

1 **Naučni rad**

2

Sorpcija diklofenaka na selektivno oksidovanu celulozu

3

4

Pero S. Sailović^{1*}, Branka B. Rodić Grabovac¹, Uletilović M. Snežana²

5

6

¹Univerzitet u Banjoj Luci, Tehnološki fakultet, Banja Luka, Republika Srpska, BiH

7

²Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski fakultet, Banja Luka, Republika Srpska, BiH

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24


25 *Autor za prepisku: Pero S. Sailović, Univerzitet u Banjoj Luci, Tehnološki fakultet, Bulevar Vojvode
26 Stepe Stepanovića 73, 78000 Banja Luka, R. Srpska, BiH, e-mail: pero.sailovic@tf.unibl.org

27 **IZVOD**

28

29 Vezivanje ljekovitih preparata na polimerne nosače određeno je vrstom nosača i strukturom samog
30 lijeka. U ovom radu kao polimerni nosač korištena je selektivno oksidovana celuloza (OC) sa 0,547 i
31 1,163 mmol/g COOH. Dobijena je oksidacijom celuloznog zavoja smjesom $\text{HNO}_3\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-NaNO}_2$ u
32 trajanju od 5 i 10 časova na temperaturi 25 ± 1 °C, i upotrebljena je za vezivanje analgetika diklofenak-
33 kalijuma. Vezivanje lijeka vršeno je iz vodenog rastvora koncentracija $c=2,5\cdot 10^{-3}$, $3,4\cdot 10^{-3}$ i $5,1\cdot 10^{-3}$
34 mol/L na temperaturi 26 ± 1 °C, a desorpcija analgetika u fiziološkom rastvoru. Količine vezanog i
35 otpuštenog lijeka određene su spektrofotometrijski na talasnoj dužini kod λ_{max} 276 nm. Maksimalna
36 količina vezanog lijeka nakon 24 h iznosila je 0,814 mmol/g OC (iz rastvora $c=5,1\cdot 10^{-3}$ mol/L, na
37 uzorku sa 1,163 mmol/g COOH), a maksimalna količina desorbovanog lijeka 0,063 mmol/g OC (nakon
38 24 h u fiziološkom rastvoru sa uzorkom sa 1,163 mmol/g COOH). U radu se proučava uticaj sadržaja
39 COOH grupa, sposobnost zadržavanja vode, prekidna jačina vlakna na sorpciona svojstva OC i uticaj
40 hemijske strukture diklofenaka, pH vrijednosti rastvora i trajanja sorpcije na količinu vezanog lijeka.
41 Ustanovljeno je da se vezivanje lijeka ostvaruje pretežno vodoničnim vezama.

42

43 **Ključne riječi:** Oksidovana celuloza,  diklofenak-K, hemizam vezivanja, biološki aktivno analgetsko
44 vlakno.

45 1. UVOD

46

47 Pored klasične primjene polimernih materijala u medicinske svrhe (gaze, zavoji), sa napretkom
48 civilizacije ovi materijali se sve češće modifikuju sa ciljem dobijanja materijala sa specifičnim
49 osobinama. Jedan od načina modifikovanja je uvođenje poželjnih funkcionalnih grupa koje
50 omogućavaju vezivanje aktivnih supstanci na polimerni matriks i dobijanje biološki aktivnih materijala
51 [1].

52 Biološki aktivni materijali predstavljaju materijale koji se mogu koristiti u terapijske svrhe [2]. Ovakvi
53 materijali nude brojne prednosti u odnosu na konvencionalne medicinske terapije. Vezivanjem
54 aktivnih supstanci različitim hemijskim vezama na polimerni nosač dobijaju se biomedicinski
55 materijali za lokalnu primjenu, koji omogućavaju sigurno i kontinualno otpuštanje lijeka sa dužim
56 periodom korisnog djelovanja [3, 4].

57 Biološki aktivni materijali sa analgetskim djelovanjem predstavljaju jedan od trendova u razvoju
58 "pametnih" materijala, a dobijaju se vezivanjem analgetika na različite polimerne nosače [5, 6].

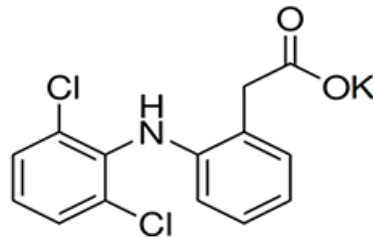
59 Diklofenak ili 2-[(2,6-dihlorofenil)amino]fenil]acetat (Slika 1) je jedan od najčešće korištenih
60 analgetika koji ima analgetsko i antireumatično djelovanje [7]. Spada u grupu nesteroidnih
61 antiinflamatornih i antireumatskih lijekova [8]. Oralno korištenje diklofenaka u dozama preko 150 mg
62 dnevno izaziva veliki broj smetnji koje mogu dovesti do oštećenja organa, ponekad sa fatalnim
63 ishodom [9], što ograničava terapijsku upotrebu lijeka. Transdermalnom primjenom diklofenaka na
64 ograničenoj površini, lijek se oslobađa kontrolisano i ciljano, te se rješava se veliki broj smetnji [10].

65 Dosadašnja istraživanja bave se vezivanjem diklofenaka na različite prirodne [10-13] i sintetičke
66 polimere [14-16] kao i na derivate celuloze, karboksimetilcelulozu [17] i hidroksipropilmetilcelulozu
67 (HPMC) [18]. Međutim, nema literaturnih podataka o istraživanju vezivanja diklofenaka na
68 oksidovanoj celulozi u obliku zavoja.

69 Prednost celuloze kao nosača je njena netoksičnost i ekološka prihvatljivost [19]. Celulozna vlakna se
70 mogu modifikovati na različite načine, ali se za vezivanje lijekova najčešće vrši selektivna oksidacija

71 radi dobijanja oksidovane celuloze [20-22]. Uvođenjem karboksilnih grupa u položaj C6
72 glukopiranozne jedinice dobijaju se grupe pogodne za fizičko i hemijsko vezivanje lijekova [23].

73



74

75 Slika 1. Hemijska struktura diklofenak-kalijuma

76 Figure 1. Chemical structure of diclofenac potassium

77

78 Cilj ovog rada bio je dobijanje potencijalno primjenjivog biološki aktivnog vlakna sa analgetskim
79 djelovanjem. Ispitan je uticaj sadržaja COOH grupa, sposobnosti zadržavanja vode i prekidne jačine
80 vlakna na sorpcione karakteristike OC, te hemijske strukture diklofenaka, pH vrijednosti rastvora i
81 trajanja sorpcije na hemizam i kinetiku vezivanja lijeka.

82

83

84 2. EKSPERIMENTALNI DIO

85

86 2.1. Materijal

87

88 Za dobijanje OC korišten je celulozni kaliko zavoj (100% pamuk, finoća pređe Nm 50/1, gustina tkanja
89 24 niti / cm²) sa utkanim rubom, proizvođača "Niva", Žabalj, Republika Srbija. Analgetik dikolefenak u
90 obliku kalijumove soli (M= 334,23 g/mol) proizvođača Amoli Organics PVT LTD, Indija, (broj serije RDK
91 71407/0004A), nabavljen je iz veleprodaje, u obliku bijelog praha kao čista aktivna supstanca. Ostale
92 korištene hemikalije bile su analitički čiste i korištene su bez prethodnog prečišćavanja.

93

94 **2.2. Dobijanje oksidovane celuloze**

95

96 Oksidovana celuloza dobijena je prema metodi opisanoj u literaturi [14]. Oksidacija je vršena
97 smjesom HNO₃/H₃PO₄ (2:1 v/v) i NaNO₂ (1,43 % m/v) na sobnoj temperaturi (25±1 °C), u trajanju od
98 5, 10 i 20 h. Proces oksidacije je zaustavljen dodavanjem vode u suvišku, nakon čega je oksidovana
99 celuloza prvo ispirana vodom (do pH=4), zatim acetonom i na kraju osušena na sobnoj temperaturi

100

101 **2.3. Određivanje sadržaja karboksilnih grupa**

102

103 Sadržaj karboksilnih grupa OC određen je modifikovanom kalcijum-acetatnom metodom [25]. Prema
104 ovoj metodi 0,5 g defibrirane OC suspenduje se u 50 ml 2% rastvora kalcijum-acetata 30 minuta.
105 Pripremljena smjesa se zatim titrira sa 0,1 mol/L rastvorom natrijum-hidroksida uz fenolftalein kao
106 indikator.

107 Sadržaj karboksilnih grupa se izračuna prema formuli:

108

$$\text{COOH} = \frac{0,1M \cdot V(\text{NaOH})}{m \cdot \left(1 - \frac{w}{100}\right)}, \text{ (mmol/g)}$$

109

110 gdje je 0,1 M-molaritet NaOH (mmol/ml), V (NaOH)-zapremina rastvora NaOH utrošena za titraciju
111 (ml), m-masa vlakna koje se tretira (g), w-sadržaj vlage (%).

112

113 **2.4. Određivanje sadržaja karbonilnih grupa**

114

115 Sadržaj karbonilnih grupa određen je hidroksilaminskom metodom, opisanoj u literaturi [26]. Uzorak
116 oksidovane celuloze se defibrira, odvaži 1,0 g i potopi u 100 ml reagensa (rastvor hidroksilamin-
117 hidrohlorida u rastvoru NaOH koncentracije 0,1 mol/L), pokrije folijom i zagrijava dva sata na 50 °C.

118 Smjesa se zatim ohladi na 25°C, otpipetira 50 ml rastvora i titrira sa 0,1 mol/L rastvorom HCl, do
119 postizanja pH=3,2.

120 Sadržaj karbonilnih grupa se izračuna prema formuli:

121

$$CO = \frac{0,1M \cdot V(HCl)}{m \cdot \left(1 - \frac{w}{100}\right)}, \text{ (mmol/g)} \quad (2)$$

122

123 gdje je 0,1 M-molaritet HCl (~~mmol/ml~~), V (HCl)-zapremina rastvora HCl utrošena za titraciju (~~ml~~), m-
124 masa vlakna koje se tretira (g), w-sadržaj vlage (%)

125

126 2.5. Određivanja sadržaja aldehidnih grupa

127

128 Sadržaj aldehidnih grupa određen je metodom opisanom u literaturi [24]. Aldehidne grupe su
129 selektivno oksidovane u karboksilne grupe sa 0,2 mol/L **rastvorom** natrijum-hlorita (2 % m/v), pri
130 pH=3 (podešeno dodavanjem 0,1 mol/L rastvora sirćetne kiseline) na sobnoj temperaturi na tamnom
131 u trajanju 72 časa. Zatim je sadržaj karboksilnih grupa određen modifikovanom kalcijum-acetatnom
132 metodom [25]. Sadržaj aldehidnih grupa je dobijen oduzimanjem sadržaja karboksilnih grupa OC
133 (netretiranih natrijum-hloritom) od sadržaja karboksilnih grupa istih uzorka OC nakon tretiranja
134 natrijum-hloritom

135

136 2.6. Određivanje vrijednosti vezivanja vode

137

138 Vrijednost vezivanja vode (VVV) oksidovane celuloze određena je standardnom metodom
139 centrifugiranja (ASTM D, 2402-78). Metoda se zasniva na mjerenju količine vode koju suv uzorak
140 upije (potopljen u destilovanu vodu u trajanju 1 h) i zadrži nakon centrifugiranja u trajanju 5 minuta
141 na 5000 obrtaja /minuti. Sadržaj vezane vode se izračuna prema formuli [25]:

$$VVV = \frac{m_1 - m_2}{m_2} \cdot 100 (\%) \quad (3)$$

142

143 gde je m_1 -masa uzorka nakon potapanja u vodu i centrifugiranja (g), m_2 -masa suvog uzorka (g).

144

145 2.7. Mjerenje prekidne sile

146

147 Mjerenje prekidne sile vršeno je modifikovanom metodom prema standardu JUS F. S2. 017 na
148 uređaju Shimadzu-autograph AGS-X (Japan). Prekidna jačina je mjerena prije oksidacije zavoja i
149 nakon oksidacije. Stojanje između klema je podešeno na 40 mm, a brzina gornje kleme je bila 100
150 mm/min. Prekidna jačina zavoja izračunata je kao srednja vrijednost 5 mjerenja.

151

152 2.8. Sorpcija diklofenaka na OC

153

154 Vezivanje diklofenaka na OC sa različitim sadržajem karboksilnih grupa, vršeno je u statičkim
155 uslovima. Uzorci oksidovanog zavoja (1 g) potopljani su u 200 ml vodenog rastvora diklofenaka
156 koncentracija $c = 2,5 \cdot 10^{-3}$, $3,4 \cdot 10^{-3}$ i $5,1 \cdot 10^{-3}$ mol/L na sobnoj temperaturi (26 ± 1 °C) tokom 24 časa.
157 Spektrofotometrijsko mjerenje količine analgetika u rastvoru vršeno je nakon 5, 15 i 30 minuta, te 1,
158 2 i 24 sata. Mjerenja su vršena na UV-VIS spektrofotometru Perkin Elmer model Lambda 25 (SAD), na
159 karakterističnoj talasnoj dužini za diklofenak kod λ_{\max} 276 nm

160

161 2.9. Otpuštanje diklofenaka sa OC

162

163 Otpuštanje diklofenaka sa OC vršeno je u statičkim uslovima potapanjem uzoraka u 100 ml
164 fiziološkog rastvora (0,95% NaCl) na sobnoj temperaturi (25 ± 1 °C) tokom 24 časa.
165 Spektrofotometrijsko mjerenje količine otpuštenog lijeka u rastvor vršeno je nakon 1, 2, 3,4 i 24 sata.

166

167 **2.10. FTIR spektroskopija**



168

169 FTIR spektri diklofenaka, OC i uzoraka OC sa vezanim analgetikom snimljeni su na spektrofotometru

170 FTIR-BRUKER, Tensor 27 (SAD), u području $4000-400\text{ cm}^{-1}$, primjenom ATR PLATINUM modula sa



171 rezolucijom od 4 cm^{-1} i 16 skenova.

172

173 **2.11. SEM analiza**

174

175 Morfološke osobine OC i OC sa vezanim diklofenakom snimljene su SEM mikroskopom tipa JEOL-JSM-



176 5300 (Japan). Uzorci su pripremljeni naparavanjem zlatom tokom 5 minuta.

177

178

179 **3. REZULTATI I DISKUSIJA**

180

181 **3.1. Dobijanje i karakterizacija OC**

182

183 Oksidacija celuloznog zavoja vršena je smjesom $\text{HNO}_3/\text{H}_3\text{PO}_4/\text{NaNO}_2$, tokom 5, 10 i 20 sati. Sadržaj

184 funkcionalnih grupa na dobijenim uzorcima OC dat je u tabeli 1. Sadržaj karboksilnih grupa je

185 određen kalcijum-acetatnom metodom [25] i kreće se u intervalu od 0,547 do 2,199 mmo/g OC.

186 Određivanje aldehidnih grupa oksidacijom OC sa natrijum-hloritom [24] pokazalo je da su sve

187 karbonilne grupe keto grupe, što je u skladu sa prethodnim istraživanjima [24, 27].

188

189

190

191

192

193

Tabela 1. Karakteristike dobijene oksidovane celuloze

194

Table 1. Characteristics of obtained oxidized cellulose

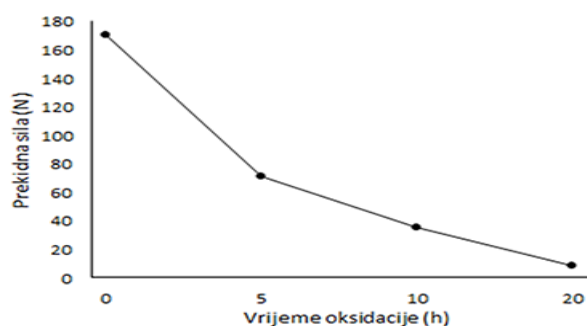
Reakcioni sistem HNO ₃ /H ₃ PO ₄ (2:1 v/v) i NaNO ₂ (1,43 % m/v)			
Temperatura 25±1 °C			
Vrijeme oksidacije (h)	Sadržaj karboksilnih grupa, mmol/g OC	Sadržaj karbonilnih grupa, mmol/g OC	Sadržaj aldehidnih grupa, mmol/g OC
5	0,547	0,312	--
10	1,163	0,609	--
20	2,199	1,191	--

195

196 Određivanje sposobnosti vezivanja vode koristi se za procjenu reaktivnosti celuloze, odnosno
 197 pristupačnosti njenih hidroksilnih grupa. Sposobnost vezivanja vode OC opada sa porastom vremena
 198 oksidacije i iznosi 83, 35,05 i 28,03 % za uzorke oksidovane 5, 10 i 20 časova, respektivno. Može se
 199 pretpostaviti da do smanjenja sadržaja vezane vode dolazi zbog oksidacije hidroksilnih grupa u
 200 amorfim područjima, preko kojih se voda veže vodoničnim vezama [28].

201 Djelovanjem oksidacione smjese ne dolazi samo do oksidacije primarnih hidroksilnih grupa nego i do
 202 kidanja glikozidnih veza polimernih lanaca celuloze i depolimerizacije molekule, odnosno do
 203 promjena u molekulskoj i nadmolekulskoj strukturi celuloze[29]. Ovo značajano utiče na fizičke i
 204 mehaničke osobine. Mjerenjem prekidne sile uzoraka OC ustanovljeno je značajno smanjenje
 205 prekidne čvrstoće u odnosu na netretirani zavoj (slika 2).

206



207

Slika 2. Uticaj vremena oksidacije na prekidnu jačinu

208

209

Figure 2. Effect of oxidation time on breaking strength

210 Već kod uzorka sa najmanjim sadržajem karboksilnih grupa (0,547) dolazi do smanjenja prekidne
 211 čvrstoće za više od 50% u odnosu na netretirani zavoj. Očekivano, najmanju prekidnu čvrstoću ima
 212 uzorak sa najvećim sadržajem karboksilnih grupa (2,199). Zbog slabe prekidne čvrstoće koja bi
 213 onemogućila primjenu ovog uzorka kao zavoja i najmanje sposobnosti vezivanja vode, uzorak OC sa
 214 2,199 mmol/g OC nije upotrebljen za sorpciju diklofenaka.

215

216 3.2. Sorpcija diklofenaka

217

218 Količina vezanog diklofenaka na oksidovanoj celulozi prikazana je u tabeli 2. Kao što je i očekivano,
 219 količina vezanog lijeka raste sa porastom sadržaja karboksilnih grupa i koncentracije rastvora iz koga
 220 se vrši sorpcija, kao i sa vremenom sorpcije.

221

222 Tabela 2. Količina vezanog diklofenaka na OC (mmol/g), **dul kupatila 1:200**, temperatura $26 \pm 1^\circ\text{C}$

223 Table 2. The quantity of diclofenac bound to OC (mmol/g), bath module 1:200, temperature $26 \pm 1^\circ\text{C}$

Vrijeme sorpcije	Sadržaj COOH mmol/g OC		Masa vezanog iz rastvora $c=2,5 \cdot 10^{-3}$		Masa vezanog iz rastvora $c=3,4 \cdot 10^{-3}$		Masa vezanog iz rastvora $c=5,1 \cdot 10^{-3}$	
	0,547	1,163	0,547	1,163	0,547	1,163	0,547	1,163
5	0,155	0,225	0,223	0,339	0,252	0,392		
15	0,252	0,308	0,316	0,433	0,185	0,508		
30	0,277	0,362	0,374	0,460	0,429	0,607		
1h	0,326	0,398	0,413	0,504	0,244	0,683		
2h	0,352	0,421	0,432	0,537	0,505	0,734		
24h	0,386	0,453	0,432	0,594	0,517	0,814		

224

225

226 Najveća količina lijeka vezana je za uzorak sa 1,163 mmol/g iz rastvora koncentracije $5,1 \cdot 10^{-3}$
 227 mol/L.

228 U strukturi diklofenaka (slika 1) prisustvo dva benzenska prstena, karboksilne grupe, sekundarne
229 amino grupe i dva atoma hlora, kao i značajna konformaciona fleksibilnost [30], omogućavaju
230 uspostavljanje višestrukih hemijskih veza lijeka sa oksidovanim celuloznim zavojem.

231 Sekundarna amino grupa diklofenaka može da gradi jonske veze sa karboksilnim grupama oksidovane
232 celuloze. Karboksilna grupa analgetika može da se poveže vodoničnim vezama sa karboksilnim
233 grupama OC uz stvaranje dimera [19].

234 Takođe, benzenski prstenovi diklofenaka mogu učestvovati u stvaranju Van der Waalsovih interakcija
235 sa glukoznim jedinicama celuloze (π - π interakcije) i OH grupama celuloze (π -H interakcije)[31].

236 Izmjerene pH vrijednosti rastvora tokom sorpcije kretale su od 6,05 do 6,80 za OC sa 0,547
237 mmol/g COOH i od 5,49 do 6,41 za OC sa 1,163 mmol/g COOH. Pri ovim pH vrijednostima sekundarna
238 amino grupa se ne prevodi u katjonsku formu jer je jonizovana tek ispod $\text{pH} \approx 2,2$ [32], što ukazuje na
239 nemogućnost stvaranja jonskih veza između lijeka i OC.

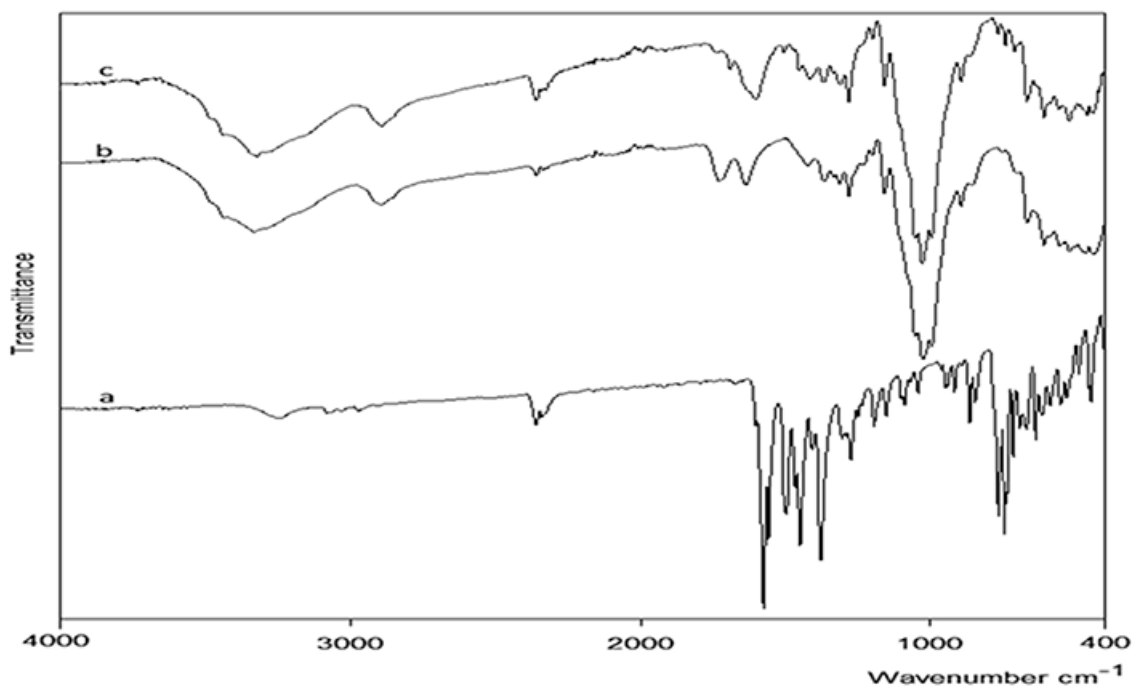
240 Postignute pH vrijednosti omogućavaju disocijaciju COOH grupe oksidovane celuloze ($\text{pK}_a \approx 4$)[33] i
241 karboksilne grupa diklofenaka ($\text{pK}_a \approx 4,15$)[34], što pogoduje građenju dimera. Pored toga, diklofenak
242 ima sposobnost stvaranja vodoničnih veza između sekundarne amino grupe i atoma Cl lijeka sa OH
243 grupama oksidovane celuloze.

244 Na Slici 3 prikazani su FTIR spektri diklofenaka (a), OC (b) i OC sa inkorporiranim diklofenakom (c).

245 Karakteristični pikovi za diklofenak su kod 3350 cm^{-1} za vibracije N-H istezanja, kod 1600 cm^{-1} za C=O
246 istezanja karboksilatnog jona i pik kod 740 cm^{-1} za C-Cl vibracije istezanja. Oksidovana celuloza ima
247 karakteristične pikove kod 3300 cm^{-1} za vibracije istezanja O-H grupe, 2890 cm^{-1} za vibracije istezanja
248 C-H, 1740 cm^{-1} za C=O istezanje karboksilne grupe, i kod 1026 cm^{-1} za vibracije istezanja C-O. U
249 području od 3000 do 3550 cm^{-1} postoji široki apsorpcioni signal koji nastaje preklapanjem više traka
250 kao što su trake za vibracije istezanja O-H grupe alkohola i O-H karboksilne grupe kiselina. Pored pika
251 za karbonilnu grupu kod 1740 cm^{-1} , u spektru OC uočava se pik kod 1635 cm^{-1} koji potiče od
252 adsorbovane vode i preklapa se sa manje značajnim pikovima za karbonilnu grupu. U literaturi je
253 potvrđeno da se pik za adsorbovanu vodu gubi u spektrima uzoraka prethodno osušenih u vakuumu

254 [35]. Smanjivanje pika za karbonilnu grupu kod 1740 cm^{-1} za OC sa sorbovanim diklofenakom (spektar
255 (c)) nastaje kao posljedica prevođenjem OC iz oblika sa slobodnim COOH grupama u oblik kalijumove
256 soli, što se dešava tokom sorpcije OC u rastvoru diklofenak-kalijuma. To potvrđuje i položaj pika za
257 COO^- grupu kod 1600 cm^{-1} i pika u području $1350\text{-}1450\text{ cm}^{-1}$ [36].

258



259

260 Slika 3. FTIR spektar diklofenaka(a), OC (b) i OC sa orbovanim diklofenakom (c)

260

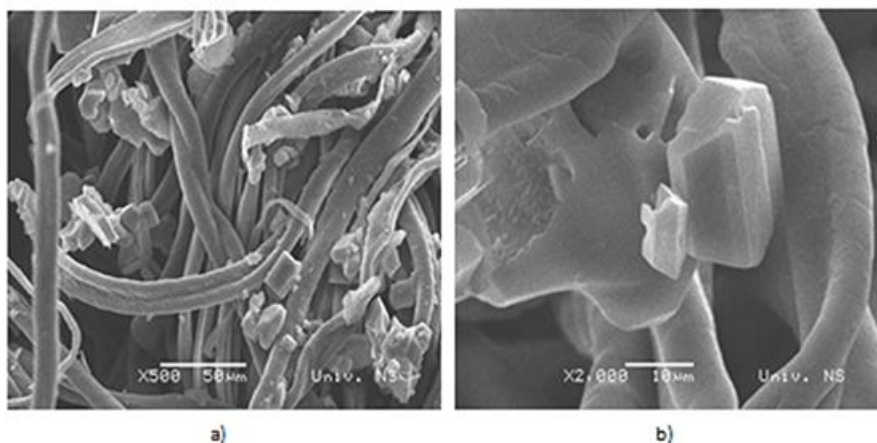
261 Figure 3. FTIR spectrum of diclofenac (a),OC (b)and OC sorbed diclofenac(c)

261

262

263 Najveća količina lijeka vezana je za uzorak sa $1,163\text{ mmol/g}$ iz rastvora koncentracije $5,1\cdot 10^{-3}$
264 mol/L. Na slici 4a se vidi da je adsorbovani diklofenak ravnomjerno raspoređen po površini vlakna,
265 dok se na slici 4b (veće uvećanje) vide veći agregati analgetika koji mogu nastati kao rezultat
266 formiranja intermolekulskih vodoničnih veza molekula diklofenaka [30].

267



268

269 Slika 4. SEM fotografija OC sa 1,163 mmol/g COOH sa sorbovanim diklofenakom nakon 24 h i

270 uvećanjem od 500 puta (a) i 2000 puta (b)

271 Figure 4: SEM photography of OC with 1.163 mmol / g COOH after 24 h sorption of diclofenac and

272 magnified to 500 times (a) and to 2000 times (b)

273

274 Iako se lijek vezao pretežno vodoničnim vezama i Van der Waals-ovim interakcijama, vezana je

275 relativno velika količina, izraženo u procentima kao količina vezanog diklofenaka u odnosu na količinu

276 lijeka u rastvoru (tabela 3.)

277

278 Tabela3. Količina vezanog diklofenaka izražena u %, nakon 24h

279 Table 3. Amount of bound diclofenac expressed in% after 24 h

		Procenat vezanog diklofenaka	
Koncentracija rastvora	Sadržaj COOH mmol/g OC	0,547	1,163
	$c=2,5 \cdot 10^{-3}$		77,03
$c=3,4 \cdot 10^{-3}$		66,69	77,92
$c=5,1 \cdot 10^{-3}$		50,64	72,01

280

281 Diklofenak se može aplicirati transdermalno u obliku gelova i flastera. Obzirom da je količina lijeka

282 vezanog na OC po gramu vlakna višestruko veća od mase lijeka po g nosača u **vedenim**

283 istraživanjima [37], OC vlakno sa vezanim diklofenakom zadovoljava osnovni uslov za potencijalnu
284 terapeutsku primjenu.

285

286 3.3. Desorpcija diklofenaka

287

288 Rezultati desorpcije prikazani u tabeli 4. pokazuju da se diklofenak u fiziološkom rastvoru oslobađa sa
289 OC **tepeno tokom cijelog procesa desorpcije.** Pri tome se otpušta 6,3 do 12,5 % od ukupne
290 količine vezanog lijeka.

291

292 Tabela 4. Količina otpuštenog diklofenaka sa OC (mmol/g) **dul kupatila 1:100,** temperatura 25±1°C

293 Table 4. The quantity of diclofenac released from OC (mmol/g), bath module 1:100,

294 temperature 25±1°C

Trajanje desorpcije	Masa otpuštenog iz rastvora c=2,5·10 ⁻³		Masa otpuštenog iz rastvora c=3,4·10 ⁻³		Masa otpuštenog iz rastvora c=5,1·10 ⁻³	
	0,547	1,163	0,547	1,163	0,547	1,163
1 h	0,005	0,006	0,006	0,007	0,011	0,013
2 h	0,006	0,007	0,007	0,008	0,013	0,015
3 h	0,006	0,007	0,008	0,0010	0,014	0,016
4 h	0,007	0,010	0,008	0,012	0,016	0,019
24h	0,025	0,039	0,029	0,043	0,047	0,063

295

296

297 Na osnovu pH vrijednosti rastvora tokom procesa sorpcije, koji onemogućava stvaranje jačih, jonskih
298 veza, može se zaključiti da je lijek vezan za OC labavim H-vezama i π-π interakcijama. Slabije
299 otpuštanje lijeka vezanog relativno slabim vezama, može se tumačiti višestrukim vezivanjem lijeka sa
300 OC i formiranjem agregata, prikazanih na slici 3b. Procentualno smanjenje otpuštanja sa porastom

301 koncentracije lijeka tokom sorpcije, ide u prilog ovoj tezi. Veliki broj vodoničnih veza može imati
302 sinergetski efekat čiji je rezultat jače vezivanje [38], zbog čega se lijek postepeno otpušta u
303 fiziološkom rastvoru.

304

305 4. ZAKLJUČAK

306

307 Selektivnom oksidacijom celuloznog vlakna u formi zavoja dobijeno je oksidovano celulozno vlakno
308 (OC) sa 0,547, 1,163 i 2,199 mmol/g karboksilnih grupa. Oksidovana celuloza sa 2,199 mmol/g je
309 pokazala slabe mehaničke karakteristike i najmanju sposobnost sorpcije vode, zbog čega nije
310 korištena za sorpciju lijeka. Sorpcijom diklofenaka na OC moguće je dobiti biološki aktivno celulozno
311 vlakno sa analgetskim djelovanjem. Maksimalna količina diklofenaka na OC nakon 24 h sorpcije u
312 vodenim rastvorima antibiotika iznosila je 0,814 mmol/g OC. Hemijska struktura lijeka omogućava
313 formiranje vodoničnih veza i π - π interakcije između diklofenaka i OC. Desorpcijom lijeka sa OC u
314 fiziološkom rastvoru nakon 24 h otpušta se maksimalno 12,5 % vezanog analgetika. Slabije
315 otpuštanje lijeka je posljedica formiranja višestrukih veza sa OC i stvaranja agregata lijeka na površini
316 vlakna.

317

318 **5. LITERATURA**

319

320 1. Whitelock JM, Iozzo RV. Heparan Sulfate: A Complex Polymer Charged with Biological Activity.
321 *Chem Rev.* 2005; 105(7): 2745–2764.

322

323 2. Zhukovskii VA. Current status and prospects for development and production of biologically
324 active fibre material for medical applications. *Fibre Chem.* 2005; 37: 352–355.

325

326 3. Vuorio M, Manzanares JA, Murtomaki L, Hirvonen J, Kankkunen T, Kontturi K. Ionic-exchange
327 fibers and drugs: a transient study. *J Controlled release.* 2003; 91: 439-448.

328

329 4. Rodić Grabovac B, Đudić R, Sailović P. The obtaining of materials with antibacterial activity by

330

331 5. Ammar HO, Ghorab M, El-Nahhas SA, Kamel R. Polymeric Matrix System for Prolonged Delivery
332 of Tramadol Hydrochloride, Part I: Physicochemical Evaluation. *AAPS Pharm Sci Tech.* 2009; 10
333 (1): 7-20.

334

335 6. Yang L, Fassihi R. Modulation of diclofenac release from a totally soluble controlled release drug
336 delivery system. *J Controlled release.* 1997; 44(2-3): 135-140.

337

338 7. Mandava V, Basaveswara R, Reddy BCK, Srinivasa RT, Prasanthi V. Estimation of Diclofenac
339 Sodium Pellets (Extended Release) In Commercial Dosage Forms Using a Simple and Convenient
340 Spectrophotometric Method. *Rasayan J. Chem.* 2009; 2(2): 488-490.

341

342 8. Matin AA, Farajzadeh MA, Jouyban A. A simple spectrophotometric method for determination of
343 sodium diclofenac in pharmaceutical formulations. *IL. Farmaco.* 2005; 60(10): 855-858.

344

345 9. Hickey EJ, Raje RR, Reid VE, Gross SM, Ray SD. Diclofenac Induced in Vivo Nephrotoxicity May
346 Involve Oxidative Stress-Mediated Massive Genomic DNA Fragmentation and Apoptotic Cell Death.
347 *Free Radic Biol Med.* 2001; 31(2): 139-152.

348

349 10. Aiello PB, Borges FA, Romeira KM, Romeiro Miranda MC, de Arruda LB, Filho PNL, de C. Drago B,
350 Herculano RD. Evaluation of sodium diclofenac release using natural rubber latex as carrier.
351 *Mat. Res.* 2014; 17: 146-152.

352

353 11. Kozakevych RB, Bolbukh YM, Tertykh VA. Controlled Release of Diclofenac Sodium from Silica-
354 Chitosan Composites. *World Journal of Nano Science and Engineering.* 2013; 3(3): 69-78.

355

356 12. Holgado MA, Sánchez-Lafuente C, Rabasco AM, Fini A. Alginate/chitosan particulate systems for
357 sodium diclofenac release. *Int J Pharm.* 2002; 232(1-2): 225-234.

358

359 13. McLaughlin FC, Mumper RJ, Wang J, Tagliaferri JM, Gill I, Hinchcliffe M, Rolland, AP. Chitosan
360 and depolymerized chitosan oligomers as condensing carriers for in vivo plasmid delivery. *J.*
361 *Controlled Release.* 1998; 56: 259–272.

362

363 14. Billa N, Yuen KH, Peh KK. Diclofenac release from eudragit-containing matrices and effects of
364 thermal treatment. *Drug Dev Ind Pharm.* 1998; 24(1): 45-50.

365

366 15. Chawla V, Tiwary AK, Gupta S. Characterization of polyvinylalcohol microspheres of diclofenac
367 sodium: application of statistical design. *Drug Dev In. Pharm.* 2000; 26: 675–680.

368

- 369 16. Tuncay M, Calis S, Kas HS, Ercan MT, Pekosy I, Hincal AA. Diclofenac sodium incorporated PLGA
370 incorporated (5:50) microspheres: formulation consideration and in vitro/in vivo evaluation. *Int.*
371 *J. Pharm.* 2000; 15: 179–188.
- 372
- 373 17. Arica B, Arica MY, Kas HS, Hincal AA, Hasirci V. In vitro studies of enteric coated diclofenac
374 sodium-carboxymethylcellulose microspheres. *J. Microencapsul.* 1996; 13: 689–699.
- 375
- 376 18. Gubbins RH, O'Driscoll CM, Corrigan OI. The effects of casein on diclofenac release from
377 hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) compacts. *Int J Pharm.* 2003; 260(1): 69-76.
- 378
- 379 19. Rodić Grabovac B., Đudić R., Sailović P. Uticaj strukture ceftazidima na dobijanje biološki
380 aktivnog celuloznog zavoja, *Hem Ind.* 2017; 71(1): 35–40. (in Serbian)
- 381
- 382 20. Du Z, Zhang L, Xu Y. Characterization of Structure and Property of the Monocarboxyl Bamboo
383 Pulp Fibers. *Mater Sci Appl.* 2015; 6: 279-285.
- 384
- 385 21. Yurkshtovich TL, Zimnitski DS, Bychkovski PM. Effect of Structural and Electrolytic Properties of
386 Carboxyl-Containing Cellulose Cationites on the Sorption of Cephalexin from Aqueous Solutions.
387 *Colloid J.* 2004; 66(2): 239-244.
- 388
- 389 22. Kumar V, Deshpande SG. Noncovalent immobilization of bovine serum albumin on oxidized
390 cellulose. *Art. Cells, Blood Subs., Immob. Biotech.* 2001; 29(3): 203–212.
- 391
- 392 23. Yurkshtovich TL, Alinovskaya VA, Butrim NS. Specific Features of Lincomycin and Gentamicin
393 Sorption from Aqueous Solutions of Their Salts and Bases by Monocarboxyl Cellulose. *Colloid J.*
394 2002; 64(3): 379-383.

395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420

24. Kumar V, Yang T. HNO₃/H₃PO₄-NaNO₂ mediated oxidation of cellulose- preparation and characterization of bioabsorbable oxidized celluloses in high yields and with different levels of oxidation. *Carbohydr Polym.* 2002; 48: 403-412.
25. Spaic M, Smal DP , Cook JR, Wan W. Characterization of anionic and cationic functionalized bacterial cellulose nanofibres for controlled release applications. *Cellulose.* 2014; 21: 1529–1540.
26. Whistler RL. *Methods in Carbohydrate Chemistry, Vol. III, Cellulose.* New York, London: Academic Press; 1963; 49-51.
27. Xu Y, Liu X, Liu X, Tan J, Zhu H. Influence of HNO₃/H₃PO₄-NaNO₂ mediated oxidation on the structure and properties of cellulose fibers. *Carbohydr Polym.* 2014; 111: 955-963.
28. Klemm D, Philipp B, Heinze T. Heinze, U, Wagenknecht W. *Comprehensive Cellulose Chemistry, Volume 1, Fundamentals and Analytical Methods.* Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH; 1998
29. Saito T, Isogai A. TEMPO-mediated oxidation of native cellulose. The effect of oxidation conditions on chemical and crystal structures of the water-insoluble fractions. *Biomacromolecule.* 2004; 5: 1983–1989.
30. Gaitano O, Calvo N, Narda G, Kaufman T, Maggio R, Elena Brusau V. Preparation and Physical Characterization of a Diclofenac-Ranitidine Co-precipitate for Improving the Dissolution of Diclofenac. *J Pharm Sci.* 2016; 105: 1258-1268.

- 421 31. Burkinshaw SM. Physico-chemical Aspects of Textile Coloration. West Yorkshire, United
422 Kingdom: Wiley; 2016.
423
- 424 32. CHEMICALIZE FEATURES. <https://chemicalize.com/#/calculation>, Accessed Dcember 28, 2017.
425
- 426 33. Kankkunen, T. (2002). Controlled transdermal drug delivery by iontophoresis and ion-exchange
427 fiber, (Academic dissertation), Department of Pharmacy, University of Helsinki, pp. 31,
428 <http://ethesis.helsinki.fi/julkaisut/mat/farma/vk/kankkunen/controll.pdf>
429
- 430 34. Ramya B, Vinod Kumar K, Ramalingam P, Ravindra Reddy J. UV derivative spectrophotometric
431 method for simultaneous estimation of metaxalone and diclofenac potassium in combined
432 dosage form. *Int J Pharm Sci Res.* 2012; 3(11): 4301-4305.
433
- 434 35. Lojewska J, Miskowiec P, Lojewski T, Proniewicz LM. Cellulose oxidative and hydrolytic
435 degradation: In situ FTIR approach. *Polymer degradation and stability.* 2005; 88: 512-520.
436
- 437 36. Zhbakov RG. Infrared spectra of cellulose and its derivatives. New York, NY: Springer Science;
438 1966
439
- 440 37. Niethard FU, Gold MS, Solomon GS, Liu JM, Unkauf M, Albrecht HH, Elkik F. Efficacy of topical
441 diclofenac diethylamine gel in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 2005; 32(12): 2384-2392.
442
- 443 38. Bissantz C, Kuhn B, Stahl M. A Medicinal Chemist's Guide to Molecular Interactions. *J Med Chem.*
444 2010; 53(14): 5061–5084.
445

446 **SUMMARY**

447 **Sorption of diclofenac to selectively oxidised cellulose**

448

449 Pero S. Sailovic^{1*}, Branka B. Rodic Grabovac¹, Uletilović M. Snezana²

450

451 ¹University of Banja Luka, Faculty of Technology, Banja Luka, Republic of Srpska, B&H

452 ²University of Banja Luka, Faculty of Medicine, Banja Luka, Republic of Srpska, B&H

453 **(Scientific paper)**

454 Biologically active fibers as drug carriers have improved characteristics in comparison with
455 conventional medical therapies. Cellulose as hydrophilic and biocompatible, nontoxic and eco-
456 friendly, makes a good polymer matrix for obtaining biologically active fibers.

457 Loading drugs on the fiber carrier is accomplished through hydrophobic interactions. These
458 interactions can be achieved between hydrophobic parts of the drug and the fiber carrier or among
459 the hydrophobic drugs bonded on the fiber. Prevailing mechanism of drug bonding on the carrier is
460 different hydrophobic interactions.

461 In this paper, an oxidized cellulose (OC) with 0,547, 1,163 i 2,199 mmol/g COOH is produced by using
462 selective oxidation of a cellulose-based bandage. Oxidation has been carried out in mixture of
463 HNO₃/H₃PO₄ 2:1 and 1,43% NaNO₂ for 5, 10 and 20h on 25±1 °C .

464 Sample OC with 2,199 mmol/g COOH showed the lowest sorption capacity as well as weak
465 mechanical properties, and sorption was not carried out on it.

466 Oxidized cellulose with 0,547, 1,163 mmol/g COOH has been used for chemical bonding of an
467 analgesic diclofenac, a derivative of potassium salt.

468 Diclofenac in its structure contains two benzene rings which are linked via secondary amine. The
469 analgesic also contains a carboxyl group, as well as 2 chlorine atoms. As a result of the presence of

470 these functional groups and structures, diclofenac can build multiple chemical bonds with an
471 oxidized cellulose bandage.

472 The chemical bonding of the drug has been done from an analgesic solution with concentrations
473 $c=2,5 \cdot 10^{-3}$, $3,4 \cdot 10^{-3}$ i $5,1 \cdot 10^{-3}$ mol/L, at temperature of 26 ± 1 °C while desorption was performed in
474 physiological solution. The amounts of bonded and released antibiotic were determined
475 ~~spectrophotometrically in UV range by using UV-VIS spectrophotometer Perkin Elmer model Lambda~~
476 ~~25, with a wavelength of λ_{max} 276 nm.~~ The maximum amount of bonded drug (0,814 mmol/g OC)
477 has been obtained by a sorption from the solution of concentration $c=5,1 \cdot 10^{-3}$ to the oxidized
478 bandage, while the greatest amount of desorbed diclofenac was 0,063 mmol/g OC.

479 The paper studies the influence of the sorption properties OC, diclofenac chemical structure, pH of
480 solution in which sorption is performed and sorption duration, on the amount of bonded drug. It was
481 established that the drug bonding was achieved by the hydrogen bonds of the drug functional groups
482 with oxidised cellulose bandage.

483
484 **Key words:** Oxidised cellulose, OC, diclofenac-K, chemism of binding, biologically active analgetic
485 fiber.