

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE

ANTONIO ANTUNOVIĆ I MAJA BOKULIĆ

MODIFICIRANJE ČESTICA HITOZANA KAO POTENCIJALNOG
NOSAČA LIJEKA

ZAGREB, 2014.

Ovaj rad izrađen je u Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Gordane Matijašić i predan je na natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2013./2014.

POPIS SKRAĆENICA I SIMBOLA

% DD – stupanj (postotak) deacetiliranja

$D_{3,2}$ – Sauterov promjer kapljica, μm

σ – napetost površine, N m^{-1}

v_{REL} – relativna brzina između zraka i kapljevine = brzina zraka na izlazu iz sapnice, m s^{-1}

ρ – gustoća, kg m^{-3}

μ – dinamička viskoznost kapljevine, Pa s

\dot{V} – volumni protok, $\text{m}^3 \text{s}^{-1}$

D_{50} – srednja veličina kapljica, μm

A_G – površina poprečnog presjeka prstena sapnice, m^2

\dot{M} – maseni protok otopine, kg s^{-1}

$d_{1,0}$ – srednji promjer čestica, μm

$Q_r(d)$ – kumulativna funkcija raspodjele

$q_r(d)$ – funkcija gustoće raspodjele, μm^{-1}

Sadržaj

1. UVOD	1
2. TEORIJSKI DIO	3
2.1. HITOZAN	3
2.1.1. Kemijska struktura hitozana	3
2.1.2. Fizikalno kemijska svojstva hitozana	4
2.1.3. Biološka svojstva hitozana	5
2.1.4. Dobivanje hitozana iz hitina	6
2.1.5. Biomedicinska i farmaceutska primjena hitozana	7
2.2. SUŠENJE RASPRŠIVANJEM	10
2.2.1. Osnovni djelovi sušionika s raspršivanjem	11
2.2.2. Proces sušenja	12
2.2.3. Primjena sušionika s raspršivanjem	18
3. MATERIJALI I METODE	20
3.1. MATERIJALI	20
3.2. UREĐAJ I PROCESNI UVJETI	20
3.3. METODE ISPITIVANJA	21
3.3.1. Rotacijski viskozimetar	21
3.3.2. Goniometar	22
3.3.3. Pretražni elektronski mikroskop	22
3.3.4. Laserska difrakcija	23
3.4. OBRADA REZULTATA	24
3.4.1. Procjena veličine atomiziranih kapljica	24
3.4.2. Raspodjela veličina čestica i srednji promjer čestica	25
4. REZULTATI	26
5. RASPRAVA	41
6. ZAKLJUČCI	46
7. LITERATURA	47
SAŽETAK	50
SUMMARY	51

1. UVOD

Razvoj novih terapijskih sustava koji mogu dostaviti lijek na pravo mjesto, u pravo vrijeme, u pravilnoj dozi i potrebnom trajanju predstavlja koncept kojim se mogu poboljšati svojstva klasičnih, na tržištu već prisutnih lijekova, ali i omogućiti uvođenje novih terapeutika poput peptida, glikoproteina, oligonukleotida i gena. Među terapijskim sustavima s najvećim farmaceutskim potencijalom svakako su koloidni terapijski sustavi, o čemu svjedoči i niz ljekovitih pripravaka prisutnih na svjetskom i europskom tržištu u kojima je lijek sastavni dio koloidnog nosača. Izborom hitozana odgovarajućih karakteristika za izradu nosača aktivne tvari moguće je poboljšati samu terapijsku djelotvornost aktivne tvari.

Kao kationski polisaharidi prirodnog podrijetla, hitozani imaju veliki potencijal za primjenu u području farmaceutske industrije i biomedicine. Tome dodatno doprinosi njihova strukturna raznolikost u pogledu molekulske mase. Zahvaljujući mogućnosti umrežavanja i građenja reverzibilnih polielektrolitnih kompleksa, hitozani predstavljaju pogodne koloidne nosače aktivnih tvari poput liposoma, dendrimera, micela, mikro i nanočestica. Osim za modificirano oslobađanje aktivne tvari, koloidni nosači na bazi hitozana koriste se i za postizanje zaštite inkapsulirane aktivne tvari od nepovoljnog djelovanja organizma.

Mikroinkapsuliranje je proces kojim se čestice krute tvari ili kapi tekućine zatvaraju u ovojnici (ljusku) koja štiti sadržaj od utjecaja čimbenika iz okoline. Rezultat mikroinkapsuliranja jesu mikrokapsule, a dijele se na jezgru i zaštitnu opnu. Jezgra sadrži aktivnu tvar koju zaštitna opna štiti od utjecaja okoline. Aktivna tvar se oslobađa iz matrice difuzijom, otapanjem, erozijom ili degradacijom opne. Koncept ciljane terapije podrazumijeva povoljan nosač koloidnog ili polimernog karaktera na kojem je ljekovita tvar. Nosač treba usmjeriti do određenog organa ili grupe stanica gdje bi se aktivna tvar trebala kontrolirano oslobađati. Put i sudbinu lijeka te njegovo kontrolirano otpuštanje određuje upravo nosač. Jedan od načina proizvodnje mikrokapsula je i sušenje s raspršivanjem.

Tehnologija sušenja raspršivanjem našla je primjenu u farmaceutskoj industriji zahvaljujući jednostavnosti i fleksibilnosti procesa, kao jednostupnjevitom procesu u kojemu se pojava kapljevine transformira u prašak čije se brojne osobine mogu kontrolirati odabirom procesnih uvjeta. Razumijevanje kako promjena procesnih uvjeta može utjecati na fizikalno-kemijske i granulometrijske karakteristike dobivenog proizvoda posebno je važna u proizvodnji farmaceutskih proizvoda.

U ovom radu istražena je mogućnost modificiranja čestica hitozana kao potencijalnog nosača lijeka primjenom sušenja raspršivanjem. Tijekom provedbe eksperimenata mijenjane su koncentracije pojmih smjesa i procesni uvjeti u sušioniku s raspršivanjem s ciljem postizanja pogodnog oblika te veličine i raspodjele veličina čestica hitozana. Dobivenim suhim produktima određena su morfološka i granulometrijska svojstva. Uzorci su snimljeni pretražnim elektronskim mikroskopom, a raspodjela veličina čestica određena je metodom laserske difrakcije. Krajnji cilj istraživanja je utvrditi procesne uvjete koji će dati zadovoljavajuća morfološka i granulometrijska svojstva hitozana. Ovi uvjeti trebaju otvoriti mogućnost mikroinkapsuliranja aktivne komponente te dobivanja oblika pogodnog za korištenje u inhalacijskim dozama.

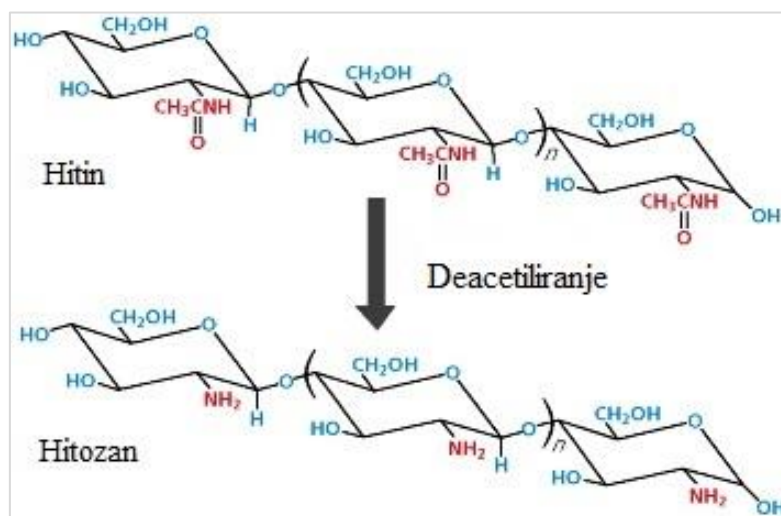
2. TEORIJSKI DIO

2.1. HITOZAN

Hitozan je hranjivo vlakno koje se prvi puta spominje 1859. godine kao derivat dobiven parcijalnom deacetilacijom hitina, koji je glavna komponenta oklopa rakova i škampa. Nakon celuloze, hitin je drugi najčešći biopolimer u prirodi. Zbog široke rasprostranjenosti i mnogih pozitivnih svojstava sve se više ispituje primjena hitozana u farmaceutskoj industriji, najčešće za izradu koloidnih nosača lijekova. Tome je naročito pridonijela njegova biokompatibilnost, biodegradacija i polikationska priroda. Sve je veći interes za hitozanom i zbog njegovog prirodnog porijekla te vrlo pristupačne cijene.^[1]

2.1.1. Kemijska struktura hitozana

Hitozan je linearni, binarni heteropolisaharidni derivat hitina koji je građen iz 2-amino-2-deoksi-D-glukoze koje su međusobno povezane β -(1-4)-glukozidnom vezom (Slika 1.). Dobivanje hitozana iz hitina zasniva se na konverziji acetamidnih grupa u primarne amino grupe, tj. uklanjanje acetilnih grupa iz lanca hitina i ostavljanje amino skupine. Stupanj (postotak) deacetiliranja (% DD) može biti utvrđen NMR spektroskopijom, potenciometrijskim metodama, IR spektroskopijom, a taj postotak za hitozan se kreće između 56 i 99 %. Stupanj deacetiliranja hitozana i njegova molekulska masa, osnovne su karakteristike koje je potrebno uzeti u obzir prilikom odabira hitozana za izradu nosača sa modificiranim oslobađanjem ljekovite tvari.^[2]



Slika 1. Razlika u kemijskoj strukturi hitina i hitozana

S obzirom na molekulske mase, hitozani se dijele na hitozane male molekulske mase (< 150 kDa), hitozane srednje molekulske mase i hitozane velike molekulske mase (700-1000 kDa). U posljednjih nekoliko godina sve veću pažnju privlače hitozani molekulske mase < 50 kDa, koji se dobivaju postupkom hidrolize lanaca visokomolekulskih hitozana.^[3]

2.1.2. Fizikalno kemijska svojstva hitozana

Na sobnoj temperaturi (u čvrstom stanju) hitozan je semikristalni polimer koji pokazuje polimorfizam. Topljivost hitozana u vodi ovisi o njegovoj molekulskoj masi i stupnju deacetiliranja pa su tako hitozani molekulske mase 2-3 kDa lako topljivi u vodi, dok su konvencionalni hitozani kao kationski polisahardi u potpunosti netopljivi u vodi, fiziološkim otopinama i pri višim pH vrijednostima. Dodatkom kiseline (snižavanjem pH vrijednosti) povećava se njegova topljivost zbog protoniranja slobodnih $-NH_2$ grupa na položaju C-2 glukozaminskih jedinica. Organske kiseline koje se koriste za otapanje hitozana su octena, mravlja i mliječna kiselina, ali najčešće se koristi 1 %-tna octena kiselina. Topljivost hitozana u anorganskim kiselina je dosta ograničena, tako da nije topljiv u sumpornoj i fosfatnoj kiselini.^[4]

Stupanj deacetiliranja je u vezi sa slobodnim $-NH_2$ grupama, pa tako utječe i na topljivost. Hitozani sa stupnjem deacetiliranja 40 % su topivi u vodenim otopinama sa pH vrijednošću do 9, dok su hitozani sa stupnjem deacetiliranja 75 % više topivi u vodenim otopinama do pH vrijednosti 6,5.

Viskoznost otopine hitozana je vrlo bitna osobina koju je potrebno razmotriti prije upotrebe u biomedicinske svrhe i za primjenu u mikroinkapsuliranju. Viskoznost otopine hitozana određuje koncentracija, molekulska masa, pH vrijednost i temperatura otopine. Do porasta viskoznosti otopine hitozana dovodi povećanje koncentracije otopine i stupanj deacetiliranja, jer povećanjem stupnja raste i broj slobodnih $-NH_2$ grupa pa dolazi do konfiguracionih promjena u strukturi. Povećanjem temperature i pH vrijednosti otopine smanjuje se viskoznost otopine hitozana. Visoke temperature mogu dovesti do degradacije hitozana odnosno do strukturnih promjena unutar same molekule.

Hitozan ima karakteristiku polikationa koji ima sposobnost interakcije sa negativno nabijenim površinski aktivnim tvarima. Posjeduje pozitivni ionski karakter što mu daje mogućnost da se veže uz negativne ione masti, lipida i jakih kiselina.^[5]

Tablica 1. Fizikalno-kemijska svojstva hitozana

PARAMETAR	OPIS
Izgled (prah ili pahulja)	bijeli/žuti
Veličina čestice	< 30 μm
Viskoznost (1 % otopina/1 % kiselina)	< 5 cP
Gustoća	1,35-1,40 g/cm ³
Molekulska masa	50 000-200 000 Da
pH	6,5 - 7,5
Sadržaj vlage	> 10 %
Tvar netopiva u vodi	0,5 %
Postotak deacetiliranja	66 %-99,8 %
Sadržaj teškog metala (Pb)	< 10 ppm
Sadržaj teškog metala (As)	< 10 ppm
Sadržaj dušika	7 - 9,5 %
Sadržaj proteina	< 0,3 %
Gubitak prilikom sušenja	< 10 %

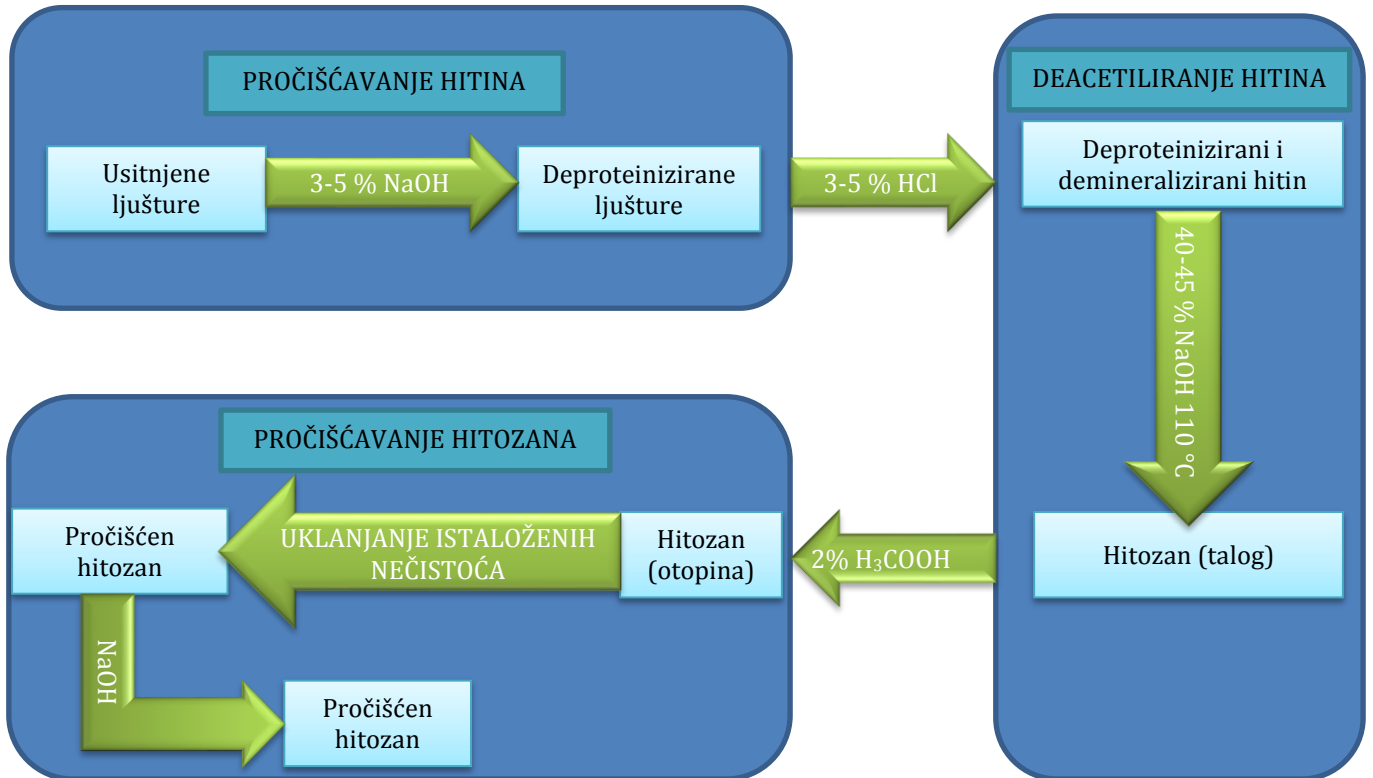
2.1.3. Biološka svojstva hitozana

Mukoadhezivnost hitozana kao sposobnost vezivanja za mukozne membrane (slojevi sluznice koji oblažu različite tjelesne šupljine, kao što su usta, nos, grlo, rodnicica i debelo crijevo) je najznačajnije biološko svojstvo hitozana. Zahvaljujući polikationskoj prirodi hitozan je u kiselj sredini pozitivno nabijen i u tom obliku stupa u interakciju sa negativno nabijenim mukoznim membranama. Sa porastom stupnja deacetiliranja raste i broj $-NH_2$ grupa koje mogu biti protonizirane, a time i mukoadhezivnost hitozana. Molekulska masa također ima utjecaj na mukoadhezivna svojstva hitozana pa je tako kod hitozana veće molekulske mase (oko 1400 kDa) ovo svojstvo izraženije u odnosu na hitozane male molekulske mase (500-800 kDa). Ovo se može objasniti gore opisanim utjecajem molekulske mase na viskoznost, jer hitozani veće molekulske mase stvaraju viskoznije otopine koje bolje prijanjaju na mukoznu membranu i imaju duže vrijeme zadržavanja. Vrlo važno svojstvo hitozana je antioksidativno svojstvo koje se pripisuje "hvatanju" slobodnih radikala kao što su hidroksil, superoksid i alkil radikali, čime se uklanja njihova antioksidativna aktivnost.

Pored navedenih, hitozan posjeduje i druga biološka svojstva poput antibakterijskih, antivirusnih i fungicidnih svojstava, posjeduje sposobnost vezivanja toksičnih iona metala, kao i koagulacijsku sposobnost te antitumorsko djelovanje.^[6]

2.1.4. Dobivanje hitozana iz hitina

Hitozan se dobiva iz hitina. Kao polazna sirovina koriste se oklopi rakova i škampa. Postupak dobivanja prikazan je na sljedećoj slici (Slika 2.):



Slika 2. Shematski prikaz dobivanja hitozana

Sam proces odvija se u nekoliko faza. U prvoj fazi proizvodnje, ljuštore rakova se usitnjavaju, te se nakon toga dodaje natrij hidroksid (3-5 %) da bi se uklonili proteini iz ljuštura. Deproteiniziranim ljušturama dodaje se 3-5 %-tna otopina klorovodične kiseline koja taloži hitin. Hitin se potom suši te se započinje deacetiliranje dodatkom 40-45 %-tne otopine natrij hidroksida pri temperaturi od 110 °C. Nastaje talog koji se ispiri vodom, a potom se otapa u 2 %-tnoj otopini octene kiseline. Neotopljene čestice se uklanjaju nakon čega se ponovno dodaje otopina natrij hidroksida kako bi se istaložio hitozan. Zadnji korak je usitnjavanje s ciljem dobivanja homogenog praha, ljuskica (Slika 3.) ili granula.^[7]



Slika 3. Ljuskice hitozana

2.1.5. Biomedicinska i farmaceutska primjena hitozana

Biodegradacija, biokompatibilnost, netoksičnost i povoljna polimerna struktura najvažnije su karakteristike hitozana zbog kojih se koristi u biomedicinske, farmaceutske i slične svrhe. Hitozan je vrsta hranjivog vlakna koji ima moć upijanja vlage, svojstvo apsorpcije, netopljiv je pa ga organizam ne može apsorbirati. Pod utjecajem određenih enzima, hitozan se razgrađuje te ga tada organizam može apsorbirati.^[8]

Zbog svoje strukturne karakteristike posjeduje ljekovita svojstva. Hitozan je svoju veliku ulogu našao kao pomoćna tvar u farmaceutskoj industriji za izradu nosača lijekova s kontroliranim oslobađanjem, namijenjenih da poboljšaju terapijsku učinkovitost lijeka. Prošla dva desetljeća intenzivno je istraživana mogućnost primjene hitozana za izradu koloidnih nosača lijekova (micele, liposomi, mikro i nanočestice). Osim za oslobađanje aktivne tvari, koloidni nosači na bazi hitozana koriste se za inkapsuliranje, tj. zaštitu inkapsulirane aktivne tvari od nepovoljnog djelovanja okoline. Izrada koloidnih nosača na bazi hitozana zasnovana je na :

- Polikationskoj prirodi hitozana i njegovoj mogućnosti elektrostatske interakcije s anionima male i velike molekulske mase gradeći polielektrolitne komplekse.
- Formiranju kovalentnih veza sa sredstvima za umrežavanje (glutaraldehyd i genipin).

Među najviše korištenim koloidnim nosačima na bazi hitozana su alginat-hitozan, hitozan-genipin i hitozan-glutaraldehyd mikro i nanočestice.

Hitozan se pokazao kao učinkovito sredstvo za raspadanje i vezivanje u tabletama. Miješanjem hitozana sa slabo topljivim ljekovitim tvarima moguće je postići povećanje

topljivosti, a otkriveno je da hitozan poboljšava resorpciju malih polarnih molekula, proteina i peptida.

Slaba topljivost hitozana pri većim pH, najbitnije je svojstvo koje otežava njegovu primjenu. Posljednjih par godina sve se više ispituje mogućnost kemijske derivatizacije hitozana i to u cilju poboljšanja njegove topljivosti, koje su zasnovane na kemijskim izmjenama na mjestu –OH i –NH₂. U biomedicini sve se više ispituje mogućnost primjene kopolimera hitozana sa mliječnom kiselinom, polietilenglikolima, poliakrilnom kiselinom i vinilpirolidonom.

Hitozan i njegovi derivati, kao što je hitozan acetat, koriste se za izradu zavoja i ostalih proizvoda koji su namjenjeni za ubrzano zarastanje rana. Idealno sredstvo za zarastanje rana trebalo bi pomoći u zaustavljanju krvarenja, zaštititi oštećenu kožu od djelovanja mikroorganizama iz okoline, osigurati dotok kisika. Dokazano je da filmovi hitozan acetata dobro propuštaju kisik te imaju dobru moć upijanja, a i sporo se razgrađuju pod utjecajem enzima lizozoma. U sredstvima za zarastanje rana hitozan i njegovi derivati se najčešće nalaze u obliku veziva i spužvastih materijala, hidrogelova, membrana i filmova. Hitozan aktivira stanice i stvara kolageno tkivo koje se pretvara u kožu.

Hitozan djelotvorno smanjuje kolesterol, pomaže pri regulaciji razine kolesterola:

- *Pomaže pri sprječavanju apsorpcije kolesterola u ljudskom organizmu*

Kolesterol se pod djelovanjem fermenta prevodi u kolesterinski eter koji se apsorbira u crijevima. Za prevođenje kolesterola u kolesterinski eter potrebna je žučna kiselina koja se veže za hitozan koji ju izdvaja iz organizma. Tada oko kolesterola nema dovoljno žučne kiseline da ga prevede u ester koji se lako apsorbira u crijevima.

- *Pomaže pri sprječavanju apsorpcije masti*

Hitozan ima pozitivan naboj pa se u organizmu nakuplja oko masnih kapljica koje imaju negativan naboj i time stvara pregradu za apsorpciju kolesterola.



Slika 4. Hitozan tablete

Antitumorsko djelovanje hitozana nije još dovoljno istraženo, ali ono je posljedica imunostimulacijskog djelovanja. Iako većina istraživanja ukazuje na utjecanje molekulske mase na antitumorsko djelovanje oligohitozana, to još nije dokazano. U kliničkoj praksi istraživanja hitozana rezultati su bili zadovoljavajući i pokazali su sljedeće:

- Hitozan neutralizira toksin stanica raka.
- Regenerira limfne stanice koje uništavaju stanice zahvaćene rakom.
- Zaustavlja širenje stanica raka.

Hitozan pomaže pri smanjenju krvnog tlaka. Kuhinjska sol (NaCl) je uzrok povišenja krvnog tlaka. U svemu tome je štetan klor koji je negativno nabijen. Hitozan se može spojiti sa klorom i tako se izlučiti iz ljudskog organizma.

Hitozan također apsorbira i uklanja štetne tvari iz organizma, kao na primjer teške metale – kadmij, živu. ^[9, 10]

Tablica 2. Načini primjene hitozana u farmaceutskim oblicima

NAČIN PRIMJENE	FARMACEUTSKI OBLIK
Oralno	Mikročestice, nanočestice
	Otopine
	Čestice sušene raspršivanjem
	Kapsule
Cijepljenjem	Mikročestice, nanočestice
	Otopine
Oftalmološki	Suspenzija
Ostalo	Gelovi

2.2. SUŠENJE RASPRŠIVANJEM

Sušenje raspršivanjem je metoda sušenja tekućih i polutekućih otopina, suspenzija, emulzija ili pasti u praškasti proizvod u samo jednoj tehnološkoj operaciji (u jednom koraku proizvodnje). Osnovni princip ove metode je raspršivanje pojne smjese u struji zraka. Cilj je raspršivanje pojne smjese u kapljice idealnog omjera mase i volumena i zatim jednoliko uklanjanje vlage. Osim uklanjanja vlage pravilnim odabirom opreme te radnih uvjeta moguće je kontrolirati svojstva krajnjeg proizvoda: veličinu i oblik čestica, raspodjelu veličina čestica, poroznost, stabilnost i sadržaj vlage.

Prvi detaljan opis sušenja proizvoda principom sušenja raspršivanjem potiče još iz 1872. godine. Proces je opisan u patentu naslovljenom *“Improvement of Drying and Concentration of Liquid Substances by Atomizing”*, dok prva značajna primjena procesa sušenja raspršivanjem započinje tek tijekom 1920-ih godina u proizvodnji mlijeka i deterdženata. Danas sušenje raspršivanjem nalazi znatnu primjenu u proizvodnji mnoštva proizvoda prisutnih u svakodnevnom životu od hrane, kozmetičkih preparata, lijekova i različitih kemikalija. Tehnologija sušenja raspršivanjem najveći razvoj bilježi u posljednjih 50 godina uslijed zahtjeva za kvalitetom, učinkovitosti i sigurnosti, posebno farmaceutskih proizvoda. U farmaceutskoj industriji, koja je dugo vremena bila usmjerena na šaržni tip proizvodnje, u posljednje vrijeme povećava se interes za sušenjem raspršivanjem kao kontinuiranim procesom. Koliko je ova tehnologija aktualna svjedoči i činjenica da je u pogonu preko 20.000 industrijskih postrojenja širom svijeta, a vjerovatno postoji i dvostruko više lokacija dostupnih za testiranje proizvoda na laboratorijskoj i pilot opremi.

Sušenje raspršivanjem je jednostavan i fleksibilan proces, što ga čini jako pogodnim za upotrebu u mnogim industrijama. Danas se najviše koristi u farmaceutskoj (aktivne tvari u lijekovima) i prehrambenoj (mlijeko u prahu, jaja, kava, voćne kaše i sokovi) industriji te proizvodnji boja i keramičkih materijala. Tipični primjeri upotrebe u farmaceutskoj industriji su sušenje enzima (kao što su amilaza, proteaza, lipaza i tripsin), antibiotika (kao što su sulfatiazol, streptomycin, penicilin i tetraciklin) i mnogih drugih farmaceutskih aktivnih tvari, vitamina (vitamin C i vitamin B12) i inertnih punila za direktnu kompresiju (kao što su laktoza, manit i mikrokristalična celuloza).^[11]

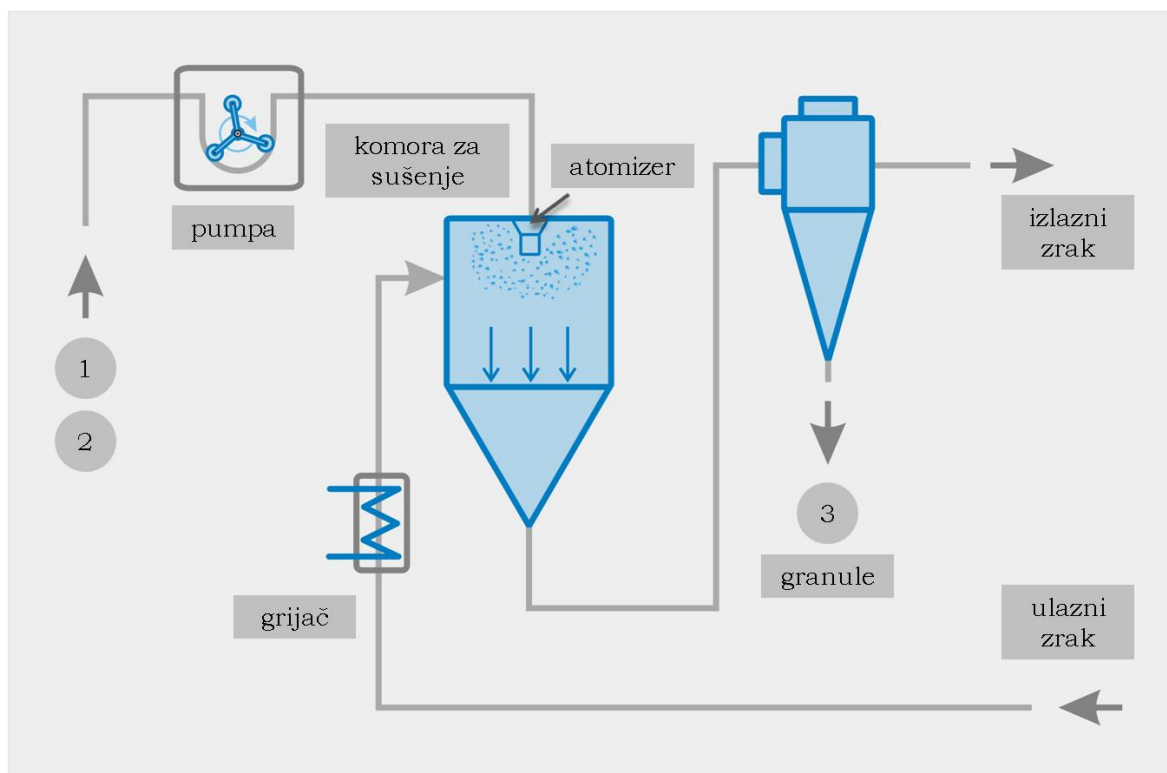
Brojne su prednosti sušenja raspršivanjem u odnosu na klasične metode sušenja. Prije svega radi se o kontinuiranom procesu. Ukoliko pojna struja neprekidno napaja sustav za sušenje, osušeni prah neprekidno će se proizvoditi. U nekim slučajevima, ovaj proces izvodi se i mjesecima bez prekidanja. Brzina proizvodnje za tipični laboratorijski uređaj je reda veličine nekoliko grama na sat, dok komercijalni uređaji proizvode nekoliko tona godišnje.

Pravilnim izborom procesnih uvjeta moguće je kontrolirati fizičke osobine konačnog proizvoda (veličina i oblik čestica, sadržaj vlage i reološke osobine). Sušenje raspršivanjem vrlo je značajno kod proizvodnje sferičnih čestica koje nije moguće dobiti drugim metodama sušenja. Sam proces sušenja je gotovo trenutno, isparavanje velike količine vlage odvija se za samo nekoliko milisekundi, ili najviše nekoliko sekundi, što naravno ovisi od dizajna opreme i procesnih uvjeta. Kratko vrijeme tretmana čini ga pogodnim i za sušenje toplinski osjetljivih materijala. Moguće ga je koristiti i za korozivne i abrazivne materijale jer je kontakt između mehaničkih dijelova opreme i materijala minimalan. Kao i svi procesi, sušenje raspršivanjem ima svoje nedostatke koji se najvećim dijelom odnose na nemogućnost proizvodnje čestica ili strukture složene morfologije te nemogućnost proizvodnje čestica čija je srednja veličina veća od 200 mikrometara.^[12]

2.2.1. Osnovni dijelovi sušionika s raspršivanjem

Sušionik raspršivanjem mehanički je izveden vrlo jednostavno, s malo pokretnih dijelova, što omogućuje njegovo lagano održavanje i samim tim ekonomsku isplativost. Osnovni dijelovi sustava za sušenje raspršivanjem su (Slika 5.):

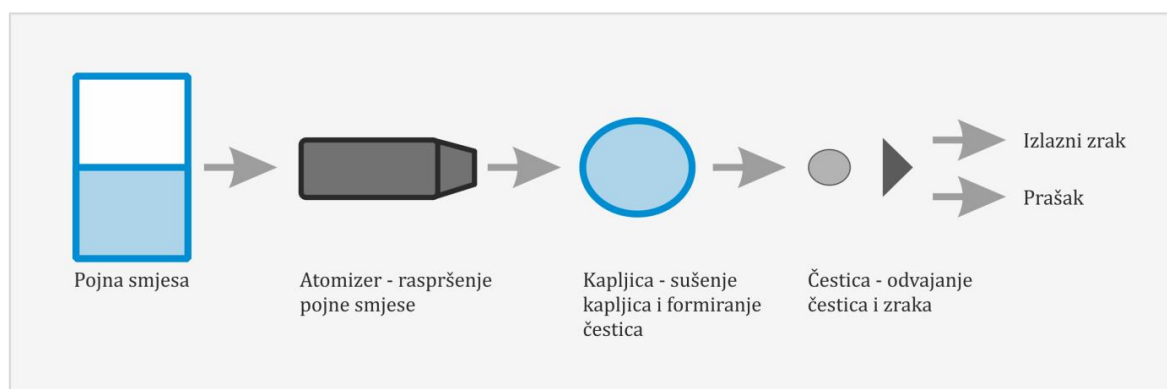
- Komora za sušenje – u komori za sušenje odvija se sušenje u struji vrućeg zraka. Tipovi komora odabiru se s obzirom na prirodu proizvoda koji se suši.
- Atomizer – u atomizeru se odvija raspršivanje pojne smjese u fine kapljice nakon čega se ona uvodi u komoru za sušenje.
- Grijač – zagrijava plin na ulazu u komoru za sušenje.
- Pumpa – peristaltička puma uvodi pojnu smjesu u atomizer.
- Ciklon – odvaja osušene čestice od struje vrućeg zraka.^[13]



Slika 5. Shematski prikaz procesa sušenja raspršivanjem (1, 2 – otopina za sušenje, 3 – gotov proizvod)

2.2.2. Proces sušenja

Proces sušenja raspršivanjem teorijski je vrlo jednostvan. Pojna smjesa pomoću kompresora uvodi se kroz atomizer, formiraju se sprej kapljice i izlažu se struji zraka za sušenje. Kada se dovoljna količina tvari pretvori u paru, preostali čvrsti materijal u kapljicama formira pojedinačnu česticu koja se zatim odvaja iz struje zraka. Vrijeme potrebno za formiranje čestice definirano je veličinom kapljica i brzinom isparavanja, a najčešće traje od nekoliko milisekundi do nekoliko sekundi. Isparavanje je kontrolirano prijenosom topline u kapljice, prijenosom tvari iz kapljice u struju plina i specifičnim sastojcima formulacije.



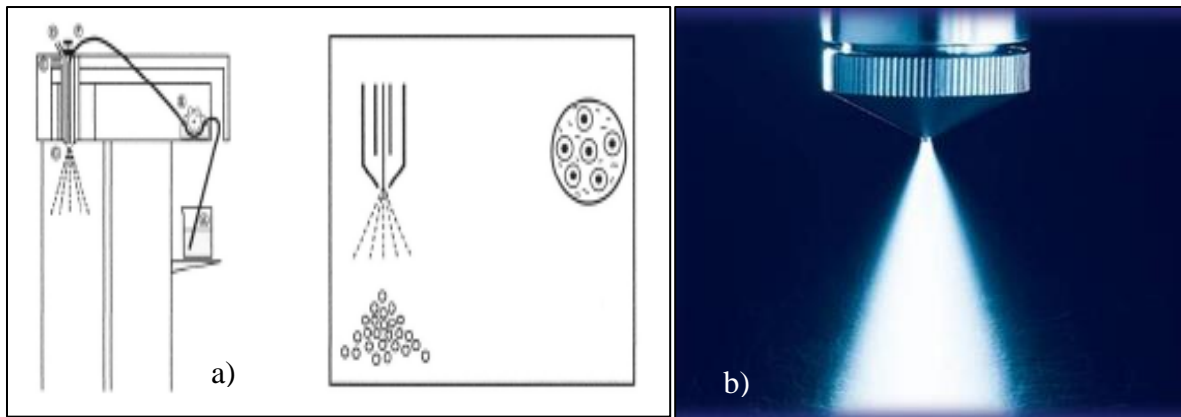
Slika 6. Shematski prikaz formiranja suhih čestica

Proces sušenja raspršivanjem odvija se kroz četiri stupnja. Prva faza je atomizacija pojne smjese u fine kapljice. U drugoj fazi raspršene kapljice mješaju se sa zagrijanom strujom zraka za sušenje, nakon čega slijedi i sam proces sušenja. Završna faza podrazumijeva odvajanje suhog praha iz struje zraka i njegovo skupljanje u sabirnoj posudi. ^[14]

Atomizacija

Atomizacija je transformacija kapljevine u sprej kapljica velike specifične površine, što rezultira kratkim periodom sušenja i formiranjem sitinih čestica. ^[15] Ovaj je korak izuzetno kritičan i ujedno najvažniji za postizanje optimalnih uvjeta isparavanja otopine i posljedično stvaranje suhog produkta željenih karakteristika. Veličina kapljica nastalih tijekom atomizacije direktno utječe na veličinu i raspodjelu veličina čestica konačnog produkta kao i na prinos u procesu. Idealan slučaj atomizacije podrazumijevao bi raspršenje u kapljice jednakih veličina kako bi se osiguralo ujednačeno sušenje; kako bi se izbjegli gubitci zbog nepotpunog sušenja krupnijih kapi i kako bi se dobili prašci ujednačenih karakteristika. U realnim se uvjetima za cilj postavlja što uža raspodjela veličina kapljica. Proizvođači opreme za sušenje raspršivanjem danas nude mnoštvo različitih vrsta atomizera, ali svi naravno imaju istu svrhu – dobivanje što homogenijeg spreja. Do formiranja atomiziranog spreja dolazi djelovanjem sile na pojnu smjesu, odnosno za atomizaciju je potrebno uložiti određenu energiju. Dostupni uređaji na tržištu omogućuju upotrebu centrifugalne, tlačne, kinetičke ili ultrazvučne energije te vibracija. Na temelju upotrijebljene energije atomizeri se dijele na:

- Centrifugalne – atomizeri koji koriste rotirajući disk da bi raspršili tekućinu u kapljice.
- Kinetičke – koristi kinetičku energiju za raspršenje. Glavna mu je prednost mala brzina suspenzije na izlazu iz raspršivača što omogućuje kraće zadržavanje kapljica u komori.
- Tlačne – pojna smjesa se komprimira pomoću pumpe i potiskuje se kroz otvore raspršivača pri velikoj brzini.
- Ultrazvučne – provođenje procesa pri niskim tlakovima i prilagođavanje protoka za rad s korozivnim i abrazivnim materijalima. ^[16]



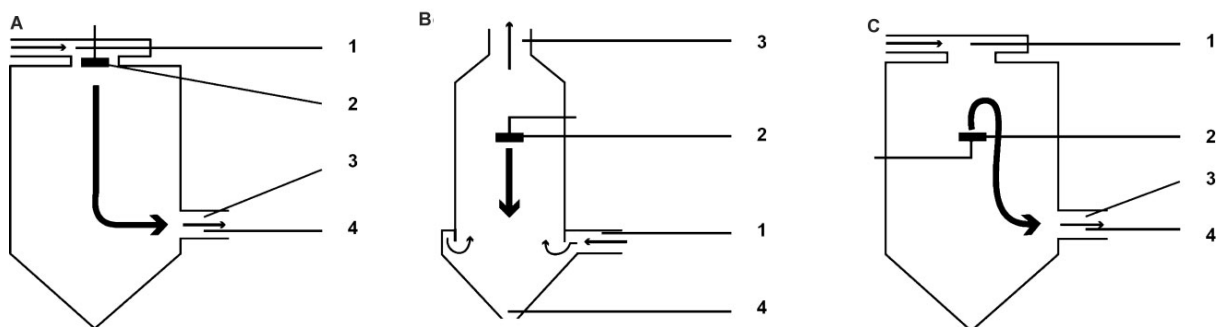
Slika 7. Prikaz procesa atomizacije (a) i atomizera (b)

Odluka o izboru između atomizera i raspršivača donosi se na temelju nekoliko kriterija:

- učinkovitost atomizacije,
- raspodjela veličina kapljica kod istog protoka,
- homogenost dobivenog spreja,
- fleksibilnost procesa,
- prikladnost dizajna komore za sušenje za rad s atomizerom,
- karakteristike suspenzije,
- dostupna iskustva u radu s atomizerom i odgovarajućim proizvodom,
- raspon ulaznih protoka atomizera za koje će biti postignuta potpuna atomizacija.^[17]

Miješanje

Nakon što su u procesu atomizacije nastale kapi željene veličine odvede se u komoru za sušenje gdje se miješaju u struji vrućeg zraka i disgregiraju. Način na koji kapljice dolaze u kontakt sa strujom vrućeg zraka određuje brzinu sušenja i konačni sadržaj vlage materijala kao i svojstva suhog produkta. Kontakt je određen položajem atomizera 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.



Slika 8. A) istostrujni tok, B) protustrujni tok, C) mješoviti tok;

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

Kod istostrujnog toka ulazna otopina se raspršuje u istom smjeru kao i vrući zrak. Kapi dolaze u kontakt sa vrućim zrakom u trenutku kada sadrže najveću količinu vlage, a temperatura zraka je najviša. Ova izvedba koristi se za toplinski osjetljive tvari. Isparavanje se odvija vrlo brzo pa zrak za sušenje ujedno hladi proizvod.

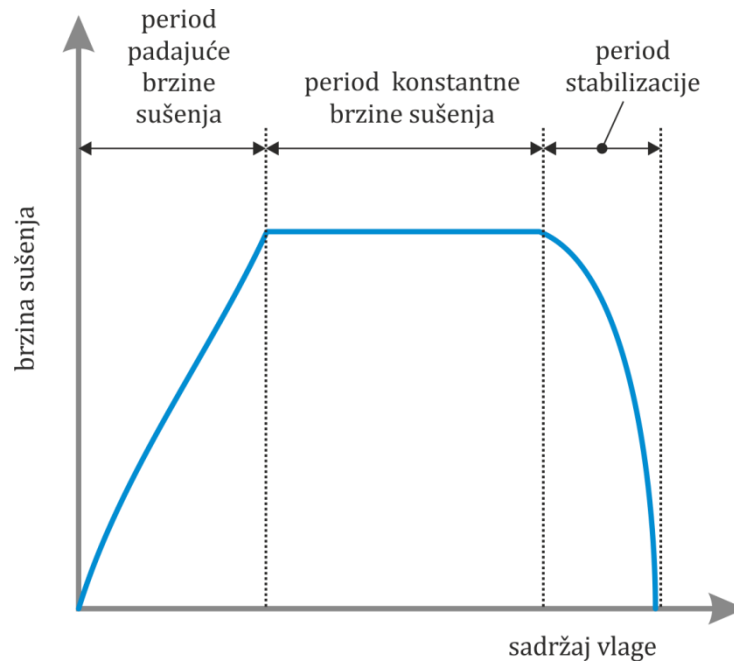
Kod protustrujnog toka pojna otopina se dispergira u smjeru suprotnom od toka vrućeg zraka. Kada kap dođe u dodir sa strujom vrućeg zraka, dio vlage koje su kapljice sadržavale je ispario. Primjena ovog toka pogodna je kod toplinski stabilnih tvari, s obzirom da se produkt grije do vrlo visokih temperatura.

Mješoviti tok kombinira osobine istostrujnog i protustrujnog toka. Kod ovog toka zadržavanje kapi u vrućoj zoni zraka je vrlo kratko pa zbog gravitacije kapi padaju u hladniju zonu. Zbog vrlo kratkog zadržavanja kapi u vrućoj zoni, mješoviti tok se također koristi za toplinski nestabilne tvari.^[18]

Sušenje

Proces sušenja odvija se odmah pri kontaktu kapi sa vrućim zrakom, a paralelno sa procesom prijenosa topline odvijaju se i procesi prijenosa količine gibanja i tvari. Toplina potrebna za isparavanje prenosi se konvekcijski iz struje vrućeg zraka na kapljice, potom isparena vlaga konvekcijski prelazi u struju zraka kroz granični sloj oko kapljica. Brzine prijenosa topline i tvari ovise o temperaturi, vlažnosti i prijenosnim svojstvima zraka, veličini kapi te relativnoj brzini strujanja kapljica i zraka. Atomizacija i sušenje, diktirano mehanizmima prijenosa vlage i periodima sušenja, dovode do različitih svojstava proizvoda koji se, između ostalog, mogu očitati i u obliku i raspodjeli veličina nastalih čestica.

Tijekom procesa sušenja paralelno se odvijaju dva procesa. Prvi proces je prijenos energije (prvenstveno topline) iz okoline kako bi isparila vlaga sa površine čestice. Drugi proces je prijenos unutarnje vlage do površine materijala i njeno isparavanje zbog procesa prijenosa topline. Iako se oba procesa odvijaju istovremeno, onaj čija je brzina manja kontrolira čitav proces sušenja. Kinetikua sušenja prikazuje se kinetičkom krivuljom sušenja koja ima tri karakteristična područja, perioda: period stabilizacije, period konstantne brzine sušenja te period padajuće brzine sušenja (Slika 9.).



Slika 9. Grafički prikaz ovisnosti brzine sušenja o vremenu

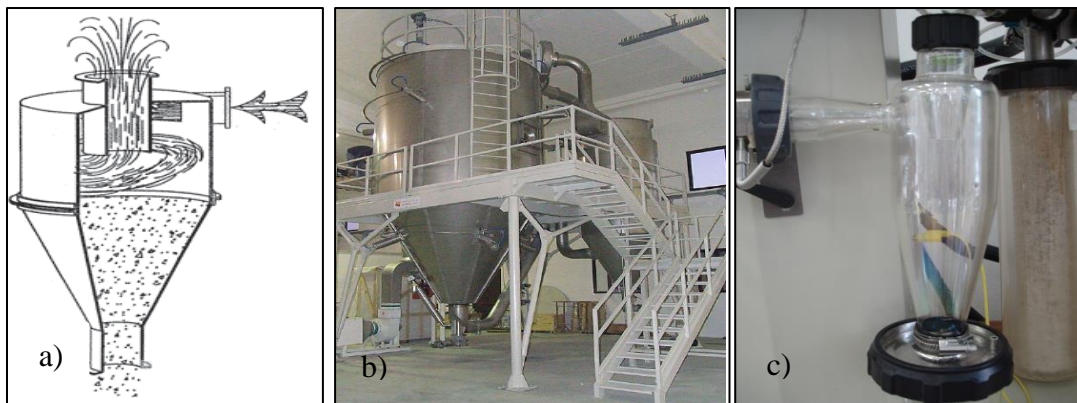
Najprije se temperatura kapi mjenja u skladu sa temperaturom okolnog zraka. Temperatura kapi postepeno raste kako se raspršene kapi miješaju sa plinom za sušenje. Druga faza započinje kada je u kapi postignuta konstanta brzina isparavanja otapala u okolnu struju zraka. Dok traje period konstante brzine sušenja kapi dostižu temperaturu koja je znatno ispod temperature zraka za sušenje; na primjer kapljica dostiže temperaturu od samo 40 °C kada je unutrašnjost komore za sušenje ispunjena vrućim zrakom koji ima temperaturu 80 °C i relativnu vlažnost 10 %.

Treća faza započinje kada brzina prijenosa vlage iz unutrašnjosti materijala nije dovoljno velika pa nije moguće održavati površinu materijala u potpunosti prekrivenu vlagom. Sadržaj vlage na početku padajuće brzine sušenja naziva se kritični sadržaj vlage. Posljedica nedovoljnog sadržaja vlage na površini čestice je očvršćavanje površine kapi i stvaranje čvrste površine (ljuske). Nastala ljuska predstavlja dodatni otpor prijenosu tvari i topline te se vlaga

zadržava unutar čestice čime se direktno utječe na svojstva produkta. Za razliku od perioda konstantne brzine sušenja kada se sušenje odvija pod kontrolom vanjskih uvjeta, kod treće faze sušenja na brzinu sušenja utječu i svojstva materijala koji se suši. ^[19, 20]

Odvajanje praha





Nakon završetka procesa sušenja potrebno je odvojiti suhi proizvod od zraka uklanjanjem praška iz sušionika. Pri tome separacija mora biti što je moguće učinkovitija, a izlazni tok zraka 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 dijelova i visoku djelotvornost. Ciklon (Slika 10.) 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. ^[17]



Slika 10. Ciklon a) shematski prikaz b) industrijska c) laboratorijska izvedba

2.2.3. Primjena sušionika s raspršivanjem

Iako sušenje raspršivanjem ima relativno visoku cijenu u usporedbi s konvencionalnim procesima sušenja zbog mnogih pozitivnih karakteristika sve se više upotrebljava u komercijalne svhe. Najjednostavnija primjena sušionika s raspršivanjem je dakako sam proces sušenja organskih i anorganskih tvari, a posebno je zanimljiv kada je potrebno proizvesti određeni tip čestica (Slika 11.), na primjer čestice koje sadrže neku aktivnu tvar u tzv. mikrokapsule.

Sušenje		Sušenje anorganskih i organskih tvari.
Mikronizacija		Smanjenje veličine čestica i modificiranje stanja površine.
Mikroinkapsuliranje		Kapljevina ugrađena unutar čvrste ovojnice.
Okрупnjavanje		Čvrsta tvar ugrađena unutar čvrste ovojnice tzv. oblaganje.

Slika 11. Primjena sušionika s raspršivanjem

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 zaštititi organizam od neželjenog djelovanja aktivne tvari, što je moguće postići sprječavanjem njenog oslobađanja i djelovanja na mjestima koja nisu ciljana.

Posebna pažnja prilikom izbora materijala za izradu mikrokapsula poklanja se prirodnim, netoksičnim i biorazgradljivim polimernim materijalima kao što su želatine, hitozani, derivati

škroba, lipidi i aliginati. Mikroinkapsuliranje je postalo jedan od najznačajnijih procesa za kontrolirano otpuštanje aktivne tvari zahvaljujući mikrometarskim dimenzijama, manje ili više pravilnom sferičnom obliku i velikom odnosu površine i volumena. U procesu sušenja raspršivanjem proces inkapsuliranja je postignut u jednom koraku (istovremenim otapanjem i povezivanjem česticama pri čemu nastaje obložena čestica) što čini troškove procesa mikroinkapsuliranja nižima u odnosu na ostale procese.^[21]

Jedan od mogućih načina doziranja lijeka su tzv. inhalacijski oblici. Kako bi lijekovi za inhalaciju imali djelotvorno svojstvo aktivna se tvar mora taložiti u donjim dišnim putovima pacijenta. Taloženje lijeka u plućima ovisi o dimenzijama i raspodjeli veličina čestica, oblika aparata za inhalaciju, disanja i konfiguracije dišnih putova pacijenta. Općenito govoreći, čestice aerosola moraju biti veličine manje od 5 μm kako bi mogle biti dopremljene u donji respiratorni trakt.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. MATERIJALI

U pripremi otopine korišten je hitozan proizvođača Sigma Aldrich, srednje relativne molekulske mase (~ 400 000) i stupnja deacetiliranja 80 %. Pripremljene su dvije otopine s različitim udjelima hitozana; 0,2 % i 0,5 %-tna otopina. Pripremano je 200 mL otopine. Hitozan je otopljen u 0,5 %-tnoj vodenoj otopini octene kiseline.

Pripremljene otopine miješane su oko 60 min pomoću magnetske miješalice. pH vrijednost tako pripremljenih otopina kretala se u rasponu od 3,65 do 3,85, a dodatkom natrij hidroksida podešena je na 5,5.

3.2. UREĐAJ I PROCESNI UVJETI

Pripremljene otopine sušene su u laboratorijskom sušioniku s raspršivanjem B-290 (*Büchi Labortechnik AG, Switzerland*) prikazanom na slici 12. Eksperimenti su provedeni pri konstantnom protoku zraka za sušenje, konstantnom protokom zraka za raspršivanje i s jednom vrstom atomizera – dvo fluidna sapnica s vanjskim miješanjem. Temperatura zraka za sušenje je mijenjana kao i protok pojne smjese. (Tablica 3.)



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

Tablica 3. Procesni uvjeti

VARIJABLA	VRIJEDNOST	JEDINICA
promjer mlaznice za raspršivanje	0,7	mm
protok pojne smjese	(5 %) $2,5 \times 10^{-8}$	$m^3 s^{-1}$
	(10 %) $5,0 \times 10^{-8}$	
	(15 %) $7,5 \times 10^{-8}$	
	(20 %) $1,0 \times 10^{-7}$	
protok zraka za raspršivanje	$2,92 \times 10^{-4}$	$m^3 s^{-1}$
zrak za sušenje	100	%
ulazna temperatura zraka za sušenje	70, 100, 120, 150, 180 i 220	°C

3.3. METODE ISPITIVANJA

3.3.1. Rotacijski viskozimetar

Na temelju reoloških dijagrama koji su dobiveni mjerenjem na rotacijskom viskozimetru određene su viskoznosti priređenih otopina. Rotacijski viskozimetar DVIII+ (*Brookfield Engineering*) se sastoji od dva cilindra (Slika 13.). Unutarnji cilindar rotira određenom brzinom, dok vanjski cilindar miruje. U prostoru između cilindara nalazi se otopina za ispitivanje. Mjerenje viskoznosti se temelji na primijenjenoj sili koja je potrebna da unutarnji cilindar rotira konstantnom brzinom. Promjenom brzine rotacije određuje se ovisnost smičnog naprezanja o smičnoj brzini.



Slika 13. Prikaz rotacijskog viskozimetra DVIII+ (*Brookfield Engineering*)

3.3.2. Goniometar

Mjerenje površinske napetosti metodom viseće kapi provodi se na instrumentu za mjerenje kontaktnog kuta – Goniometru (Slika 14.).

Metoda viseće kapi predstavlja standardnu metodu mjerenja površinske i međupovršinske napetosti. Kapljica testne kapljevine formira se na donjem kraju igle za doziranje. Okolni medij može biti para ili kapljevine, ali gustoća tog medija mora biti manja, u suprotnom je potrebno koristiti posebno dizajniranu iglu. Oblik kapljice rezultat je dviju sila. Sila gravitacije izdužuje kapljicu, a napetost površine nastoji držati kapljicu u sfernom obliku kako bi se minimizirala površina. Karakteristično za ravnotežno stanje jest zakrivljenost oblika kapi. Ravnotežna sila je matematički definirana Young-Laplaceovom jednačinom (jedn. 1.) što omogućuje da se iz oblika kapi izračuna površinska i međupovršinska napetost.

$$\Delta p = \frac{2\sigma}{R} \quad (1)$$



Slika 14. Prikaz uređaja za određivanje napetosti površine i formirane kapljice

3.3.3. Pretražni elektronski mikroskop

Morfologija uzorka istražena je na platina/rodij (Pt/Rh) naparenom uzorku pomoću pretražne elektronske mikroskopije (SEM) na uređaju *Tescan Vega 3 SEM* (Slika 15.). Prije analize morfologije uzorka, potrebno je izvršiti njegovu pripremu. Uzorak se nanosi na vodljivu vrpču te se fiksira na metalni nosač, koji se potom stavlja u komoru

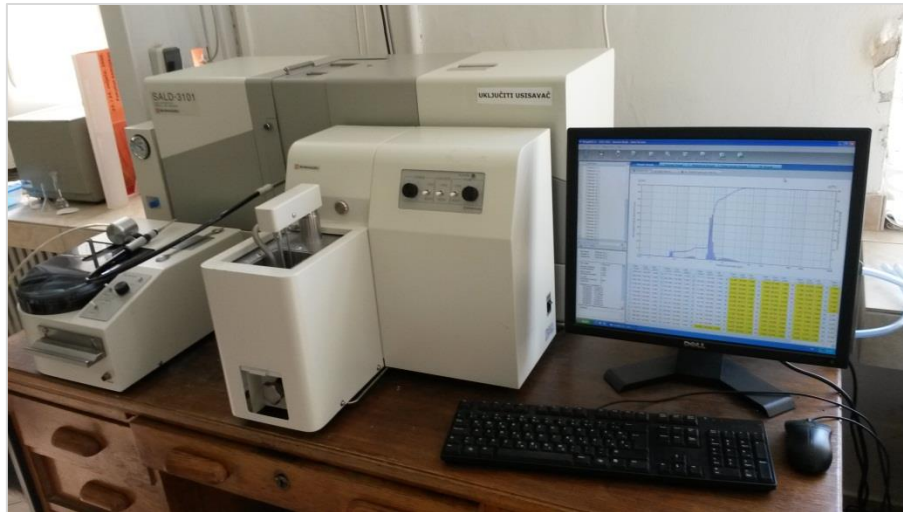
naparivača (*sputter coater*) *Quorum SC7620* u atmosferu od inertnog plina (Ar). Radna komora mora biti pod tlakom $< 10^{-2}$ mbar, koji se ostvaruje uključivanjem rotacijske pumpe. Katoda, omotač komore, građena je od platine i rodija te služi za oblaganje uzorka ovim metalima. Kada se elektrode priključe 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

3.3.4. Laserska difrakcija

Za određivanje raspodjele veličina čestica uzoraka korišten je uređaj laserske difrakcije SALD-3101 (*Shimadzu, Japan*) čije je mjerno područje od 0,4 do 3000 μm (Slika 16.). Navedenim uređajem može se određivati raspodjela veličina čestica čvrstih tvari u struji zraka, a može se koristiti i za određivanje raspodjele veličina čestica dispergiranih u pogodnoj kapljevini.



Slika 16. SALD 3101, Shimadzu

Analiza veličine čestica laserskom difrakcijom temelji se na činjenici da čestice prilikom prolaska kroz izvor svjetlosti (lasersku zraku) raspršuju svjetlost pod određenim kutovima koji izravno ovise o veličini čestica. Kut pod kojim čestica raspršuje svjetlost logaritamski raste sa smanjenjem veličine čestica. Intenzitet raspršene svjetlosti također ovisi o veličini čestica. Čestice velikih dimenzija raspršuju svjetlost pod malim kutovima, ali sa visokim intenzitetom, dok čestice malih dimenzija svjetlost raspršuju pod širim kutovima ali sa manjim intenzitetom.

3.4. OBRADA REZULTATA

3.4.1. Procjena veličine atomiziranih kapljica

Raspodjela veličina kapljica nastalih atomizacijom ovisi o nizu faktora: vrsti sapnice/atomizera, tlaku zraka, protoku otopine, širini mlaza, viskoznosti kapljevine, površinskoj napetosti kapljevine i gustoći kapljevine. Literaturno je poznat velik broj modela koji se koriste za procjenu srednjeg promjera kapljica.

Jedan od najčešće korištenih empirijskih modela za predviđanje srednjeg promjera kapljica nastalih pomoću tlačnih atomizera koristili su i Mueller i Kleinebudde u svojem radu.^[22] Na temelju izraza procjenjuje se srednji površinski promjer, odnosno Sauterov promjer atomiziranih kapljica ($D_{3,2}$).

$$D_{3,2} = \frac{585 \cdot 10^3 \cdot \sqrt[3]{\sigma}}{v_{REL} \cdot \sqrt{\rho}} + 597 \cdot \left(\frac{\mu}{\sqrt{\sigma \cdot \rho}} \right)^{0,45} \cdot \left(\frac{1000 \cdot \dot{V}_{otop.}}{\dot{V}_{zrak}} \right)^{1,5} \quad (2)$$

S obzirom na vrstu atomizera/sapnice, za dvo-fluidne sapnice s vanjskim raspršivanjem u literaturi se često koristi izraz za srednji promjer kapljice^[23]:

$$D_{50} = 604,53 \cdot \frac{\sigma^{0,41} \cdot \mu^{0,32}}{(v_{REL}^2 \cdot \rho_{zrak})^{0,57} \cdot A_G^{0,36} \cdot \rho_{otop.}^{0,16}} + 330,71 \cdot \left[\left(\frac{\mu}{\sigma \cdot \rho_{otop.}} \right)^{0,17} \cdot \left(\frac{1}{v_{REL}^{0,54}} \right) \left(\frac{\dot{M}_{otop.}}{\dot{M}_{zrak}} \right)^{0,5} \right] \quad (3)$$

Za usporedbu rezultata dobivenih prema drugim modelima, predložena je ovisnost između srednjeg i Sauterovog promjera^[23]:

$$D_{3,2} = 0,83 \cdot D_{50} \quad (4)$$

3.4.2. Raspodjela veličina čestica i srednji promjer čestica

Raspodjela veličina čestica uzoraka dobivenih sušenjem određena je metodom laserske difrakcije. Rezultati kumulativne funkcije raspodjele ($Q_3(d)$) prikazani su grafički u diferencijalnom obliku ($\Delta Q_3(d)$) što predstavlja udio čestica određene veličine d . Na temelju udjela određenih veličina čestica izračunat je srednji promjer čestica ($d_{1,0}$):

$$d_{1,0} = \sum_{i=1}^n [\Delta Q_3(d_i)] \cdot d_i \quad (5)$$

4. REZULTATI

U ovome poglavlju dan je pregled dobivenih rezultata. Rezultati su podjeljeni u nekoliko grupa:

- Fizikalna svojstva otopina hitozana (Tablica 4.)
- Veličina atomiziranih kapljica (Tablice 5. i 6.)
- Rezultati SEM analize (Tablice 7. – 9.)
- Učinkovitost procesa (Slika 17.)
- Usporedba raspodjela veličina čestica (Slike 18. – 35.)
- Procjena srednjeg promjera čestica nakon sušenja (Tablice 10. i 11., Slika 36.)
- Odnos između srednjeg promjera čestica i Sauterovog promjera kapljica (Slika 37.)

Tablica 4. Karakteristike otopina hitozana pri 20 °C

	0,2 % hitozan	0,5 % hitozan
Viskoznost, Pa s	0,0044	0,0263
Površinska napetost, N m ⁻¹	0,07442	0,07380
Gustoća, kg m ⁻³	1005	1005

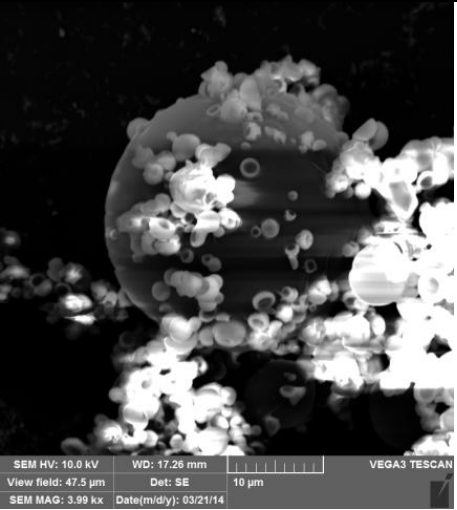
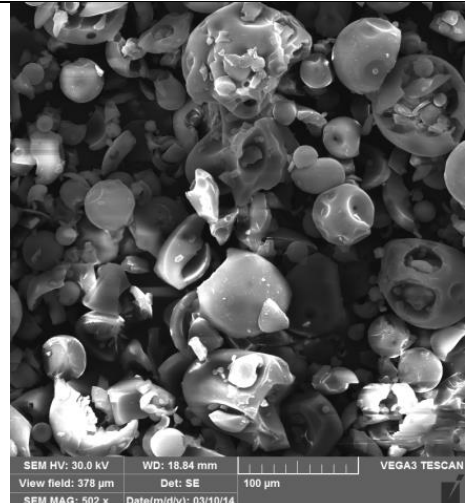
Tablica 5. Srednja veličina atomiziranih kapljica ($D_{3,2}$, μm) procijenjena na temelju izraza 2

PROTOK	5 %	10 %	15 %	20 %
0,2 % hitozan	21,24	41,39	67,49	98,39
0,5 % hitozan	34,88	80,02	138,47	207,69

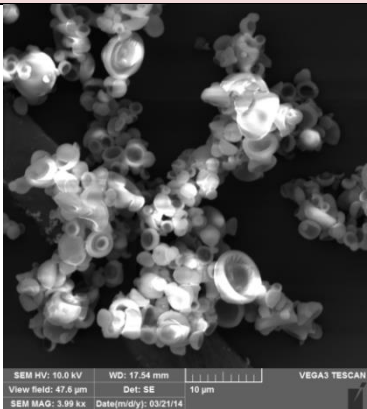
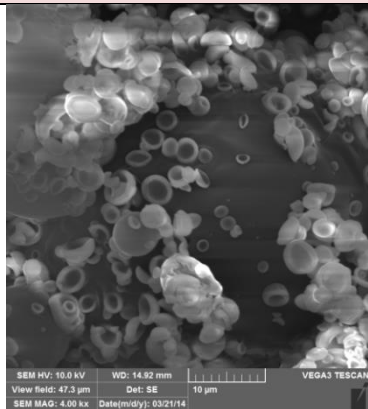
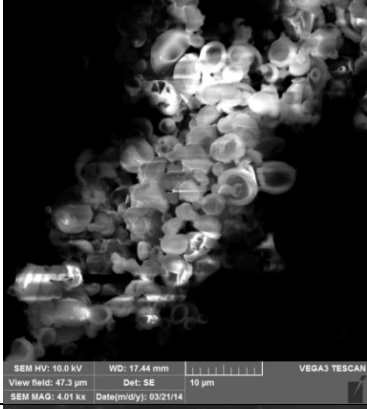
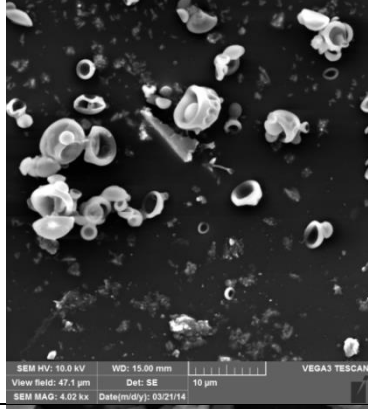
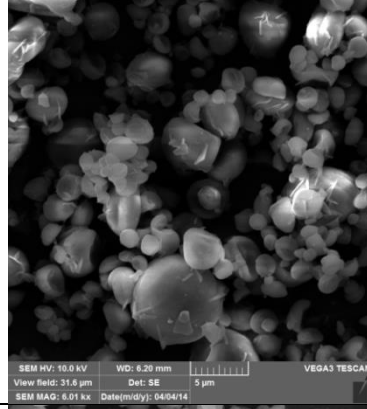
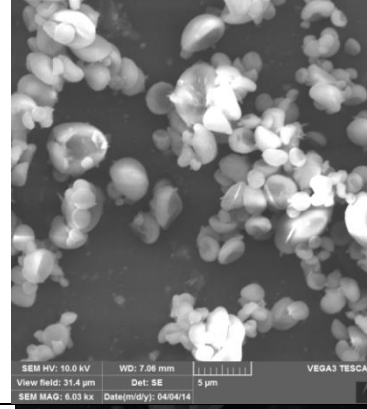
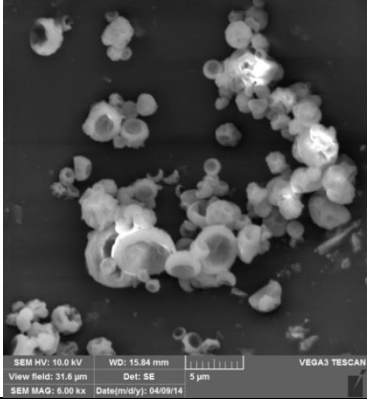
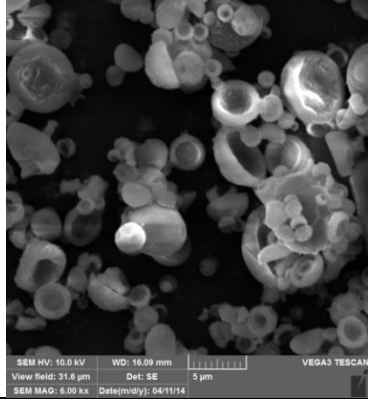
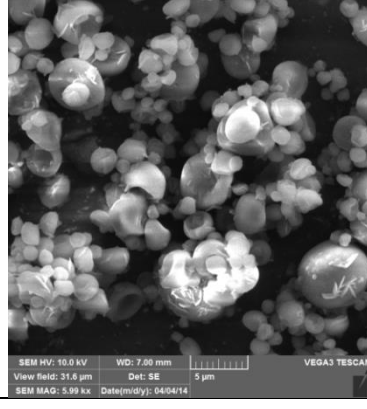
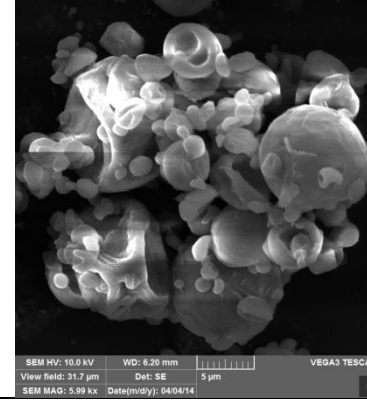
Tablica 6. Srednja veličina atomiziranih kapljica ($D_{3,2}$, μm) procijenjena na temelju izraza 4

PROTOK	5 %	10 %	15 %	20 %
0,2 % hitozan	20,87	21,76	22,44	23,01
0,5 % hitozan	35,98	37,19	38,11	38,89

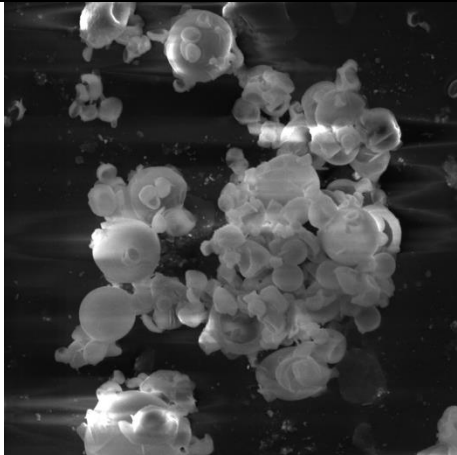
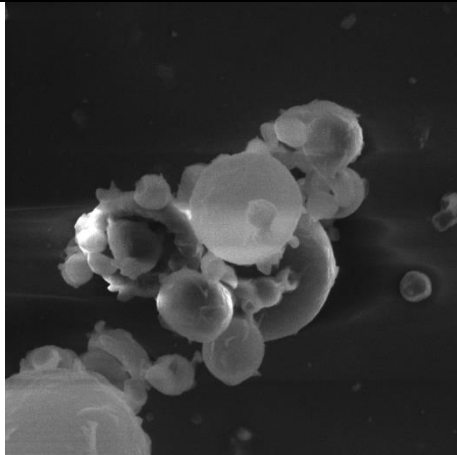
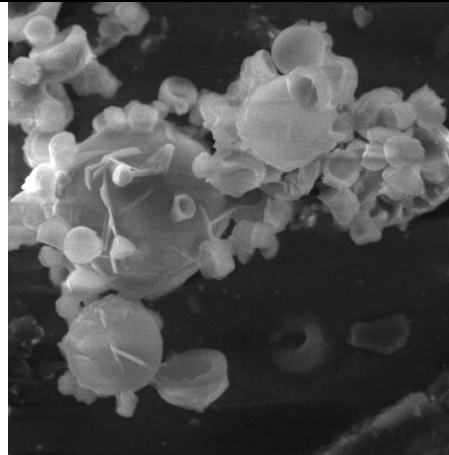
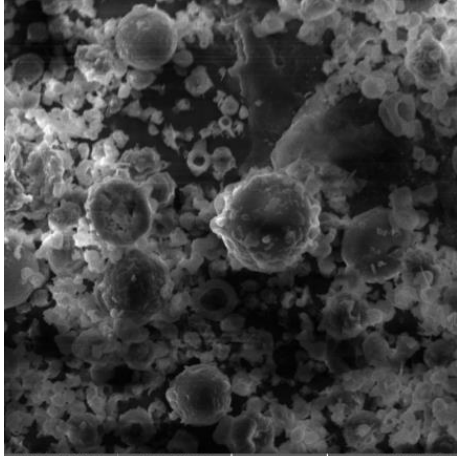
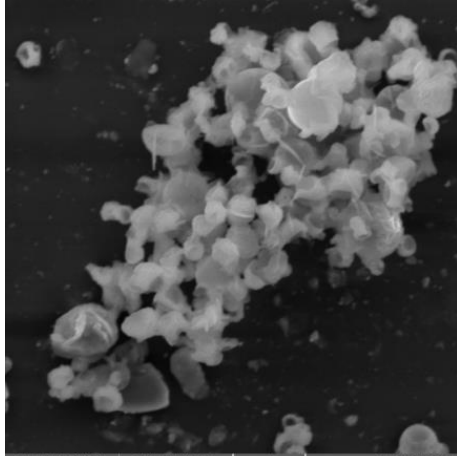
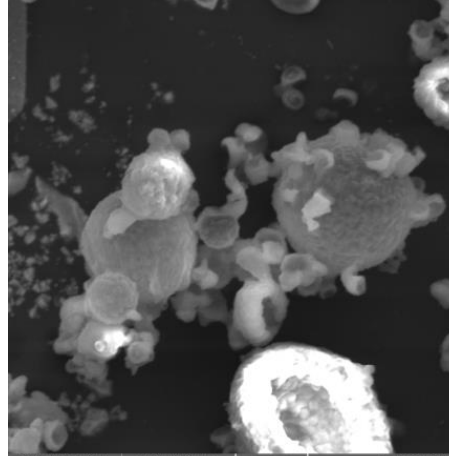
Tablica 7. SEM mikrografije uzoraka dobivenih sušenjem 0,2 %-tne otopine hitozana pri različitim uvjetima

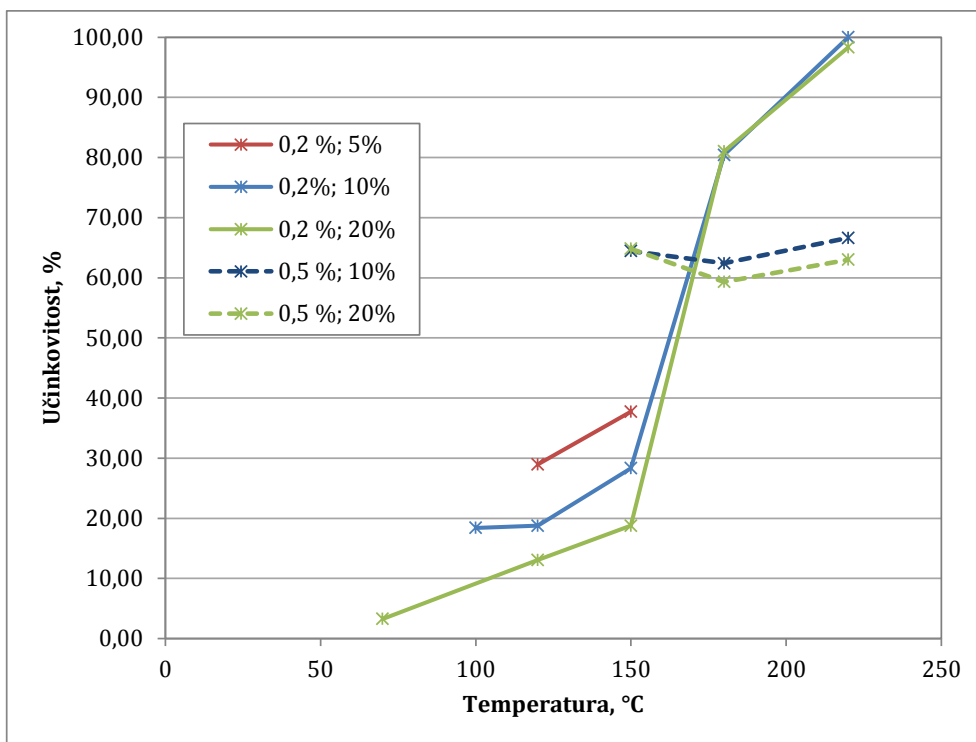
Protok	Temperatura, °C	
	70	100
10 %	—	
20 %		—

Tablica 8. SEM mikrofografije uzoraka dobivenih sušenjem 0,2 %-tne otopine hitozana pri različitim uvjetima

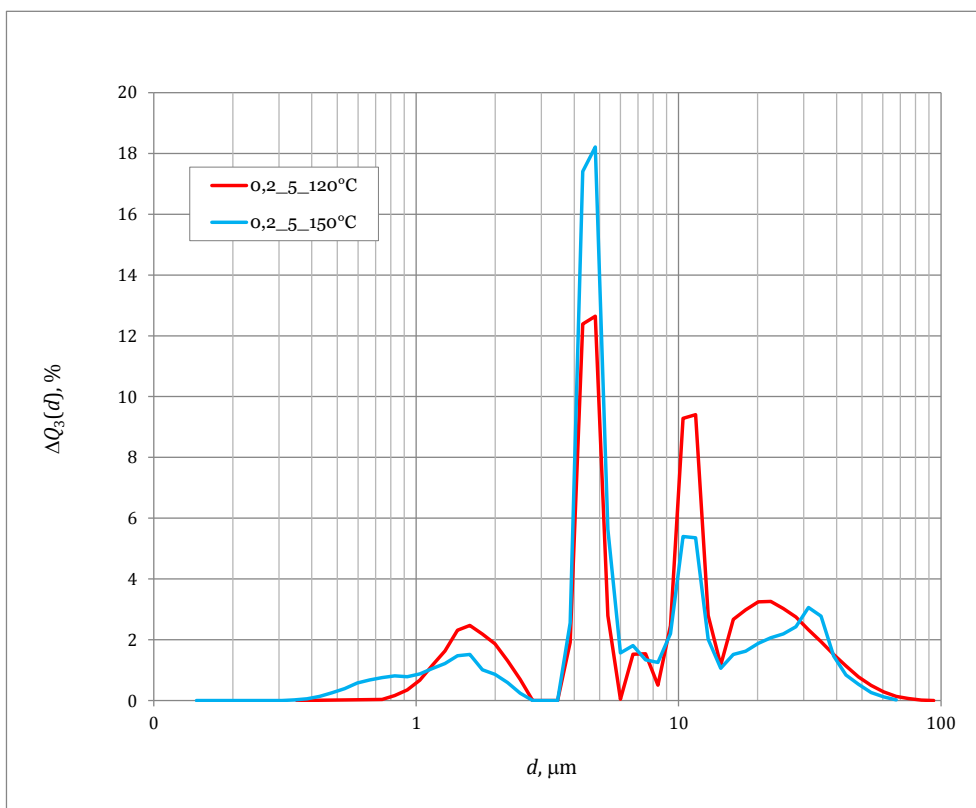
Protok	Temperatura, °C			
	120	150	180	220
5 %			—	—
10 %				
20 %				

Tablica 9. SEM mikrografije uzoraka dobivenih sušenjem 0,5 %-tne otopine hitozana pri različitim uvjetima

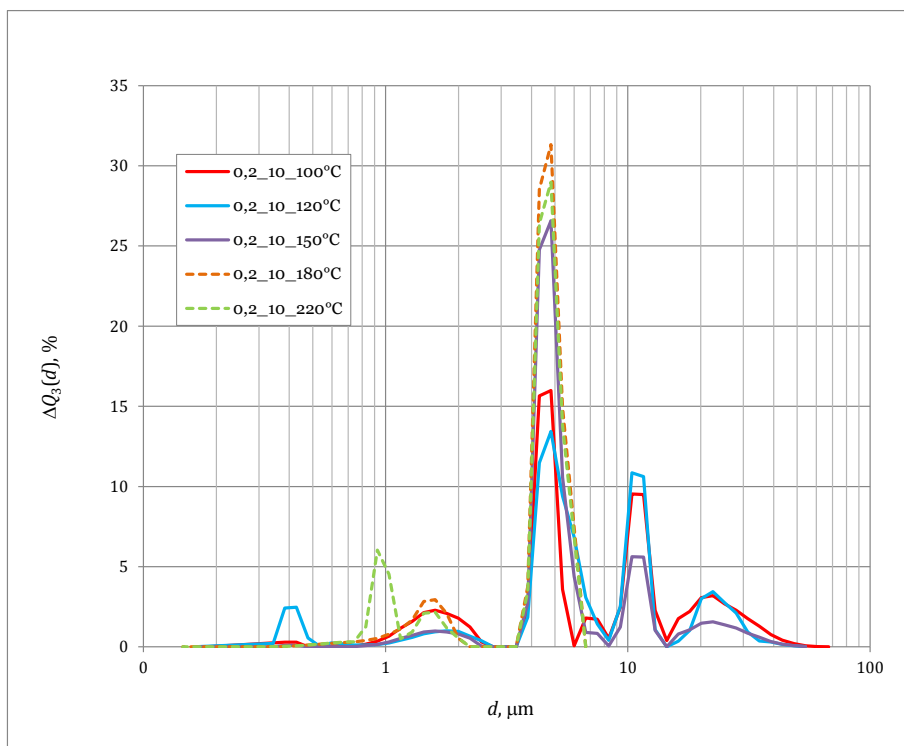
Protok	Temperatura, °C		
	150	180	220
10 %			
20 %			



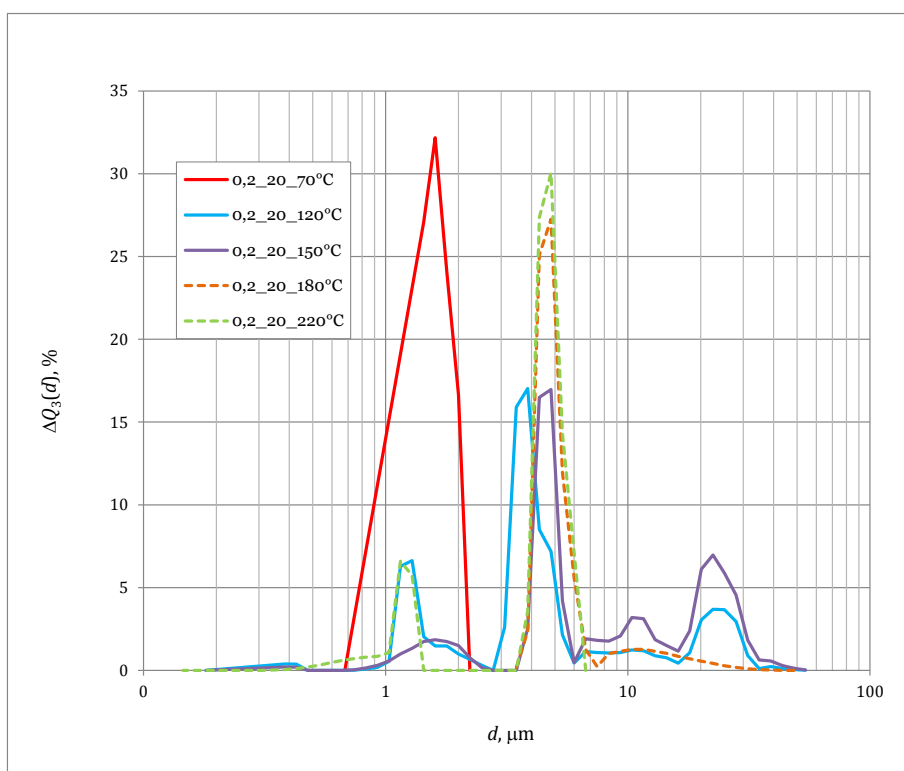
Slika 17. Promjena učinkovitosti procesa s ulaznom temperaturom zraka za sušenje



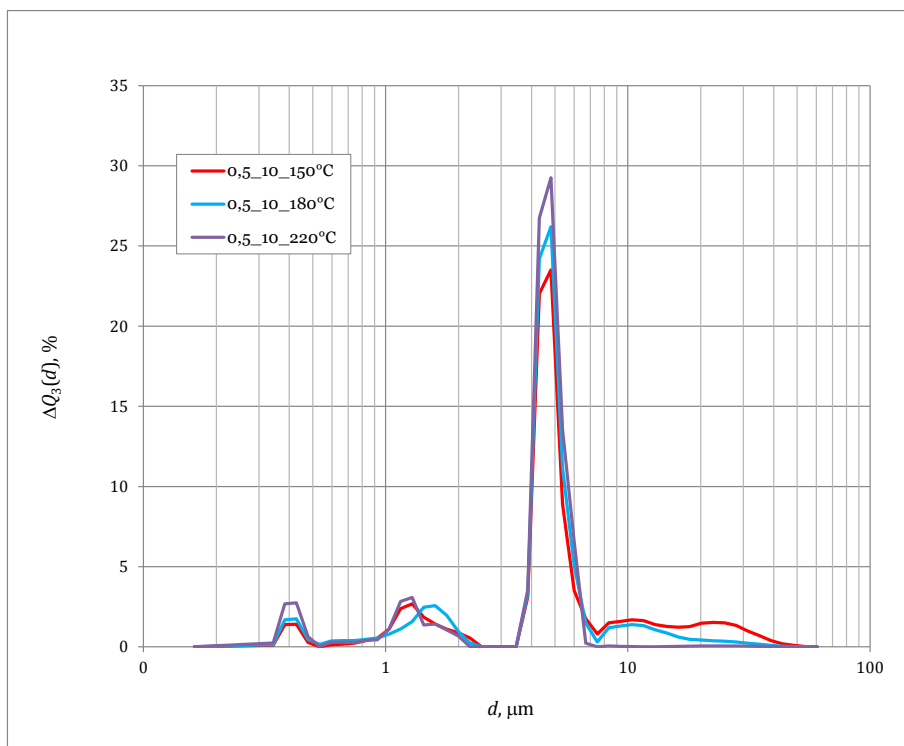
Slika 18. Usporedba raspodjele veličina čestica 0,2 %-tne otopine hitozana s temperaturom (pumpa 5 %)



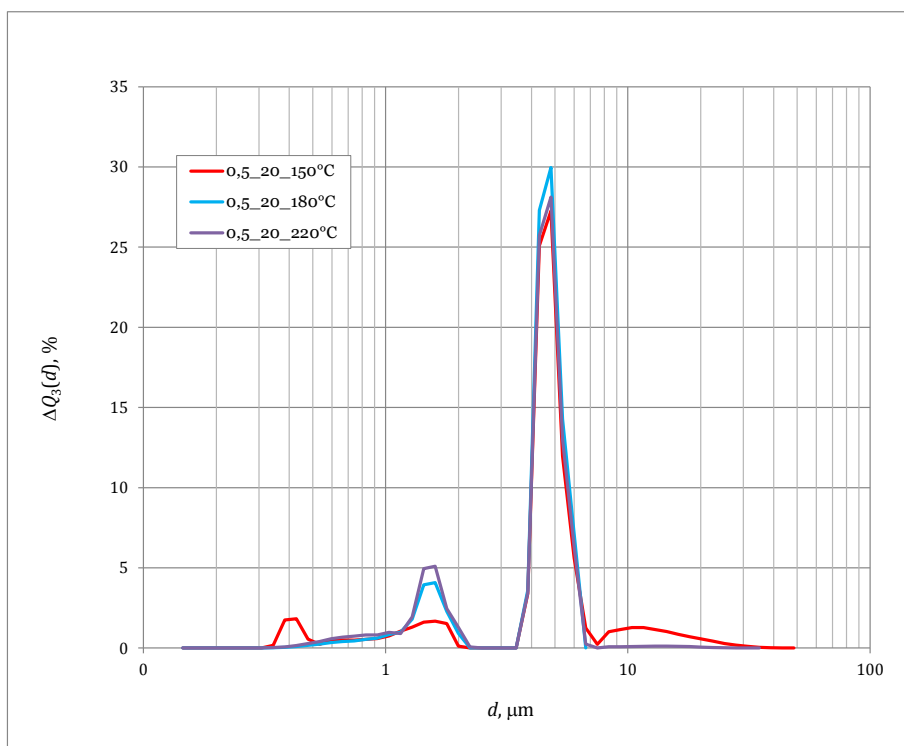
Slika 19. Usporedba raspodjele veličina čestica 0,2 %-tne otopine hitozana s temperaturom (pumpa 10 %)



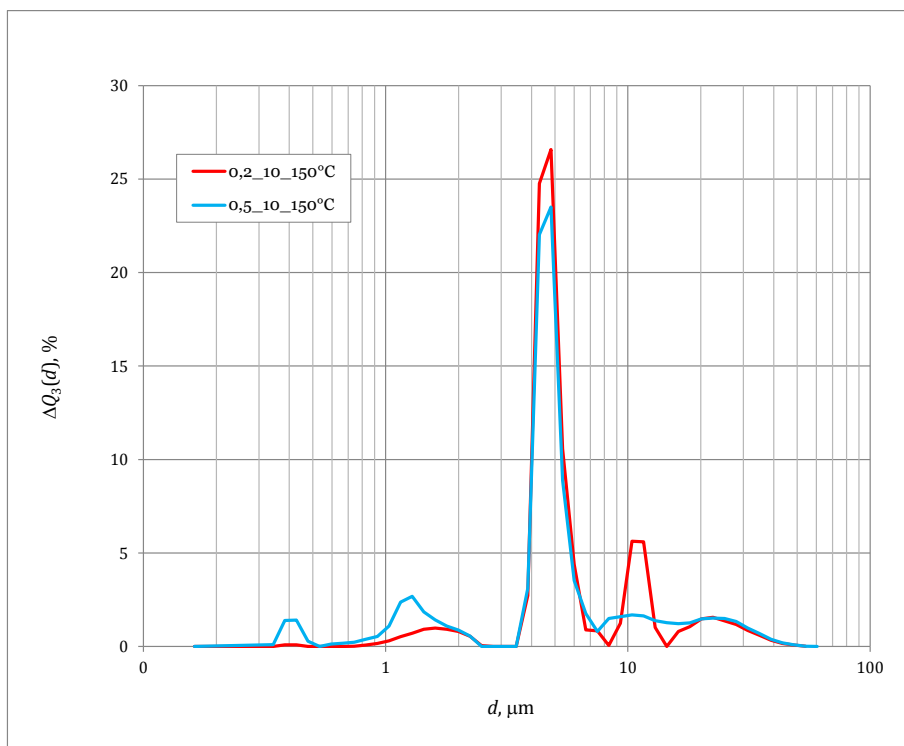
Slika 20. Usporedba raspodjele veličina čestica 0,2 %-tne otopine hitozana s temperaturom (pumpa 20 %)



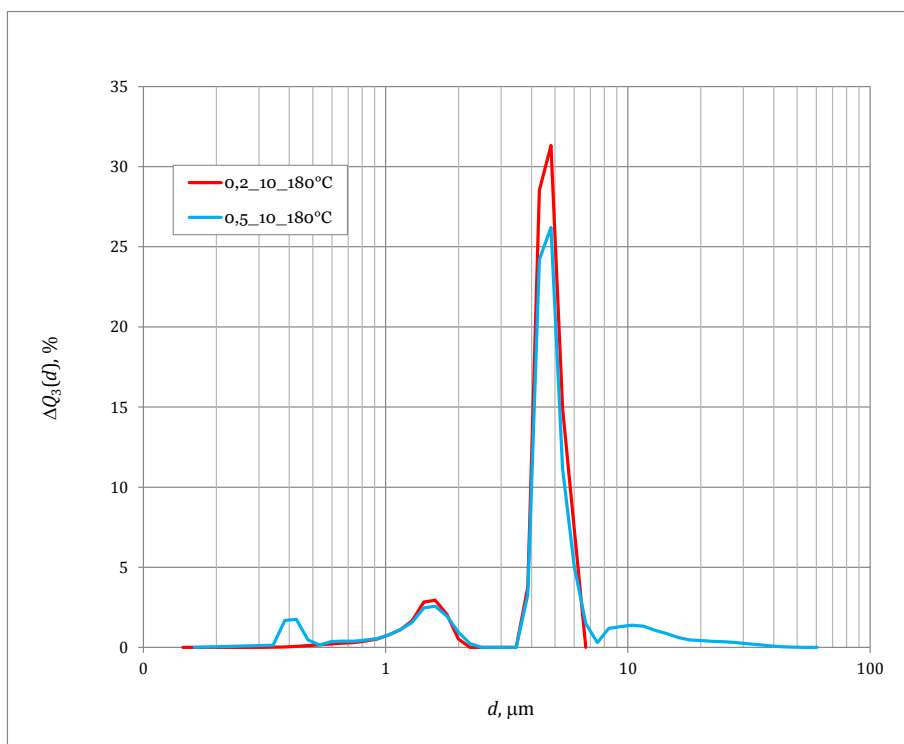
Slika 21. Usporedba raspodjele veličina čestica 0,5 %-tne otopine hitozana s temperaturom (pumpa 10 %)



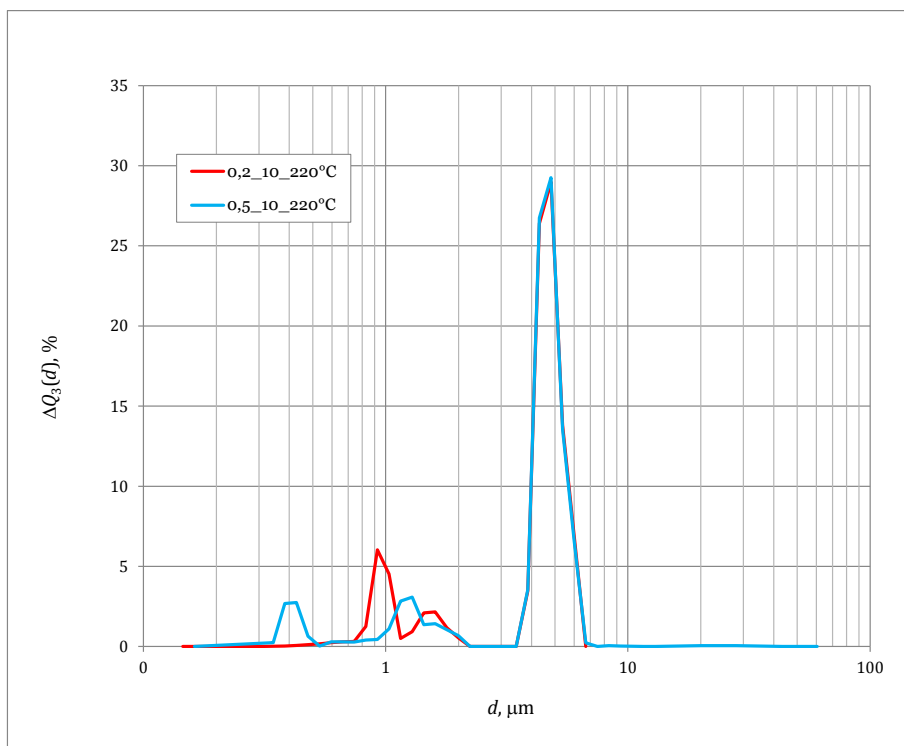
Slika 22. Usporedba raspodjele veličina čestica 0,5 %-tne otopine hitozana s temperaturom (pumpa 20 %)



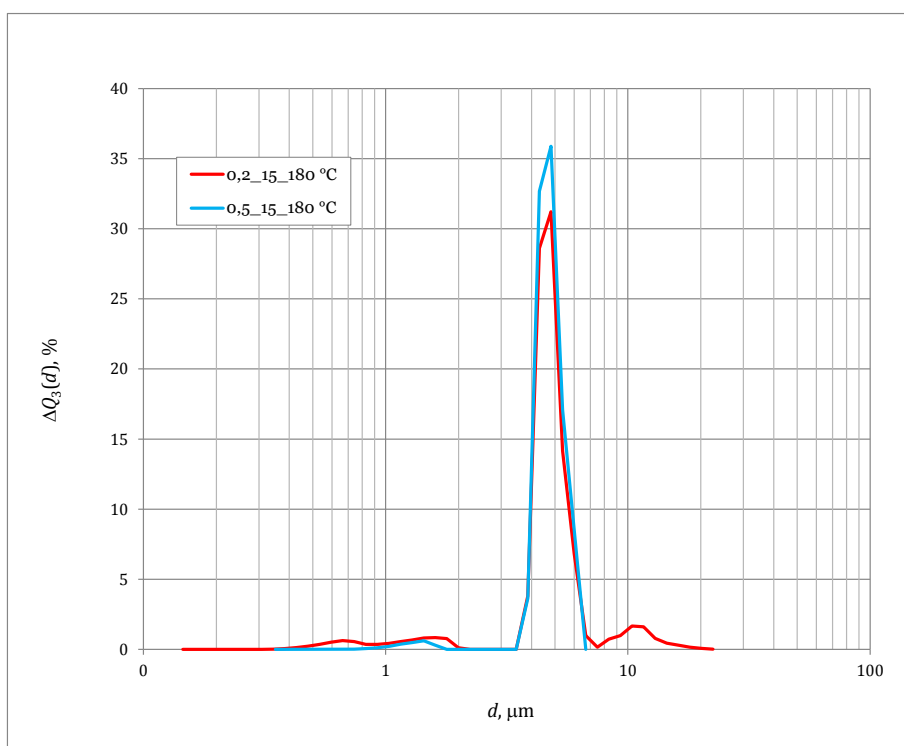
Slika 23. Usporedba raspodjele veličina čestica različite koncentracije otopine hitozana pri temperaturi 150 °C (pumpa 10 %)



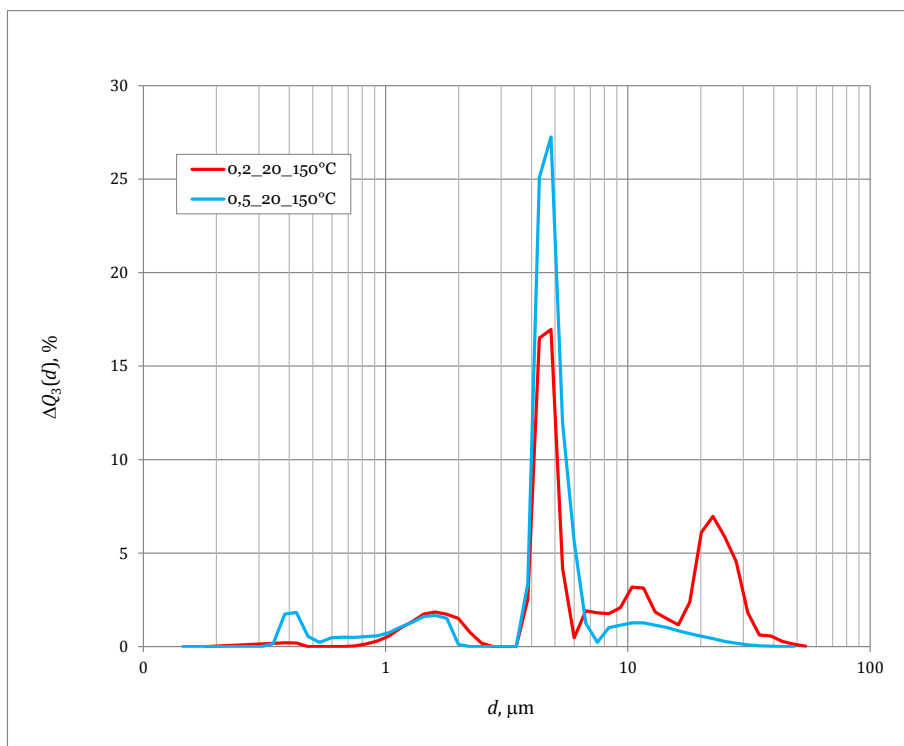
Slika 24. Usporedba raspodjele veličina čestica različite koncentracije otopine hitozana pri temperaturi 180 °C (pumpa 10 %)



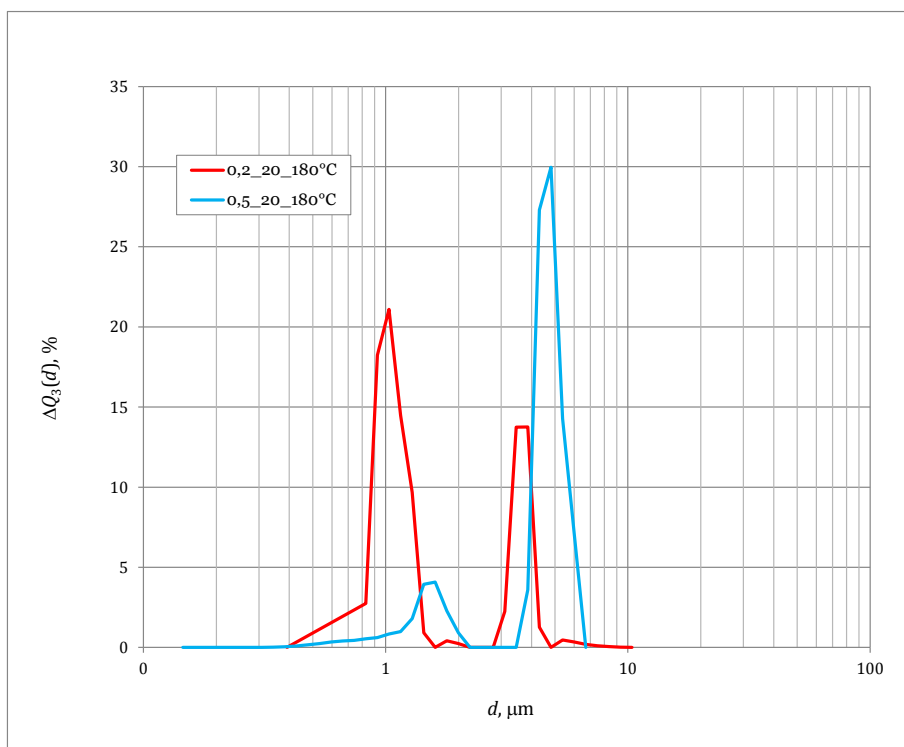
Slika 25. Usporedba raspodjele veličina čestica različite koncentracije otopine hitozana pri temperaturi 220 °C (pumpa 10 %)



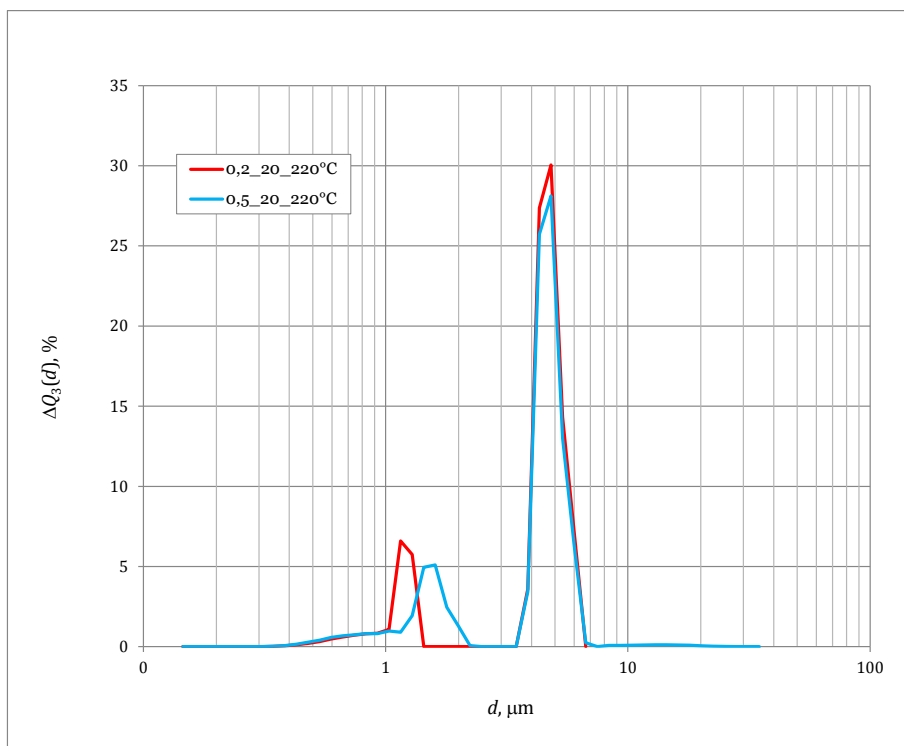
Slika 26. Usporedba raspodjele veličina čestica različite koncentracije otopine hitozana pri temperaturi 180 °C (pumpa 15 %)



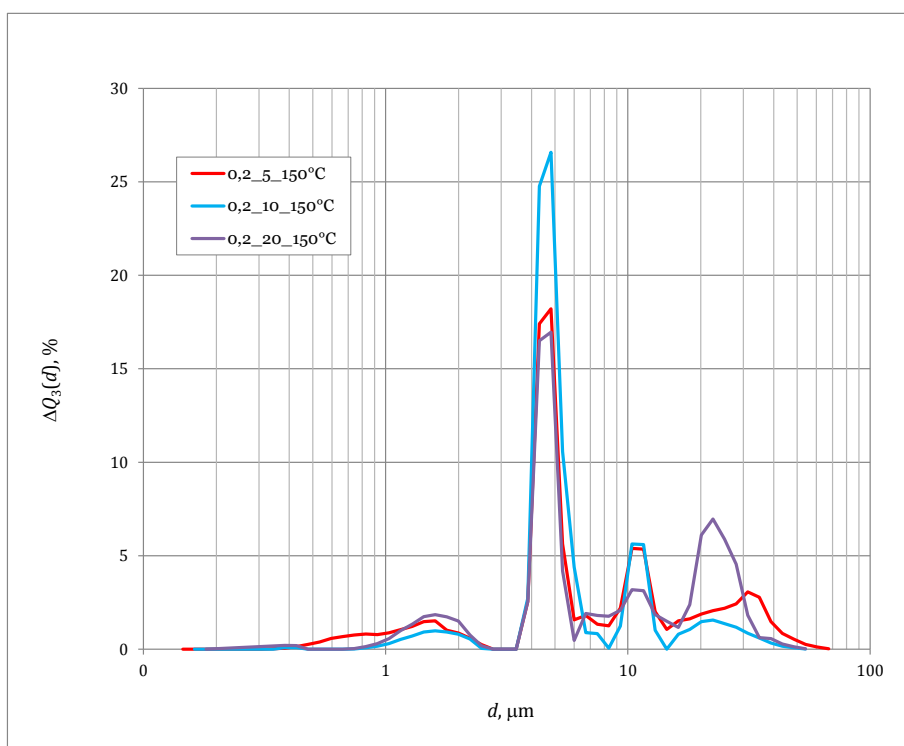
Slika 27. Usporedba raspodjele veličina čestica različitih koncentracija otopine hitozana pri temperaturi 150 °C (pumpa 20 %)



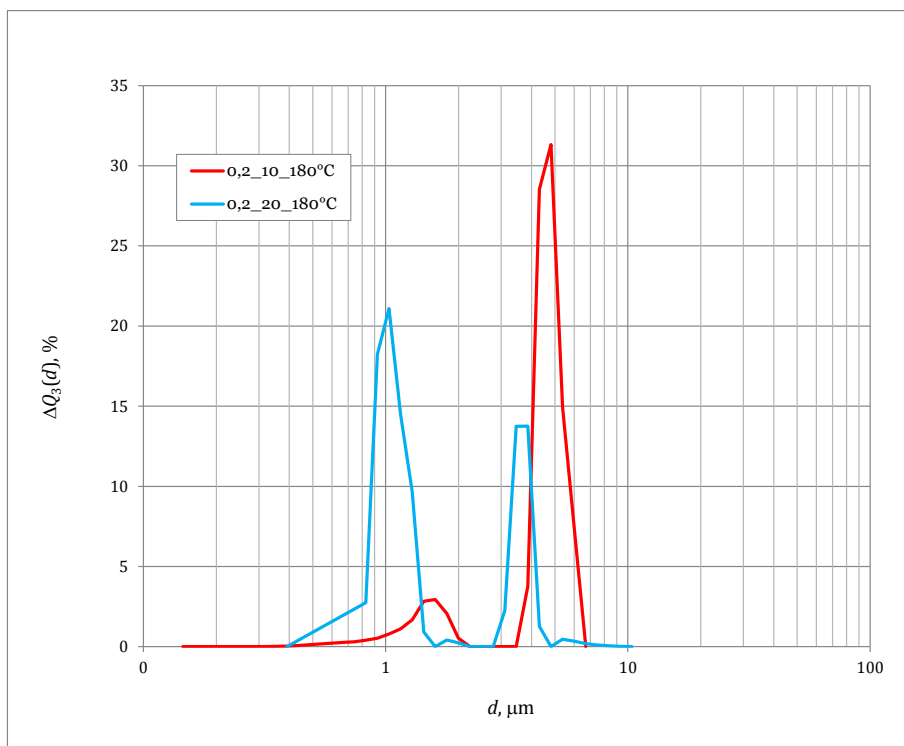
Slika 28. Usporedba raspodjele veličina čestica različitih koncentracija otopine hitozana pri temperaturi 180 °C (pumpa 20 %)



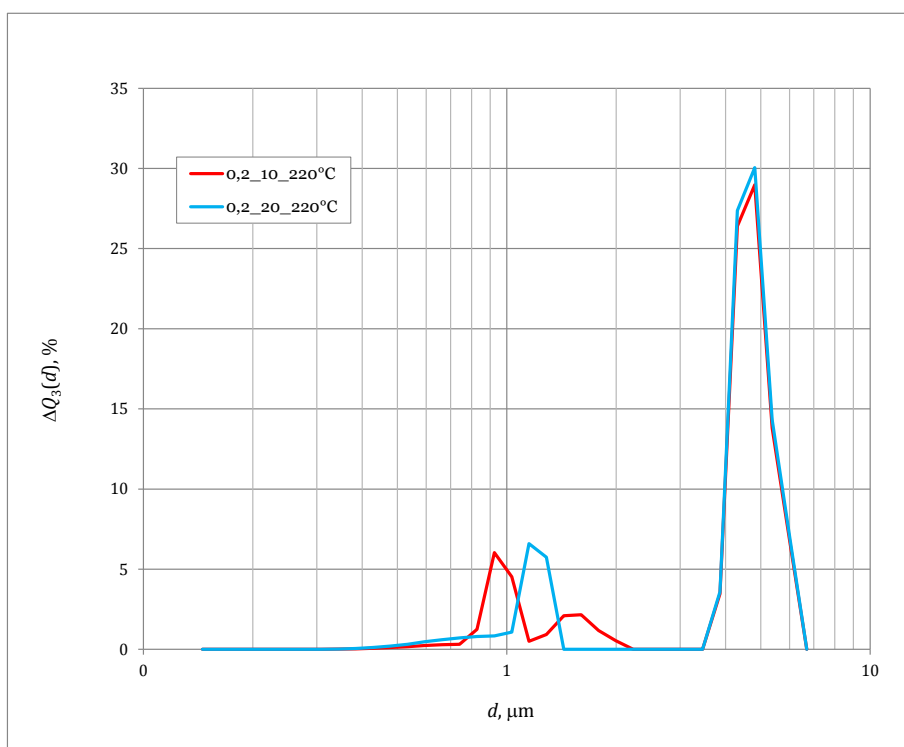
Slika 29. Usporedba raspodjele veličina čestica različite koncentracije otopine hitozana pri temperaturi 220 °C (pumpa 20 %)



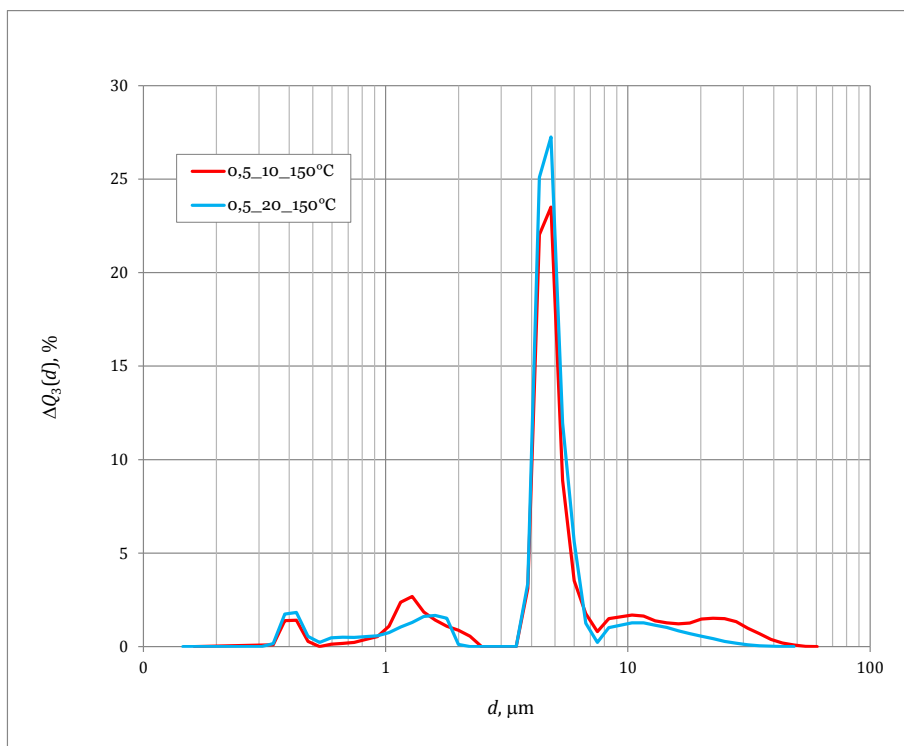
Slika 30. Usporedba raspodjele veličina čestica 0,2 %-tne otopine hitozana za različite protoke pri temperaturi 150 °C



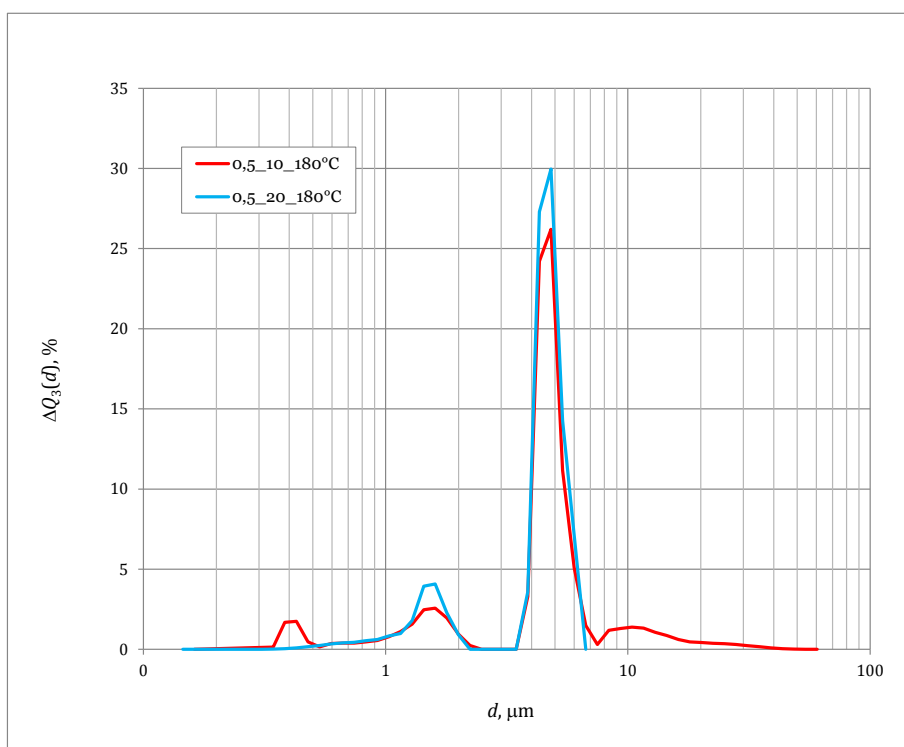
Slika 31. Usporedba raspodjele veličina čestica 0,2 %-tne otopine hitozana za različite protoke pri temperaturi 180 °C



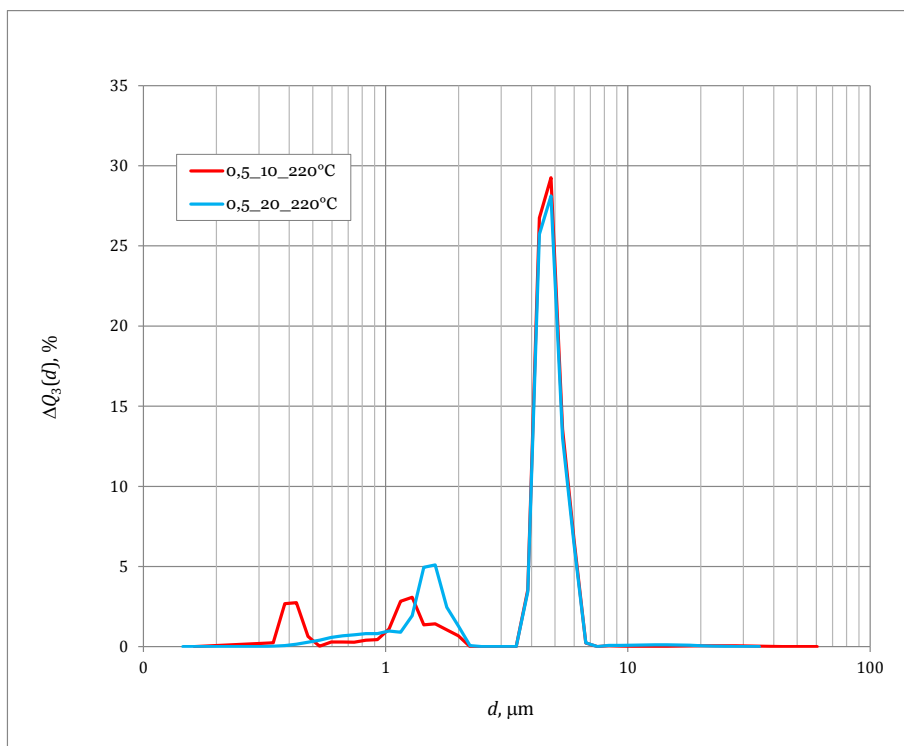
Slika 32. Usporedba raspodjele veličina čestica 0,2 %-tne otopine hitozana za različite protoke pri temperaturi 220 °C



Slika 33. Usporedba raspodjele veličina čestica 0,5 %-tne otopine hitozana za različite protoke pri temperaturi 150 °C



Slika 34. Usporedba raspodjele veličina čestica 0,5 %-tne otopine hitozana za različite protoke pri temperaturi 180 °C



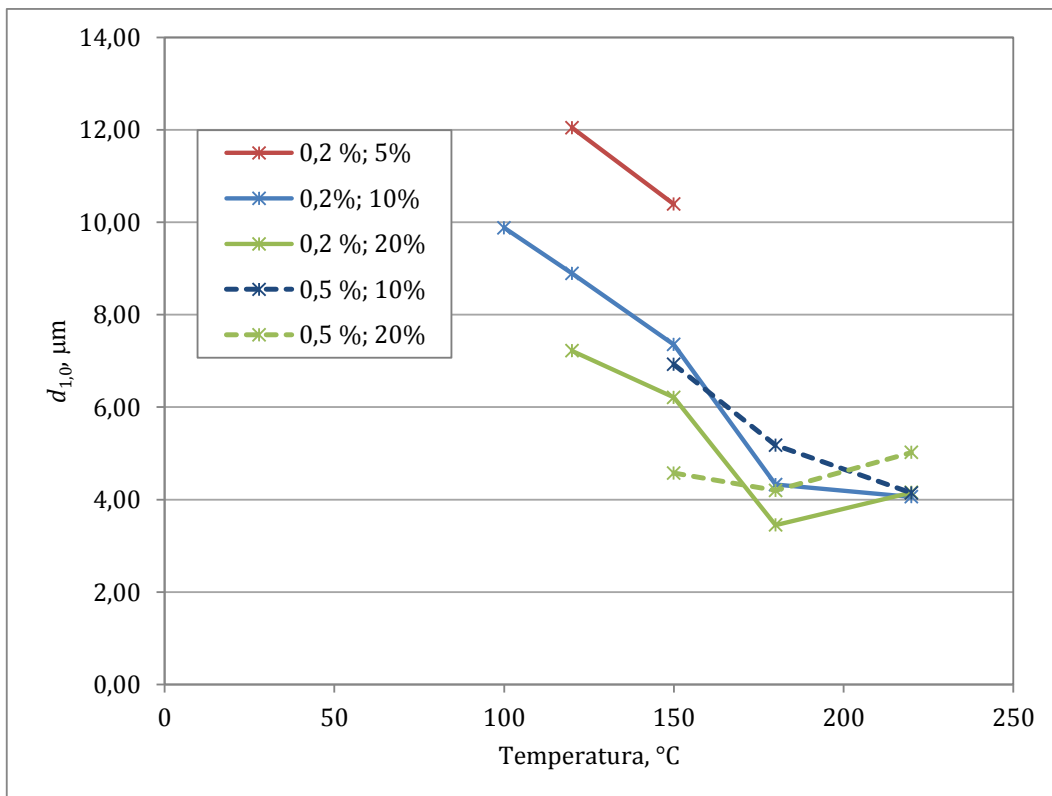
Slika 35. Usporedba raspodjele veličina čestica 0,5 %-tne otopine hitozana za različite protoke pri temperaturi 220 °C

Tablica 10. Srednji promjer uzoraka dobivenih sušenjem 0,2 %-tne otopine hitozana

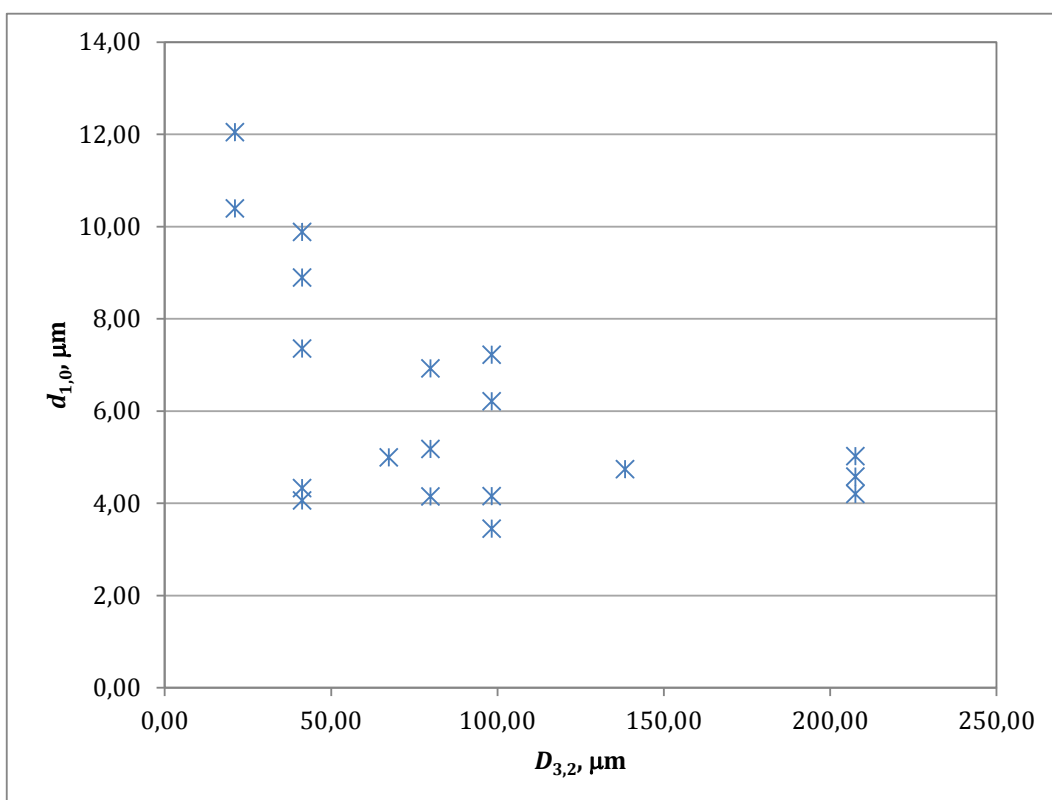
	d _{1,0} , μm					
	70 °C	100 °C	120 °C	150 °C	180 °C	220 °C
5%	-	-	12,05	10,39	-	-
10%	-	9,88	8,89	7,35	4,32	4,06
15%	-	-	-	-	4,99	-
20%	1,67	-	7,22	6,21	3,45	4,15

Tablica 11. Srednji promjer uzoraka dobivenih sušenjem 0,5 %-tne otopine hitozana

	d _{1,0} , μm					
	70 °C	100 °C	120 °C	150 °C	180 °C	220 °C
10%	-	-	-	23,23	15,77	7,90
15%	-	-	-	-	4,74	-
20%	-	-	-	12,63	4,87	6,03



Slika 36. Raspodjela veličina čestica izražena srednjim promjerom za sve dobivene uzorke



Slika 37. Odnos između srednjeg promjera čestica i Sauterovog promjera kapljica (izraz 2)

5. RASPRAVA

U ovom radu istražena je mogućnost modificiranja čestica hitozana kao potencijalnog nosača lijeka primjenom sušenja raspršivanjem. Eksperimenti su provedeni s dvije otopine hitozana različitih masenih udjela (0,2% i 0,5%). U procesu sušenja raspršivanjem, uz procesne uvjete, ključna veličina prilikom formiranja kapljica jest upravo viskoznost otopine koja se raspršuje.^[22, 23] Ovisno o veličini kapljice i uvjetima sušenja, dolazi do formiranja određenog oblika i veličine čestica konačnog praha. Obje otopine pokazale su *newtonsko* ponašanje čime je utvrđeno da promjenom protoka otopine ne dolazi do promjene njezine viskoznosti. Viskoznost 0,2%-tne otopine iznosi 4,4 mPa s, dok je viskoznost 0,5%-tne otopine znatno veća i iznosi 26,3 mPa s pri 20 °C. Kako bi se procijenio Sauterov promjer atomiziranih kapljica na temelju izraza (2) i (4) izmjerena su i preostala fizikalna svojstva otopina, površinska napetost i gustoća. Površinska napetost određena je metodom viseće kapi, a izračunata upotrebom Young-Laplaceove jednadžbe i geometrije kapljice. Kod obje otopine utvrđeno je da nema znatne promjene u odnosu na vodu. Za 0,2%-tnu otopinu površinska napetost iznosi 74,42 mN m⁻¹, a za 0,5%-tnu otopinu 73,80 mN m⁻¹. Gustoća otopina određena je densitometrom te je ista za obje otopine (1005 kg m⁻³). Iz dobivenih rezultata vidljivo je da se promjenom masenog udjela hitozana najviše mijenja viskoznost otopine.

Za izračun Sauterovog promjera ($D_{3,2}$) atomiziranih kapljica korištena su dva literaturna empirijska modela (jedn. 2 i 4). Najčešće korišten izraz (jedn. 2) u istraživanjima sušenja raspršivanjem koristili su i Mueller i Kleinebudde u svojem radu.^[22] Vrijednosti Sauterovog promjera dobivene na temelju ovog modela prikazane su u tablici 5. Kao što je i očekivano, povećanjem protoka otopine i povećanjem udjela hitozana, odnosno viskoznosti otopine, dolazi do povećanja veličine atomiziranih kapljica. U tablici 6. prikazane su vrijednosti Sauterovog promjera atomiziranih kapljica procijenjene na temelju izraza 4. Ovaj izraz u literaturi se spominje za procjenu srednjeg promjera i Sauterovog promjera kapljica nastalih raspršivanjem iz jednostavnih dvofluidnih sapnica s vanjskim raspršivanjem. Vidljivo je iz rezultata da su vrijednosti Sauterovog promjera znatno niže od onih procijenjenih na temelju izraza (2). Također, promjena veličine kapljica s povećanjem protoka je neznatna. Najmanje odstupanje vrijednosti dobivenih temeljem dva modela uočeno je pri niskim protocima, dok je s povećanjem protok uočeno znatno odstupanje navedenih modela. Povećanje viskoznosti otopine dovelo je do manjeg intenziteta promjene nego kod vrijednosti Sauterovog promjera dobivenog na temelju izraza (2). Prilikom odabira empirijskog modela,

ključno je prepoznavanje vrste atomizera/sapnice. Iz literature [8, 11, 14] je poznato da u sušenju raspršivanjem najveći utjecaj na veličinu atomiziranih kapljica imaju upravo protok otopine i viskoznost. Zbog toga su za ispitivanje odnosa veličine atomiziranih kapljica i veličine čestica nastalih sušenjem, odabrane vrijednosti Sauterovog promjera procijenjene na temelju izraza (2).

Ekperimenti su provedeni pri različitim protocima otopine i različitim temperaturama sušenja. Morfološka svojstva svih dobivenih uzoraka analizirana su pretražnim elektronskim mikroskopom (SEM), a rezultati su prikazani u tablicama 7. – 9. Kako bi se odabrali radni uvjeti, početni ekperimenti provedeni su pri nižim temperaturama zraka za sušenja (70 °C i 100 °C). Sušenjem 0,2 %-tne otopine hitozana pri 70 °C i protoku 20 % ($1,0 \times 10^{-7} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$) nastale su relativno sferične čestice, ali većinom nekonzistentne i puknute. Pri temperaturi 100 °C i protoku 10 % ($5,0 \times 10^{-8} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$) poboljšana je sama „struktura“ čestica, ali je uočen veliki udio sitnih čestica „zalijepljenih“ na površini većih čestica. Također, s obzirom na vrlo malo učinkovitost procesa (Slika 17.) za pokuse sa 0,2 %-tnom otopinom provedene pri 70, 100, 120 °C, pa čak i 150 °C, ovi pokusi su ocijenjeni kao nepovoljni. Iskorištenje procesa kod nižih temperatura i viših protoka otopine je smanjeno zbog lijepljenja čestica za stijenke komore za sušenje. Zbog toga je procijenjeno da je minimalna potrebna temperatura za sušenje otopina hitozana 150 °C, a protok 10 – 20 %.

Kod svih provedenih pokusa uočeno je da čestice 0,2%-tne otopine većim dijelom nisu sferičnog oblika, već su poprimile oblik *klobuka gljive* ili *krafne*. To se objašnjava velikim vrijednostima Pecletove značajke koja predstavlja omjer brzine isparavanja s površine čestice i brzine difuzije.^[24] Kod malih vrijednosti Pecletove značajke, veličina čestica i njihova gustoća postupno se mijenjaju. Brzina isparavanja s površine manja je od brzine difuzije, a molekule otapala brzo difundiraju do površine stvarajući sušenjem pravilnu česticu. Pri velikim vrijednostima Pecletove značajke, brzina isparavanja s površine čestice je veća, brzo se postiže kritični sadržaj vlage i trenutačno se stvara *kora* na površini čestice. Stvaranje spomenute *kore* na površini kapljice/čestice ima značajan utjecaj na proces isparavanja vlage. Na početku samog procesa brzine isparavanja 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.^[20] Nastala *kora* na površini kapi nije porozna, ali je zbog karakteristika hitozana vrlo elastična, te prilikom sušenja dolazi do deformiranja čestica. Također, pri spomenutim uvjetima nastaju veće čestice.^[24]

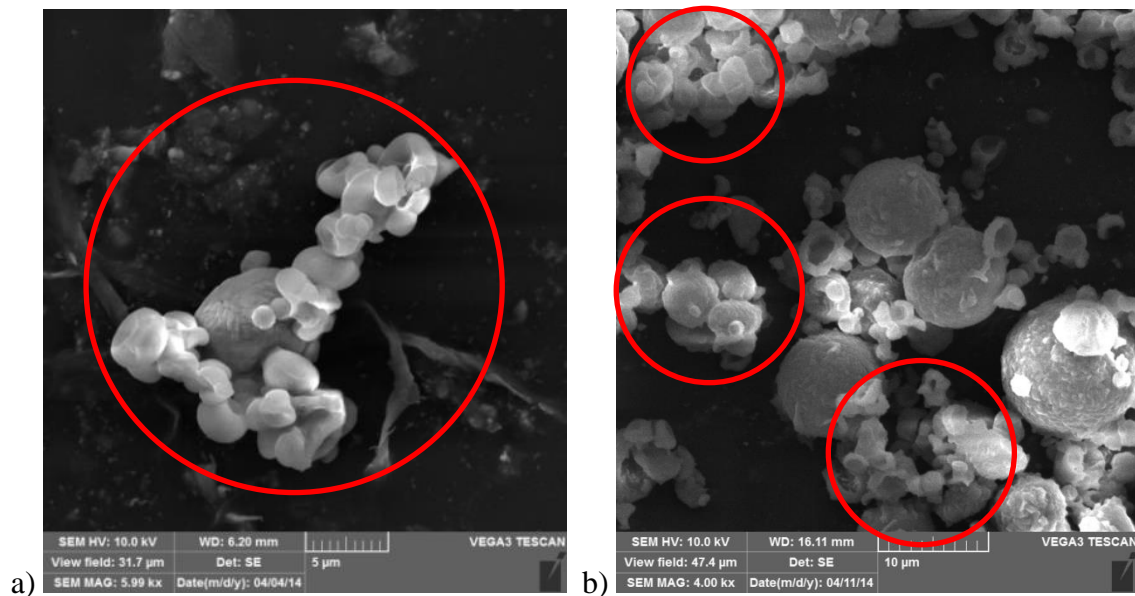
0,5%-tne otopine hitozana sušene su pri 150, 180 i 220 °C uz protoke 10 i 20 %; uvjeti koji su dali veće iskorištenje kod 0,2 %-tnih otopina. U tablici 9. prikazane su SEM mikrofografije uzoraka dobivenih sušenjem 0,5 %-tne otopine hitozana pri navedenih uvjetima. Kod ovih uzoraka može se uočiti puno veći udio sferičnih čestica, uz nešto više čestica oblika *krafne* pri temperaturi 220 °C te protoku 20 %. Budući da se za inkapsuliranje aktivne tvari preferira sferični oblik, može se zaključiti da je sušenjem 0,5 %-tnih otopina hitozana nastala povoljnija morfologija čestica. Iskorištenje procesa sušenja 0,5 %-tne otopine nije se značajno mijenjalo promjenom temperature sušenja, a vrijednosti se kreću u rasponu 59,31 – 66,62 % (Slika 17.).

Raspodjele veličina čestica određene su metodom laserske difrakcije i prikazane su slikama 18. – 35. Iz grafičkih prikaza jasno se vidi da je najučestalija veličina čestica pri svim uvjetima provedbe procesa oko 5 µm. Upravo ova veličina čestica smatra se značajnom pri liječenju raka pluća, koji je u današnje doba najveći uzročnik smrti u razvijenom svijetu.^[25, 26] Distribucija lijeka u pluća ima mnoge prednosti u odnosu na druge načine zbog toga što pluća imaju veliku površinu alveola, tanku epitelnu barijeru, veliku vaskularnost i relativno nisku enzimatsku metaboličku aktivnost.^[26] Intravenozno doziranje mikročestica i inhalacija moguću su načini primjene i ciljane dostave lijeka do pluća. Čestice veće od 5 µm mogu blokirati krvne kapilare i izazvati kronični opstruktivni plućni emfizem.^[27, 28] Prema tome, dizajniranje adekvatnog nosača je neophodno za uspješno oslobađanje lijeka i ciljanu dostavu do pluća.

Na slikama 18. – 20. može se uočiti da su sušenjem 0,2%-tne otopine dobivene višemodalne raspodjele veličina čestica u rasponu od 0,3 do 70 µm. Manji raspon veličina čestica može se uočiti kod viših temperatura sušenja (180 i 220 °C) gdje su čestice veličine do 10 µm. Sušenjem 0,5%-tne otopine dobivene su uglavnom monodalne raspodjele (Slika 21. i 22.). Na slikama 23. do 35. prikazane su usporedbe raspodjela veličina čestica za različite otopine hitozana, različite temperature i različite protoke. Na grafičkim prikazima vidljivo je da se povećanjem temperature ulaznog zraka za sušenje dobiva šira raspodjela, a povećanjem protoka pojne smjese smanjuje se širina raspodjele. Kod otopina različitih koncentracija, a pri nižim temperaturama, nema značajne razlike u širini raspodjele. Povišenjem temperature kod obje otopine hitozana dobije se nešto uža raspodjela veličina čestica.

Na temelju udjela određenih veličina čestica izračunati su srednji promjeri čestica i prikazani u tablicama 10. i 11. i na slici 36. Srednji promjer čestica smanjuje se povećanjem temperature kod obje otopine hitozana kao posljedica vrlo velikih brzina sušenja. Odstupanje od trenda vidljivo je pri najvišim temperaturama i najvećim protocima gdje je uočen manji

porast srednje veličine. Kod ovih uvjeta, također je uočen i nešto veći udio nesferičnih čestica oblika *krafne*. Na slici 38. može se uočiti međusobno lijepljenje čestica što je imalo za posljedicu povećanje srednjeg promjera. Kako su pri ovim uvjetima atomizacijom dobivene veće kapljice, moguće je da je već prilikom atomizacije došlo do koalescencije kapljica i nastajanja *sraštenih* struktura.



Slika 38. SEM mikrografije uzoraka pri protoku 20 % i 220 °C

a) 0,2 %, uvećanje 6000X b) 0,5 %; uvećanje 4000X

Usporedbom rezultata dobivenih pri istim protocima za 0,2 i 0,5 %-tnu otopinu, može se uočiti da su sušenjem 0,2 %-tne otopine dobiveni manji srednji promjeri. Ovakav rezultat očekivan je s obzirom na značajnu razliku u viskoznosti. Naime, pri atomizaciji manje viskozne 0,2 %-tne otopine nastaju sitnije kapljice (Tablica 5.) pa je očekivano da će nastati i sitnije čestice.

I konačno, povećanje protoka kod obje otopine rezultiralo je manjim veličinama čestica što je u suprotnosti s očekivanim. Povećanjem protoka nastaju kapljice većeg promjera, a time bi trebale nastati i veće čestice. Međutim, obrnuti trend uočen je pri svim temperaturama za obje otopine. Ovakvi slučajevi nisu pronađeni u literaturi, ali mogli bi se objasniti kroz širinu raspodjele. Kako je ranije navedeno, najučestalija veličina u svim uzorcima se kreće oko 5 μm. Širina raspodjele pak znatno varira pa kod uzoraka koji imaju širu raspodjelu, veće čestice značajnije doprinose srednjem promjeru, vodeći prema većim vrijednostima. Kod užih raspodjela sve vrijednosti su bliže onoj najučestalijoj pa je i srednja vrijednost manja. Može li se to povezati s inicijalno većim kapljicama? Kako se i kod

procjene veličine kapljica radi o srednjem površinskom promjeru, pretpostavlja se da je i ovdje ključ zapravo u raspodjeli veličina kapljica, a da je sam Sauterov promjer nedovoljan za usporedbu. Iz odnosa srednjeg promjera čestica i Sauterovog promjera atomiziranih kapljica (Slika 37.) uočava se da porastom Sauterovog promjera atomiziranih kapljica opada srednji promjer čestica. Naravno, kao ključan parametar ovdje treba uzeti i uvjete sušenja koji također diktiraju i veličinu i oblik nastalih čestica.

Na temelju provedenih eksperimenata i definiranih ciljeva, može se zaključiti da su sušenjem 0,5 %-tne otopine hitozana pri 180 °C i protoku 20 % ($1,0 \times 10^{-7} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$) dobivena zadovoljavajuća morfološka (zadovoljavajući udio sferičnih čestica) i granulometrijska (srednji promjer 4,87 μm) svojstva hitozana uz iskorištenje procesa 60 %.

6. ZAKLJUČCI

Povećanjem protoka pojne smjese i masenog udjela hitozana u otopini povećava se promjer atomiziranih kapljica.

Sušenjem 0,5%-tne otopine dobivena je povoljnija morfologija s većim udjelom sferičnih čestica nego kod uzoraka dobivenih sušenjem 0,2 %-tne otopine. Međutim, u oba slučaja je pri 220 °C došlo do sljepljivanja čestica.

Pri nižim temperaturama i većim protocima, iskorištenje procesa je nisko zbog ljepljenja čestica za stijenku komore za sušenje. Povećanjem ulazne temperature zraka za sušenje raste učinkovitost.

Sušenjem 0,2%-tne otopine dobivene su bimodalne, a sušenjem 0,5%-tne otopine monodalne raspodjele veličina čestica. Povećanjem temperature ulaznog zraka za sušenje dobiva se šira raspodjela, a povećanjem protoka pojne smjese smanjuje se širina raspodjele.

Najpovoljnija morfološka i granulometrijska svojstva dobivena su sušenjem 0,5 %-tne otopine hitozana pri 180 °C i protoku 20 % ($1,0 \times 10^{-7} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$) uz iskorištenje procesa 60 %. Zbog oblika i veličine čestica, ovi uzorci mogli bi se pokazati pogodnima kao nosači lijekova u inhalacijskim dozama.

7. LITERATURA

1. T. A. Sonia, C. P. Sharma, Chitosan and its derivatives for drug delivery perspective, *Adv. Polym. Sci.* **243** (2011) 23-54.
2. V. Bansal, P. Kumar Sharma, N. Sharma, O. Prakash Pal, R. Malviya, Applications of chitosan and chitosan derivatives in drug delivery, *Adv. Biol. Res.* **5** (1) (2011) 28-37.
3. B. Čalijski, J. Milić, D. Krajišnik, A. Račić, Karakteristike i primena hitozana u farmaceutskim/biomedicinskim preparatima, *Arh. Farm.* **63** (2013) 347-364.
4. M. L. Manca, Chitosan and PLGA microspheres as drug delivery system against pulmonary mycobacteria infections, PhD Thesis, University of Cagliari (2009).
5. O. Sun, K. Fernandez, Physicochemical and functional properties of crawfish chitosan as affected by different processing protocols, Master's Thesis, Louisiana State University (2004).
6. P. K. Dutta, J. Dutta, V. S. Tripathi, Chitin and chitosan: Chemistry, properties and applications, *J. Sci. Ind. Res.* **63** (2004) 20-31.
7. B. R. Čalijski, Funkcionalnost hitozana u formulaciji alginat hitozan mikročestica kao nosača za nesteroidne antiinflamatorne lekove, Doktorska disertacija, Univerzitet u Beogradu (2013).
8. P. He, S. S. Davis, L. Illum, Chitosan microspheres prepared by spray drying, *Int. J. Pharm.* **187** (1999) 53-65
9. A. K. Singla, M. Chawla, Chitosan: some pharmaceutical and biological aspects – an update, *J. Pharm. Pharmacol.* **53** (8) (2001) 47-67.
10. M. N. V. Ravi Kumar, R. Muzzarelli, C. Muzzarelli, H Sashiwa, A. J. Domb, Chitosan chemistry and pharmaceutical perspectives, *Chem. Rev.* **104** (12) (2004) 6017-6084.
11. K. Masters, Spray Drying Handbook, Fifth edition, Longman Scientific and Technical, Essex (1991)
12. D. M. Patikh, Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Second Edition, Taylor & Francis, U.S.A. (2005) – 5. Metin Celik, Susan C. Wendel, Spray Drying and Pharmaceutical Applications, 129-151.
13. K. Cal, K. Sollohub, Spray Drying Technique. I: Hardware and Process Parameters, *J. Pharm. Sci.*, DOI 10.1002/jps, (2009) 1-12
14. H. E. Snyder, D. Lechuga-Ballesteros, Spray drying: Theory and pharmaceutical applications. In Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Vol. 1.: Unit Operations and

- Mechanical Propertis; Augsburg, L.L.; Hoag, S.W.,Eds.; Informa Healthcare USA: New York (2008) 227-256.
15. S. C. T van der Sanden, A fundamental study of spray drying fluid catalytic cracking catalyst, Technische Universitet Eindhov, Eindhov, (2003) 7-48.
 16. <http://www.niroinc.com/technologies/atomizers.asp> (pristup 15. 3. 2014.)
 17. K. Cal, K. Sollohub, Spray Drying Technique: II. Current Applications in Pharmaceutical Technology, *J. Pharm. Sci.* **9999** (2009) 1-11.
 18. R. P. Patel, M. P. Patel, A. M. Suthar, Spray drying technology: an overview, *Ind. J. Sci. Techn.* **2** (10) (2009) 44-47.
 19. M. Celik, S. Wendel, Spray drying and pharmaceutical applications. In Handbook of granulation technology, Taylor and Francis Group, Boca Raton, FL, USA, (2005) 152-157.
 20. A. Sander, Jedinične operacije u ekoinženjerstvu – Toplinski separacijski procesi (Interna skripta), Zagreb, (2011) 122-125.
 21. 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.
 22. R. Mueller, P. Kleinebudde, Comparison of a laboratory and a production coating spray gun with respect to scale-up, *AAPS Pharm. Sci. Tech.* **8**(1) (2007) 21-31.
 23. P. D. Hede, P. Bach, A. D. Jensen, Two-fluid spray atomisation and pneumatic nozzles for fluid bed coating/agglomeration purposes: A review, *Chem. Eng. Sci.* **63** (2008) 3821-3842.
 24. D. Huang, Modeling of particle formation during spray drying, European Drying Conference, Spain (2011) 1-3.
 25. M. P. Patel, R. R. Patel, J. K. Patel, Chitosan Mediated Targeted Drug Delivery System: A Review, *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* **13** (3) (2010) 536-557.
 26. H. M. Courrier, N. Butz, T. F. Vandamme, Pulmonary drug delivery systems: recent developments and prospects, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* **19** (2002) 425-498.
 27. K. Saralidze, C. S. van Hooy-Corstjens, L. H. Koole, M. L. Knetsch, New acrylic microspheres for arterial embolization: combining radiopacity for precise localization with immobilized thrombin to trigger local blood coagulation, *Biomaterials* **28** (2007) 2457-2464.

28. D. R. Klonne, D. E. Dodd, P. E. Losco, C. M. Troup, T. R. Tyler, Pulmonary fibrosis produced in F-344 rats by subchronic inhalation of aerosols of a 4000 molecular weight ethylene oxide/propylene oxide polymer, *Fundam. Appl. Toxicol.* **10** (1988) 682–690.

Antonio Antunović i Maja Bokulić

Modificiranje čestica hitozana kao potencijalnog nosača lijeka

Koncept ciljane terapije podrazumijeva povoljan nosač koloidnog ili polimernog karaktera na kojem je ljekovita tvar. Nosači lijekova su tvari koje osiguravaju ciljanu dostavu lijeka, njegovo kontrolirano otpuštanje i bolju bioraspodjivu. Zbog toga dizajn adekvatnog nosača postaje predmetom sve većeg broja istraživanja, a zbog svojih pozitivnih svojstava, jedna od najbrže rastućih tvari za izradu nosača su hitozani. Jedan od načina modificiranja morfoloških i granulometrijskih svojstava hitozana je sušenje raspršivanjem. Sušenje raspršivanjem ima široku primjenu u različitim industrijskim granama jer krajnji proizvodi imaju mnoštvo pozitivnih svojstava, prije svega nizak sadržaj vlage, usku raspodjelu veličina čestica i sferični oblik.

U ovom radu istražena je mogućnost modificiranja čestica hitozana kao potencijalnog nosača lijeka primjenom sušenja raspršivanjem. Eksperimenti su provedeni s dvije otopine hitozana različitih masenih udjela (0,2% i 0,5%), pri temperaturama sušenja 70, 100, 120, 150, 180 i 220 °C te protocima otopine 5 % ($2,5 \times 10^{-8} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$), 10 % ($5,0 \times 10^{-8} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$), 15 % ($7,5 \times 10^{-8} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$) i 20 % ($1,0 \times 10^{-7} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$). Uzorci dobiveni sušenjem analizirani su pretražnim elektronskim mikroskopom, a raspodjela veličina čestica određena je metodom laserske difrakcije.

Rezultati pokazuju da se povećanjem masenog udjela hitozana u otopini, sušenjem dobivaju čestice sferičnog oblika. Također je utvrđeno da pri višim temperaturama (220 °C) dolazi do deformiranja i lijepljenja čestica. Povećanjem temperature ulaznog zraka za sušenje dobiva se šira raspodjela, a povećanjem protoka pojne smjese smanjuje se širina raspodjele. Najpovoljnija morfološka i granulometrijska svojstva dobivena su sušenjem 0,5 %-tne otopine hitozana pri 180 °C i protoku 20 % ($1,0 \times 10^{-7} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$) uz iskorištenje procesa 60 %. Ovi uzorci mogli bi se veličinom i oblikom pokazati pogodnima kao nosači u inhalacijskim dozama.

Ključne riječi: hitozan, sušenje raspršivanjem, nosač lijeka, raspodjela veličina čestica

SUMMARY

Antonio Antunović i Maja Bokulić

Modification of chitosan particles as potential drug carriers

The concept of targeted therapy implies a favorable drug carrier of colloidal or polymeric origin. Drug carriers are substances used for targeted drug delivery, controlled release and better drug bioavailability. Therefore, the design of appropriate carrier becomes the subject of numerous studies, and because of its benefits, chitosan is one of the fastest growing material for making carriers. Spray drying can be used to modify the morphological and granulometric properties of chitosan. Process is widely used in various industries as final spray-dried products have a number of positive properties, particularly low moisture content, a narrow particle size distribution and spherical shape.

In this paper, the possibility of modifying chitosan particles to obtain potential drug carriers using the spray drying was investigated. The experiments were performed with two different chitosan solutions (0.2 wt % and 0.5 wt %). Drying temperatures were 70, 100, 120, 150, 180 and 220 ° C and feed flow rates 5 % ($2.5 \times 10^{-8} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$), 10 % ($5.0 \times 10^{-8} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$), 15 % ($7.5 \times 10^{-8} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$) i 20 % ($1.0 \times 10^{-7} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$). Obtained samples were analyzed by scanning electron microscopy, and the particle size distribution was determined by laser diffraction.

The results show that the increase in concentration of chitosan solution led to more spherical particles. It was also found that higher temperatures (220 °C) caused particle deformation and agglomeration. Increasing of the drying air inlet temperature wider distributions were obtained, while increasing the feed rate leads to narrower particle size distribution. Most favorable morphological and granulometric characteristics are obtained by drying 0.5 % solution of chitosan at 180 ° C and flow rate $1.0 \times 10^{-7} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$ with a process yield of 60 %. Considering particle size and shape, these samples may be suitable as drug carriers in inhalation dosage forms.

Key words: chitosan, spray drying, drug carrier, particle size distribution