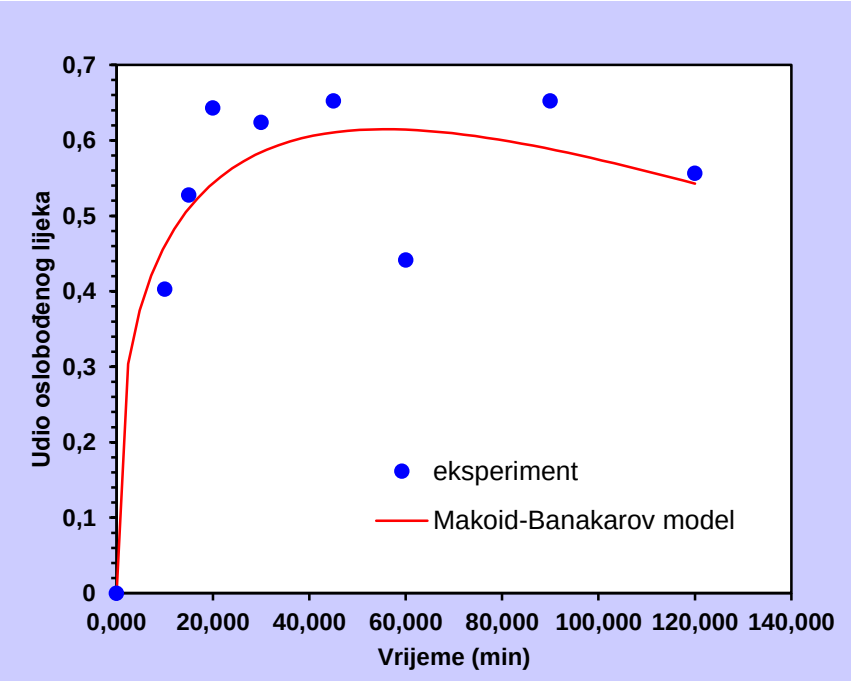


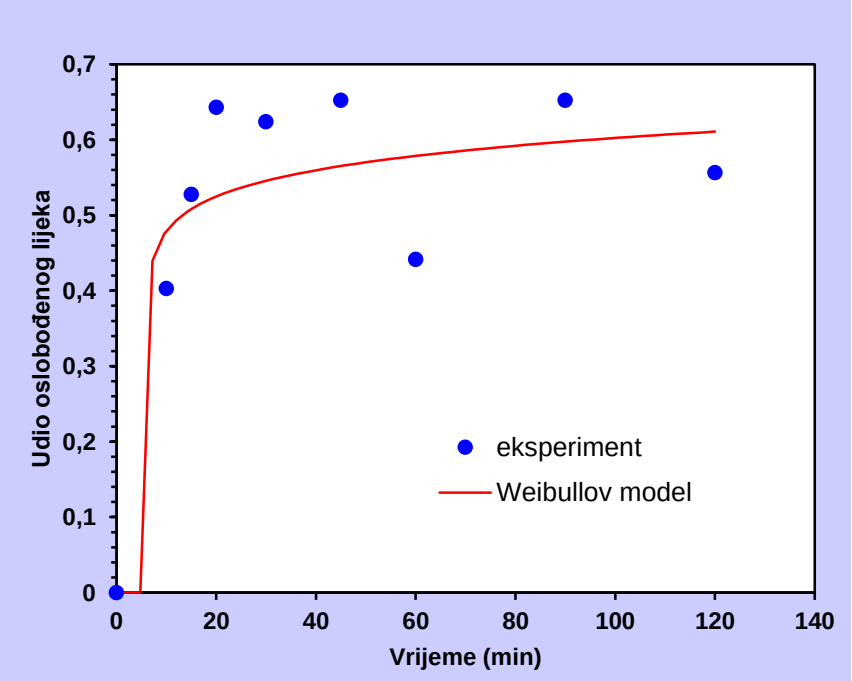


Slika 30. Usporedba eksperimenta i modela (GA 50)

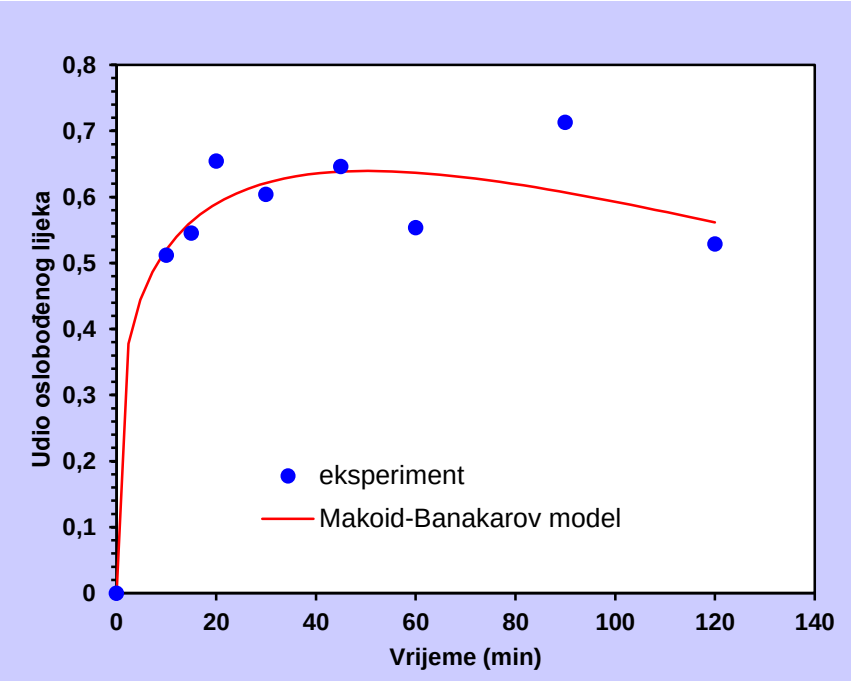


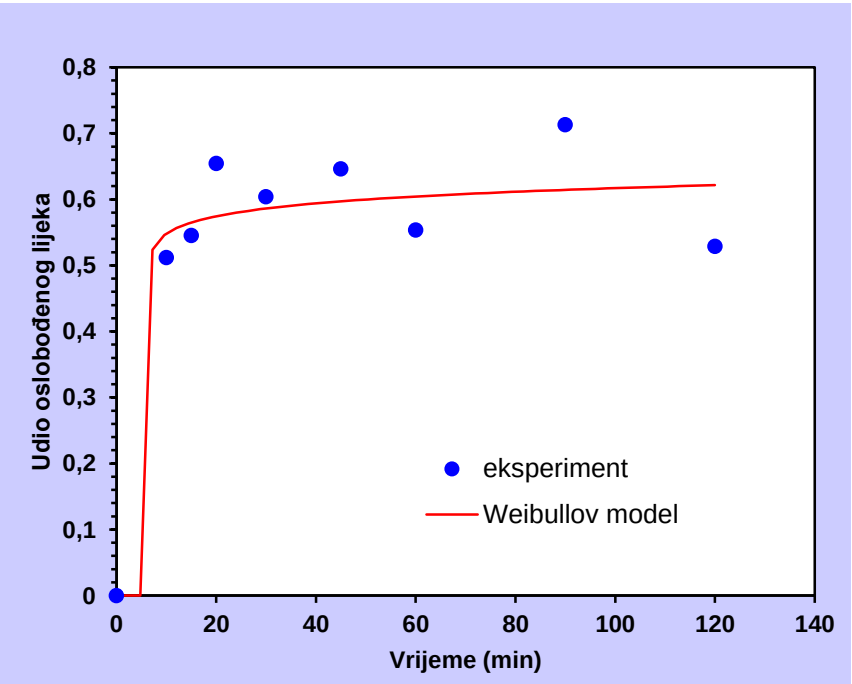
Slika 31. Usporedba eksperimenta i modela (GA 60)





Slika 32. Usporedba eksperimenta i modela (MCC 40)





Slika 33. Usporedba eksperimenta i modela (MCC 50)

5. RASPRAVA

U ovom radu ispitana je djelotvornost mikroinkapsuliranja dronedaron hidroklorida pomoću arapske gume (GA) kao i njegovo nanošenje na nosač, mikrokristalnu celulozu (MCC). Pripremljene su otopine arapske gume i suspenzije mikrokristalne celuloze koje su miješane s otopinom dronedarona u etanolu. Uzorci su sušeni u sušionik s raspršivanjem u svrhu dobivanja mikrokapsula, odnosno nanošenja aktivne komponente na MCC. U sušioniku su mijenjani protoci zraka za raspršivanje te promjer mlaznice. Dobivene mikrokapsule, kao i formulacije s MCC-om su karakterizirane, a profili otpuštanja lijeka su opisani matematičkim modelima te su uspoređeni s komercijalnim lijekom, tabletom Multaq 400 mg.

Otopine su pripremljene kako je opisano u poglavlju 3.1.4., a potom su sušene u sušioniku s raspršivanjem pri različitim procesnim uvjetima. Mijenjan je protok zraka za raspršivanje od 30 do 70 %, kao i promjer mlaznice (1,4 ili 2 mm) što je prikazano u tablici 1. U tablici 2 su definirane oznake uzoraka arapske gume i mikrokristalne celuloze pri različitim procesnim uvjetima kako bi se mogli pratiti prikazani rezultati.

U tablici 3 su prikazani udjeli DNR u dobivenim mikrokapsulama te iskorištenje koje je dobiveno kao omjer dronedarona u mikrokaspulama i početne količine dronedarona u otopini. Rezultati su pokazali da je najveći udio dronedarona dobiven pri protoku zraka za raspršivanje 30 %, međutim iskorištenje u ovim uvjetima je bilo neprihvatljivo malo. Ostali procesni uvjeti pokazali su da se udio dronedarona u mikrokapsulama ne mijenja značajno (19,09 – 26,03 %), ali promjene u iskorištenju su značajnije (23,88 – 50,39 %). Najveće iskorištenje dobiveno je pri protoku od 40 % čime je dobivena optimalan omjer između veličina kapljica dronedarona i arapske gume kao ovojnice.

Rezultati za nanošenje DNR na nosač MCC su prikazani u tablici 4. Za uzorke MCC je osim protoka zraka za raspršivanje mijenjan i promjer mlaznica. Budući da se radilo o raspršivanju suspenzija u kojima se MCC nalazila u izvornom obliku, mijenjani su i promjeri mlaznica za raspršivanje (1,4 i 2 mm) kako ne bi došlo do njihovog začepljenja. Iz prikazanih rezultata vidljivo je da je udio dobivenog DNR na nosaču nešto veći (24,67 – 34,40 %) nego u mikrokapsulama. Nisu dobivene značajnije promjene udjela DNR promjenom procesnih uvjeta. Pokazalo se da je iskorištenje DNR na nosaču najmanje (1,93 i 4,49 %) pri malom protoku zraka za raspršivanje (30 %) jednako kao i kod mikrokapsula. Mali protok zraka za raspršivanje rezultira većim kapljicama koje se ne uspijevaju posušiti pri ulaznoj temperaturi

zraka od 120 °C te rezultiraju velikim gubicima. Najbolje iskorištenje dobiveno je pri protoku od 50 % i mlaznici 1,4 mm. Pri istim uvjetima je dobiven i najveći udio DNR (slika 19). Na slici 19 crvenom bojom su označeni eksperimentalno dobiveni podaci iskorištenja DNR za promjer mlaznica 2 mm. Iz prikazanih rezultata vidljivo je kako je iskorištenje DNR za mlaznicu 1,4 mm, pri istim protocima zraka za raspršivanje, veće nego kod mlaznice od 2 mm. Bolje je iskorištenje procesa i dobiva se veći udio DNR ako se eksperimenti provode s manjim promjerom mlaznice.

Na slici 20 prikazana je usporedba iskorištenja procesa pri istim uvjetima (40, 50, 60 %, promjer mlaznice 1,4 mm) za GA i MCC. Vidljivo je da je iskorištenje za eksperimente provedene s arapskom gumom puno veće nego s MCC-om što je ukazuje na prednosti mikrokapsula u odnosu na nosač.

Kako bi se utvrdila morfologija dobivenih mikrokapsula te uvidjelo na koji način su se čestice DNR deponirale na nosač MCC, uzorci su karakterizirani pomoću pretražnog elektronskog mikroskopa (SEM). Na slikama od 21 do 25 su prikazane mikrografije dobivenih uzoraka GA i MCC kod kojih je dobiven najveći udio DNR i zadovoljavajuće iskorištenje. Iz mikrografija uzoraka GA se može vidjeti da su dobivene manje-više sferične čestice. Pri manjim protocima zraka za raspršivanje (40 i 50 %) uočeno je iskrivljenje mikrokapsula koje su poprimile tzv. oblik klobuka gljive. Ovakav oblik dobiven je zbog velikog omjera brzine isparavanja s površine čestice i brzine difuzije. Brzina isparavanja s površine čestice je veća, brzo se postiže kritični sadržaj vlage i trenutačno se stvara *kora* arapske gume na površini DNR. Stvaranje spomenute *kore* na površini jezgre ima značajan utjecaj na proces isparavanja vlage. Na početku samog procesa brzine su približno konstantne. Kada započne period padajuće brzine sušenja, nastala čvrsta faza pruža sve veće otpore procesu prijenosa tvari. Brzina prijenosa topline je mnogo veća od brzine prijenosa tvari pa dolazi do zagrijavanja kapljice. Budući da su temperature veće od temperature vrelišta, dolazi do isparavanja unutar kapljice.[9] Nastala *kora* na površini kapi nije porozna, ali je zbog karakteristika arapske gume vrlo elastična zbog čega prilikom sušenja dolazi do deformiranja čestica.

Povećanjem protoka zraka za raspršivanje nastaju vidljivo sitnije mikrokapsule. Najsitnije mikrokapsule su dobivene pri protoku zraka za raspršivanje 60 % (GA 60) što je i očekivano. Pri ovom su protoku uočene i puno sferičnije mikrokapsule što je u skladu s prethodnim tumačenjem. Kod sitnijih čestica će put difuzije tvari biti znatno manji pa je period konstante brzine sušenja, u kojem su jednake brzine isparavanja i difuzije, dostatan za sušenje kapljice i

njeno formiranje bez iskrivljenja. Na slikama 24 i 25 su prikazane mikrografije uzoraka MCC-a. Igličaste čestice predstavljaju MCC, a sitne sferične čestice i glatke nakupine dokaz su deponiranja dronedarona na izvornu celulozu.

Na temelju izračunatog udjela DNR i iskorištenja, odabrani su uzorci na kojima je ispitan profil otpuštanja DNR (GA 40, GA 50, GA 60, MCC 40 i MCC 50). Kinetika otpuštanja dronedarona opisana je pomoću matematičkih modela i uspoređena s profilom otpuštanja čistog DNR i komercijalnom tabletom Multaq 400 mg. U tablici 5 prikazana je promjena koncentracije DNR u puferskoj otopini u vremenu. Podaci za komercijalnu tabletu Multaq 400 mg preuzeti su iz literature.[17] Na slici 26 prikazani su eksperimentalni profili otpuštanja navedenih uzoraka, a koji su potom opisani matematičkim modelima. Iz samih profila otpuštanja vidljivo je da je profil otpuštanja tablete Multaq znatno ispod profila dobivenih uzoraka. U periodu od 120 minuta iz Multaq tablete se oslobodi oko 25 % DNR. Od pripremljenih uzoraka najbrže otpuštanje pokazao je čisti DNR, što je i očekivano, a zatim veće mikrokapsule GA 40 i GA 50. Otpuštanje DNR s nosača pokazalo se sporijim nego otpuštanje iz većih mikrokaspula. GA 40, GA 50, MCC 40 i MCC 50 pokazuju oscilacije koncentracija u vremenu što se povezuje s neujednačenom veličinom mikrokapsula kao i oblogom, a s druge strane kod MCC dolazi do nejednolikog otpuštanja jer je DNR nejednoliko nanesen na nosač što je vidljivo i iz mikrografija. Zbog toga su ovi profili praćeni skokovitom promjenom u kojoj u jednom trenutku dolazi do brzog otpuštanja DNR, potom njegovog raspada, što se vidi u smanjenju koncentracije, a potom opet otpuštanja. Najujednačeniji profil otpuštanja imaju mikrokapsule GA 60 što odgovara njihovom sferičnom obliku i ujednačenoj veličini. U početku je registriran brzi porast koncentracije, koji je vjerojatno posljedica neobloženog DNR i slomljenih mikrokapsula, a potom ujednačeno otpuštanje i oslobađanje iz sitnih mikrokapsula. U prvih 120 minuta iz mikrokapsula GA 60 otpušteno je oko 50 % DNR. Razlika između profila otpuštanja Multaq tableta i mikrokaspula GA 60 je i dalje značajna jer se iz mikrokapsula oslobodi gotovo dupla količina DNR nego iz tableta. Međutim, treba uzeti u obzir da su komercijalne tablete obložene filmom što za rezultat ima sporije otpuštanje. Mikrokaspule GA 60 pokazuju potencijal produženog otpuštanja, ali zahtijevaju ili dodatno oblaganje želučano-otpornom ovojnicom ili pretvaranje u pogodan dozirni oblik.

Kinetika otpuštanja opisana je pomoću dva matematička modela, Makoid-Banakarovog i Weibullovog modela. U tablici 6 su prikazane vrijednosti parametara Makoid-Banakarovog modela, dok su u tablici 7 prikazane vrijednosi za Weibullov model. Rezultati pokazuju bolje

slaganje Makoid-Banakarovog modela s eksperimentalnim podacima što potvrđuju i veće vrijednosti prilagođenog koeficijenta korelacije (R_p^2). Slike 27 do 33 pokazuju usporedbu procijenjenih vrijednosti količine otpuštene tvari prema Makoid-Banakarovom i Weibullovom modelu i one dobivene eksperimentalno. Iako su vrijednosti koeficijenta korelacije za Makoid-Banakarov model veće, krivulja ima trend smanjenja koncentracije s vremenom što se ne očekuje niti za Multaq tabletu niti za pripremljene uzorke, budući da se u promatranom vremenu nije oslobodila ukupna količina lijeka. Zbog toga Weibullov model, unatoč manjem koeficijentu koreacije, bolje opisuje eksperimentalne podatke. Parametar *b* u Weibullovom modelu ukazuje na oblik krivulje otpuštanja. Vrijednosti manje od jedan ukazuju na strmi oblik krivulje i brzo otpuštanje lijeka što je i vidljivo iz profila otpuštanja.

6. ZAKLJUČAK

Djelatna tvar, dronedaron hidroklorid, uspješno je nanesena na nosač mikrokristalne celuloze i obložena arapskom gumom čime su dobivene mikrokaspule.

Iskorištenje dronedarona veće je kod mikroinkapsuliranja (uzorci GA) nego kod nanošenja na nosač (uzorci MCC). Najveće iskorištenje dronedarona dobiveno je za uzorke GA 40 i MCC 50.

SEM mikrografije su pokazale neujednačeno deponiranje dronedarona na mikrokristalnu celulozu. Mikrokapsule GA 40 i GA 50 su nesferične zbog bržeg prijenosa tvari s površine kapljice u odnosu na difuziju iz unutrašnjosti prilikom sušenja. GA 60 pokazuje najmanje i najsferičnije mikrokapsule.

Cilj rada bio je dobiti uzorke koji imaju odgođeno otpuštanje. U odnosu na komercijalnu tabletu, dobiveni uzorci pokazuju brže i neujednačeno otpuštanje djelatne tvari. Međutim, rezultati dobiveni za uzorak GA 60 pokazuju ujednačenije otpuštanje te potencijal da postanu dozirni oblik s profilom otpuštanja najbližem Multaq tableti, trenutno jedinom komercijalnom dozirnom obliku dronedaron hidroklorida.

7. SIMBOLI I SKRAĆENICE

Skraćenice

DNR – Dronedaron hidroklorid

GA – Guma arabica

MCC – Mikrokristalna celuloza

SEM – Pretražni elektonski mikroskop (*Scanning electron microscope*)

Simboli

A – površina, m^2

a – parametar skale koji opisuje vremensku ovisnost

b – oblik krivulje pomaka topljivosti

c_0 – početna koncentracija lijeka, mg L^{-1}

c_s – koncentracija lijeka u matričnom mediju, mg L^{-1}

D – difuzijski koeficijent molekule lijeka u otapalu, m^2 s^{-1}

f_1 – faktor razlike

f_2 – faktor sličnosti

h – debljina difuzijskog sloja, m

K – konstanta brzine otpuštanja, kg m^{-3} s^{-1}

K_H – Higuchijeva konstanta otapanja, kg m^{-3} s^{-1}

K_{MB} – Konstanta brzine otpuštanja za Makoid-Banakarov model, min^{-n}

M – količina lijeka otpuštenog u vremenu, kg

M_0 – ukupna količina otpuštenog lijeka, kg

M_t – količina otpuštenog lijeka u vremenu t, kg

n – eksponent otpuštanja

p – broj parametara modela

R_t – vrijednost otapanja referentne serije u vremenu t

R_p – prilagođena vrijednost R^2

S – površina difuzijskog sloja, m^2

Q_0 – početna količina lijeka u otopini, kg m^{-3}

Q_t – količina lijeka otopljenog u vremenu t, kg m^{-3}

t – vrijeme, s

T – zaostalo vrijeme mjereno kao rezultat procesa otapanja, s

T_t – vrijednost otapanja ispitivane serije T u vremenu t, s

W_0 – početna količina lijeka u farmaceutskom obliku doziranja, kg m^{-3}

W_t - preostala količina djelatne tvari u farmaceutskom obliku doziranja, kg m^{-3}

Grčki simboli

δ – poroznost matrice

γ – volumen otopine, m^3

κ – konstanta ugradnje površno-volumnog odnosa

τ – zakrivljenost matrice

8. LITERATURA

1. G. K. Braga, W. P. Oliveira, Manufacturing drug loaded chitosan microspheres by spray drying: Development, characterization, and potential use in dentistry, Drying Techn. **25** (2007) 303-310.

2. W. Liu, W. D. Wu, C. Selomulya, X. D. Chen, Spray drying of monodispersed microencapsulates: implications of formulation and process parameters on microstructural properties and controlled release functionality, J. Microencapsul. **29** (2012) 677-684.

3. B. N. Estevinho, F. Rocha, L. Santos, A. Alves, Microencapsulation with chitosan by spray drying for industry applications, Tr. Food Sci. Techn. **31** (2013) 138-155.

4. I. Filkova, A. S. Mujumdar, Industrial spray drying systems. In Handbook of industrial drying; A. S. Mujumdar, Ed. Marcel Dekker, Inc., New York, 1995., 263-307.

5. P. L. Iam, R. Gambari, Advanced progress of microencapsulation technologies: In vivo and in vitro models for studing oral and transdermal drug deliveries, J. Contr. Rel. **178** (2013) 25-45.

6. João Vicente, João Pinto, José Menezes, Filipe Gaspar, Fundamental analysis of particle formation in spray drying, Powder Techn. **247** (2013) 1-7.

7. L. Wu, X. Mao, Z. Shan, Y. Huang, L. Li, X. Pan, Q. Yao, G. Li, C. Wu, Studies on the spray dried lactose as carrier for dry powder inhalation, Asian J. Pharm. Sci. **9** (2014) 336-341.

8. K. G. H. Desai, H. J. P., Preparation and characterization of drug-loaded chitosan-tripolyphosphate microspheres by spray drying, Drug Dev. Res. **64** (2005) 114-128.

9. A. Sander, Jedinične operacije u ekoinženjerstvu, I. dio, Interna skripta, Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2011.

10. K. Cal, K. Sollohub, Spray drying technique: II. Current applications in pharmaceutical technology, J. Pharm. Sci. 9999 (2009) 1-11.

11. https://en.wikipedia.org/wiki/Dronedarone (pristup 6.6.2016.).

12. https://hr.wikipedia.org/wiki/Arapska_guma (pristup 10.6.2016.).

13. http://www.sveznan.com/ishrana/e-brojevi/sta-je-to-arapska-guma-ili-guma-arabika-e414/ (pristup 10.6.2016.).

14 . B. Andričić, Prirodni polimerni materijali (Priručnik), Split, 2009.

15. S. Dash, P. D. Murthy, L. Nath, P. Chowdhury, Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems, Acta Poloniae Pharm. **67** (2010) 217-223.

16. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_getallData.cfm (pristup 11. 4. 2016.).

17. K. Ramesh, B. Chandra Shekar, P. Khadgapathi, Optimization and evaluation of formulation for pH dependant soluble dronedarone hydrochloride, Eur. J. Biomed. Pharm. Sci. **2** (2015) 407-425.

ŽIVOTOPIS

Rođena sam 16. srpnja 1991. godine u Sarajevu, BiH.

U Petrinji završavam osnovnu i upisujem Srednju školu Petrinja, smjer Opća gimnazija. Maturirala sam 2010. godine.

Iste godine sam upisala predidplomski studij Kemijsko inženjerstvo na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu. Nakon položenih ispita, 2014. izrađujem završni rad u Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo, pod naslovom *Ispitivanje mješljivosti praškastih uzoraka u miješalicama s prevrtanjem*.

Nakon toga upisujem diplomski studij Kemijsko inženjerstvo na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije. 2016. godine izrađujem diplomski rad u Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo, pod naslovom *Mikroinkapsulacija djelatne tvari*.