

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

DRAGICA GLAVIČ

MAGISTRSKA NALOGA

MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM INDUSTRIJSKA FARMACIJA

Ljubljana, 2016

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

DRAGICA GLAVIČ

**PROUČEVANJE VPLIVA TEŽKO TOPNIH UČINKOVIN NA REOLOŠKE
LASTNOSTI POLIMERNIH DISPERZIJ IN IZDELAVO NANOVLAKEN**

**INVESTIGATION OF THE IMPACT OF POORLY WATER-SOLUBLE DRUGS ON
RHEOLOGICAL PROPERTIES OF POLYMER DISPERSIONS AND
PREPARATION OF NANOFIBERS**

MAGISTRSKA NALOGA
MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM INDUSTRIJSKA FARMACIJA

Ljubljana, 2016

Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo, na Katedri za farmacevtsko tehnologijo, pod mentorstvom doc. dr. Petre Kocbek, mag. farm. SEM analize je naredila doc. dr. Petra Kocbek na Kemijskem inštitutu, Ljubljana.

Zahvala

Iskreno se zahvaljujem mentorici doc. dr. Petri Kocbek, mag.farm., za mentorstvo, vse strokovne nasvete, predano znanje in vodenje pri izdelavi magistrske naloge.

Zahvaljujem se tudi Tatjani Hrovatič za pomoč v laboratoriju in pri delu z reometrom, ter Tanji Potrč, mag.farm., za pomoč pri izdelavi nanovlaken.

Posebna zahvala gre mojim staršem, bratu, fantu in vsem, ki so me podpirali v času študija, mi stali ob strani in mi tako pomagali na poti do zelenega cilja.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom doc. dr. Petre Kocbek, mag. farm.

VSEBINA

POVZETEK	VI
ABSTRACT	VII
KLJUČNE BESEDE/KEYWORDS	VIII
SEZNAM OKRAJŠAV	VIII
SEZNAM SIMBOLOV	VIII
1 UVOD	1
1.1 NANOVLAKNA.....	1
1.1.1 Dostava zdravilnih učinkovin z nanovlakni.....	1
1.2 ELEKTROSTATSKO SUKANJE	2
1.2.1 Proces elektrostatskega sukanja	3
1.2.2 Viskoznost polimerne raztopine.....	4
1.3 REOLOGIJA	5
1.3.1 Viskoelastične lastnosti snovi	7
1.3.2 Reometrija.....	8
1.3.3 Merjenje reoloških lastnosti	9
1.3.4 Reologija suspenzij	10
1.4 POLIMERI UPORABLJENI ZA IZDELAVO NANOVLAKEN	11
1.4.1 Polietilenoksid.....	11
1.4.2 Poloksameri.....	12
1.5 UPORABLJENE ZDRAVILNE UČINKOVINE	13
1.5.1 Karvedilol	13
1.5.2 Ibuprofen.....	14
1.5.3 Celekoksib.....	15
2 NAMEN DELA	16
3 MATERIALI IN METODE	17
3.1 MATERIALI	17
3.1.1 Polimeri za pripravo polimernih raztopin	17
3.1.2 Zdravilne učinkovine	17
3.1.3 Topilo za pripravo polimernih raztopin	17
3.2 NAPRAVE	17
3.3 POSTOPKI IN METODE	17

3.3.1 Priprava suspenzij učinkovin v polimernih raztopinah.....	17
3.3.2 Uporaba ultrazvoka pri pripravi suspenzij učinkovin v polimernih raztopinah.....	18
3.3.3 Reološko vrednotenje suspenzij učinkovin v polimernih raztopinah	19
3.3.4 Izdelava nanovlaken z metodo elektrostatskega sukanja.....	20
3.3.5 Vrednotenje izdelanih nanovlaken.....	22
4 REZULTATI IN RAZPRAVA	23
4.1 REOLOŠKO VREDNOTENJE SUSPENZIJ UČINKOVIN V POLIMERNIH RAZTOPINAH.....	23
4.1.1 Raztopina zmesi PEO in poloksamera 407 ter suspenzij S ₀ -S ₄₅ % karvedilola	23
4.1.2 Raztopina zmesi PEO in poloksamera 188 ter suspenzij S ₀ -S ₄₅ % karvedilola	26
4.1.3 Primerjava viskoznosti in kompleksnega modula suspenzij karvedilola v raztopinah zmesi PEO/poloksamer 407 in PEO/poloksamer 188	28
4.1.4 Raztopina zmesi PEO in poloksamera 407 ter suspenzij S ₀ -S ₄₅ % ibuprofena.....	29
4.1.5 Raztopina zmesi PEO in poloksamera 188 ter suspenzij S ₀ -S ₄₅ % ibuprofena.....	32
4.1.6 Primerjava viskoznosti in kompleksnega modula suspenzij ibuprofena v raztopinah zmesi PEO/poloksamer 407 in PEO/poloksamer 188	34
4.1.7 Raztopina zmesi PEO in poloksamera 407 ter suspenzij S ₀ -S ₄₅ % celekoksiba	35
4.1.8 Raztopina zmesi PEO in poloksamera 188 ter suspenzij S ₀ -S ₄₅ % celekoksiba	37
4.1.9 Primerjava viskoznosti in kompleksnega modula suspenzij celekoksiba v raztopinah zmesi PEO/poloksamer 407 in PEO/poloksamer 188	39
4.2 VPLIV METODE PRIPRAVE SUSPENZIJ UČINKOVIN V POLIMERNIH RAZTOPINAH NA PONOVLJIVOST REZULTATOV MERITEV VISKOZNOSTI.....	42
4.3 VPLIV ČASA MEŠANJA NA HOMOGENOST SUSPENZIJE UČINKOVINE V POLIMERNI RAZTOPINI	45
4.4 IZDELAVA NANOVLAKEN Z METODO ELEKTROSTATSKEGA SUKANJA IN MORFOLOGIJA IZDELANIH NANOVLAKEN	46
4.4.1 Elektrostatsko sukanje polimerne raztopine zmesi PEO/poloksamer 407 in suspenzij karvedilola (S ₂₀ % in S ₄₅ %) v tej polimerni raztopini.....	46
4.4.2 Elektrostatsko sukanje polimerne raztopine zmesi PEO/poloksamer 188 in suspenzij karvedilola (S ₂₀ % in S ₄₅ %) v tej polimerni raztopini.....	47
4.4.3 Elektrostatsko sukanje polimerne raztopine zmesi PEO/poloksamer 407 in suspenzij ibuprofena (S ₂₀ % in S ₄₅ %) v tej polimerni raztopini	49
4.4.4 Elektrostatsko sukanje polimerne raztopine zmesi PEO/poloksamer 188 in suspenzij ibuprofena (S ₂₀ % in S ₄₅ %) v tej polimerni raztopini	50
4.4.5 Elektrostatsko sukanje polimerne raztopine zmesi PEO/poloksamer 407 in suspenzij celekoksiba (S ₂₀ % in S ₄₅ %) v tej polimerni raztopini	51

4.4.6 Elektrostatsko sukanje polimerne raztopine zmesi PEO/poloksamer 188 in suspenzij celekoksiba (S_{20} % in S_{45} %) v tej polimerni raztopini	53
5 SKLEP	57
6 LITERATURA	59

POVZETEK

Farmacevtska industrija se sooča s težavami v razvoju zdravil z učinkovinami, ki imajo velik potencial za zdravljenje določenih bolezni, vendar je njihova uporabnost omejena zaradi izjemno slabe topnosti. Nanovlakna predstavljajo, zaradi svojih edinstvenih lastnosti, enega izmed najbolj obetavnih nanodostavnih sistemov, s katerim lahko izboljšamo lastnosti takih učinkovin. Preučevanje reoloških lastnosti polimernih disperzij je zelo pomembno, saj lahko na ta način ocenimo sposobnost tvorbe nanovlaken z metodo elektrostatskega sukanja.

V magistrski nalogi smo preučevali, kako dodatek težko topne učinkovine v polimerno raztopino vpliva na reološke lastnosti izdelanih suspenzij učinkovin v polimernih raztopinah ter na sposobnost tvorbe nanovlaken. Pripravili smo vodne raztopine zmesi polimerov polietilenoksid/poloksamer 407 in polietilenoksid/poloksamer 188, nato pa smo tem polimernim raztopinam dodali težko topno učinkovino (karvedilol, ibuprofen ali celekoksib). Z rotacijskimi in oscilacijskimi testi smo ovrednotili reološke lastnosti vzorcev, nato pa smo z metodo elektrostatskega sukanja poskusili izdelati nanovlakna iz izbranih vzorcev.

Ugotovili smo, da je priprava homogenih polimernih disperzij zahtevna, saj le z mešanjem težko dosežemo enakomerno porazdelitev delcev učinkovine v polimerni raztopini. Viskoznost vzorcev je eden izmed najpomembnejših parametrov, če želimo z metodo elektrostatskega sukanja izdelati nanovlakna. Ugotovili smo, da je na viskoznost polimerne disperzije vplivala tako vrsta poloksamera, kot tudi prisotnost in vrsta učinkovine. Ko smo dodali učinkovino v polimerno raztopino, se je viskoznost vzorca povečala. Največji vpliv na viskoznost vzorca je imel ibuprofen. Rezultati oscilacijskih testov kažejo, da pri vseh vzorcih plastični modul prevladuje nad elastičnim modulom. Naraščajoč delež učinkovine v vzorcih z različnima poloksameroma ne vpliva bistveno na vrednosti kompleksnega modula, razen pri vzorcih, ki so vsebovali poloksamer 407 in ibuprofen. Dodatek učinkovine v polimerno raztopino pa vpliva tudi na morfološke lastnosti in debelino nanovlaken. Izdelava nanovlaken ustrezne morfologije iz polimernih disperzij je zahtevna, saj učinkovina znatno vpliva na viskoznost vzorca, delci učinkovine pa lahko prekinjajo proces izdelave nanovlaken, saj mašijo iglo. Povprečni premer nanovlaken se pri vzorcih, ki so vsebovali učinkovino in enega izmed poloksamerov, zmanjšuje z večjo vsebnostjo učinkovine v polimerni raztopini. Izstopal je le vzorec, ki je vseboval poloksamer 188 in ibuprofen, kjer ni bilo opaziti smiselne korelacije med vsebnostjo učinkovine in povprečnim premerom nanovlaken.

ABSTRACT

The pharmaceutical industry is confronted with difficulties in the development of medicines with drugs which have great potential of curing certain diseases, however, their use is limited due to their extremely poor solubility. Nanofibers represent, due to their unique properties, one of the most promising nanodelivery systems which can improve properties of such drugs. Studies of rheological properties of polymer dispersions are of great importance, since this is the way to estimate the ability of nanofiber formation with the method of electrospinning.

In this master`s thesis, we have investigated the influence of addition of a poorly soluble drug into a polymer solution on rheological properties of suspensions of drugs in the polymer solution and the ability of nanofiber formation. We have prepared aqueous polyethylene oxide/poloxamer 407 and polyethylene oxide/poloxamer 188 polymer blend solutions, and then added a poorly soluble drug (carvedilol, ibuprofen or celecoxib). We have assessed rheological properties of the samples using rotational and oscillation tests, and then we have electrospun selected samples to produce nanofibers.

The preparation of homogeneous polymer dispersions is demanding, because only by mixing it is hard to achieve an even distribution of drug particles in polymer solution. Viscosity of samples is one of the most important parameter for the preparation of nanofibers by electrospinning. Viscosity of polymer dispersions has been influenced by a type of poloxamer used, as well as the presence and type of the drug. When the drug was added into polymer solution, the viscosity of the sample increased. The most significant effect on the viscosity of sample was noticed in case of ibuprofen. The results of oscillation tests suggest that in all the samples the plastic modulus dominates over the elastic modulus. The increasing amount of the drug in the samples with different poloxamers does not have a significant impact on the value of complex modulus, except for samples containing poloxamer 407 and ibuprofen. Addition of the drug into polymer solution affects also the morphology and thickness of nanofibers. The production of nanofibers with suitable morphology from polymer dispersions is a demanding process, because the drug can significantly influence the viscosity of the sample, and interrupt the nanofiber production by blocking the needle tip. Average diameter of nanofibers with drug and one of the poloxamers decreased with increasing amount of the drug added into polymer solution. The only exception among the samples was the one with poloxamer 188 and ibuprofen, where no reasonable correlation between the drug content and the average nanofiber diameter could be established.

KLJUČNE BESEDE/KEYWORDS

Elektrostatsko sukanje, polimerna nanovlakna, reologija, težko topne učinkovine.

Electrospinning, polymer nanofibers, rheology, poorly soluble drugs.

SEZNAM OKRAJŠAV

Oznaka	Pomen
LVE	linearni viskoelastični odziv
NV	nanovlakna
P188	poloksamer 188
P407	poloksamer 407
PEG	polietilenglikol
PEO	polietilenoksid
SEM	vrstična elektronska mikroskopija
ZU	zdravilna učinkovina

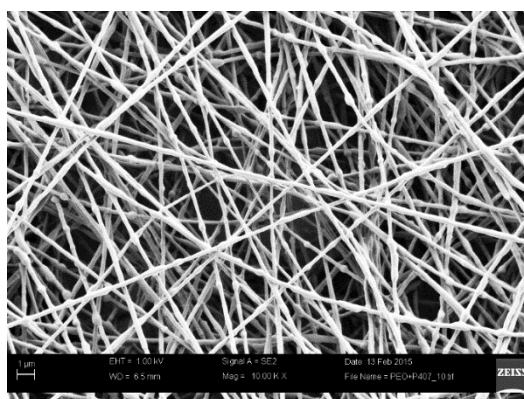
SEZNAM SIMBOLOV

Simbol	Enota	Pomen
G'	Pa	elastični strižni modul
G''	Pa	plastični strižni modul
η	Pas	viskoznost
G^*	Pa	kompleksni modul
γ	s^{-1}	strižna hitrost
τ	Pa	strižna napetost
ω	rad/s	kotna hitrost

1 UVOD

1.1 NANOVLAKNA

Nanovlakna (NV) lahko definiramo kot strukture, ki imajo eno od svojih dimenzij v nanometrski velikosti (slika 1). V primeru NV je premer tista dimenzija, ki je v nanometriškem merilu, dolžina le-teh pa ni določena (1). So trdna vlakna, ki imajo zaradi svoje nanometriške velikosti izražene posebne lastnosti kot so velika površina na enoto mase, večja fleksibilnost in mehanska trdnost, če jih primerjamo s strukturami večjih velikosti, ki so zgrajene iz istega materiala. Vse te lastnosti omogočajo uporabo NV na biomedicinskem področju, kot so tkivno inženirstvo, razvoj novih dostavnih sistemov za vnos zdravilnih učinkovin (ZU) v telo in tridimenzionalnih materialov za regeneracijo kosti in hrustanca, uporaba kot obloge za celjenje ran, dokaj aktualna pa je uporaba NV tudi na področju kozmetike (2, 3). Uporabnost NV pa sega tudi na druga nemedicinska področja kot so filtrirni sistemi (tekoča, plinska, molekularna filtracija), razvoj zaščitnih oblek z minimalnim zračnim uporom in učinkovitim prestrežanjem aerosolov, razvoj nanosenzorjev in nanoelektronskih naprav (2).



Slika 1: Nanovlakna izdelana iz zmesi polimerov PEO/poloksamer 407 posneta z vrstičnim elektronskim mikroskopom.

1.1.1 Dostava zdravilnih učinkovin z nanovlakni

Pri zdravljenju bolezni je zelo pomembna dostava ZU bolnikom na fiziološko karseda sprejemljiv način. Vedno več je težko topnih učinkovin, ki predstavljajo velik potencial za zdravljenje bolezni, vendar je njihova biološka uporabnost zaradi slabe topnosti omejena, posledično pa je manjša tudi terapevtska učinkovitost. V splošnem velja, da manjša kot je velikost učinkovine in dostavnega sistema, boljša je sama absorpcija učinkovine v telesu, s tem pa dosežemo tudi boljši terapevtski učinek. Kot eden izmed najbolj obetavnih nanodostavnih sistemov, s katerimi izboljšamo lastnosti težko topnih učinkovin, so NV. Že

desetletja raziskujejo NV za transdermalno, peroralno, oromukozno, parenteralno in okularno dostavo ZU. Številne ZU, kot so antibiotiki, analgetiki, antimikotiki, nesteroidne protivnetne učinkovine, nukleinske kisline in rastni dejavniki so že uspešno vgradili v NV. Če želimo izdelati funkcionalna NV s specifičnim biološkim ali terapevtskim učinkom, je običajno potrebno polimerni raztopini dodati ZU in/ali druge pomožne snovi, preden začnemo s postopkom izdelave NV. Z vgrajevanjem ZU v NV lahko povečamo topnost in hitrost raztapljanja težko topnih učinkovin. Dostava ZU v telo z NV temelji na principu, da je hitrost raztapljanja učinkovine večja zaradi večje površine NV. Struktura izdelanih NV iz zmesi polimera in ZU je lahko različna, in sicer se ZU lahko v obliki delcev veže na površino izdelanih NV, lahko se učinkovina in polimer oblikujeta v NV, kjer ena vrsta NV nastane le iz učinkovine, druga vrsta NV pa nastane iz polimera in le-ta so prepletena med seboj, lahko izdelamo kompozitna NV, ki vsebujejo tako polimer kot tudi ZU in kot zadnja možnost, izdelava dvoslojnih NV, kjer se polimer oblikuje v tubularno strukturo znotraj katere je vgrajena ZU. Zadnji dve možnosti sta najpogostejši pri izdelavi NV, ki vsebujejo ZU. Raziskovanje vgrajevanja ZU v polimerno ogrodje NV je trenutno zelo razširjeno, ker lahko z izdelavo NV zaščitimo učinkovino pred neugodnimi pogoji okolja, povečamo topnost učinkovine, hkrati pa lahko dosežemo tudi prirejeno kinetiko sproščanja ZU. Potrebno pa je omeniti, da je dostava ZU v telo v obliki NV še vedno v zgodnjih fazah razvoja (2, 4).

Na osnovi kompatibilnosti z biološkim okoljem lahko izberemo naravne ali sintezne polimere, iz katerih izdelamo NV. Idealni polimeri za izdelavo NV so biokompatibilni, biorazgradljivi, netoksični, primerno hidrofilni in z ustrežno mehansko trdnostjo. Izbira polimera je zelo pomembna, saj ima le-ta velik vpliv na izdelavo NV in na interakcije s celicami, ki so prisotne na mestu aplikacije. V teoriji lahko izdelamo NV iz različnih polimerov, vendar je pomembno, da upoštevamo značilnosti posameznih polimerov, kot so mehanske lastnosti, hitrost razgradnje in interakcija s celicami, če želimo, da so izdelana NV ustrezna za biomedicinsko uporabo. V zadnjem času dajejo velik pomen izdelavi NV iz zmesi različnih polimerov. Ugotovili so, da je na ta način zmanjšan imunski odziv posameznika na sintezno zunajcelično ogrodje, ponovno se lahko vzpostavi strukturna integriteta tkiva in se zagotovi celicam prijazno mikrookolje (4).

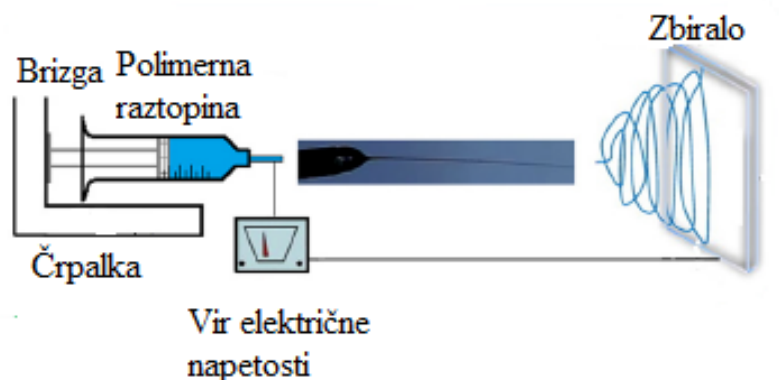
1.2 ELEKTROSTATSKO SUKANJE

NV lahko izdelamo z različnimi metodami, kot so vlečenje (ang. *drawing*), uporaba predložnih membran (ang. *template synthesis*), samozdruževanje (ang. *self-assembly*), fazna separacija (ang. *phase separation*), vendar se je za najbolj učinkovito, uporabno in enostavno

izkazala metoda elektrostatskega sukanja (ang. *electrospinning*). Ta postopek je znan že več desetletij. Patentiral ga je Formhals leta 1934. V zadnjih letih dajejo velik poudarek vrednotenju polimerov iz katerih lahko izdelajo NV. Ugotovili so, da lahko s to metodo izdelajo NV iz skoraj 100 različnih polimerov, ki so raztopljeni v različnih topilih ali pa so v obliki talin. Moramo pa se zavedati, da je razumevanje procesa elektrostatskega sukanja še vedno dokaj omejeno, saj sam proces še ni popolnoma raziskan (1, 2).

1.2.1 Proces elektrostatskega sukanja

Metoda elektrostatskega sukanja temelji na izdelavi NV preko nastanka nabitega curka polimerne raztopine. Oprema za izvedbo elektrostatskega sukanja (slika 2) v najenostavnejši obliki sestoji iz plastične brizge, ki vsebuje polimerno raztopino ali talino polimera, dveh elektrod, izvora visoke napetosti (v območju kV) in ozemljenega kovinskega zbirala (1). Če želimo izdelati NV z metodo elektrostatskega sukanja moramo zagotoviti dovolj visok izvor napetosti, ki omogoči, da se iz kapljice, ki nastane na konici kovinske igle, tvori nabit curek polimerne raztopine. Nabit curek polimerne raztopine potuje proti ozemljenemu zbiralu; na poti se razteguje in tanjša, hkrati pa prihaja do izhlapevanja topila. Na ta način nastanejo suha, trdna NV, ki se v obliki mreže vlaken zbirajo na površini ozemljenega zbirala (1, 5). Za uspešno izdelavo NV morajo usklajeno delovati različne sile. Pomembne so Coulomb-ove sile, ki nastopijo med naboji na površini curka, elektrostatske sile, ki nastopijo zaradi zunanjega električnega polja in vlečejo curek k zbiralu, viskoelastične sile polimerne raztopine, sile površinske napetosti, sila gravitacije in sile trenja zaradi potovanja curka skozi zračno atmosfero (5).



Slika 2: Shema naprave za izvedbo elektrostatskega sukanja (4).

Postopek izdelave NV se prične tako, da s črpalko potiskamo polimerno raztopino, ki se nahaja v plastični brizgi, skozi kovinsko iglo. Na konici kovinske igle nastajajo kapljice polimerne raztopine. Pomembno je, da eno elektrodo pritrdimo na kovinsko iglo, drugo elektrodo pa namestimo na ozemljeno zbiralo. Ob priključitvi napetosti ustvarimo električno polje, ki inducira električni naboj na površini kapljice. Medsebojno odbijanje istovrstnih nabojev in prisotnost privlačnih sil med nasprotno nabitima elektrodama povzroči nastanek sile, ki nasprotuje sili površinske napetosti, zato se z večanjem jakosti električnega polja povečuje površina kapljice na konici kovinske igle, kapljica se podaljša in tvori obliko Taylorjevega stožca. Pri nadaljnjem povečanju jakosti električnega polja dosežemo kritično vrednost, pri kateri odbojne sile prevladajo nad silo površinske napetosti in na ta način se tvori nabit curek polimerne raztopine, ki izhaja iz vrha Taylorjevega stožca. Nabit curek polimerne raztopine pospešeno potuje proti ozemljenemu zbiralu in je podvržen nestabilnostim in procesu podaljševanja, kar mu omogoča, da postane zelo dolg in tanek. Med potovanjem curka polimerne raztopine topilo izhlapeva, tako da se na zbiralu zbirajo suha NV (2, 4).

Mehanizem tvorbe NV z metodo elektrostatskega sukanja še vedno ni povsem razjasnjen kljub številnim raziskavam na tem področju. Zgoraj opisan princip nastanka NV je lahko le ena izmed možnosti dogajanja med samim procesom elektrostatskega sukanja. Na pretvorbo polimerne raztopine v NV lahko vplivajo številni parametri. Med pomembnejše štejemo lastnosti polimerne raztopine (viskoznost, prevodnost, površinska napetost), procesne spremenljivke (električna napetost, razdalja med konico kovinske igle in zbiralom, premer kovinske igle, pretok polimerne raztopine, tip zbirala) in parametre okolja (vlažnost, pretok zraka v komori, temperatura). Če razumemo vse parametre in jih pravilno nastavimo, lahko izdelamo NV željene morfologije in ureditve. V teku so obsežne raziskave, kjer poskušajo določiti optimalne lastnosti polimerne raztopine za uspešno izvedbo elektrostatskega sukanja. Slednje imajo namreč najbolj pomemben vpliv na izvedbo elektrostatskega sukanja in na morfologijo izdelanih NV (1, 2, 5).

1.2.2 Viskoznost polimerne raztopine

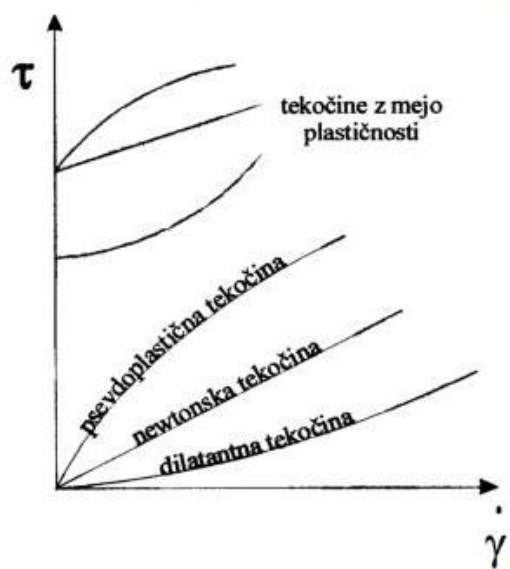
Eden izmed najpomembnejših parametrov, ki vplivajo na proces elektrostatskega sukanja, je viskoznost polimerne raztopine. Pri različnih polimernih raztopinah je območje viskoznosti, pri katerih še lahko izdelamo NV, zelo različno. Torej ne moremo določiti enotne vrednosti viskoznosti polimerne raztopine, ki bi bila primerna za izdelavo NV z metodo elektrostatskega sukanja. Kakšna bo viskoznost polimerne raztopine je odvisno predvsem od

vrste polimera in njegove molekulske mase. Če v topilu raztopimo polimer z visoko molekulsko maso, bo viskoznost polimerne raztopine višja kot v primeru polimerne raztopine, ki vsebuje isti polimer z nižjo molekulsko maso. Polimerna raztopina mora imeti ravno pravšnjo viskoznost, da je omogočen proces elektrostatskega sukanja. Molekulska masa polimera predstavlja dolžino polimerne verige in ta določa delež prepletenosti polimernih verig v raztopini. Prepletenost polimernih verig pa je izrednega pomena za ohranjanje konstantnega curka polimerne raztopine in prepreči, da bi se curek med potovanjem do zbirala pretrgal. Če je viskoznost polimerne raztopine previsoka, potem izvedba postopka ni mogoča zaradi nestabilnega toka polimerne raztopine, ki ga povzročijo prevelike kohezijske sile v polimerni raztopini. V takem primeru bomo polimerno raztopino težko črpali skozi kovinsko iglo. V primeru, kadar je viskoznost prenizka, pa pričnejo, zaradi delovanja površinske napetosti, nastajati kapljice polimerne raztopine še preden curek pride do zbirala (1, 2, 5). Viskoznost polimerne raztopine vpliva tudi na morfologijo izdelanih NV. Do vpliva na premer izdelanih NV zaradi različne viskoznosti, pride le, če med izdelavo NV ne pride do razcepljanja curka polimerne raztopine. Ugotovili so, da pri polimernih raztopinah z višjo viskoznostjo, zaradi večjega upora curka polimerne raztopine, da se v celoti raztegne, nastanejo NV večjih premerov (2). Pri nizki viskoznosti polimerne raztopine lahko pri izdelanih NV bolj pogosto opazimo prisotnost vozlastih struktur. To lahko razložimo na ta način, da je pri nižji viskoznosti polimerne raztopine več prostih molekul topila, ki se združujejo in privzamejo sferično obliko, prepletenost polimernih verig pa je manjša, zato ima površinska napetost prevladujoči vpliv na curek polimerne raztopine, kar povzroči nepopolno iztegnitev polimernih verig. Z naraščanjem viskoznosti prihaja do spremembe oblike vozlov, le-ti se preoblikujejo iz sferične v vretenasto obliko, dokler ne dobimo NV s popolnoma gladko površino. Pri večji viskoznosti pa je v polimerni raztopini prisotna večja prepletenost polimernih verig in molekule topila se enakomerno porazdelijo vzdolž polimernih verig. Naboj na curku polimerne raztopine omogoča raztegnitev polimernih verig v celoti, kar zmanjša nastanek vozlov v strukturi NV (1).

1.3 REOLOGIJA

Reologija je veda, ki se ukvarja s proučevanjem deformacij in toka snovi pod vplivom strižne sile ter omogoča vrednotenje mehanskih lastnosti tekočih, poltrdnih in viskoelastičnih trdnih snovi. Na področju reologije najpogosteje vrednotimo strižno odvisnost viskoznosti realnih tekočin, časovno odvisnost deformacij in naraščanje viskoznosti z raztežkom, ki je značilno za viskoelastične snovi (6, 7). Odziv »idealne« tekočine ali »idealne« trdne snovi temelji na

dveh zakonih. Že v 17. stoletju je bil na osnovi teorije elastičnosti izpeljan Hookov zakon. Ta določa, da je strižna napetost linearno sorazmerna strižni deformaciji, proporcionalni faktor med strižno napetostjo in strižno deformacijo imenujemo elastični strižni modul (G'). Snov, ki je podvržena temu zakonu je »idealna« trdna snov ali snov le z elastičnimi lastnostmi, ki je sposobna shraniti dovedeno mehansko energijo. Snov se pod vplivom strižne napetosti deformira, po odstranitvi obremenitve pa se vrne nazaj v prvotno obliko. Nekaj let pozneje je Isaac Newton razvil Newtonov zakon, ki opisuje odpor tekočine proti toku. Le-ta je pri enostavnem strigu linearno sorazmeren hitrosti strižnega toka oz. hitrosti strižne deformacije. V tem primeru pa je faktor proporcionalnosti »newtonska« viskoznost (η). Snovi, ki ustrezajo le Newtonovemu zakonu, imenujemo »idealne« tekočine ali snovi le z viskozniimi lastnostmi. Dovedena mehanska energija se preoblikuje v druge oblike energije (npr. toploto) in se porablja. Realne snovi pa se lahko na vnešeno strižno deformacijo različno odzovejo, pri čemer lahko izkazujejo lastnosti tekočine (viskozne) in lastnosti trdne snovi (elastične). Imenujemo jih viskoelastične snovi. Pri teh snoveh se del dovedene energije shrani, preostali del energije pa se pretvori v toploto, ki je namenjena preoblikovanju sistema (6, 8). Tekočine imajo določeno notranjo strukturo in pod vplivom delovanja strižne sile lahko pride do preurejanja notranje strukture, kar ima za posledico spremembo v viskoznosti tekočin. Vpliv delovanja strižne sile na notranjo strukturo realnih tekočin je zelo različen, zato izkazujejo različne tipe strižno (pseudoplastično, dilatantno in plastično tokovno obnašanje – slika 3) in časovno (tikotropno in reopeksno tokovno obnašanje) odvisnega obnašanja (6).



Slika 3: Reogrami za newtonsko, pseudoplastično in dilatantno obnašanje sistema (9).

1.3.1 Viskoelastične lastnosti snovi

Dve osnovni lastnosti tekočih in trdnih snovi sta viskoznost in elastičnost. Večina realnih tekočin izkazuje tako elastične kot viskozne lastnosti, ki pa so odvisne od strižnih pogojev in časa delovanja striga. Tekočine imajo določeno notranjo strukturo in v stanju mirovanja le-ta zavzame energetsko najugodnejše stanje. Pri obremenitvi prihaja do deformacije oz. preurejanja notranje strukture, termodinamske sile v tekočini pa težijo k povrnitvi strukture v začetno stanje (stanje mirovanja). Pri tem prihaja do shranjevanja energije oz. elastične sile, ki deluje v smeri povrnitve deformacije. Preostali del energije pa se porabi za preoblikovanje sistema. V primeru polimernih raztopin predstavljajo izvor elastičnih sil razvejane ali prepletene polimerne verige, v primeru suspenzij pa naključno porazdeljeni delci. Z reološkimi meritvami lahko ovrednotimo viskozni in elastični doprinos k viskoelastičnemu odzivu tekočine ali poltrdne snovi. Ali ima določena snov izražene bolj elastične ali bolj viskozne lastnosti pa ni odvisno le od vrste snovi, ampak tudi od časa trajanja deformacije. Znano je, da večina strukturiranih tekočin izkazuje izrazito viskoelastične lastnosti pri pogojih majhnih deformacij, zato je za določitev viskoelastičnih lastnosti pomembno, da meritve izvajamo pri takih pogojih. Na ta način zagotovimo, da se bo snov na strižno silo odzvala v območju linearnega viskoelastičnega odziva (LVE). To je pomembno, ker deformacija tekočine linearno narašča z vneseno silo, vendar le do neke meje. Mejo linearnosti lahko presežemo pri večjih deformacijah, mikrostruktura tekočine se lahko močno spremeni in posledično deformacija ni več linearno odvisna od vnesene sile (6).

Vpeljemo lahko dinamični količini G' in G'' , ki predstavljata elastični in viskozni doprinos k viskoelastičnemu odzivu snovi. G' predstavlja elastični strižni modul oz. del shranjene energije v materialu po deformaciji, ki je v fazi z vsiljeno strižno deformacijo, plastični (oz. viskozni) strižni modul (G'') pa predstavlja modul energetskih izgub oz. viskozni modul, ki je izven faze z vsiljeno strižno deformacijo. Če želimo z metodo elektrostatskega sukanja izdelati NV ustrezne morfologije moramo doseči moramo ravnotežje med elastičnim in plastičnim modulom polimerne raztopine. Elastični modul naj bi bil nižji od plastičnega, ker na ta način preprečimo pretrganje curka in tvorbo kapljic polimerne raztopine. Elastične sile namreč povečajo težnjo curka h krčenju, kar prepreči začetek nastanka in podaljševanje curka. Dovolj velika plastičnost polimerne raztopine omogoča, da polimerne verige v curku ne spremenijo svoje konformacije in ostanejo raztegnjene med izhlapevanjem topila. S kompleksnim modulom (G^*) pa lahko določimo celoten odpor snovi na sinusno deformacijo,

G^* je izražen kot razmerje amplitud strižne napetosti (τ) in strižne deformacije (γ) ($|G^*| = \tau/\gamma$) (4, 6, 7, 8).

1.3.2 Reometrija

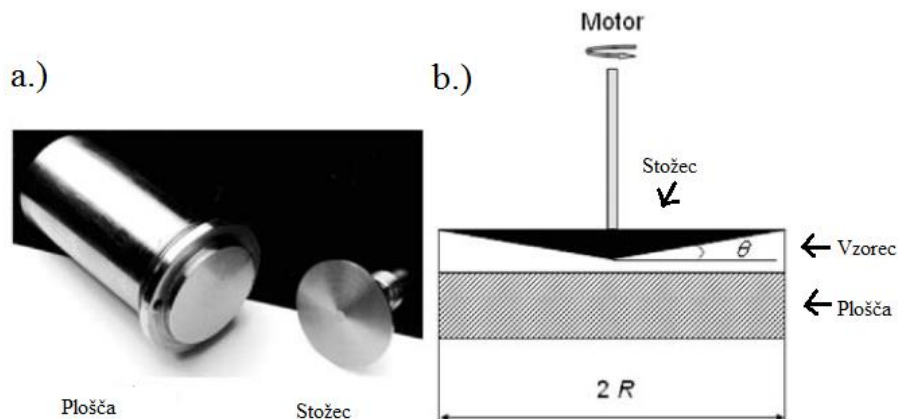
Reološko obnašanje tekočin lahko proučujemo z različnimi inštrumenti, kateri inštrument pa bomo izbrali je odvisno od lastnosti tekočine in namena proučevanja snovi. Za merjenje reoloških lastnosti nenevtonskih tekočin se najpogosteje uporabljajo viskozimetri in rotacijski reometri. Merilni sistem teh inštrumentov je sestavljen iz dveh delov. Eden miruje, drugi del pa rotira; poznamo pa tudi izpeljanke, kjer oba dela merilnega sistema rotirata. Poznamo dve vrsti rotacijskih reometrov:

- Rotacijski reometer z nastavljivo strižno hitrostjo (merimo strižno napetost)
- Rotacijski reometer z nastavljivo strižno napetostjo (merimo strižno hitrost)

Zelo pomembno je, da meritve izvajamo v pogojih enostavnega strižnega toka (majhne strižne deformacije), ker so takrat deformacijski pogoji enostavni in kontrolirani. Enostavni strižni tok pomeni, da se strižna hitrost v reži senzorskega sistema linearno spreminja z razdaljo. Obstaja več izpeljank senzorskih sistemov s katerimi lahko dosežemo pogoje enostavnega strižnega toka:

- senzorski sistem koaksialnih valjev,
- senzorski sistem stožca in plošče in
- senzorski sistem dveh vzporednih plošč.

Najpogosteje se uporablja senzorski sistem stožca in plošče, kjer se vzorec nahaja v reži med stožcem in ploščo (slika 4). Ponavadi uporabljamo stožec z majhnim kotom ($\alpha < 4^\circ$) za katerega velja, da je strižna hitrost po celotni reži enaka; enako velja tudi za strižno napetost. S tem dosežemo boljše rezultate. Glavne prednosti tega sistema so enostavno odmerjanje vzorca in čiščenje merilnega sistema; za meritve pa potrebujemo le majhne količine vzorca. Primeren je za vzorce s srednjo ali visoko viskoznostjo (6, 8).



Slika 4: Izgled plošče in stožca (a) ter shematski prikaz senzorskega sistema stožca in plošče (b) (8).

1.3.3 Merjenje reoloških lastnosti

Z rotacijskim reometrom lahko ovrednotimo polimerno raztopino. Tako z rotacijskimi testi dobimo podatke o viskoznosti sistema. Viskoelastične lastnosti snovi pa določujemo z dinamičnimi (oscilacijskimi) ali statičnimi (testi lezenja in obnove) testi (6).

Rotacijski testi

Z rotacijskimi testi dobimo informacijo o viskoznosti proučevanega sistema. Viskoznost v primeru strižnega toka med paralelnima ploščama predstavlja odpor proti drsenju tekočine. Po Newtonovem zakonu je viskoznost določena kot proporcionalnostni faktor med strižno napetostjo in strižno hitrostjo: $\tau = \eta \cdot \dot{\gamma}$. Ko vstavimo vzorec v režo med stožec in ploščo lahko ob upoštevanju geometrijskih parametrov (polmer in kot stožca) in z merjenjem navora izračunamo strižno napetost (τ) na stožcu. Za določitev viskoznosti potrebujemo še podatek o strižni hitrosti ($\dot{\gamma}$) in za izračun le-te moramo poleg geometrije stožca poznati še kotno hitrost (ω) (6).

Amplitudni testi

Prvi korak za reološko opredelitev viskoelastičnosti snovi je test, s katerim določimo LVE. Reološke lastnosti viskoelastičnih snovi so do neke kritične vrednosti neodvisne od amplitude strižne deformacije, nad kritično vrednostjo amplitude strižne deformacije pa preidemo iz linearnega v nelinearen viskoelastičen odziv in vrednosti dinamičnih količin (G^* , G' , G'' , η) pričnejo z naraščajočo amplitudo deformacije padati. V področju LVE dovedena deformacija ne vpliva na lastnosti materiala (npr. strukturo). Test izvedemo pri konstantni frekvenci oscilacije in zvezno povečujemo amplitudo strižne deformacije ter merimo odziv, ki

predstavlja periodično spreminjanje strižne napetosti. Ko notranja struktura vzorca popusti zaradi vedno večje strižne deformacije, potem ne zaznamo več sinusnega odziva periodičnega nihanja strižne napetosti. Vrednosti reoloških količin se pričnejo spreminjati. Na podlagi teh rezultatov določimo amplitudo strižne deformacije pri kateri bomo izvajali oscilacijske teste (6, 8).

Oscilacijski testi

Pri oscilacijskih testih se strižna deformacija s časom sinusno spreminja z določeno frekvenco in amplitudo. Nastavljena strižna deformacija, ki zagotavlja LVE snovi, predstavlja vsiljeno nihanje, pri katerem zaznamo periodično nihanje strižne napetosti z določeno frekvenco (ω) in amplitudo (γ) pri proučevani snovi. Meritve izvedemo tako, da zvezno ali stopenjsko povečujemo frekvenco oscilacije in določimo frekvenčno odvisnost dinamičnih količin (G' in G'') pri nedestruktivnih strižnih pogojih. S tem, ko med meritvijo spreminjamo frekvenco oscilacije dosežemo spreminjanje hitrosti vnešene strižne deformacije, kot rezultat pa dobimo spekter odzivov snovi (viskozni in elastični) na časovni potek eksperimenta. Elastična komponenta proučevane snovi se takoj odzove v fazi z vsiljeno strižno deformacijo (sinusni del), odziv viskozne komponente pa je zamaknjen za vsiljeno deformacijo za 90° (kosinusni del). Iz frekvenčne odvisnosti dinamičnih količin, s katero določimo vpliv frekvence oscilacije na viskozni in elastični doprinos k viskoelastičnemu obnašanju snovi, lahko sklepamo na vrsto mikrostrukture proučevane snovi, jakost vezi med strukturnimi elementi, stopnjo geliranosti, opredelimo stopnjo premreženosti polimernih molekul, stopnjo stabilizacije ali flokulacije delcev v suspenziji ali pa kako različni dodatki vplivajo na stabilnost strukture materiala (6, 8).

1.3.4 Reologija suspenzij

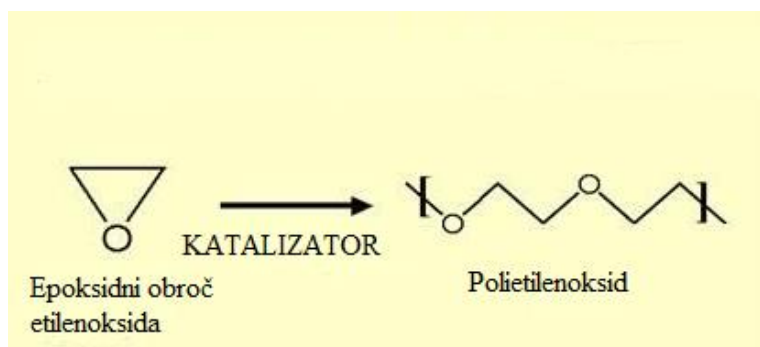
Reologija je uporabno orodje tudi za določevanje mikrostrukture suspenzij. V primeru suspenzij disperzni medij vsebuje dispergirane delce, zato je notranja struktura disperznega sistema v območju nizkih strižnih hitrosti določena le z naključno porazdelitvijo osnovnih delcev. Samo merjenje le malo vpliva na prostorsko ureditev delcev, ker je konvekcijsko gibanje delcev zaradi vnesene deformacije manjše kot je osnovno Brownovo gibanje delcev. Kakšno bo reološko obnašanje suspenzij je odvisno predvsem od skupnega razmerja sil Brownovega gibanja delcev, hidrodinamskih interakcij in sil med delci. S parametri, kot so celokupni volumen delcev glede na volumen disperzije, porazdelitev velikosti in oblike delcev in skupna energija interakcij (razmerje med odbojnimi in privlačnimi silami), lahko

določimo zgoraj našete sile. V primeru suspenzij, ki niso stabilizirane, lahko v notranjosti nastanejo različne strukture. Opazimo lahko posamezne delce, delce šibko ali močno povezane med seboj in tudi kompaktne agregate. Vsak delec ali skupek delcev se obnaša individualno. Pri visokem deležu delcev v disperziji nastane po celotnem volumnu vzorca t.i. »3D« mreža delcev. V prisotnosti striga se struktura mreže poruši v manjše enote ali delce, ki se lahko upirajo prisotnim strižnim silam v sistemu. Velikost nastalih delcev je odvisna od razmerja med strižnimi silami, ki težijo h porušenju strukture, in energije privlačnih sil, ki drži delec skupaj. Viskoznost suspenzij je konstantna, neodvisna od strižnih hitrosti, vse dokler se dispergirani delci ne pričnejo usmerjati v smeri toka zaradi delovanja strižne sile. Urejanje notranje strukture v smeri strižnega toka tekočine ima za posledico upad viskoznosti. Ko se delci popolnoma uredijo v smeri toka je viskoznost nižja kot v fazi mirovanja suspenzije. Tako obnašanje tekočine imenujemo psevdoplastično – viskoznost pada z naraščanjem strižne hitrosti in pri zelo visokih strižnih hitrostih doseže konstantno vrednost (6, 10).

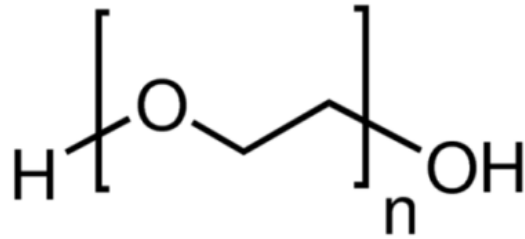
1.4 POLIMERI UPORABLJENI ZA IZDELAVO NANOVLAKEN

1.4.1 Polietilenoksid

Polietilenoksid (PEO) je neionski linearni homopolimer etilenoksida (sintezni polieter), z molekulsko maso od 100.000 do 8.000.000 g/mol. PEO lahko imenujemo tudi polioksietilen ali polietilenglikol (PEG). Kriterij za uporabo določenega izraza je molekulsko masa. Polimere z molekulsko maso < 100.000 g/mol imenujemo PEG, polimere z višjo molekulsko maso pa PEO. Na sliki 5 je predstavljena sinteza PEO. Monomer etilenoksida je v obliki epoksidnega obroča, ki v prisotnosti katalizatorja tvori verigo s ponavljajočo enoto $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$. Strukturna formula PEO je predstavljena na sliki 6. PEO so amfilni, vodotopni, netoksični in biokompatibilni polimeri, ki so odobreni s strani FDA za uporabo kot pomožna snov ali kot nosilci v številnih farmacevtskih formulacijah, uporabljajo pa se tudi v prehrambeni industriji in v kozmetiki (11, 12).



Slika 5: Kemijska reakcija sinteze polietilenoksida (12).



Slika 6: Strukturna formula polietilenoksida: n – število enot etilenoksida (13).

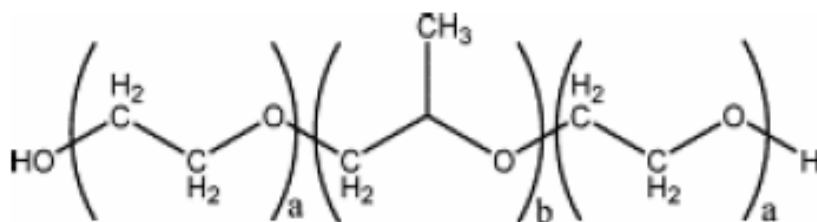
Zelo veliko se PEO uporablja v farmacevtskih oblikah s prirejenim sproščanjem, saj zaradi svojih lastnosti omogoča zakasnjeno ali podaljšano sproščanje ZU. Mehanizem sproščanja ZU temelji na nabrekanju in eroziji polimera. Ima pa tudi pomembno vlogo pri razvoju novih dostavnih sistemov za težko topne učinkovine. Uporabljajo ga tudi pri oblaganju tablet, izdelavi transdermalnih dostavnih sistemov, mukoadhezivnih in gastrozistentnih farmacevtskih oblik (12).

1.4.2 Poloksameri

Poloksameri, znani tudi pod imenom Pluronic[®] ali Lutrol[®], so družina več kot 50 različnih amfifilnih neionskih blok polimerov propilenoksida in etilenoksida. Zgrajeni so iz osrednjega hidrofobnega polipropilenoksidnega bloka, ki ga na vsaki strani obdajata hidrofilni verigi PEO. So široko uporabni na farmacevtskem in biomedicinskem področju (14). Uporabljajo se kot površinsko aktivne snovi (emulgatorji, solubilizatorji, snovi za dispergiranje) in kot pospeševalci *in vivo* absorpcije (15). So vodotopni in dobro topni v polarnih in nepolarnih organskih topilih, zato se veliko uporabljajo pri izdelavi novih dostavnih sistemov. Pri nizkih koncentracijah se poloksameri, raztopljeni v vodi, oblikujejo v micelle. Do nastanka micelov prihaja zaradi amfifilnega značaja poloksamerov. Hidrofoben polipropilenoksidni del molekule v vodnem okolju tvori hidrofobno jedro micela, kjer lahko metilne skupine vstopajo v interakcije s snovjo, ki jo solubilizirajo preko van der Waalsovih sil. Na drugi strani pa hidrofilni polietilenoksidni repi tvorijo vodikove vezi preko eterskega kisika z molekulami vode. Če koncentracija poloksamera v raztopini narašča, pride do nastanka multimolekularnih agregatov (16).

Poznamo več različnih vrst poloksamerov (npr. poloksamer 124, 188, 237, 338, 407), ki imajo vsi enako osnovno kemijsko strukturo, a različno molekulsko maso tj. različno število hidrofilnih enot etilenoksida (a) in hidrofobnih enot propilenoksida (b) (slika 7). Dva izmed najbolj pogosto uporabljenih poloksamerov sta poloksamer 188 (P188) ($a = 80$, $b = 27$) s

povprečno molekulsko maso 8.400 g/mol in poloksamer 407 (P407) (a = 101, b = 56) s povprečno molekulsko maso 12.600 g/mol (14, 15).

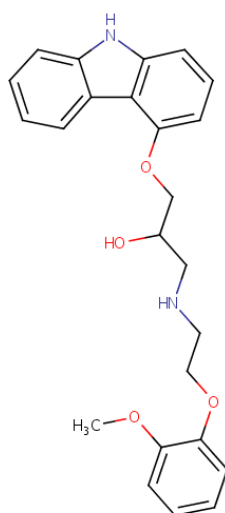


Slika 7: Strukturna formula poloksamerov: (a) število enot etilenoksida, (b) število enot propilenoksida (15).

1.5 UPORABLJENE ZDRAVILNE UČINKOVINE

1.5.1 Karvedilol

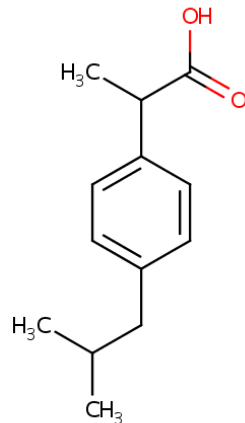
Karvedilol je ZU, ki se nahaja v obliki belega kristaliničnega praška. Molekulska masa karvedilola znaša 406,5 g/mol, molekulska formula pa je $C_{24}H_{26}N_2O_4$. Njegova kemijska struktura je predstavljena na sliki 8. Prosto topen je v dimetilsulfoksidu, topen v metilenkloridu in metanolu, zmerno topen v 95 % etanolu in izopropanolu, delno topen v dietiletru in praktično netopen v želodčni in črevesni tekočini. Spada med težko topne učinkovine, saj njegova topnost v vodi pri 25 °C znaša 10,42 mg/L. Je šibka baza s pKa vrednostjo 8,74 (17, 18). Karvedilol je neselektiven antagonist β -adrenoreceptorjev in α_1 -adrenoreceptorjev. Ima vazodilacijski, antioksidativni in antiproliferativni učinek. Uporablja se za zdravljenje hipertenzije, blagega ali zmernega srčnega popuščanja (stanje, kjer srce ne more črpati dovolj krvi v vse dele telesa), ki je lahko ishemične ali kardiomiopatske narave, za zdravljenje kronične stabilne angine pectoris in za zdravljenje po miokardnem infarktu z dokazano disfunkcijo levega prekata (17, 19, 20). Osnovno fiziološko delovanje karvedilola je kompetitivno zaviranje adrenergične stimulacije β -adrenoreceptorjev v srčnih in žilnih gladkih mišicah in v manjšem obsegu α_1 -adrenoreceptorjev v žilnih gladkih mišicah. Z zaviranjem β -adrenergičnih receptorjev v srčni mišici znižuje arterijski krvni tlak in upočasni aktivnost srca z zmanjšanjem srčne frekvence in minutnega volumna srca. Z delovanjem na α_1 -adrenergične receptorje pa povzroči periferno vazodilacijo in zmanjša sistemski žilni upor (18, 20).



Slika 8: *Strukturna formula karvedilola (18).*

1.5.2 Ibuprofen

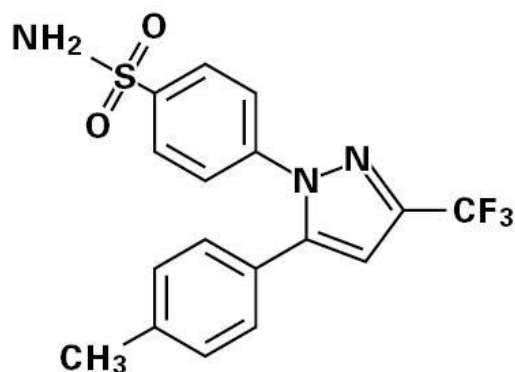
Ibuprofen je ZU v obliki stabilnega kristaliničnega praška z molekulsko maso 206,3 g/mol in molekulsko formulo $C_{13}H_{18}O_2$. Strukturna formula ibuprofena je prikazana na sliki 9. Je topen v večini organskih topil, alkoholu in slabo topen v vodi. Topnost v vodi pri 25 °C znaša 21 mg/L. Uvrščamo ga med šibke kisline s pKa vrednostjo 4,91 (21, 22). Ibuprofen je pogosto uporabljena nesteroidna protivnetna ZU. Uvrščamo ga med neselektivne zaviralce encimov ciklooksigenaze-1 in ciklooksigenaze-2. S svojim delovanjem zmanjša sintezo prostaglandinov, ki sodelujejo pri posredovanju dražljajev vnetja, bolečine, vročine in otekanja (21, 23, 24). Je derivat propionske kisline in ima analgetično, protivnetno in antipiretično delovanje. Uporablja se za simptomatsko zdravljenje revmatoidnega artritisa, osteoartritisa, kratkotrajno lajšanje bolečin različnega izvora kot so glavobol, migrena, zobobol, bolečina v križu, menstrualna bolečina, pri poškodbah mehkih tkiv, pri zniževanju povišane telesne temperature in pri bolečinah in težavah, ki so povezane s prehladom ali gripo (24).



Slika 9: Strukturna formula ibuprofena (21).

1.5.3 Celekoksib

Leta 1999 je farmacevtska družba Pfizer lansirala na tržišče prvi selektivni zaviralec ciklooksigenaze-2 pod tržnim imenom Celebrex[®], ki vsebuje ZU celekoksib. Kmalu je zdravilo pridobilo status t.i. »blockbuster« zdravila, saj je v prvih 15 mesecih po prihodu na trg prodaja že presegla 1 milijardo ameriških dolarjev (25). Je lipofilna in kislina s pKa vrednostjo 10,7. Molekulska formula celekoksiba je $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$, molekulska masa pa znaša 381,4 g/mol. Strukturna formula je prikazana na sliki 10. Nahaja se v obliki blede rumenega praška in je skoraj netopen v vodi (3,3 mg/L pri 25 °C) (26, 27). Celekoksib spada v družino nesteroidnih protivnetnih zdravilnih učinkovin s protivnetnim, analgetičnim in antipiretičnim delovanjem. Selektivno zavira encim ciklooksigenazo-2 in na ta način zavira sintezo prostaglandinov, ki inducirajo provnetne in bolečinske dražljaje. Pri terapevtskih koncentracijah ne povzroča zaviranja izoencima ciklooksigenaze-1. Uporablja se za zdravljenje osteoartritisa, revmatoidnega artritisa, bolečin različnega izvora in bolečin menstruacij (26, 28, 29).



Slika 10: Strukturna formula celekoksiba (29).

2 NAMEN DELA

Nanotehnologija ima zelo velik potencial pri razvoju novih dostavnih sistemov, s katerimi lahko dosežemo večjo biološko uporabnost izbrane ZU. Znanstveniki odkrivajo veliko potencialnih ZU, vendar je njihova terapevtska uporabnost omejena predvsem zaradi slabih fizikalno-kemijskih lastnosti, med katerimi najbolj izstopa slaba vodotopnost. Eden izmed pristopov, kako povečati topnost težko topnih ZU in na ta način povečati njihovo biološko uporabnost, je vgrajevanje takih učinkovin v NV. Izdelava NV je še vedno v fazah razvoja, saj je potrebnega še veliko eksperimentalnega dela, s katerim bomo lahko ovrednotili, kateri materiali so primerni za izdelavo NV in kateri so optimalni pogoji za učinkovito vgrajevanje težko topnih ZU.

Namen magistrske naloge je preučiti reološke lastnosti izbranih polimernih raztopin in suspenzij učinkovin v polimernih raztopinah ter sposobnost tvorbe nanovlaken iz izbranih vzorcev z metodo elektrostatskega sukanja. Pri eksperimentalnem delu bomo uporabili sintezne polimere PEO, P407 in P188. Za pripravo polimernih raztopin bomo kot topilo uporabili prečiščeno vodo. Pripravili bomo dve osnovni polimerni raztopini iz zmesi dveh polimerov (tj. PEO in P407 ter PEO in P188), h katerima bomo dodali 0 – 45 % (m/m) težko topne ZU (karvedilola, ibuprofena ali celekoksiba) glede na maso suhih snovi v vzorcu. Na ta način bomo pripravili suspenzije učinkovin v polimernih raztopinah, ki jih bomo reološko ovrednotili. Glede na metodo priprave vzorcev suspenzij bomo poskušali ugotoviti, kako čas mešanja suspenzije in uporaba ultrazvoka vplivata na homogenost vzorca. Z rotacijskimi testi bomo vzorcem določili viskoznost, z oscilacijskimi testi pa plastični in elastični modul ter tako ugotavljali vpliv učinkovine na reološke lastnosti vzorca. Nato bomo z metodo elektrostatskega sukanja iz izbranih vzorcev poskusili izdelati NV. Produkta elektrostatskega sukanja bomo morfološko ovrednotili z vrstično elektronsko mikroskopijo (SEM) in računalniškim programom Image J 1.47s. Naš cilj bo ugotoviti, ali so vzorci suspenzij težko topnih ZU v polimernih raztopinah primerni za izdelavo NV in kakšna je morfološka izdelanih NV glede na reološke lastnosti, ki jih izkazujejo vzorci izhodnih suspenzij.

3 MATERIALI IN METODE

3.1 MATERIALI

3.1.1 Polimeri za pripravo polimernih raztopin

- Polietilenoksid $M_r = 400.000$ g/mol, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Nemčija
- Poloksamer 407, Lutrol[®] F127, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Nemčija
- Poloksamer 188, Lutrol[®] F68, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Nemčija

3.1.2 Zdravilne učinkovine

- Karvedilol, Krka, d.d., Novo mesto, Slovenija
- Ibuprofen, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Nemčija
- Celekoksib, Lek d.d., Ljubljana, Slovenija

3.1.3 Topilo za pripravo polimernih raztopin

- Prečiščena voda, pripravljena na UL – Fakulteti za farmacijo

3.2 NAPRAVE

- analitska tehtnica Mettler Toledo AG245, Schwerzenbach, Švica
- magnetno mešalo, IKA WERKE, Nemčija
- reometer Physica MCR 301, Anton Paar[®], Graz, Avstrija
- ultrazvočna kadička SONIS 2 GT, Iskra pio d.o.o., Kranj, Slovenija
- naprava za elektrostatsko sukanje:
 - generator visoke napetosti, model HVG-P50-R-EU, Linari Engineering s.r.l., Italija
 - črpalka, model R-99E, Razel Scientific, ZDA
 - kovinska igla, notranji premer 0,8 mm, Linari Engineering s.r.l., Italija
 - plastična brizga, 20 ml, B.Braun, ZDA
 - planarno zbiralo, aluminijasta folija nameščena na nosilec
- vrstični elektronski mikroskop, Supra 35 VP, Carl Zeiss, Oberkochen, Nemčija

3.3 POSTOPKI IN METODE

3.3.1 Priprava suspenzij učinkovin v polimernih raztopinah

Osnovne polimerne raztopine smo pripravili z raztapljanjem zmesi polimerov (PEO in P407, PEO in P188) v prečiščeni vodi. Pripravili smo 20 g posamezne raztopine tako, da smo v erlenmajerico najprej natehtali ustrezno količino prečiščene vode, dodali magnet, postavili

erlenmajerico na magnetno mešalo, nato pa med mešanjem postopoma dodajali ustrezno količino zmesi polimerov. Vzorce smo pustili mešati na magnetnem mešalu 24 h pri sobni temperaturi, da sta se polimera popolnoma raztopila. Nato smo v raztopino polimerov dodali ZU (karvedilol, ibuprofen ali celekoksib). Količina polimerov v raztopini je bila v vseh vzorcih enaka. Vsebnost ZU pa je naraščala od 0 do 45 % (m/m) glede na maso suhih snovi v vzorcu. Dobljene suspenzije učinkovin v raztopinah polimerov smo mešali na magnetnem mešalu pri sobni temperaturi še nadaljnjih 24 h. Sestava osnovnih polimernih raztopin je predstavljena v preglednici I; v preglednici II pa so podane količine ZU, ki smo jih dodali k predhodno pripravljenim polimernim raztopinam.

Preglednica I: Sestava osnovnih polimernih raztopin.

Osnovna polimerna raztopina	Masa PEO (g)	Masa poloksamera 407 (g)	Masa poloksamera 188 (g)	Masa prečiščene vode (g)
PEO in P407	0,6	0,6	/	18,8
PEO in P188	0,6	/	0,6	18,8

Preglednica II: Vsebnost zdravilne učinkovine glede na maso suhih snovi v vzorcu.

Oznaka vzorca	Vsebnost zdravilne učinkovine (% m/m)	Masa zdravilne učinkovine, ki smo jo dodali k 20g polimerne raztopine (g)	Vsebnost zdravilne učinkovine v suspenziji (% m/m)
S ₀	0	/	0
S _{5 %}	5	0,063	0,31
S _{10 %}	10	0,133	0,66
S _{15 %}	15	0,212	1,05
S _{20 %}	20	0,300	1,48
S _{25 %}	25	0,400	1,96
S _{30 %}	30	0,514	2,50
S _{35 %}	35	0,646	3,13
S _{40 %}	40	0,800	3,85
S _{45 %}	45	0,982	4,68

3.3.2 Uporaba ultrazvoka pri pripravi suspenzij učinkovin v polimernih raztopinah

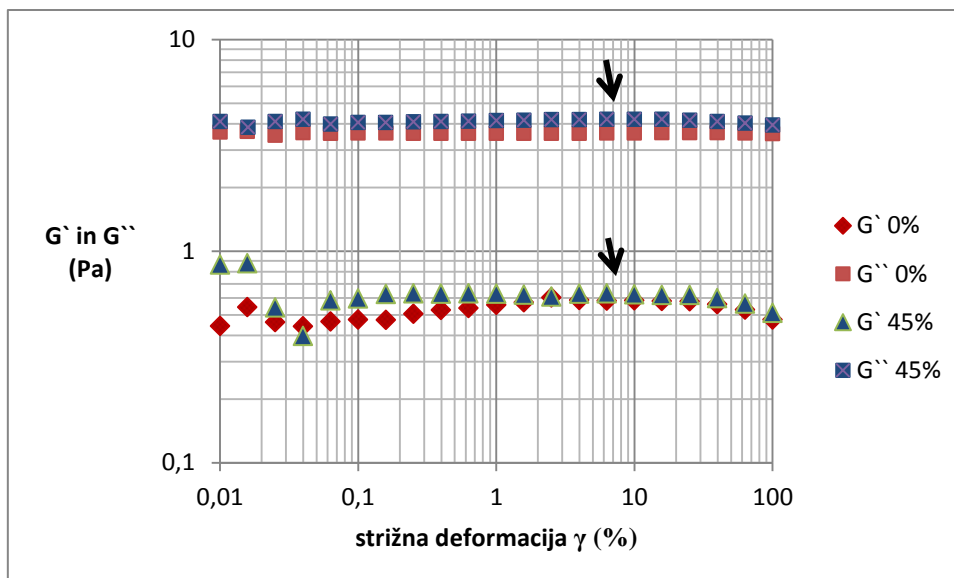
Da bi zagotovili boljšo homogenost vzorcev suspenzij učinkovin v raztopini polimerov, smo pri pripravi vzorcev uporabili ultrazvok. Suspenziji karvedilola (S_{30 %} in S_{35 %}) v raztopini

zmesi polimerov PEO in P188 in ibuprofena ($S_{15} \%$ in $S_{20} \%$) v raztopini zmesi polimerov PEO in P407 smo pripravili po enakem postopku kot je opisano v podpoglavju 3.3.1 le, da smo po 48 h mešanja vzorce sonicirali 10 min v ultrazvočni kadički in po končanem soniciranju vzorce mešali še 1 h pri sobni temperaturi na magnetnem mešalu.

3.3.3 Reološko vrednotenje suspenzij učinkovin v polimernih raztopinah

Suspenzijam učinkovin v polimernih raztopinah smo izmerili reološke lastnosti po 48 h mešanja na magnetnem mešalu. Vsakemu vzorcu smo izmerili viskoznost in elastični ter plastični modul. Meritve viskoznosti smo opravili v treh paralelkah, medtem ko smo meritve elastičnega in plastičnega modula opravili v dveh paralelkah. Zaradi slabe ponovljivosti rezultatov viskoznosti znotraj ene serije vzorcev smo naredili še eno serijo vzorcev in vse meritve ponovili. Iz vseh meritev smo nato izračunali povprečne vrednosti in standardne deviacije meritev, ki smo jih podali kot končni rezultat meritev.

Reološke lastnosti vzorcev smo vrednotili na reometru Physica MCR 301. Uporabljali smo merilni sistem stožec-plošča CP50-2 (premer stožca 49,961 mm, kot stožca $2,001^\circ$) in merilni položaj 0,209 mm pri temperaturi 25°C . Meritve so potekale tako, da smo približno 1 ml vzorca nanесли na ploščo, nato pa smo spustili stožec do merilnega položaja. Ob straneh merilnega sistema se je iztisnil višek vzorca, ki smo ga pred meritvijo previdno odstranili. Najprej smo z rotacijskimi testi merili viskoznost v odvisnosti od strižne hitrosti. Ta se je spreminjala, in sicer od 2 s^{-1} do 100 s^{-1} . Za vrednotenje rezultatov smo uporabili povprečno vrednost vseh meritev posameznega vzorca pri najnižji strižni hitrosti (2 s^{-1}). Pri takšnih pogojih je namreč vpliv obremenitve na vzorec najmanjši in zato so razlike v viskoznosti med vzorci največje. Iz oblike viskoznostnih krivulj pa smo lahko sklepali na reološko obnašanje vzorcev. Nato smo izvedli amplitudni test pri konstantni frekvenci oscilacije (10 rad/s) in na ta način določili LVE. Merili smo vpliv strižne deformacije, ki se je povečevala od 0,01 % do 100 %, na elastični in plastični modul. Iz meritev smo določili deformacijo (8 %) pri kateri smo izvajali frekvenčne teste (slika 11). Nazadnje pa smo s frekvenčnimi testi merili odvisnost elastičnega in plastičnega modula od kotne frekvence pri konstantni strižni deformaciji. Kotna frekvenca se je povečevala od $0,1\text{ rad/s}$ do 100 rad/s . Za vrednotenje rezultatov smo uporabili tudi kompleksni modul, ki je sestavljen iz obeh modulov (G' in G''). Na ta način smo določili celokupni odpor snovi na deformacijo.



Slika 11: Primer odvisnosti modulov G' in G'' od strižne deformacije za polimerno raztopino PEO in P407 ter suspenzijo s 45 % vsebnostjo karvedilola. Na sliki je s puščico označena strižna deformacija znotraj LVE območja (8 %), pri kateri smo izvajali frekvenčne teste.

3.3.4 Izdelava nanovlaken z metodo elektrostatskega sukanja

Z metodo elektrostatskega sukanja smo iz osnovnih polimernih raztopin in suspenzij učinkovin v polimernih raztopinah poskusili izdelati NV. Pripravili smo 15 g posamezne polimerne raztopine po enakem postopku, kot je opisan v poglavju 3.3.1 le, da smo sorazmerno prilagodili količine posameznih polimerov in prečiščene vode. Nato smo v raztopino polimerov dodali še ustrezno količino ZU (karvedilol, ibuprofen ali celekoksib). V preglednici III je predstavljena sestava vzorcev iz katerih smo izdelali NV. Vse vzorce smo pripravili sočasno in vsa NV izdelali na isti dan.

Elektrostatsko sukanje je potekalo tako, da smo plastično brizgo napolnili z vzorcem in pri tem pazili, da v plastični brizgi ni bilo zračnih mehurčkov. Na plastično brizgo smo namestili kovinsko iglo in brizgo vstavili na črpalko, ki je zagotavljala konstanten pretok vzorca. Plastično zbiralo smo ovili z aluminijasto folijo in ga postavili na ustrezno razdaljo od konice igle. Nato smo priključili med konico igle in zbiralom električno napetost, da se je vzpostavil curek vzorca in na zbiralu so se pričela zbirati NV. Čas elektrostatskega sukanja NV je bil odvisen od posameznega vzorca. V preglednici IV so navedeni parametri elektrostatskega sukanja NV.

Preglednica III: Sestava osnovnih polimernih raztopin in suspenzij učinkovin v polimernih raztopinah iz katerih smo izdelali nanovlakna.

Vzorec	Masa PEO (g)	Masa P407 (g)	Masa P188 (g)	Masa prečiščene vode (g)	Masa zdravilne učinkovine, ki smo jo dodali k 15 g polimerne raztopine (g)
1. PEO in P407	0,45	0,45	/	14,1	/
2. PEO in P407 in 20 % karvedilol	0,45	0,45	/	14,1	0,225
3. PEO in P407 in 45 % karvedilol	0,45	0,45	/	14,1	0,736
4. PEO in P407 in 20 % ibuprofen	0,45	0,45	/	14,1	0,225
5. PEO in P407 in 45 % ibuprofen	0,45	0,45	/	14,1	0,736
6. PEO in P407 in 20 % celekoksib	0,45	0,45	/	14,1	0,225
7. PEO in P407 in 45 % celekoksib	0,45	0,45	/	14,1	0,736
8. PEO in P188	0,45	/	0,45	14,1	/
9. PEO in P188 in 20 % karvedilol	0,45	/	0,45	14,1	0,225
10. PEO in P188 in 45 % karvedilol	0,45	/	0,45	14,1	0,736

11. PEO in P188 in 20 % ibuprofen	0,45	/	0,45	14,1	0,225
12. PEO in P188 in 45 % ibuprofen	0,45	/	0,45	14,1	0,736
13. PEO in P188 in 20 % celekoksib	0,45	/	0,45	14,1	0,225
14. PEO in P188 in 45 % celekoksib	0,45	/	0,45	14,1	0,736

Preglednica IV: *Parametri elektrostatskega sukanja nanovlaken.*

Parameter	
Temperatura zraka (°C)	24
Relativna vlažnost zraka (%)	20
Napetost (V)	15.000
Pretok (ml/h)	1,414
Razdalja med konico igle in zbiralom (cm)	15
Notranji premer kovinske igle (mm)	0,8

3.3.5 Vrednotenje izdelanih nanovlaken

Morfološke lastnosti izdelanih NV smo ovrednotili s SEM. Vzorce NV smo izrezali iz aluminijaste folije v velikosti približno 5x5 mm in jih z obojestranskim prevodnim lepilnim trakom prilepili na nosilce za SEM analizo. Slike vzorcev smo posneli z uporabo sekundarnega detektorja pri pospeševalni napetosti 1 kV. Posnete slike smo nato ovrednotili s pomočjo računalniškega programa Image J 1.47s (Image Processing and Analyzing in Java, NIM, ZDA). S tem programom smo 30 naključno izbranim NV na sliki izmerili premer in nato izračunali povprečni premer izdelanih NV.

4 REZULTATI IN RAZPRAVA

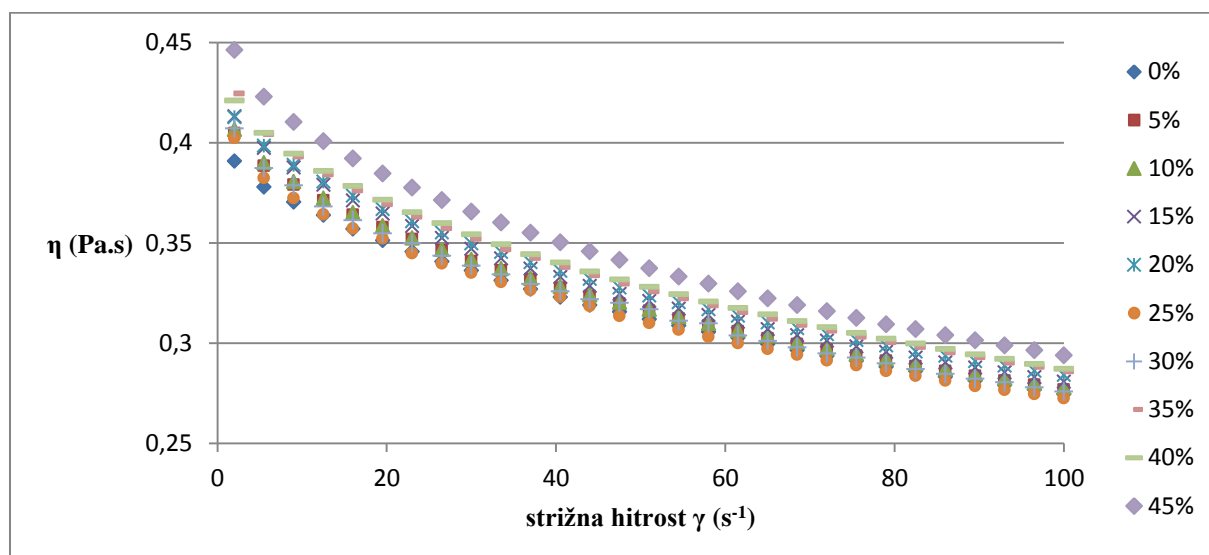
V magistrski nalogi smo se ukvarjali s pripravo in vrednotenjem suspenzij učinkovin v polimernih raztopinah. Ugotavljali smo, kakšne so reološke lastnosti suspenzij učinkovin v polimernih raztopinah in kaj vse lahko vpliva na njihove lastnosti, izdelali pa smo tudi NV z metodo elektrostatskega sukanja. V nadaljevanju so najprej predstavljeni rezultati reološkega vrednotenja suspenzij učinkovin v polimernih raztopinah, rezultati reološkega vrednotenja vzorcev pripravljenih z uporabo ultrazvoka, rezultati vpliva časa mešanja na homogenost vzorca, nazadnje pa sledijo še rezultati izdelave NV z metodo elektrostatskega sukanja.

4.1 REOLOŠKO VREDNOTENJE SUSPENZIJ UČINKOVIN V POLIMERNIH RAZTOPINAH

Reološke lastnosti suspenzij učinkovin v polimernih raztopinah so zelo pomembne za izdelavo NV; prav tako pa je pomembno, da zagotovimo homogenost disperzije ZU v polimerni raztopini. Vsakemu vzorcu smo izmerili viskoznost, elastični in plastični modul. V nadaljevanju so vzporedno predstavljeni rezultati za osnovno polimerno raztopino in rezultati vzorcev suspenzij z naraščajočo vsebnostjo ene izmed izbranih ZU.

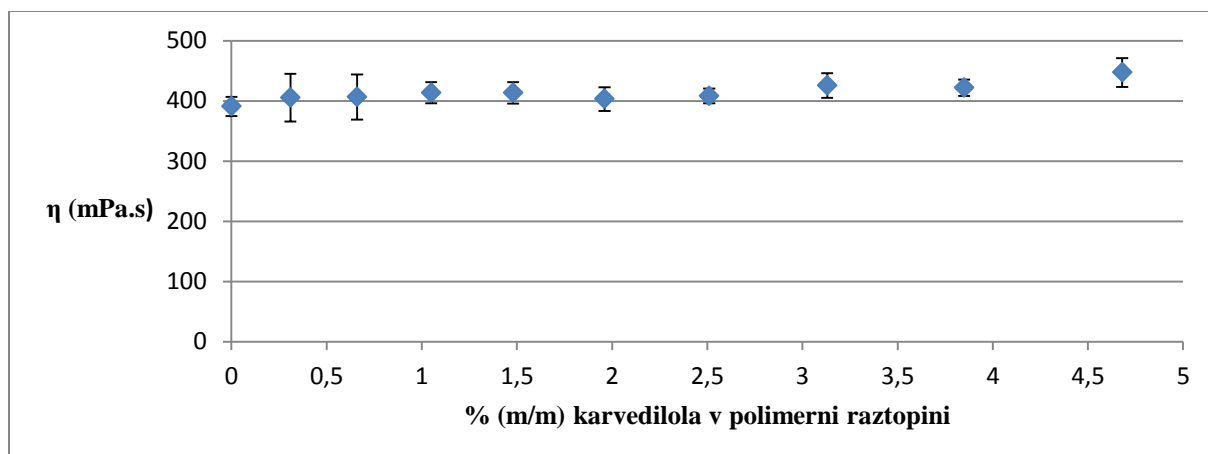
4.1.1 Raztopina zmesi PEO in poloksamera 407 ter suspenzij S₀-S₄₅ % karvedilola

Osnovni polimerni raztopini (zmes PEO in P407) smo dodali 0-45 % (m/m) ZU karvedilola glede na celokupno maso suhih snovi v vzorcu. Najprej smo izvedli rotacijske teste, ki služijo za vrednotenje viskoznosti suspenzij učinkovin v polimernih raztopinah.



Slika 12: Viskoznostne krivulje za vzorce suspenzij karvedilola v raztopini zmesi PEO in P407.

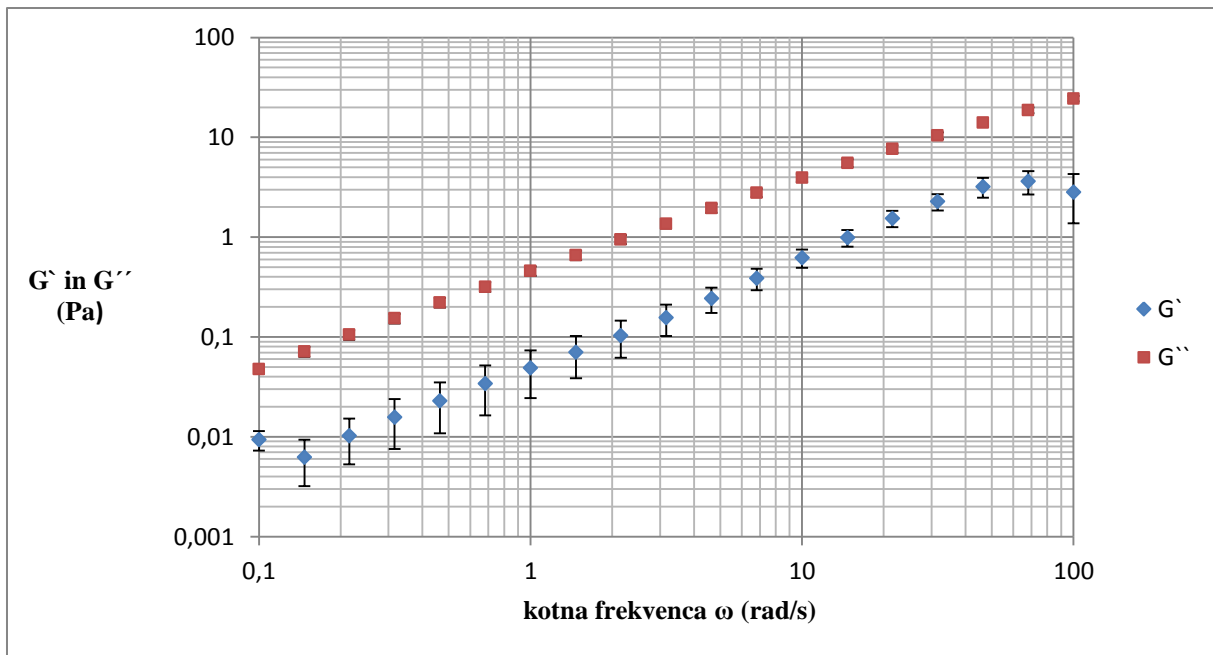
Slika 12 prikazuje obliko viskoznostnih krivulj. Opazimo lahko, da se z večanjem strižne hitrosti viskoznost vseh vzorcev zmanjšuje. Iz tega lahko sklepamo, da se vzorci obnašajo kot psevdoplastični, nenewtonski sistemi. Slika 13 pa prikazuje viskoznost vzorcev v odvisnosti od masnega deleža karvedilola v polimerni raztopini. Razvidno je, da viskoznost z naraščajočo vsebnostjo karvedilola v vzorcu le rahlo narašča z večanjem vsebnosti učinkovine.



Slika 13: Spreminjanje viskoznosti v odvisnosti od masnega deleža karvedilola v polimerni raztopini zmesi PEO in P407 (povprečje +/- SD; n = 6).

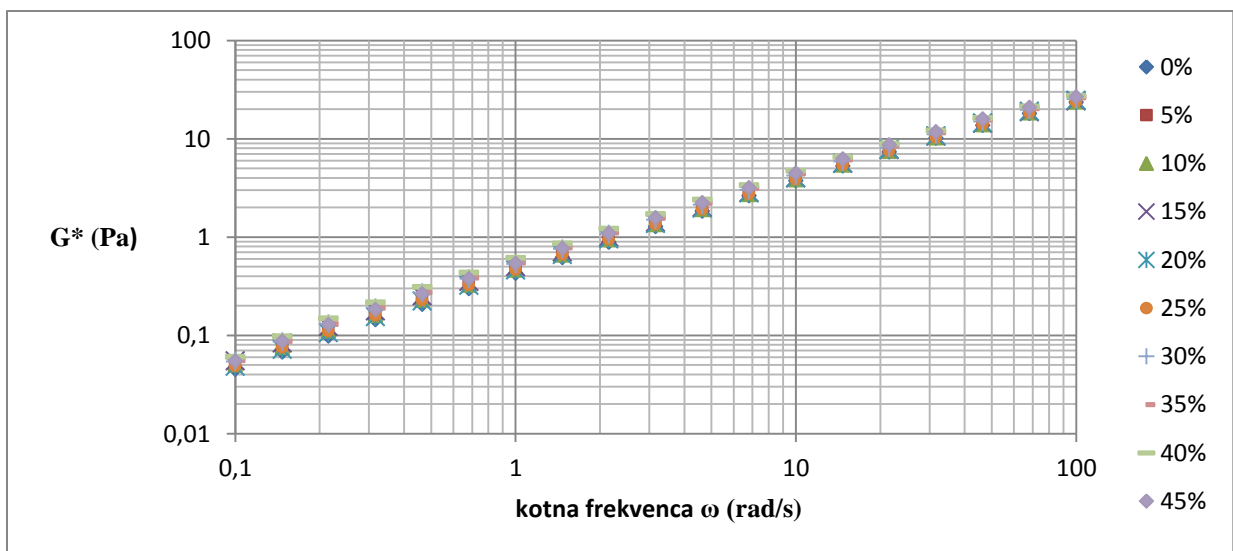
Na začetku eksperimentalnega dela, med posameznimi meritvami viskoznosti, prvih petih vzorcev nismo mešali na magnetnem mešalu. Vzorci so stali nekaj ur, prisotni delci karvedilola v vzorcu pa so se lahko posedli na dno erlenmajerice (posebno večji delci). Menimo, da je to imelo vpliv na rezultate meritev viskoznosti in posledično na ponovljivost meritev. To je razvidno tudi iz slike 13, kjer je največja standardna deviacija meritev opazna pri drugem in tretjem vzorcu.

Z oscilacijskimi testi smo merili kako se spreminjata elastični in plastični modul z večanjem kotne frekvence. Rezultati meritev so predstavljeni na slikah 14 in 15. Prikazan je reprezentativen graf za S₂₀ % karvedilola v raztopini zmesi PEO in P407. Korelacija pri ostalih vzorcih je bila podobna.



Slika 14: Odvisnost G' in G'' od kotne frekvence pri konstantni strižni deformaciji (8 %) za vzorec $S_{20\%}$ karvedilola v raztopini zmesi PEO in P407 (povprečje \pm SD; $n=4$).

Iz slike 14 je razvidno, da je plastični modul večji od elastičnega modula. Opazimo lahko tudi, da se z večanjem kotne frekvence večja tudi standardna deviacija meritev. Na sliki 15 so prikazani še rezultati odvisnosti kompleksnega modula od kotne frekvence.

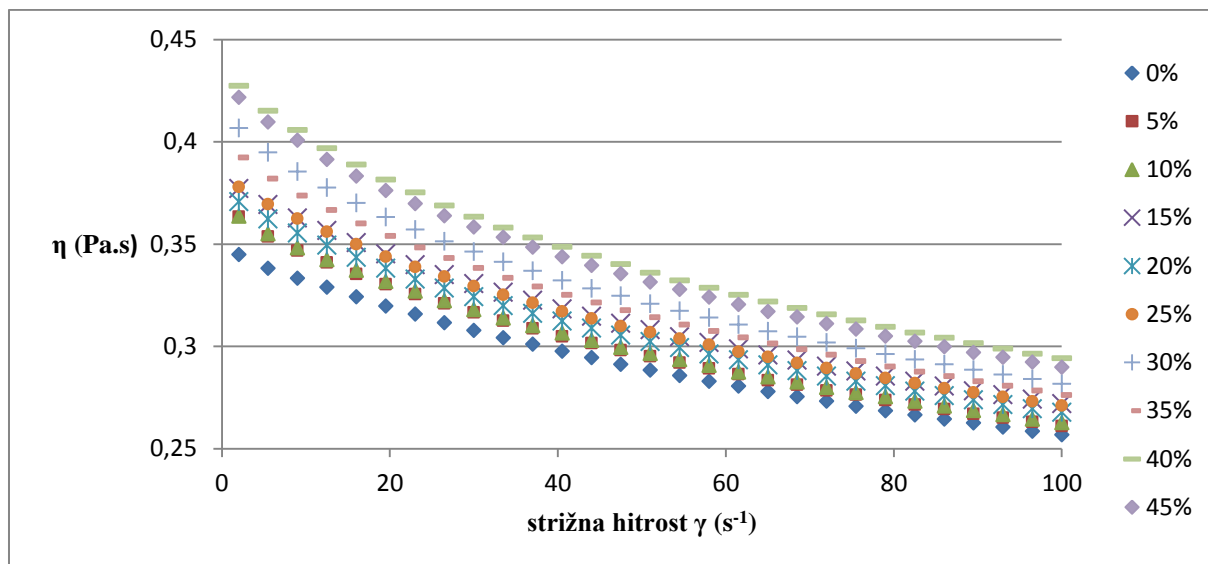


Slika 15: Odvisnost G^* od kotne frekvence za suspenzije z različno vsebnostjo karvedilola v raztopini zmesi PEO in P407.

Rezultati kažejo, da vsebnost karvedilola v polimerni raztopini nima bistvenega vpliva na kompleksni modul.

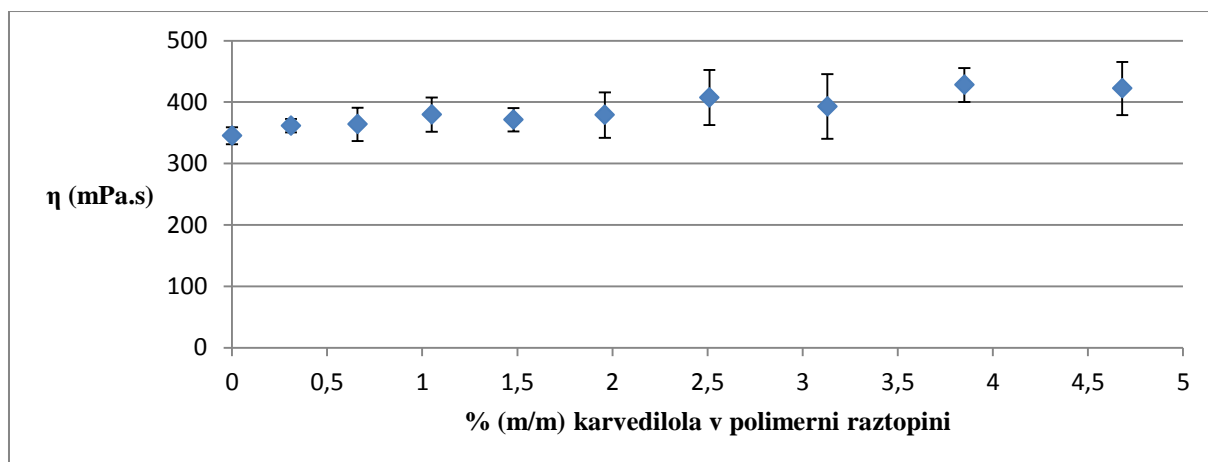
4.1.2 Raztopina zmesi PEO in poloksamera 188 ter suspenzij S₀-S₄₅ % karvedilola

V tej seriji vzorcev smo uporabili enako ZU, zamenjali pa smo polimer v osnovni polimerni raztopini. Poleg PEO, ki je bil prisoten v vseh vzorcih, smo uporabili P188. Tudi tukaj smo najprej ovrednotili viskoznost suspenzij učinkovin v polimernih raztopinah. Na sliki 16 so prikazani rezultati.



Slika 16: Viskoznostne krivulje za vzorce suspenzij karvedilola v raztopini zmesi PEO in P188.

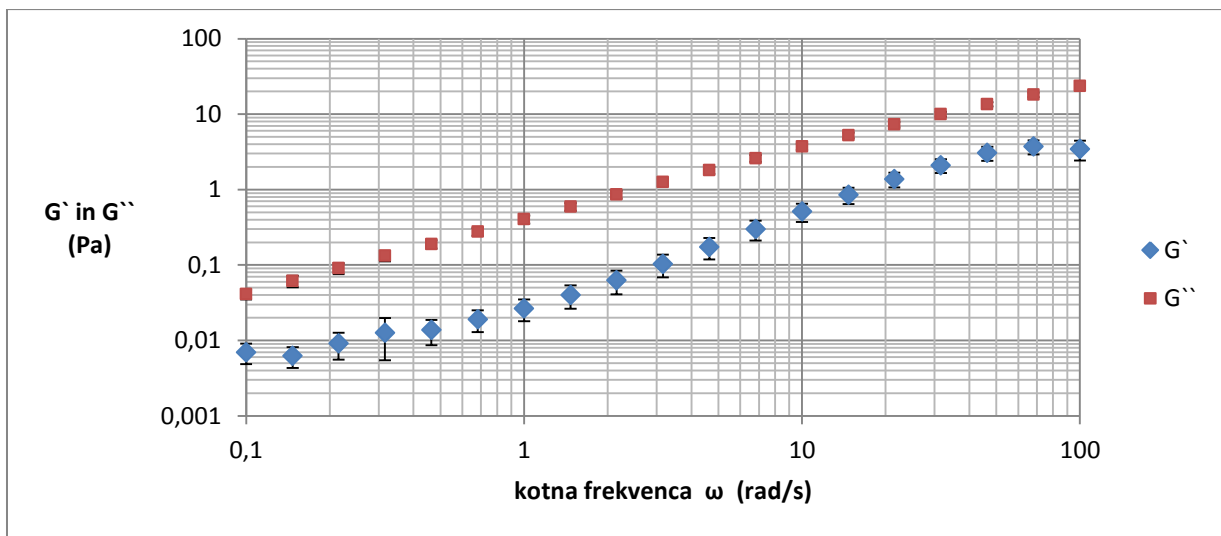
Opazimo lahko, da je oblika viskoznostnih krivulj takšna, da se z večanjem strižne hitrosti viskoznost vzorcev zmanjšuje. Vzorci se obnašajo kot psevdoplastični, newtonski sistemi, kar pomeni, da se polimerne molekule z večanjem strižne sile preurejajo iz tridimenzionalne konformacije v smer toka tj. delovanja strižne sile.



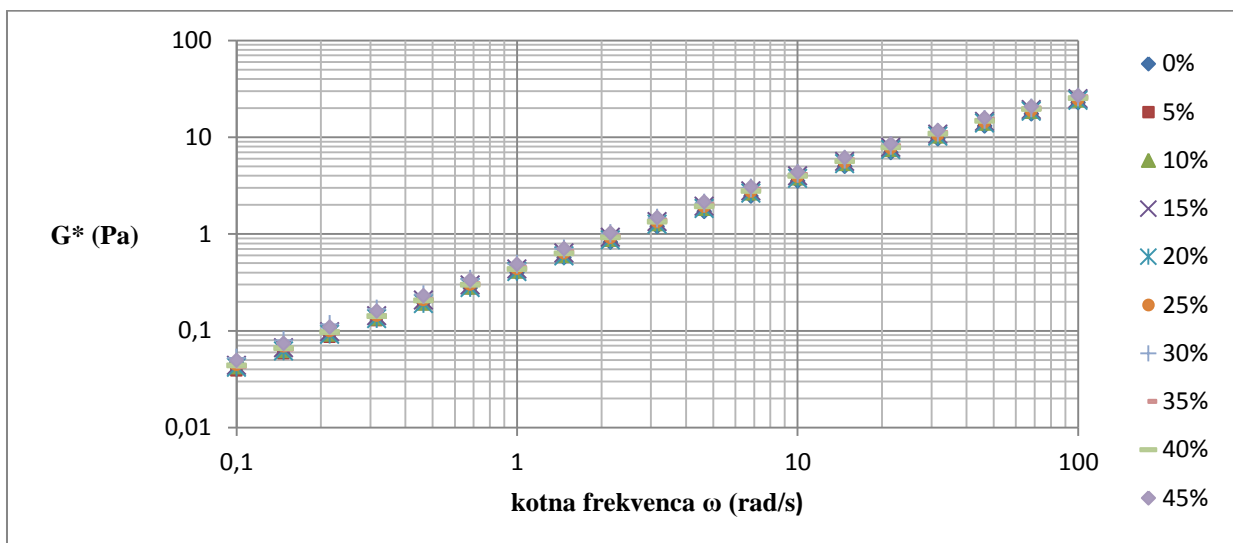
Slika 17: Spreminjanje viskoznosti v odvisnosti od masnega deleža karvedilola v polimerni raztopini zmesi PEO in P188 (povprečje +/- SD; n =6).

Iz slike 17 je razvidno, da viskoznost vzorcev rahlo narašča z večanjem masnega deleža karvedilola v polimerni raztopini. Opazimo, da je prisotna velika standardna deviacija meritev, kar lahko pripišemo nehomogenosti vzorcev znotraj ene serije in med dvema serijama vzorcev.

Rezultati oscilacijskih testov so prikazani na slikah 18 in 19. Prikazan je graf le za vzorec S_{20} % karvedilola v raztopini zmesi PEO in P188. Za ostale vzorce velja podobna korelacija. Opazimo lahko, da plastični modul prevladuje nad elastičnim modulom sistema, kar pomeni, da ima sistem bolj izražene plastične lastnosti raztopin kot elastične.



Slika 18: Odvisnost G' in G'' od kotne frekvence pri konstantni strižni deformaciji (8 %) za vzorec S_{20} % karvedilola v raztopini zmesi PEO in P188 (povprečje \pm SD; $n = 4$).

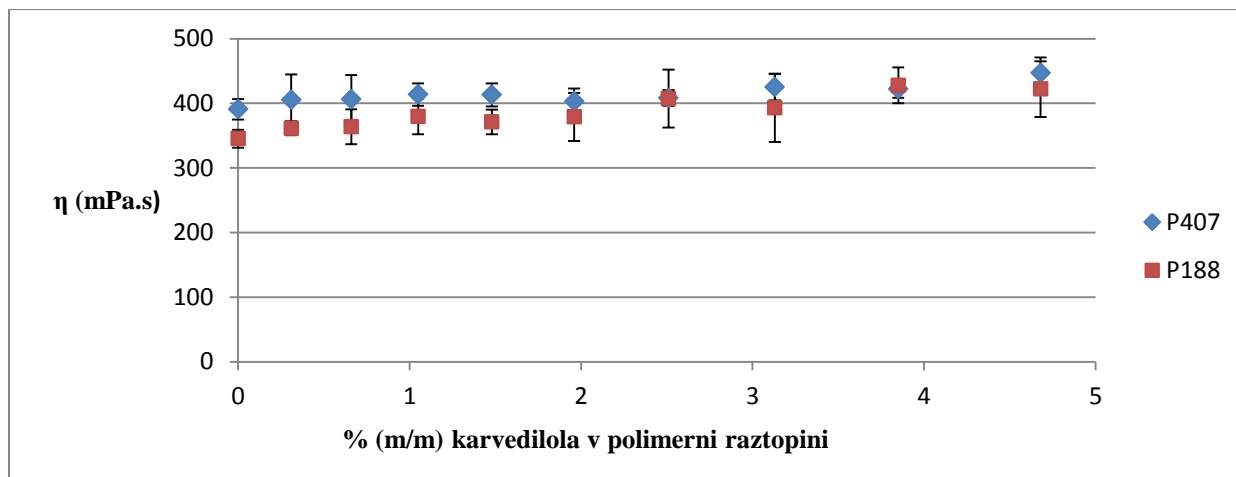


Slika 19: Odvisnost G^* od kotne frekvence za suspenzije z različno vsebnostjo karvedilola v raztopini zmesi PEO in P188.

Iz slike 19 lahko vidimo, da vsebnost karvedilola v polimerni raztopini nima bistvenega vpliva na kompleksni modul.

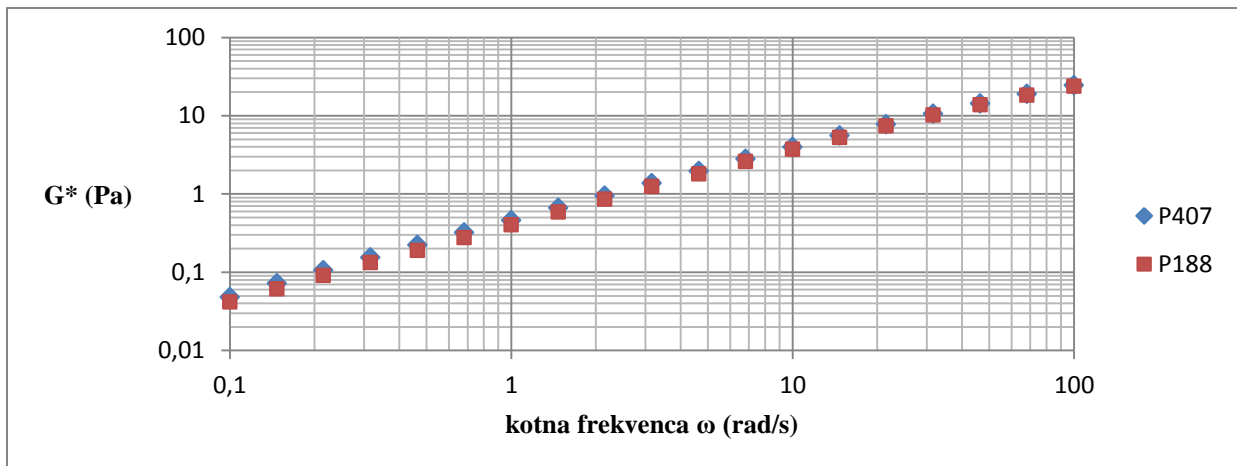
4.1.3 Primerjava viskoznosti in kompleksnega modula suspenzij karvedilola v raztopinah zmesi PEO/poloksamer 407 in PEO/poloksamer 188

Primerjali smo rezultate viskoznosti, ter kompleksnega modula med vzorci, ki so se razlikovali glede na vrsto poloksamera (tj. P407 in P188) z isto ZU (karvedilol). Rezultati so prikazani na slikah 20 in 21.



Slika 20: Odvisnost viskoznosti od masnega deleža karvedilola v polimerni raztopini (povprečje \pm SD; $n=6$).

Iz slike 20 opazimo, da so pri vzorcih, ki vsebujejo P407 vrednosti viskoznosti rahlo višje v primerjavi z vzorci, ki vsebujejo P188, kar je posledica razlik v vrsti poloksamera, saj je trend ne glede na prisotnost ali odsotnost učinkovine enak. Viskoznost je torej nekoliko večja v primeru vzorcev, ki so vsebovali poloksamer z večjo povprečno molekulsko maso tj. P407. Slika 21 prikazuje, da vrsta poloksamera (tj. P407 ali P188) v vzorcu nima vpliva na kompleksni modul disperznega sistema, že prej pa smo prikazali, da vsebnost karvedilola v polimerni raztopini nima bistvenega vpliva na kompleksni modul.

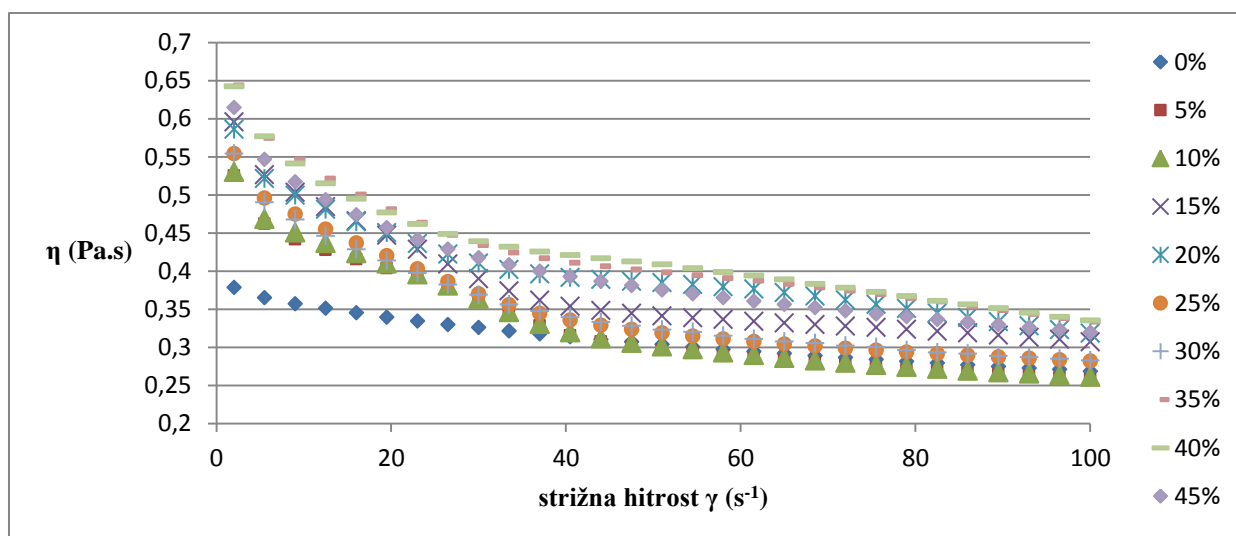


Slika 21: *Odvisnost G^* od kotne frekvence za vzorca S_{20} % karvedilola v raztopini zmesi PEO/P407 in PEO/P188.*

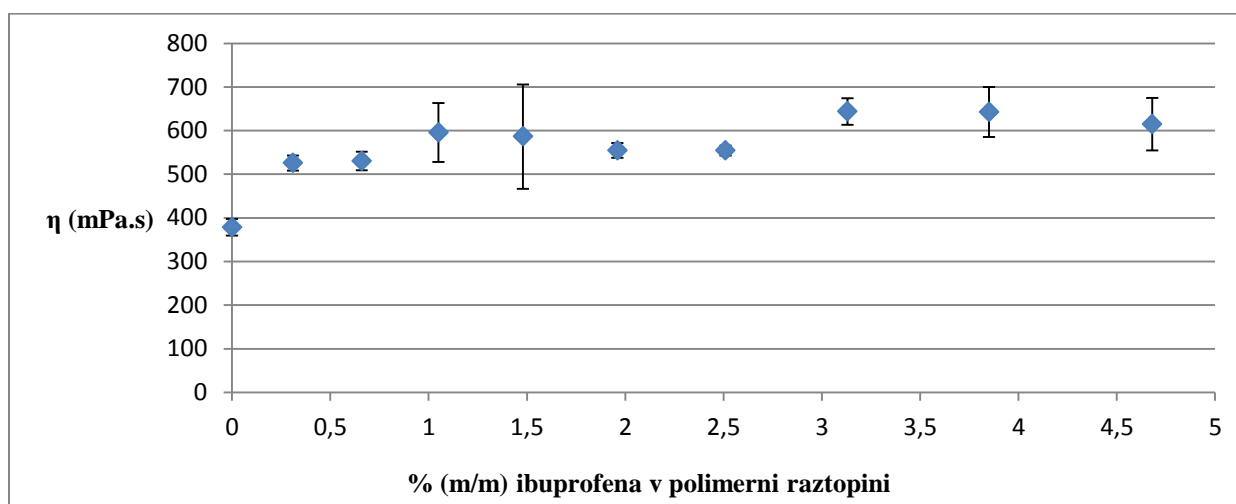
Opazili smo, da pri vzorcih, ki vsebujejo ZU karvedilol, viskoznost vzorcev z istim poloksamerom rahlo narašča z večanjem vsebnosti ZU in, da so razlike v viskoznosti med vzorci z različnima poloksameroma majhne. Zaradi tega tudi ni opaziti bistvenih razlik v vrednostih kompleksnega modula, ko se delež karvedilola povečuje v polimerni raztopini (pri vzorcih, ki vsebujejo isti poloksamer). Enako pa velja tudi za vzorce, ki vsebujejo različna poloksamera (vrednosti kompleksnega modula med vzorci s P188 in P407 so podobne).

4.1.4 Raztopina zmesi PEO in poloksamera 407 ter suspenzij S_0 - S_{45} % ibuprofena

Z rotacijskimi testi smo vrednotili viskoznost vzorcev, ki so vsebovali ZU ibuprofen. Rezultati rotacijskih testov (slika 22) so pokazali, da viskoznost z večanjem strižne hitrosti pada, zato lahko ponovno rečemo, da se vzorci obnašajo kot psevdoplastični, nenevtonski sistemi. Opazimo pa lahko, da je oblika viskoznostne krivulje osnovne polimerne raztopine drugačna od viskoznostnih krivulj polimernih raztopin, ki vsebujejo različno vsebnost ibuprofena. Vzorci, ki so vsebovali ibuprofen so imeli višjo »začetno« viskoznost kot sama polimerna raztopina. Viskoznost je naraščala tudi z naraščanjem vsebnosti ibuprofena v osnovni polimerni raztopini. Pri nižjih strižnih hitrostih opazimo bolj strm naklon viskoznostnih krivulj, ki pa nekje na sredini proučevanega območja preide v enakomerno upadanje viskoznosti s strižno hitrostjo.



Slika 22: Viskoznostne krivulje za vzorce suspenzij ibuprofena v raztopini zmesi PEO in P407.

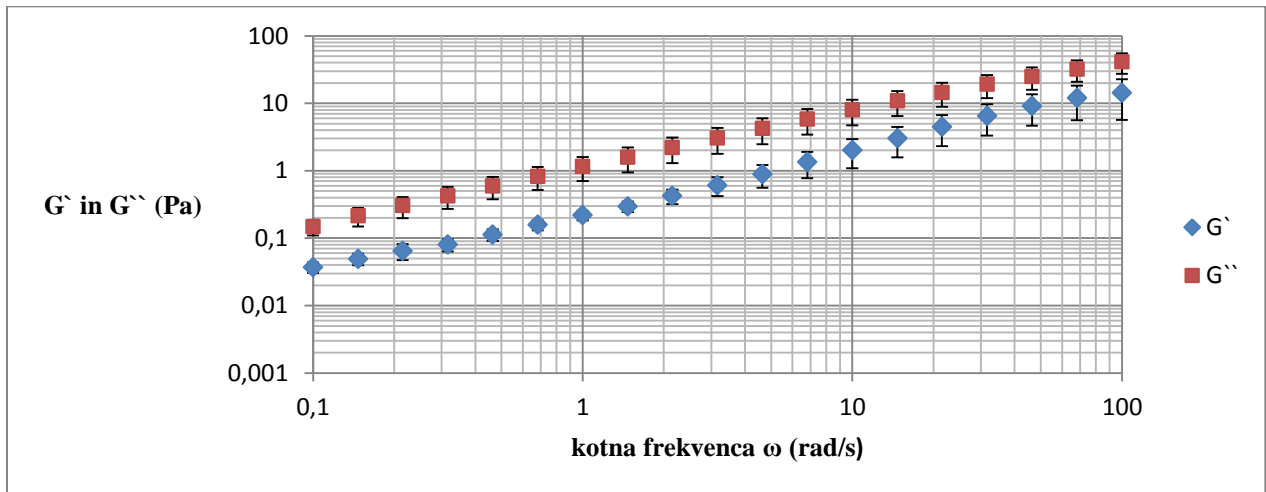


Slika 23: Spreminjanje viskoznosti v odvisnosti od masnega deleža ibuprofena v polimerni raztopini zmesi PEO in P407 (povprečje \pm SD; $n = 6$).

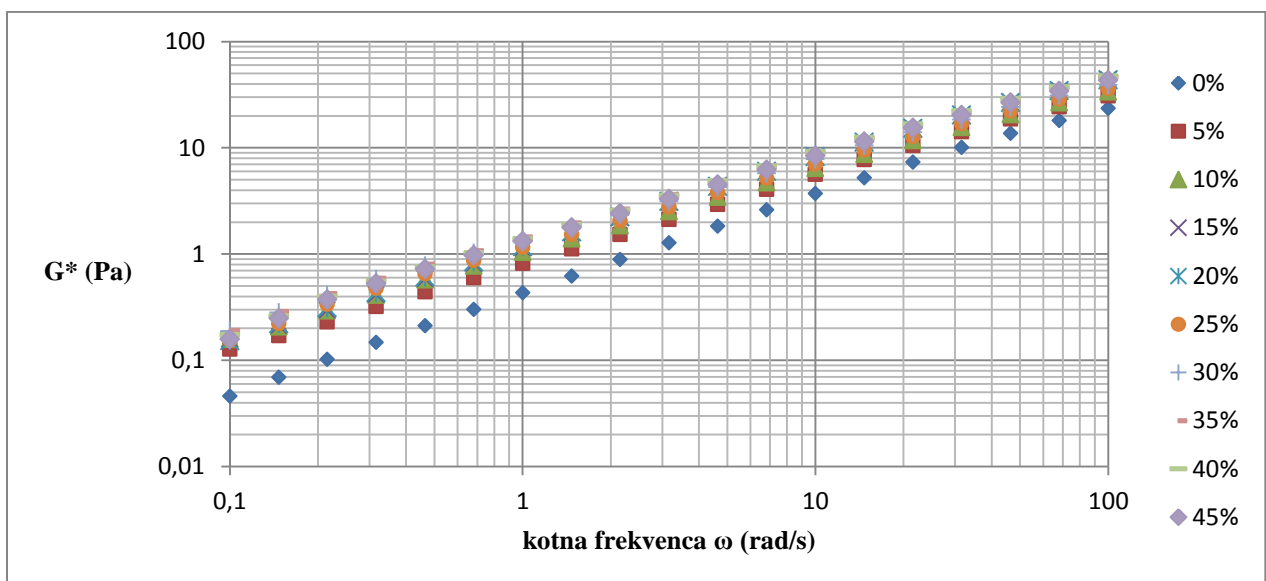
Pri meritvah viskoznosti je ta serija vzorcev povzročala največ težav. Iz slike 23 je razvidno, da je viskoznost vzorcev močno odvisna od vsebnosti ibuprofena v polimerni raztopini; prisotna pa je tudi zelo velika standardna deviacija pri nekaterih vzorcih. Slednje lahko pripišemo temu, da se delci ibuprofena niso homogeno dispergirali v polimerni raztopini. V nekaterih vzorcih so bili vidni večji delci ibuprofena, ki smo se jim pri meritvah viskoznosti izogibali, kar je vplivalo na sam rezultat meritve viskoznosti, ki je bila posledično manjša. Zelo pomembno je torej, kakšen vzorec uporabimo za meritve.

Iz rezultatov oscilacijskih testov lahko vidimo, da je plastični modul večji od elastičnega modula. Slika 24 prikazuje vzorec S₂₀ % ibuprofena v raztopini zmesi PEO in P407. Pri tem

vzorcu smo opazili največjo standardno deviacijo med posameznimi meritvami viskoznosti, zato menimo, da je to vzrok za sorazmerno velike standardne deviacije vrednosti elastičnega in plastičnega modula pri večjih proučevanih kotnih frekvencah.



Slika 24: Odvisnost G' in G'' od kotne frekvence pri konstantni strižni deformaciji (8 %) za vzorec S_{20} % ibuprofena v raztopini zmesi PEO in P407 (povprečje \pm SD; $n=4$).

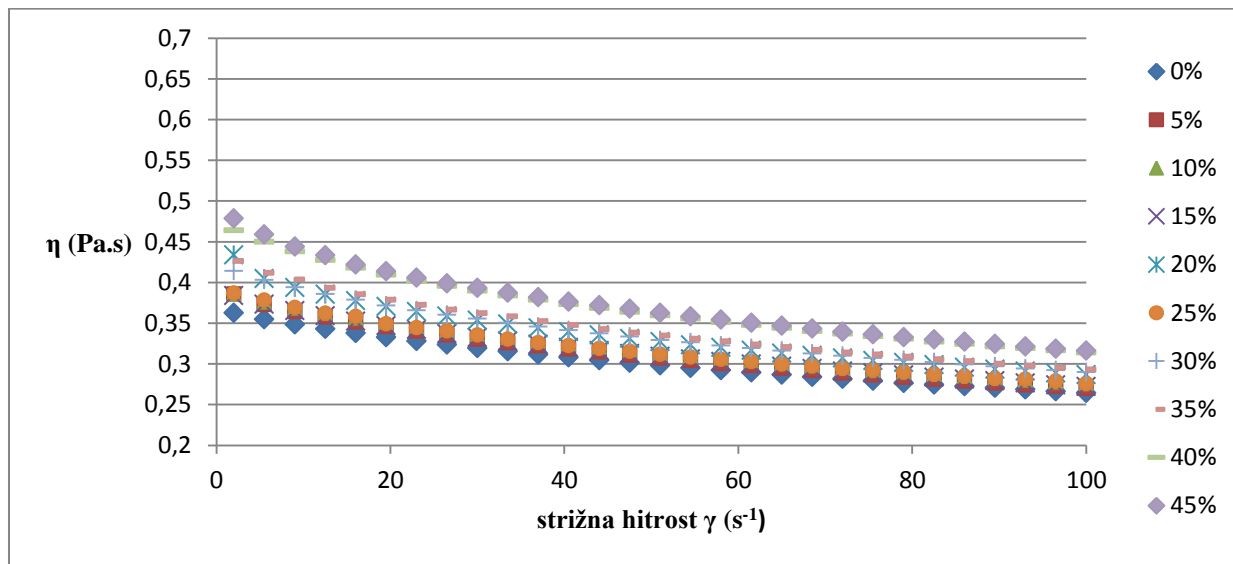


Slika 25: Odvisnost G^* od kotne frekvence za suspenzije z različno vsebnostjo ibuprofena v raztopini zmesi PEO in P407.

Iz slike 25 vidimo, da so prisotne razlike v kompleksnem modulu med vzorcem, ki ne vsebuje ibuprofena, in vzorci z različno vsebnostjo ibuprofena. To pomeni, da prisotnost ibuprofena v polimerni raztopini vpliva na reološke lastnosti in obnašanje sistema pri frekvenčnih testih. Z večanjem vsebnosti ibuprofena se večja tudi vrednost kompleksnega modula.

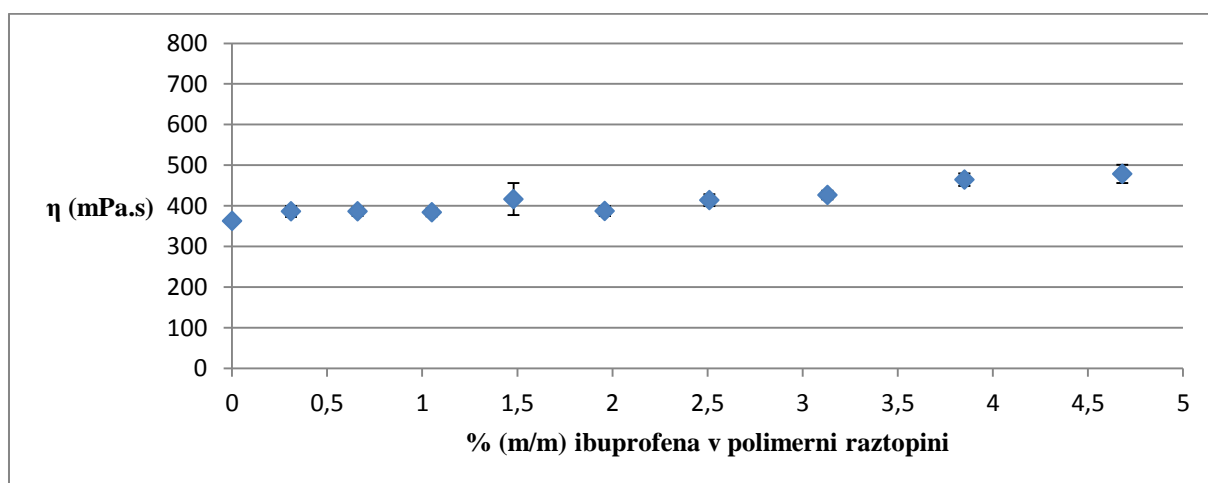
4.1.5 Raztopina zmesi PEO in poloksamera 188 ter suspenzij S₀-S₄₅ % ibuprofena

V tej seriji vzorcev smo vrednotili vzorce z enako ZU kot v prejšnjem podglavju (tj. ibuprofen), zamenjali pa smo polimer. Namesto P407 smo uporabili P188. Rezultati meritev viskoznosti kažejo, da se vzorci obnašajo kot pseudoplastični, nenevtonski sistemi (slika 26).



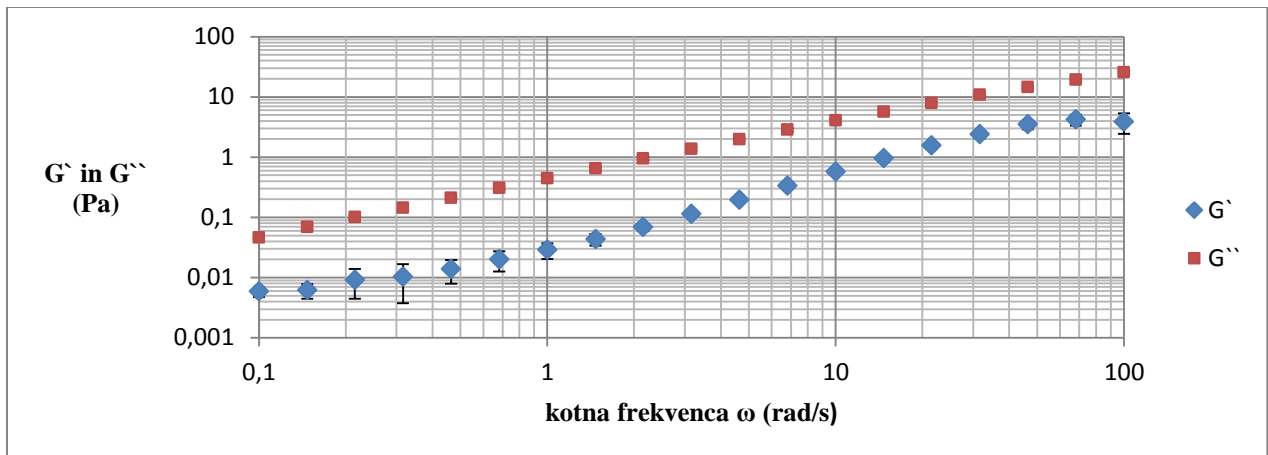
Slika 26: Viskoznostne krivulje za vzorce suspenzij ibuprofena v raztopini zmesi PEO in P188.

Na sliki 27 lahko opazimo, da viskoznost z večanjem vsebnosti ibuprofena v polimerni raztopini narašča. Tukaj je standardna deviacija meritev manjša kot pri vzorcih, ki so vsebovali P407, zato lahko sklepamo da P188 izboljša dispergirano ZU v polimerni raztopini.

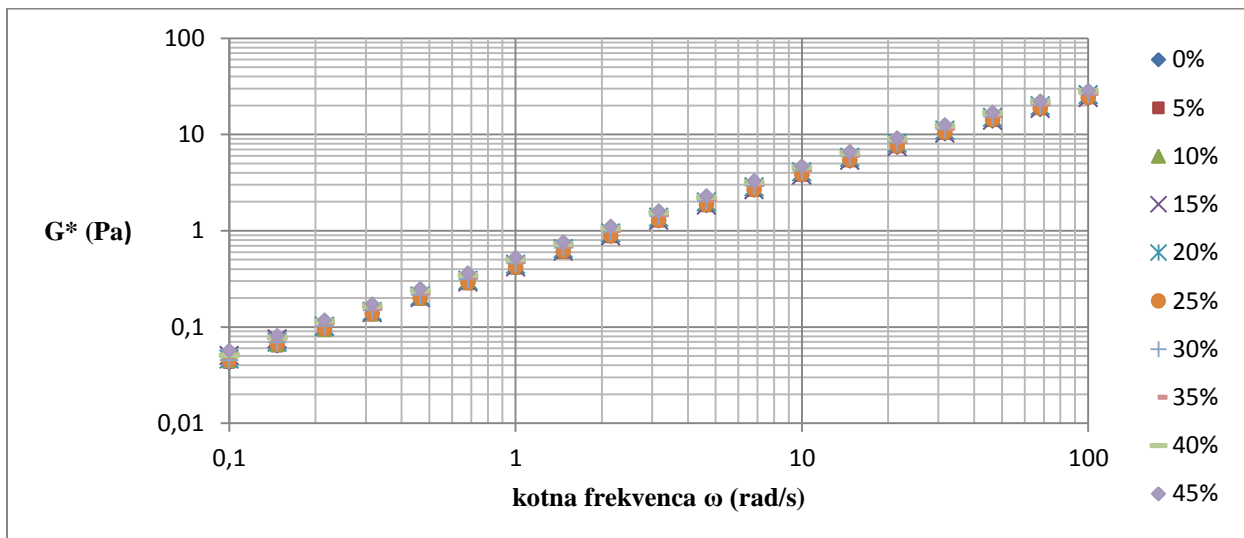


Slika 27: Spreminjanje viskoznosti v odvisnosti od masnega deleža ibuprofena v polimerni raztopini zmesi PEO in P188 (povprečje +/- SD; n = 6).

Iz rezultatov oscilacijskih testov, ki so predstavljeni na sliki 28, lahko ugotovimo prevladovanje plastičnega modula nad elastičnim modulom. Prikazana je le odvisnost za vzorec S₂₀ % ibuprofena v raztopini zmesi PEO in P188. Glede na meritve viskoznosti lahko opazimo, da je prisotna manjša standardna deviacija meritev glede na vzorce, ki so vsebovali drug poloksamer (P188) in isto ZU. Izmerjene vrednosti elastičnega in plastičnega modula so tudi bolj ponovljive.



Slika 28: Odvisnost G' in G'' od kotne frekvence pri konstantni strižni deformaciji (8 %) za vzorec S₂₀ % ibuprofena v raztopini zmesi PEO in P188 (povprečje +/- SD; n = 4).

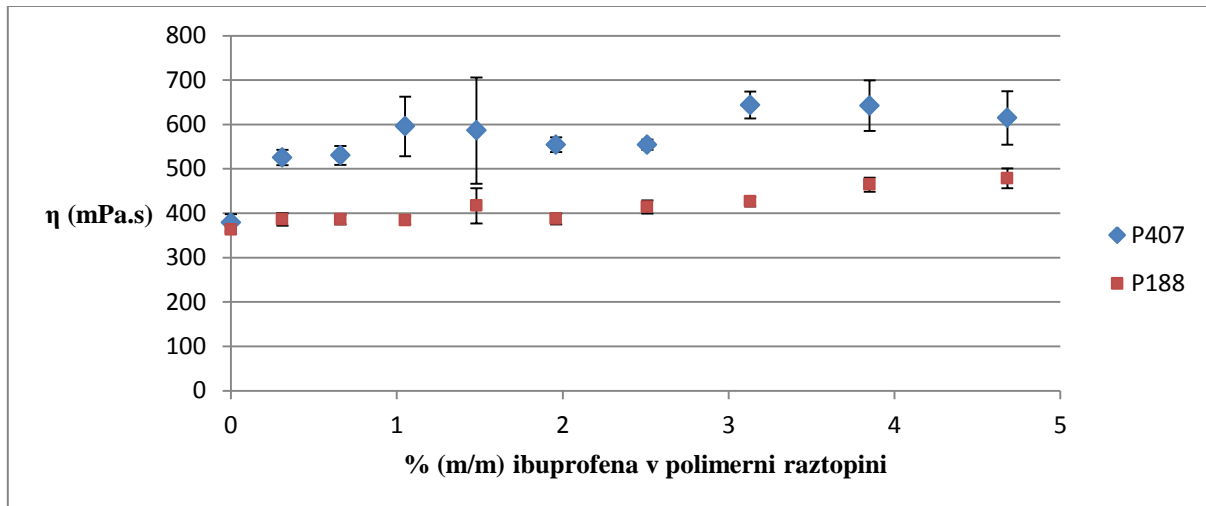


Slika 29: Odvisnost G^* od kotne frekvence za suspenzije z različno vsebnostjo ibuprofena v raztopini zmesi PEO in P188.

Iz slike 29 vidimo, da se vrednosti kompleksnega modula med vzorci S₀ – S₄₅ % skoraj ne razlikujejo. Torej lahko sklepamo, da vsebnost ibuprofena v vzorcih, ki vsebujejo P188, ne vpliva na vrednost kompleksnega modula.

4.1.6 Primerjava viskoznosti in kompleksnega modula suspenzij ibuprofena v raztopinah zmesi PEO/poloksamer 407 in PEO/poloksamer 188

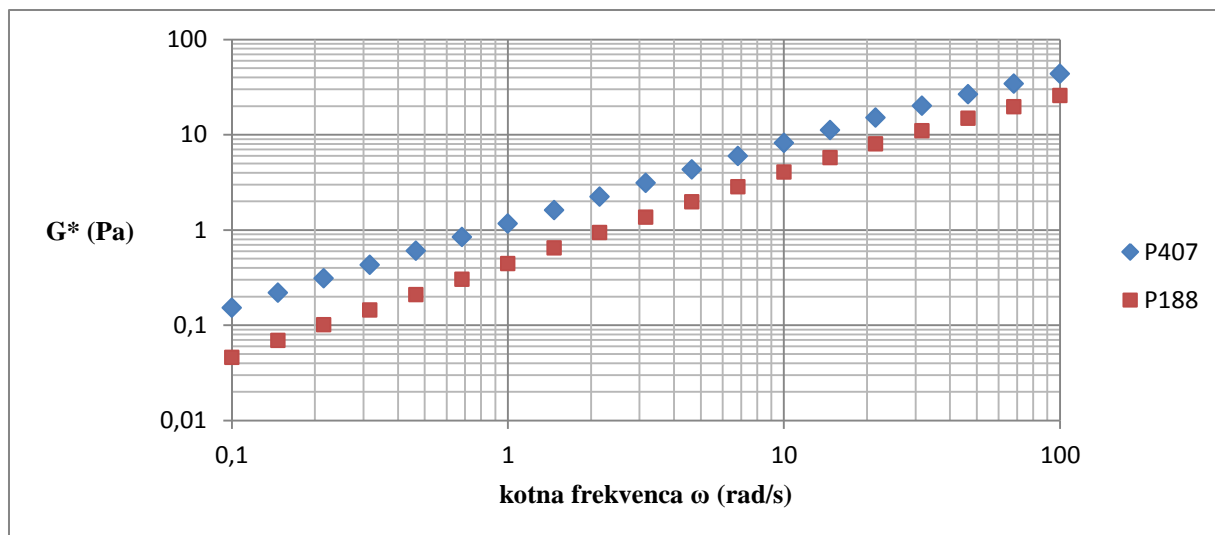
Primerjali smo rezultate viskoznosti in kompleksnega modula med vzorci z isto ZU (ibuprofen), ki so se razlikovali glede na vrsto poloksamera (tj. P407 in P188). Rezultati so prikazani na slikah 30 in 31.



Slika 30: Odvisnost viskoznosti od masnega deleža ibuprofena v polimerni raztopini (povprečje +/- SD; n = 6).

Viskoznosti suspenzij učinkovin v polimernih raztopinah se razlikujejo med vzorci, ki vsebujejo različna poloksamera (slika 30). Vzorci, ki vsebujejo P407 imajo višje vrednosti viskoznosti v primerjavi z vzorci, ki vsebujejo P188. Viskoznost vzorcev, ki ne vsebujeta ibuprofena (S_0), vsebujeta pa različna poloksamera, sta podobni. Dodatek ibuprofena v polimerne raztopine ($S_5\%$ - $S_{45}\%$) povzroči povečanje viskoznosti vzorca, ki je bolj izrazito v primeru vzorcev s P407. Na podlagi dobljenih rezultatov lahko sklepamo, da na viskoznost vzorcev pomembno vpliva dodatek ibuprofena v polimerno raztopino.

Slika 31 prikazuje, kako se kompleksna modula razlikujeta pri vzorcih z različnima poloksameroma.

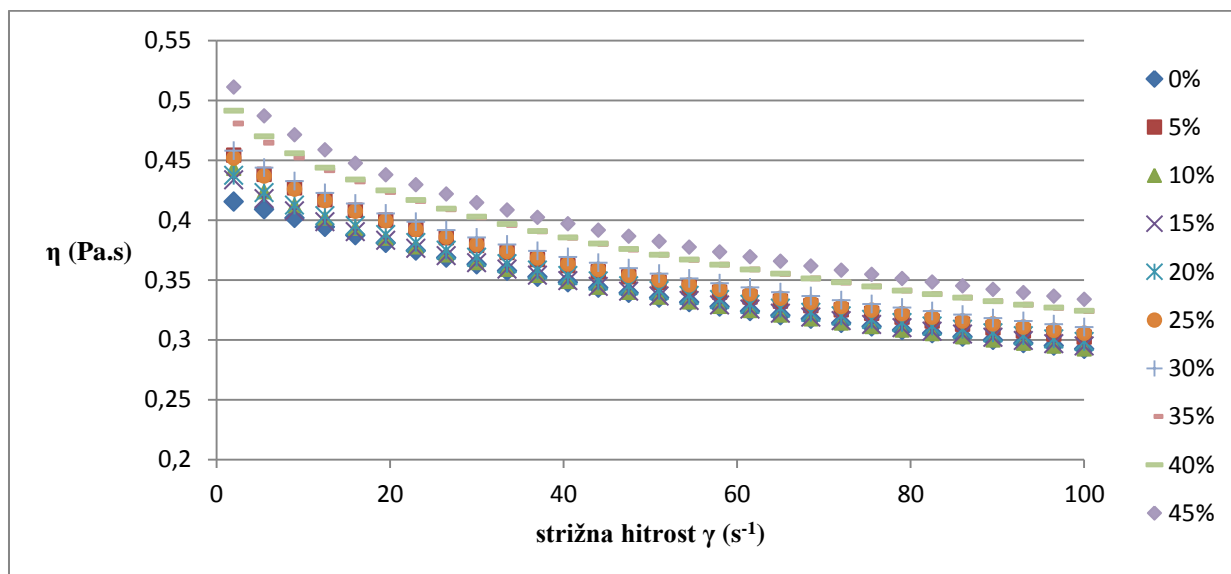


Slika 31: Odvisnost G^* od kotne frekvence za vzorec S_{20} % ibuprofena v raztopini zmesi PEO/P407 in PEO/P188.

Vrednosti kompleksnega modula za vzorce, ki vsebujejo P407, so večje od vrednosti kompleksnega modula za vzorce, ki vsebujejo P188. Opazili smo tudi, da višja vsebnost ibuprofena v polimerni raztopini s P407 povzroči višje vrednosti kompleksnega modula (slika 25), medtem ko pri vzorcih s P188 višja vsebnost ibuprofena ne povzroči bistvene razlike v vrednostih kompleksnega modula (slika 29).

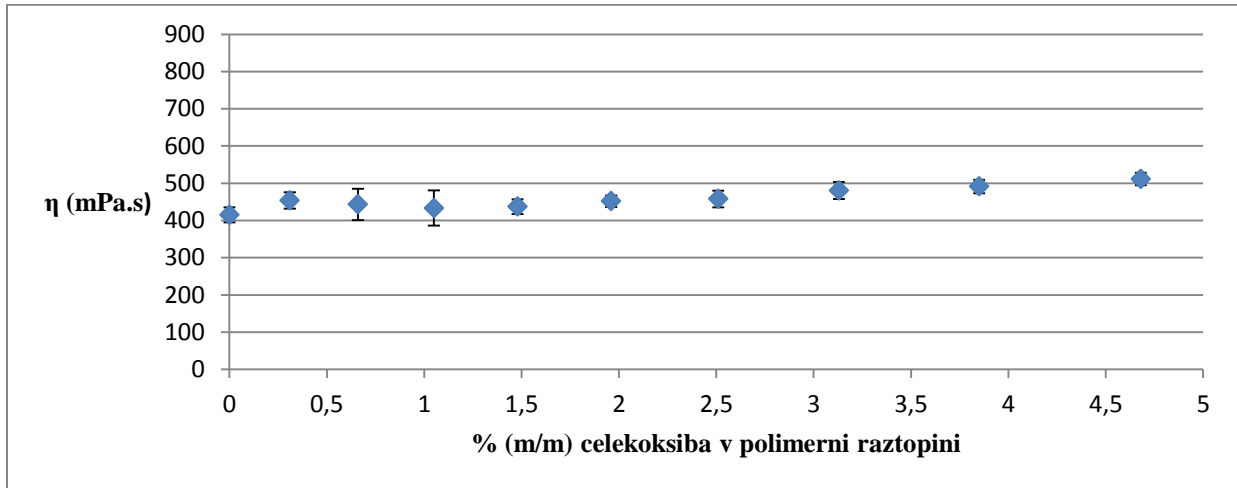
4.1.7 Raztopina zmesi PEO in poloksamera 407 ter suspenzij S_0 - S_{45} % celekoksiba

Kot zadnjo ZU, ki smo jo uporabili v eksperimentalnem delu, smo proučevali celekoksib. Tudi pri tej seriji vzorcev smo najprej z rotacijskimi testi vrednotili viskoznost.



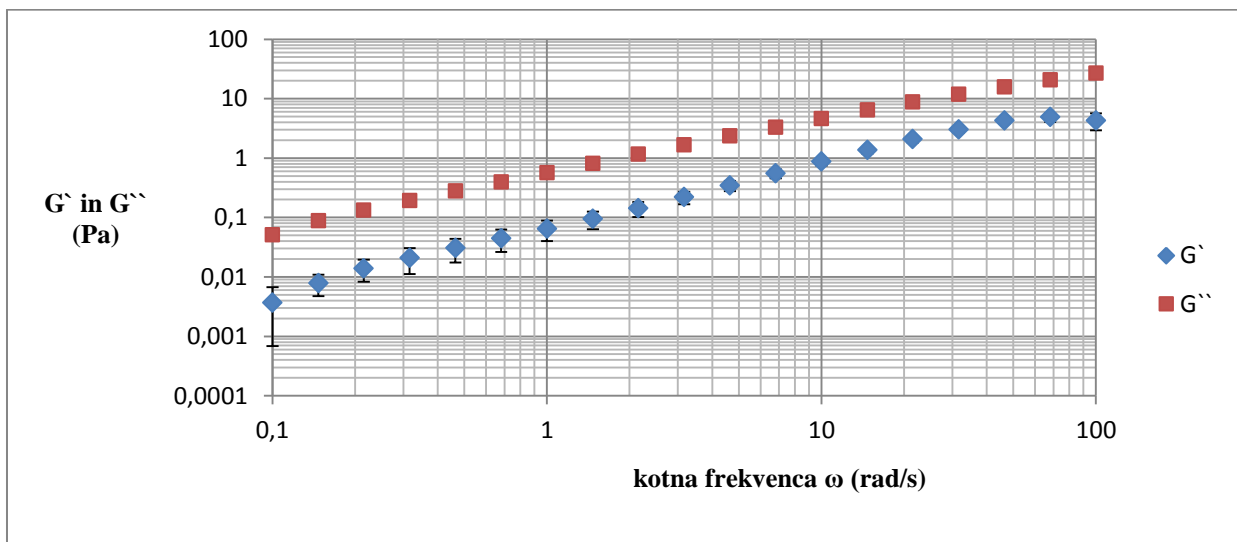
Slika 32: Viskoznostne krivulje za vzorce suspenzij celekoksiba v raztopini zmesi PEO in P407.

Iz slike 32 lahko opazimo, da oblika viskoznostnih krivulj predstavlja psevdoplastično, nenenewtonsko obnašanje vzorcev. Slika 33 prikazuje spreminjanje viskoznosti vzorcev z naraščajočim masnim deležem celekoksiba v polimerni raztopini. Viskoznost z naraščajočo vsebnostjo celekoksiba v polimerni raztopini rahlo narašča. Prisotna so odstopanja, kar lahko pripišemo temu, da se celekoksib ni homogeno dispergiral v polimerni raztopini.

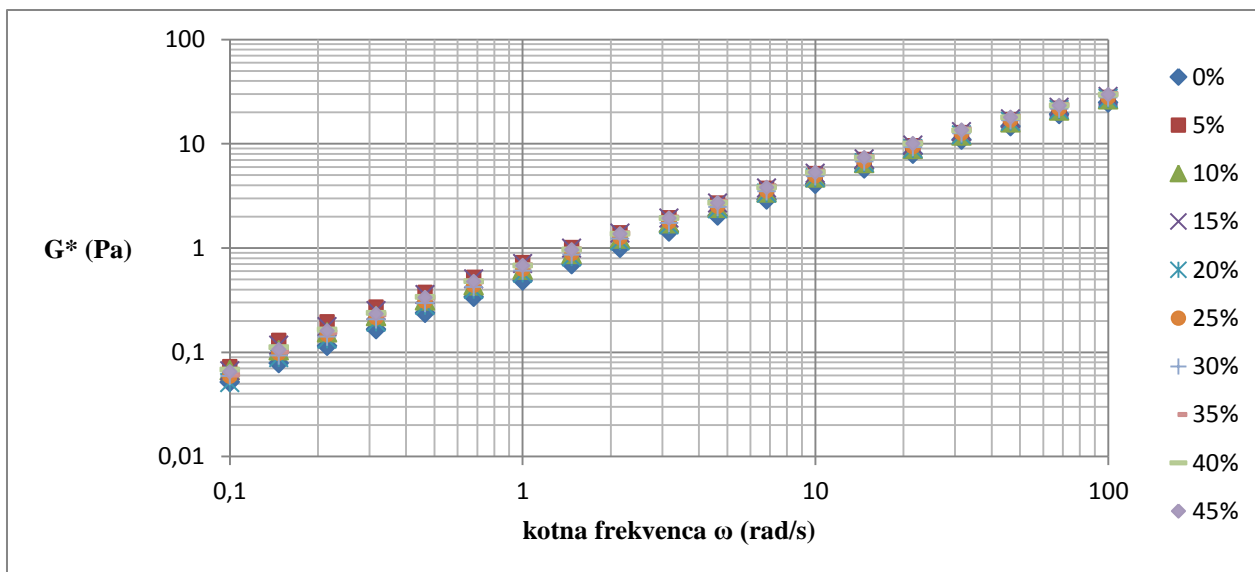


Slika 33: Spreminjanje viskoznosti v odvisnosti od masnega deleža celekoksiba v polimerni raztopini zmesi PEO in P407 (povprečje +/- SD; n =6).

Rezultati meritev frekvenčnih testov za vzorec S₂₀ % celekoksiba v raztopini zmesi PEO in P407 (slika 34) kažejo, da je plastični modul večji od elastičnega modula. Korelacija pri ostalih vzorcih je bila podobna.



Slika 34: Odvisnost G' in G'' od kotne frekvence pri konstantni strižni deformaciji (8 %) za vzorec S₂₀ % celekoksiba v raztopini zmesi PEO in P407 (povprečje +/- SD; n =4).

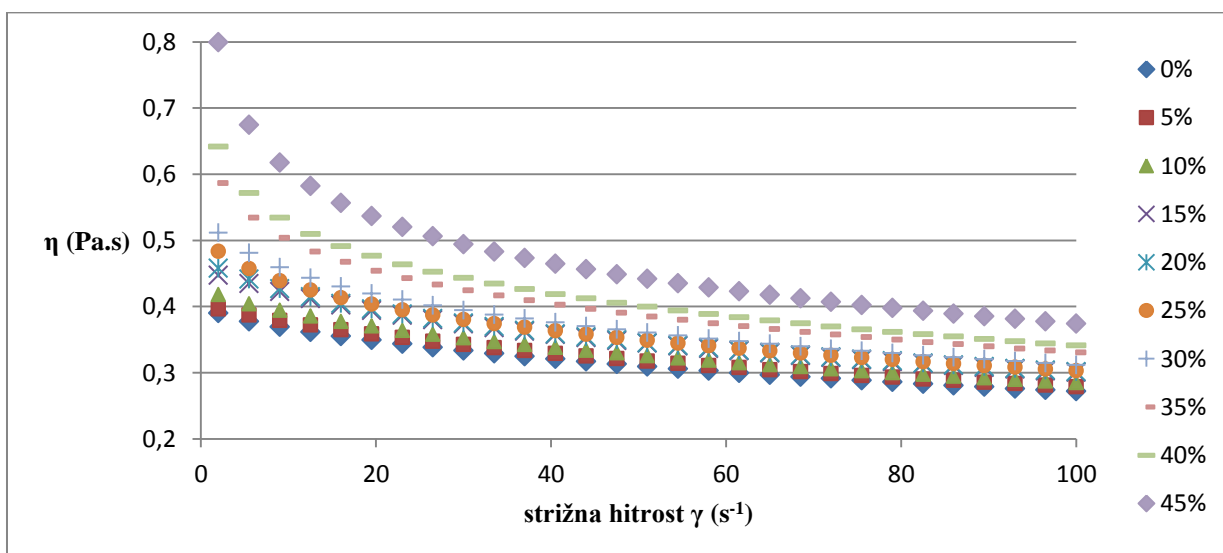


Slika 35: Odvisnosti G^* od kotne frekvence za suspenzije z različno vsebnostjo celokoksiba v raztopini zmesi PEO in P407.

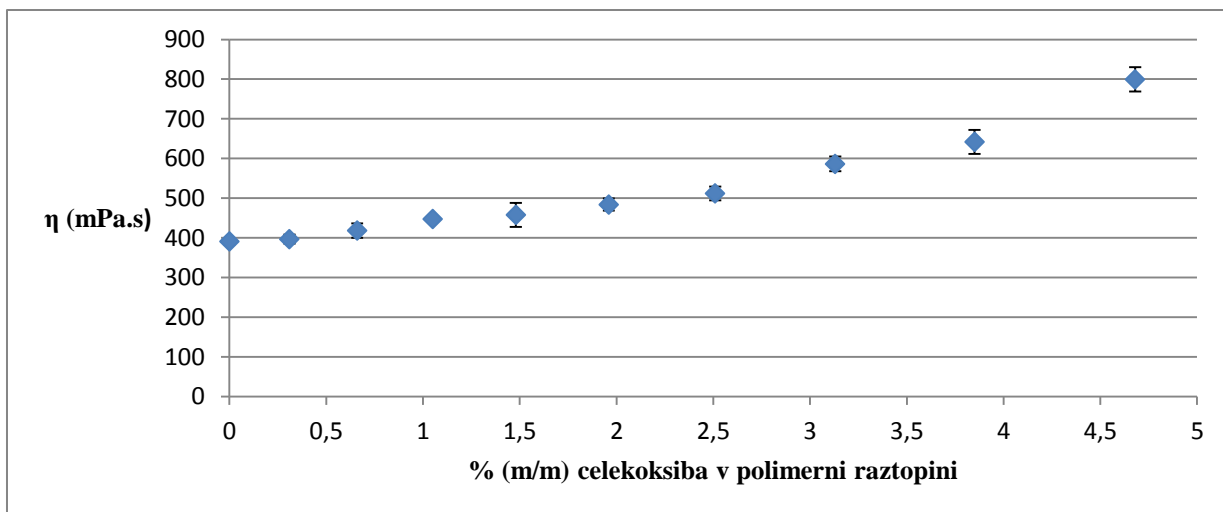
Iz slike 35 vidimo, da vsebnost celokoksiba v polimerni raztopini nima bistvenega vpliva na vrednosti kompleksnega modula.

4.1.8 Raztopina zmesi PEO in poloksamera 188 ter suspenzij S_0 - S_{45} % celokoksiba

Pri teh vzorcih smo P407 nadomestili s P188 in vrednotili viskoznost z rotacijskimi testi. Iz oblike viskoznostnih krivulj lahko sklepamo na pseudoplastično, nenevtonsko obnašanje vzorcev (slika 36).

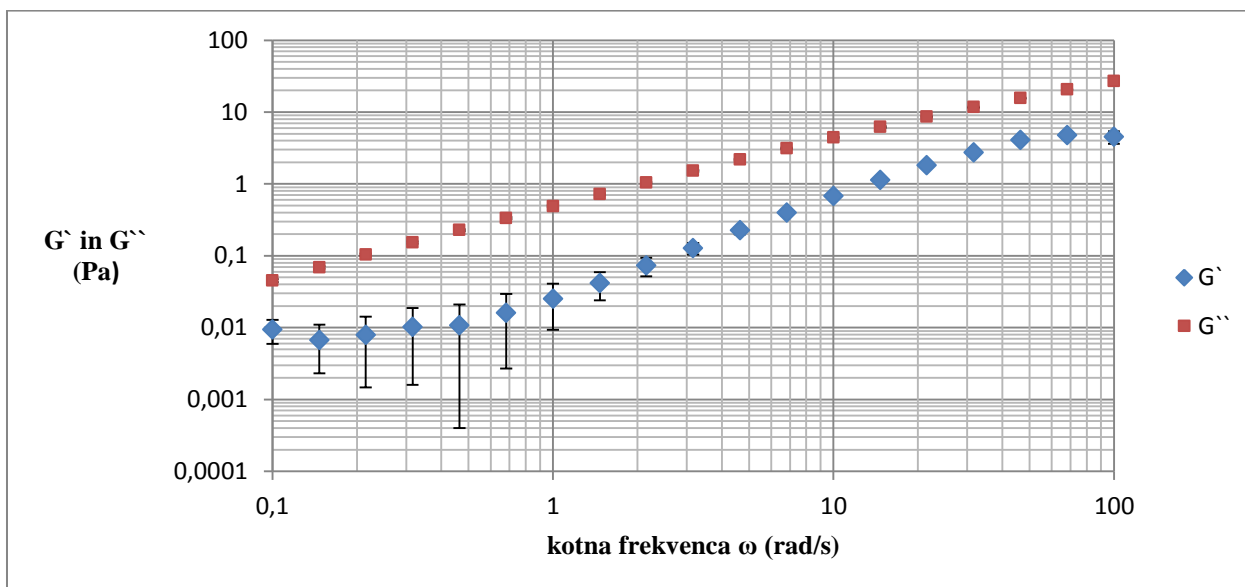


Slika 36: Viskoznostne krivulje za vzorce suspenzij celokoksiba v raztopini zmesi PEO in P188.

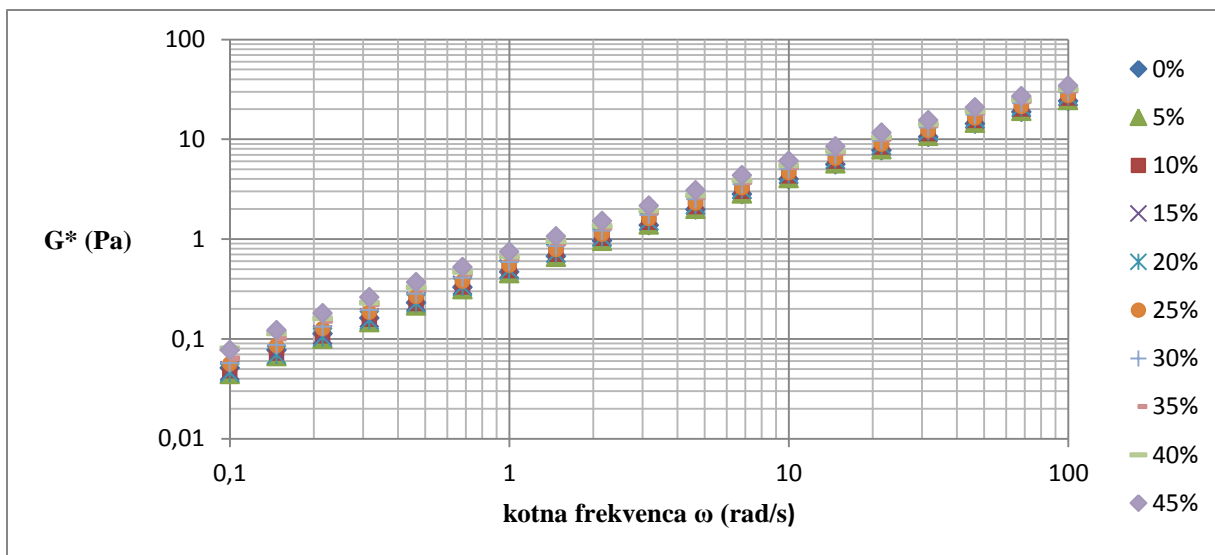


Slika 37: Spreminjanje viskoznosti v odvisnosti od masnega deleža celekoksiba v polimerni raztopini zmesi PEO in P188 (povprečje +/- SD; n =6).

Slika 37 prikazuje, da viskoznost vzorcev narašča z večanjem masnega deleža celekoksiba v polimerni raztopini. Na začetku opazimo le rahlo večanje viskoznosti, nato pa sledi bolj izrazito večanje viskoznosti pri vzorcih, ki vsebujejo večje masne deleže celekoksiba v polimerni raztopini (tj. S₃₀ % - S₄₅ %). Na sliki 38 so predstavljeni rezultati meritev frekvenčnih testov za vzorec S₂₀ % celekoksiba v raztopini zmesi PEO in P188. Le-ti kažejo, da plastični modul prevladuje nad elastičnim modulom sistema. Za ostale vzorce velja podobna korelacija.



Slika 38: Odvisnost G' in G'' od kotne frekvenca pri konstantni strižni deformaciji (8 %) za vzorec S₂₀ % celekoksiba v raztopini zmesi PEO in P188 (povprečje +/- SD; n =4).

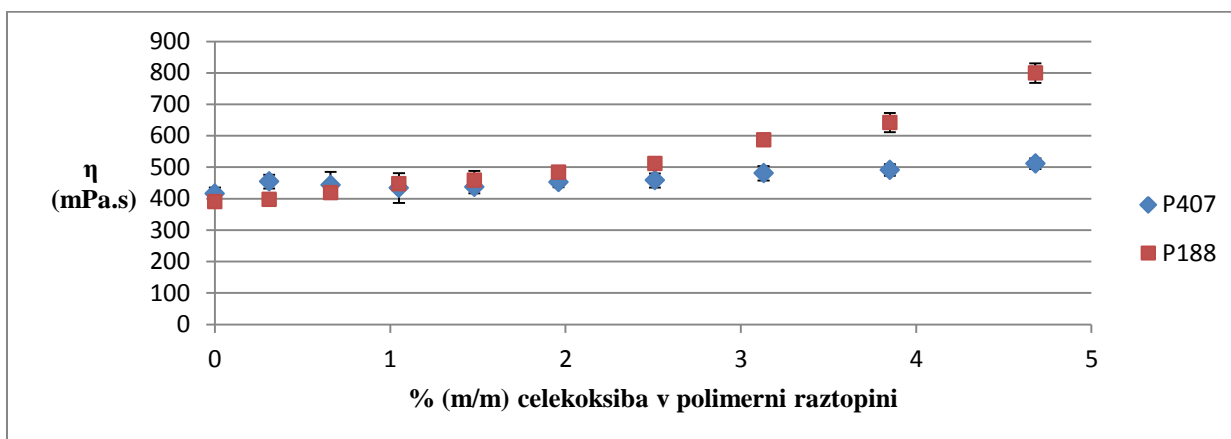


Slika 39: Odvisnosti G^* od kotne frekvence za suspenzije z različno vsebnostjo celekoksiba v raztopini zmesi PEO in P188.

Iz slike 39 vidimo, da vsebnost celekoksiba v polimerni raztopini bistveno ne vpliva na vrednosti kompleksnega modula.

4.1.9 Primerjava viskoznosti in kompleksnega modula suspenzij celekoksiba v raztopinah zmesi PEO/poloksamer 407 in PEO/poloksamer 188

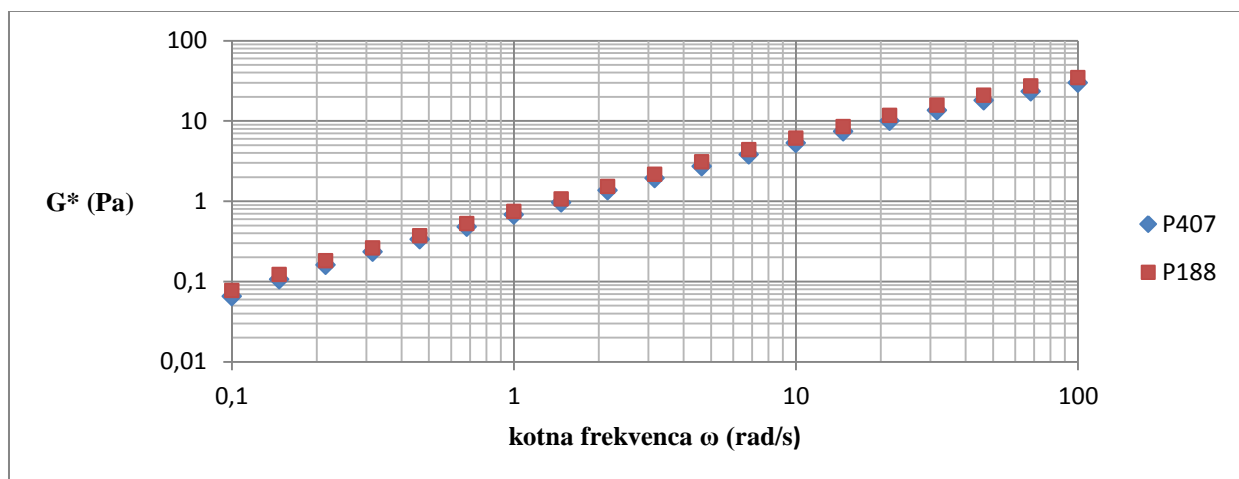
Primerjali smo rezultate viskoznosti in kompleksnega modula za vzorce, ki vsebujejo različno vrsto poloksamera (tj. P407 in P188) in isto ZU (celekoksib). Rezultati so prikazani na slikah 40 in 41.



Slika 40: Odvisnosti viskoznosti od masnega deleža celekoksiba v polimerni raztopini (povprečje \pm SD; $n=6$).

Rezultati kažejo, da so vrednosti viskoznosti primerljive pri vzorcih, ki vsebujejo različni poloksamer in majhen masni delež celekoksiba v polimerni raztopini (tj. $S_0 - S_{25}$ %) (slika 40). Pri vzorcih z večjim masnim deležem celekoksiba v polimerni raztopini (tj. S_{30} % - S_{45} %) se

vrednosti viskoznosti razlikujejo med vzorci z različnima poloksameroma. Za razliko od vzorcev, ki so vsebovali učinkovini karvedilol in ibuprofen, so vrednosti viskoznosti pri vzorcih, ki so vsebovali P188 višje kot pri vzorcih, ki so vsebovali P407. Primerjali smo tudi kompleksne module vzorcev, ki so vsebovali različna poloksamera. Slika 41 prikazuje le vzorec S_{45} % celekoksiba v raztopini zmesi PEO/P407 in PEO/P188, saj smo ugotovili, da je razlika v viskoznosti pri tem vzorcu največja.



Slika 41: Odvisnost G^* od kotne frekvence za vzorec S_{45} % celekoksiba v raztopini zmesi PEO/P407 in PEO/P188.

Rezultati kažejo, da so vrednosti kompleksnega modula primerljive za vzorec, ki je vseboval P188, in vzorec, ki je vseboval P407. Viskoznost vzorcev je podobna pri vzorcih, ki so vsebovali različna poloksamera in ZU celekoksib, vendar le v prvih šestih vzorcih, kjer smo dodali manjše masne deleže celekoksiba v polimerno raztopino. Pri večjih vsebnostih celekoksiba v polimerni raztopini se viskoznosti vzorcev razlikujejo. V primeru vzorcev, ki so vsebovali P188 opazimo v zadnjem delu krivulje strmo rast viskoznosti z večanjem vsebnosti celekoksiba.

Pri reološkem vrednotenju suspenzij učinkovin v polimernih raztopinah smo opazovali vplive polimerov (tj. P407 in P188) in vplive različnih ZU, ki so dispergirane v polimerni raztopini, na vrednosti viskoznosti in kompleksnega modula. Znano je, da se z večanjem molekulske mase polimerov veča tudi viskoznost polimerne raztopine (1). Pri vzorcih, ki so vsebovali zmes PEO in P407 je skupna molekulska masa večja kot v primeru vzorcev, ki so vsebovali zmes PEO in P188, zato bi morala biti viskoznost osnovne polimerne raztopine, ki je vsebovala P407, večja od viskoznosti polimerne raztopine s P188. Iz rezultatov, ki smo jih dobili z vrednotenjem viskoznosti vzorcev osnovnih polimernih raztopin, vidimo, da je

viskoznost vzorcev, ki vsebujejo različna poloksamera, brez ZU, primerljiva. Dodatek težko vodotopnih učinkovin je imel različen vpliv na viskoznost vzorca. Pri vzorcih, ki so vsebovali ZU karvedilol in ibuprofen, je bila viskoznost v primeru vzorcev s P407 večja v primerjavi z vzorci, ki so vsebovali P188. Pri vzorcih, ki so vsebovali ZU celekoksib pa smo opazili večjo viskoznost pri vzorcih, ki so vsebovali P188. Iz tega lahko sklepamo, da na viskoznost ne vpliva le vrsta poloksamera, ampak tudi prisotnost in vrsta ZU. Iz rezultatov viskoznosti vseh vzorcev smo ugotovili, da viskoznost z večanjem deleža katere koli uporabljene ZU v polimerni raztopini narašča. Opazili pa smo tudi, da viskoznost z večanjem deleža ZU v vzorcu ni enakomerno naraščala, ampak so bila prisotna nihanja v vrednostih viskoznosti znotraj ene serije vzorcev. Prav tako je bila pri nekaterih vzorcih prisotna zelo velika standardna deviacija meritev istega vzorca. Ta pojav je bil še posebej izrazit pri vzorcih, ki so vsebovali P407 in ZU ibuprofen. Ugotovili smo, da z metodo, ki smo jo uporabili za pripravo vzorcev, nismo vedno uspeli doseči homogene dispergiranosti ZU v polimerni raztopini. Na samo homogenost vzorca oz. na dispergiranost ZU v polimerni raztopini vpliva dejstvo, da so ob vsaki pripravi vzorca lahko prisotni različno veliki delci (večji, manjši, nastanek agregatov) ZU v polimerni raztopini, ki jih s samim mešanjem ne moremo homogeno dispergirati. To je razlog za slabo ponovljivost meritev viskoznosti med serijami istega vzorca. Kako veliki delci ZU v polimerni raztopini so prisotni, pa je odvisno tudi od začetne velikosti delcev ZU, ki jo dodajamo polimerni raztopini. Ugotovili smo, da če so v vsebniku prisotni delci ZU, ki so različnih velikosti (predvsem prisotnost agregatov), potem se bodo večji delci le z mešanjem težje homogeno dispergirali v polimerni raztopini. Pri eksperimentalnem delu smo pri nekaterih vzorcih opazili, da so prisotni večji vidni delci ZU, ki se niso homogeno dispergirali v polimerni raztopini, zato smo za meritev vzeli vzorec, ki ni vseboval večjih delcev ZU. Če tega ne bi storili, bi prisotni večji delci vplivali na meritve in posledično na rezultate. To pa pomeni, da je rezultat meritev viskoznosti v primeru nehomogenega vzorca zelo odvisen od tega kateri del vzorca zajamemo za meritev. Iz tega lahko sklepamo, da je tudi ta pojav vzrok velikih razlik pri meritvah viskoznosti med posameznimi serijami. Menimo, da če bi ves čas zagotavljali homogeno dispergiranost ZU po celotnem volumnu polimerne raztopine, potem bi viskoznost vzorca naraščala z večanjem deleža ZU v polimerni raztopini, brez nihanj in odstopanj.

Vrednosti viskoznosti so se razlikovale predvsem pri vzorcih (velika standardna deviacija med posameznimi meritvami istega vzorca), ki so vsebovali ZU karvedilol in ibuprofen. To je bilo na začetku eksperimentalnega dela, ko so nam magnetno mešalo med pripravo vzorcev

kolegi v laboratoriju pomotoma izklapljali tj. tekom priprave se vzorci niso ves čas mešali. Potem, ko smo magnetno mešalo premaknili na mesto, kjer ni motilo nikogar, so bile izmerjene vrednosti viskoznosti pri vzorcih, ki so vsebovali ZU celekoksib, bolj ponovljive.

Iz rezultatov frekvenčnih testov smo ugotovili, da če se vrednosti viskoznosti z naraščanjem deleža ZU v polimerni raztopini zmesi PEO/P407 in PEO/P188 med seboj le malo razlikujejo, to nima bistvenega vpliva na vrednosti kompleksnega modula. Tak primer so vzorci, ki so vsebovali ZU karvedilol in celekoksib. Pri vzorcih, ki so vsebovali P407 in ZU ibuprofen so bile vrednosti viskoznosti bistveno višje od vrednosti pri vzorcih, ki so vsebovali P188 in isto ZU. V tem primeru se je pokazala tudi največja razlika v vrednostih kompleksnega modula med vzorci, ki so vsebovali različen poloksamer. Naraščajoč delež ZU v polimerni raztopini zmesi PEO/P407 ali PEO/P188 ne vpliva na vrednosti kompleksnega modula pri vseh ZU. Izjema so vzorci, ki so vsebovali ZU ibuprofen v polimerni raztopini zmesi PEO/P407. V tem primeru so se vrednosti kompleksnega modula spreminjale z naraščajočim deležem ibuprofena v vzorcu.

4.2 VPLIV METODE PRIPRAVE SUSPENZIJ UČINKOVIN V POLIMERNIH RAZTOPINAH NA PONOVLJIVOST REZULTATOV MERITEV VISKOZNOSTI

Kot smo že omenili v poglavju 4.1 je bila pri nekaterih vzorcih ponovljivost rezultatov meritev viskoznosti znotraj ene serije vzorcev in med serijami zelo slaba (velika standardna deviacija meritev). Želeli smo preveriti, ali z uporabo druge metode priprave vzorcev (uporaba ultrazvoka) lahko vplivamo na ponovljivost rezultatov. Izbrali smo štiri vzorce, pri katerih smo opazili največje odstopanje pri meritvah viskoznosti, in jih pripravili po dveh metodah, ki sta opisani v poglavju 3.3.1 in 3.3.2. Prisotnost večjih delcev (agregatov ZU) v vzorcu smo opredelili kot razlog neponovljivosti rezultatov pri pripravi vzorcev po metodi brez uporabe ultrazvoka. Pričakovali smo, da bodo rezultati meritev viskoznosti, pri vzorcih, ki so bili pripravljani po metodi z uporabo ultrazvoka, bolj ponovljivi, saj ultrazvok deluje tako, da prekine šibke vezi med delci in zmanjša število večjih delcev (agregatov ZU) v vzorcu. Tako se lahko manjši delci bolj homogeno dispergirajo v polimerni raztopini.

Dobljeni rezultati so prikazani v preglednicah V-VIII.

Preglednica V: Meritve viskoznosti vzorcev S_{15} % ibuprofena v raztopini zmesi PEO in P407 pripravljenih po dveh metodah.

1. metoda priprave vzorca (brez UZ)	2. metoda priprave vzorca (z UZ)
$\eta_1 = 0,684$ Pa.s	$\eta_1 = 0,674$ Pa.s
$\eta_2 = 0,689$ Pa.s	$\eta_2 = 0,699$ Pa.s
$\eta_3 = 0,687$ Pa.s	$\eta_3 = 0,666$ Pa.s
$\eta_{\text{povprečno}} = 0,687$ Pa.s	$\eta_{\text{povprečno}} = 0,680$ Pa.s
SD = 0,002 Pa.s	SD = 0,017 Pa.s

Iz preglednice V vidimo, da za vzorec S_{15} % ibuprofena v raztopini zmesi PEO in P407 ne moremo trditi, da metoda priprave vzorca bistveno vpliva na ponovljivost rezultatov. Standardna deviacija meritev celo kaže, da je ponovljivost boljša v primeru priprave vzorcev po metodi brez uporabe ultrazvoka. Rezultati povprečne viskoznosti vzorcev pripravljenih po dveh različnih metodah so med seboj primerljivi. Iz tega lahko sklepamo, da smo že pred uporabo ultrazvoka dosegli maksimalno dispergiranost delcev ibuprofena v polimerni raztopini, zato ultrazvok ni bistveno vplival na dispergiranost delcev in posledično na rezultate meritev viskoznosti.

Preglednica VI: Meritve viskoznosti vzorcev S_{20} % ibuprofena v raztopini zmesi PEO in P407 pripravljenih po dveh metodah.

1. metoda priprave vzorca (brez UZ)	2. metoda priprave vzorca (z UZ)
$\eta_1 = 0,606$ Pa.s	$\eta_1 = 0,671$ Pa.s
$\eta_2 = 0,632$ Pa.s	$\eta_2 = 0,663$ Pa.s
$\eta_3 = 0,631$ Pa.s	$\eta_3 = 0,697$ Pa.s
$\eta_{\text{povprečno}} = 0,623$ Pa.s	$\eta_{\text{povprečno}} = 0,667$ Pa.s
SD = 0,015 Pa.s	SD = 0,018 Pa.s

Pri vzorcu S_{20} % ibuprofena v raztopini zmesi PEO in P407 je bila povprečna viskoznost višja pri vzorcih, ki so bili pripravljene po metodi z uporabo ultrazvoka (preglednica VI). Ultrazvok je deloval na delce ibuprofena in razbil prisotne agregate. To pa je vplivalo na dispergiranost ibuprofena v polimerni raztopini. Sama standardna deviacija meritev pa se bistveno ne razlikuje pri vzorcih pripravljenih po dveh različnih metodah.

Preglednica VII: Meritve viskoznosti vzorcev S_{30} % karvedilola v raztopini zmesi PEO in P188 pripravljenih po dveh metodah.

1. metoda priprave vzorca (brez UZ)	2. metoda priprave vzorca (z UZ)
$\eta_1 = 0,431 \text{ Pa.s}$	$\eta_1 = 0,465 \text{ Pa.s}$
$\eta_2 = 0,452 \text{ Pa.s}$	$\eta_2 = 0,451 \text{ Pa.s}$
$\eta_3 = 0,440 \text{ Pa.s}$	$\eta_3 = 0,462 \text{ Pa.s}$
$\eta_{\text{povprečno}} = 0,441 \text{ Pa.s}$	$\eta_{\text{povprečno}} = 0,459 \text{ Pa.s}$
$SD = 0,011 \text{ Pa.s}$	$SD = 0,007 \text{ Pa.s}$

Pri vzorcu S_{30} % karvedilola v raztopini zmesi PEO in P188 je ultrazvok deloval na prisotne agregate delcev karvedilola, jim zmanjšal velikost in povečal njihovo dispergiranost v polimerni raztopini (preglednica VII). Izmerili smo višjo viskoznost pri vzorcih, ki smo jih pripravili z uporabo ultrazvoka, prav tako pa je tudi standardna deviacija teh meritev manjša.

Preglednica VIII: Meritve viskoznosti vzorcev S_{35} % karvedilola v raztopini zmesi PEO in P188 pripravljenih po dveh metodah.

1. metoda priprave vzorca (brez UZ)	2. metoda priprave vzorca (z UZ)
$\eta_1 = 0,492 \text{ Pa.s}$	$\eta_1 = 0,486 \text{ Pa.s}$
$\eta_2 = 0,503 \text{ Pa.s}$	$\eta_2 = 0,480 \text{ Pa.s}$
$\eta_3 = 0,485 \text{ Pa.s}$	$\eta_3 = 0,494 \text{ Pa.s}$
$\eta_{\text{povprečno}} = 0,493 \text{ Pa.s}$	$\eta_{\text{povprečno}} = 0,487 \text{ Pa.s}$
$SD = 0,009 \text{ Pa.s}$	$SD = 0,007 \text{ Pa.s}$

Iz preglednice VIII razberemo, da smo že pred uporabo ultrazvoka, le z mešanjem dosegli maksimalno dispergiranost delcev karvedilola v polimerni raztopini, zato uporaba ultrazvoka ni imela posebnega učinka na vzorec. Izmerjeni povprečni viskoznosti obeh vzorcev sta primerljivi, prav tako pa se tudi standardni deviaciji meritev bistveno ne razlikujeta.

Glede na vse zgornje rezultate lahko ugotovimo, da smo v nekaterih primerih že s samim mešanjem dosegli maksimalno dispergiranost delcev ZU v polimerni raztopini, zato v vseh primerih uporaba ultrazvoka ni bistveno vplivala na rezultate. Rezultati, ki smo jih pridobili pri vzorcih pripravljenih po metodi brez uporabe ultrazvoka in z uporabo ultrazvoka, so

podobni rezultatom merjenja viskoznosti tistih vzorcev, ki smo jih pripravili potem, ko smo magnetno mešalo premaknili na mesto, kjer ni motilo nikogar (posledično ni bilo izklapljanja magnetnega mešala). Opazili smo, da smo predvsem v prvi seriji meritev viskoznosti dobili zelo nizke vrednosti viskoznosti. Na to bi lahko vplivalo dejstvo, da se vzorci niso mešali 48 h, kot je predvideno, ampak je bilo vmes magnetno mešalo pomotoma lahko izklopljeno. Tako delci ZU niso imeli dovolj časa, da bi se homogeno dispergirali v polimerni raztopini.

4.3 VPLIV ČASA MEŠANJA NA HOMOGENOST SUSPENZIJE UČINKOVINE V POLIMERNI RAZTOPINI

Ko smo pripravili vzorce z metodo pri kateri smo uporabili ultrazvok, nismo dobili takšnih rezultatov, kot smo pričakovali. Zato smo poskušali dokazati, ali mogoče čas mešanja vzorca vpliva na homogenost dispergiranja ZU v polimerni raztopini. To smo preverjali na vzorcu S₂₀ % ibuprofena v raztopini zmesi PEO in P407. Viskoznost smo merili po 5, 10 in 24 h mešanja po dodatku ibuprofena polimerni raztopini. Pričakovali smo razlike v izmerjeni viskoznosti oz. naraščanje viskoznosti s časom mešanja. Rezultati so predstavljeni v preglednici IX.

Preglednica IX: *Viskoznost vzorcev S₂₀ % ibuprofena v raztopini zmesi PEO in P407 po različnih časih mešanja po dodatku ibuprofena polimerni raztopini.*

Čas mešanja (h)	$\eta_{\text{povprečna}}$ (Pa.s)	SD (Pa.s)
5	0,642	0,016
10	0,671	0,001
24	0,653	0,008

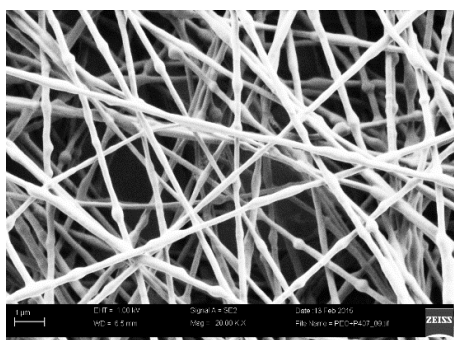
Iz preglednice IX vidimo, da tudi čas mešanja ne vpliva bistveno na homogenost dispergiranja ZU v polimerni raztopini. Rezultati viskoznosti so podobni tako po 5 h kot po 24 h mešanja po dodatku ZU. Na podlagi teh rezultatov ne moremo trditi, da so bili rezultati meritev viskoznosti za 1. serije vzorcev, ki smo jih pripravili in so vsebovali ZU karvedilol ali ibuprofen manjši, zaradi možnosti ugašanja magnetnega mešala med mešanjem vzorcev. Iz tega lahko sklepamo, da na homogenost dispergiranja ZU v polimerni raztopini vpliva predvsem dejstvo, kako veliki so začetni delci ZU (morebiti prisotni agregati), ki jih dodamo polimerni raztopini in kako veliki delci ZU lahko nastanejo (agregati) v polimerni raztopini med samim mešanjem.

4.4 IZDELAVA NANOVLAKEN Z METODO ELEKTROSTATSKEGA SUKANJA IN MORFOLOGIJA IZDELANIH NANOVLAKEN

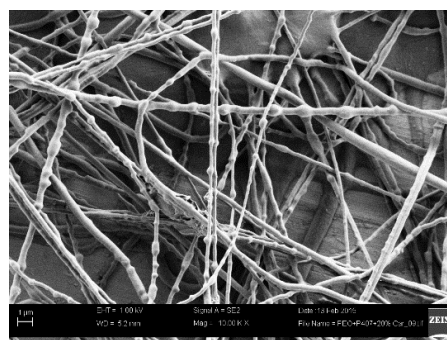
Sestava vzorcev, ki smo jih uporabili za elektrostatsko sukanje so predstavljeni v preglednici III. Ugotoviti smo želeli, ali bodo nastala NV iz vseh suspenzij učinkovin v polimernih raztopinah in kakšne bodo njihove morfološke lastnosti. Slednje smo ovrednotili s SEM analizo. Pri vseh vzorcih smo NV sukali pri pogojih, ki so predstavljeni v preglednici IV. Rezultati elektrostatskega sukanja so predstavljeni v nadaljevanju in so prikazani vzporedno za vzorce, ki so vsebovali isti poloksamer in ZU.

4.4.1 Elektrostatsko sukanje polimerne raztopine zmesi PEO/poloksamer 407 in suspenzij karvedilola (S_{20} % in S_{45} %) v tej polimerni raztopini

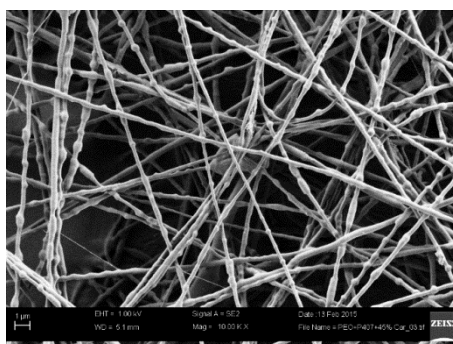
Elektrostatsko sukanje polimerne raztopine, ki je vsebovala P407 brez vsebnosti ZU, ni povzročalo nobenih težav, NV so nastala zelo hitro. Enako velja tudi za ostala dva vzorca, ki sta vsebovala ZU, s to razliko, da smo med elektrostatskim sukanjem opazili, da na zbiralu nastaja na sredini celotne lise NV mokra lisa. To pomeni, da se vzorec ni uspel posušiti preden je dosegel zbiralo. Slika 42 prikazuje morfologijo dobljenih vzorcev NV.



a.)



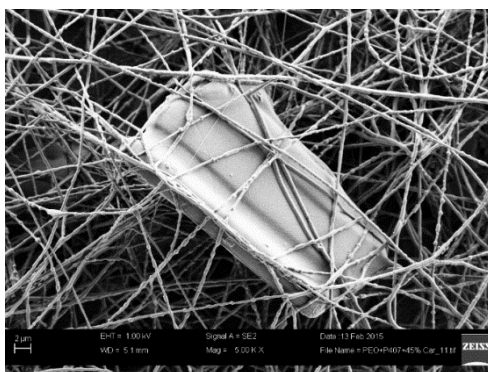
b.)



c.)

Slika 42: SEM slike nanovlaken izdelanih iz osnovne polimerne raztopine zmesi PEO/P407 (a.) in suspenzij karvedilola S_{20} % (b.) in S_{45} % (c.).

Pri izbranih pogojih smo uspeli izdelati NV, ki pa se razlikujejo po njihovi morfologiji. Sklepamo, da je dodatek ZU spremenil lastnosti sistema, saj se NV izdelana iz osnovne polimerne raztopine morfološko razlikujejo od NV izdelanih iz suspenzije karvedilola v polimerni raztopini. V vseh treh primerih so na NV prisotne številne vozlaste strukture, vendar jih je bistveno več v primeru NV izdelanih iz suspenzij S₂₀ % in S₄₅ % karvedilola v polimerni raztopini. Na sliki 42 (b.) in (c.) opazimo tudi, da se nekatera NV niso uspela ločiti med seboj, ampak se pojavljata po dve združeni NV. Do tega pojava je lahko prišlo zaradi tega, ker topilo ni izhlapelo preden je NV doseglo zbiralo (zato tudi mokra lisa na zbiralu). V vseh treh primerih vidimo, da so izdelana NV naključno urejena. V primeru vzorca S₄₅ % smo opazili kristale karvedilola, ki so se med elektrostatskim sukanjem ujeli med izdelana NV (slika 43). Široka porazdelitev velikosti delcev ZU, ki smo jih dodali polimerni raztopini, vpliva na izgled NV. Ker so bili delci različnih velikosti, so se manjši delci karvedilola lahko vgradili v notranjost NV, medtem ko so se večji delci ujeli med že izdelana NV.

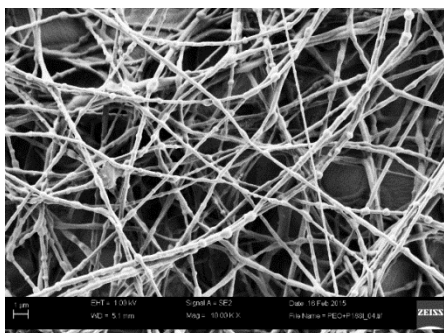


Slika 43: *Kristal karvedilola, ki se je ujel med nanovlakna izdelana iz suspenzije z S₄₅ % karvedilola v raztopini zmesi PEO/P407.*

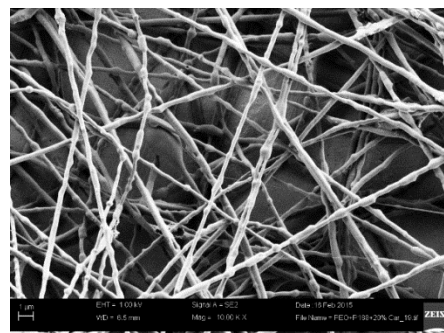
NV smo določili tudi povprečni premer. Povprečni premer NV PEO/P407 brez ZU je (206,1 +/- 44,6) nm. Povprečni premer NV z 20 % (m/m) karvedilola je (176,6 +/- 24,1) nm in (162,7 +/- 30,3) nm v primeru NV s 45 % (m/m) karvedilola.

4.4.2 Elektrostatsko sukanje polimerne raztopine zmesi PEO/poloksamer 188 in suspenzij karvedilola (S₂₀ % in S₄₅ %) v tej polimerni raztopini

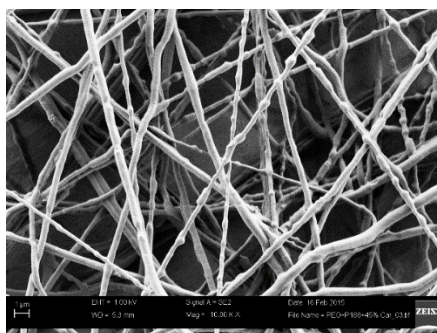
V primeru osnovne polimerne raztopine, ki je poleg PEO vsebovala še P188, so NV nastala zelo hitro; samo elektrostatsko sukanje pa ni povzročalo nobenih težav. Pri vzorcih, ki sta vsebovala karvedilol, smo opazili, da se je na sredini lise na aluminijasti foliji tvorila mokra sredica, ki se je sčasoma posušila. Morfologija izdelanih NV je predstavljena na sliki 44.



a.)



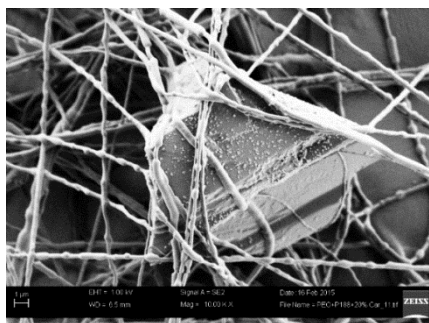
b.)



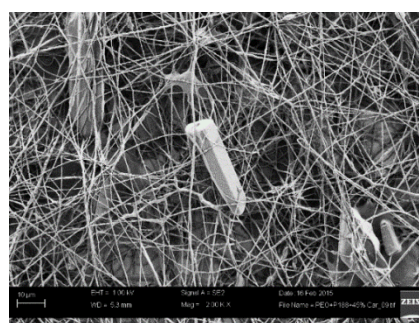
c.)

Slika 44: SEM slike nanovlaken izdelanih iz osnovne polimerne raztopine zmesi PEO/P188 (a.) in suspenzij karvedilola S_{20} % (b.) in S_{45} % (c.).

NV smo uspeli pod izbranimi pogoji izdelati iz vseh treh vzorcev. Morfološko se NV med posameznimi vzorci ne razlikujejo bistveno. Pri vseh treh vzorcih so vlakna naključno urejena in vsebujejo prisotne vozlaste strukture. Razlika, ki jo opazimo med NV brez ZU in NV z 20 % ter 45 % (m/m) karvedilola, je, da so v slednjih dveh vzorcih prisotni delci karvedilola, ki so ujeti med izdelana NV (slika 45).



a.)



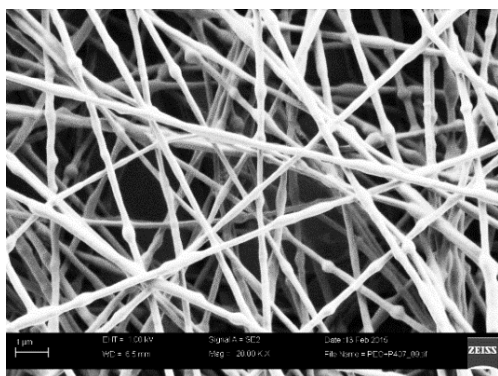
b.)

Slika 45: Delci karvedilola ujeti med nanovlakna iz PEO/P188 pri vzorcu z 20 % (a.) in 45 % (m/m) (b.) karvedilola.

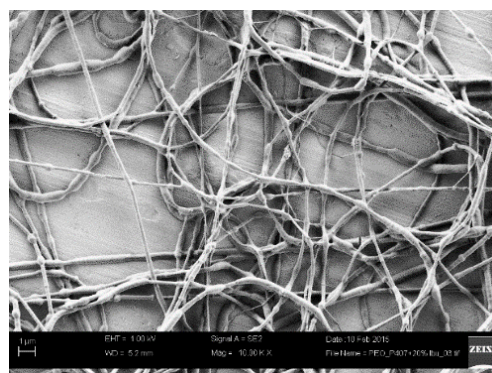
Povprečni premer NV polimerne raztopine PEO/P188 brez ZU je (190,6 +/- 40,3) nm. Povprečni premer NV z 20 % (m/m) karvedilola je (179,4 +/- 35,1) nm ter (165,6 +/- 44,1) nm v primeru NV s 45 % (m/m) karvedilola.

4.4.3 Elektrostatsko sukanje polimerne raztopine zmesi PEO/poloksamer 407 in suspenzij ibuprofena (S_{20} % in S_{45} %) v tej polimerni raztopini

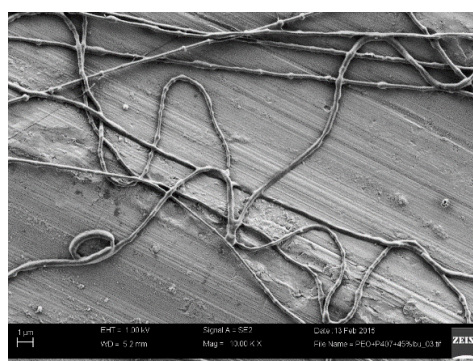
Elektrostatsko sukanje same polimerne raztopine ni povzročalo nobenih težav, medtem ko je pri vzorcu S_{20} % ibuprofena v polimerni raztopini zmesi PEO/P407 elektrostatsko sukanje povzročalo veliko težav. Nastala NV so se počasi zbirala na zbiralu, predvsem zaradi tega, ker so bili v vzorcu prisotni večji delci ibuprofena, ki so mašili iglo. Ko se je igla zamašila, smo ugasnili celoten sistem, očistili iglo in nato nadaljevali s procesom. Pri vzorcu S_{45} % ibuprofena v polimerni raztopini zmesi PEO/P407 pa je sukanje potekalo hitreje, saj ni prišlo do mašenja igle. Vseeno pa curek vzorca ni bil enakomeren, temveč je pulziral. Do tega je verjetno prišlo zaradi delcev ZU, ki so bili prisotni v vzorcu. Morfologijo dobljenih vzorcev NV prikazuje slika 46.



a.)



b.)



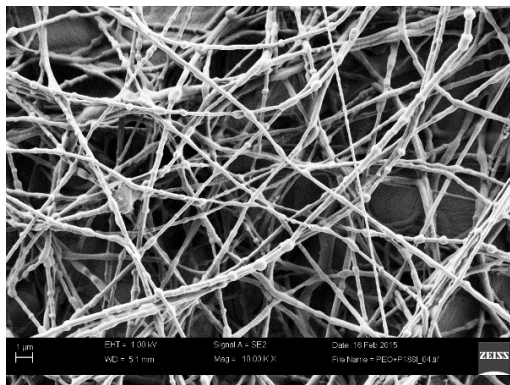
c.)

Slika 46: SEM slike nanovlaken izdelanih iz osnovne polimerne raztopine zmesi PEO/P407 (a.) in suspenzij ibuprofena S_{20} % (b.) in S_{45} % (c.).

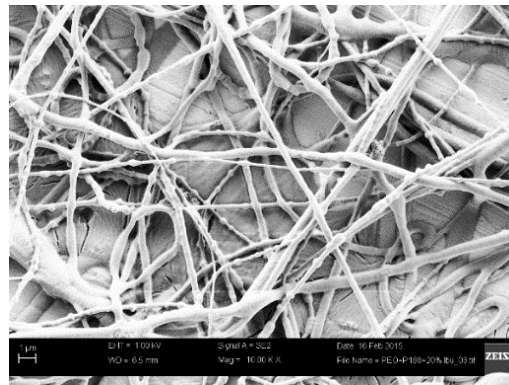
NV, ki so nastala, so naključno urejena in vsebujejo vozlaste strukture na površini NV. Produkta elektrostatskega sukanja, ki se je nabral na zbiralu, je bilo pri vzorcih, ki so vsebovali ZU, zelo malo. Večji delci ZU v suspenziji so mašili kovinsko iglo in prekinjali curek vzorca. Posledično na SEM slikah nismo opazili med vlakni ujetih kristalov ZU. Povprečni premer NV za vzorec brez ZU je (206,1 +/- 44,6) nm in pri vzorcu z 20 % (m/m) ibuprofena v polimerni raztopini (172,5 +/- 34,5) nm. Pri vzorcu s 45 % (m/m) ibuprofena pa je povprečni premer NV (141,8 +/- 34,7) nm.

4.4.4 Elektrostatsko sukanje polimerne raztopine zmesi PEO/poloksamer 188 in suspenzij ibuprofena (S₂₀ % in S₄₅ %) v tej polimerni raztopini

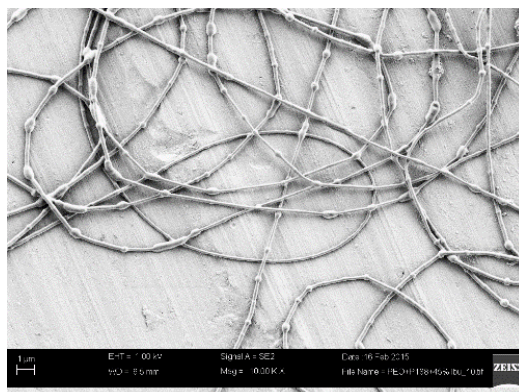
Elektrostatsko sukanje vzorca, ki ni vseboval ZU, je potekalo brez težav. Pri elektrostatskem sukanju vzorcev, ki sta vsebovala ZU, pa je curek vzorca pulziral, spreminjal smer in bil neenakomeren. Posledično so se na zbiralu pojavile vidne kapljice vzorca. Prišlo je tudi do mašenja igle zaradi prisotnosti večjih delcev ibuprofena v vzorcu.



a.)



b.)



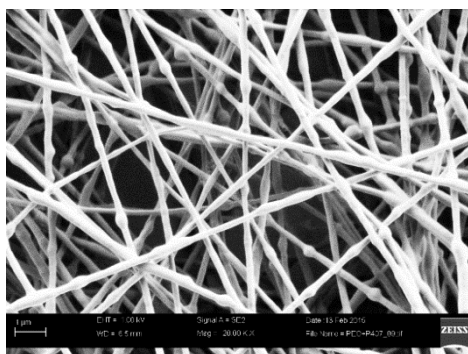
c.)

Slika 47: SEM slike nanovlaken izdelanih iz osnovne polimerne raztopine zmesi PEO/P188 (a.) in suspenzij ibuprofena S₂₀ % (b.) in S₄₅ % (c.).

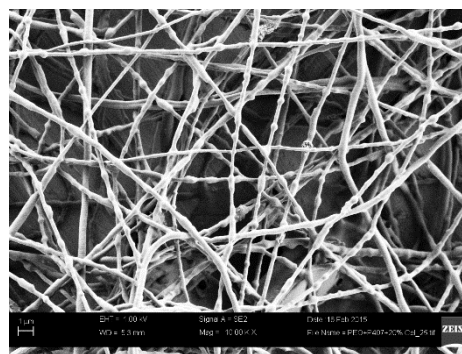
Na sliki 47 vidimo, da so nastala NV po morfologiji podobna NV iz vzorcev, ki so vsebovali P407 in isto ZU. Nastala NV so naključno urejena, s prisotnimi vozlastimi strukturami. Iz vzorca $S_{45\%}$ je nastalo zelo malo NV. Povprečni premer NV za vzorec brez ZU je $(190,6 \pm 40,3)$ nm, za vzorec z 20 % (m/m) ibuprofena je $(169,4 \pm 34,2)$ nm, za vzorec s 45 % (m/m) ibuprofena pa je povprečni premer NV $(185,8 \pm 24,4)$ nm.

4.4.5 Elektrostatsko sukanje polimerne raztopine zmesi PEO/poloksamer 407 in suspenzij celekoksiba ($S_{20\%}$ in $S_{45\%}$) v tej polimerni raztopini

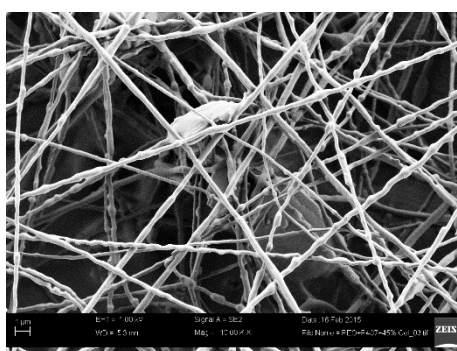
Pri vzorcu, ki ni vseboval ZU in pri vzorcu $S_{20\%}$ celekoksiba v polimerni raztopini zmesi PEO/P407 je elektrostatsko sukanje potekalo brez težav; NV so nastala zelo hitro. Enako je bilo pri vzorcu $S_{45\%}$ celekoksiba le, da se je na začetku zbiranja NV na sredini zbirala pojavila mokra lisa. Vzorec se ni posušil preden je dosegel zbiralo, posledično je nastala nepravilna struktura NV na foliji. Ta pojav smo opazili le na začetku (prvih nekaj sekund elektrostatskega sukanja). Na sliki 48 vidimo, da imajo nastala NV veliko vozlastih struktur in so naključno urejena.



a.)



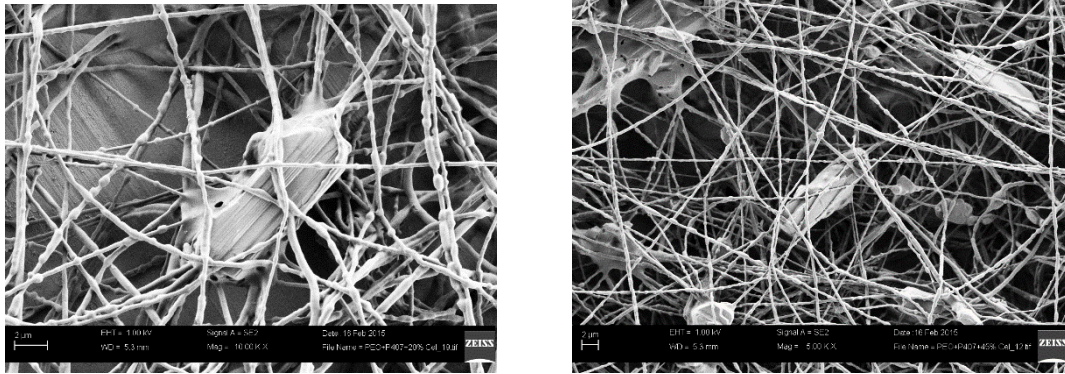
b.)



c.)

Slika 48: SEM slike nanovlaken izdelanih iz osnovne polimerne raztopine zmesi PEO/P407 (a.) in suspenzij celekoksiba $S_{20\%}$ (b.) in $S_{45\%}$ (c.).

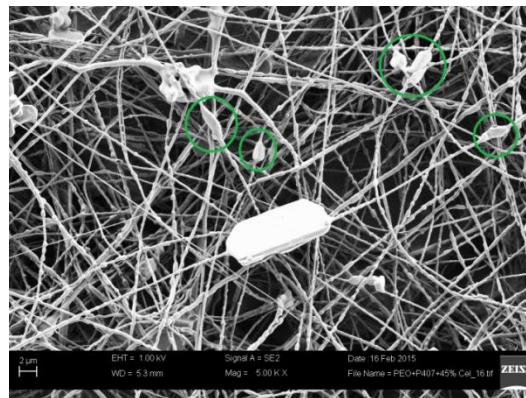
Pri vzorcih S₂₀ % in S₄₅ % smo opazili prisotnost večjih delcev celekoksiba, ki so se ujeli med NV (slika 49). Pri vzorcu S₂₀ % celekoksiba vidimo le posamezne delce celekoksiba, ki so ujeli med NV, medtem ko pri vzorcu S₄₅ % celekoksiba vidimo prisotnost več različno velikih delcev, ki so ujeli med NV. Pri tem vzorcu lahko opazimo tudi večje zadebelitve v strukturi NV, iz česar lahko sklepamo, da so se manjši kristali celekoksiba vgradili v NV (slika 50).



a.)

b.)

Slika 49: Delci celekoksiba ujeli med nanovlakna iz zmesi PEO/P407 pri vzorcu z 20 % (a.) in 45 % (m/m) (b.) celekoksiba.

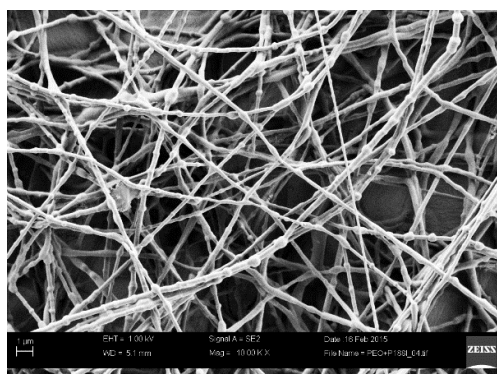


Slika 50: SEM slika nanovlaken izdelanih iz suspenzij S₄₅ % celekoksiba v polimerni raztopini PEO/P407. Z zeleno so označene zadebelitve nanovlaken.

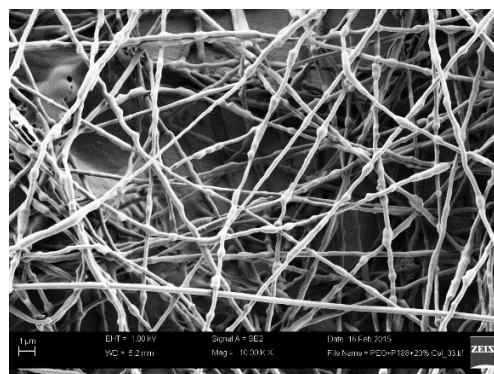
Povprečni premer NV vzorca, ki ni vseboval ZU, je (206,1 +/- 44,6) nm. NV, ki so nastala iz vzorca z 20 % (m/m) celekoksiba v polimerni raztopini, imajo povprečni premer (190,6 +/- 38,1) nm, pri vzorcu s 45 % (m/m) celekoksiba pa je povprečni premer NV (186,4 +/- 30,7) nm.

4.4.6 Elektrostatsko sukanje polimerne raztopine zmesi PEO/poloksamer 188 in suspenzij celekoksiba (S_{20} % in S_{45} %) v tej polimerni raztopini

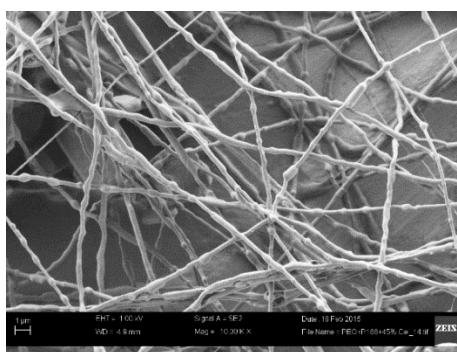
Pri vseh treh vzorcih elektrostatsko sukanje ni povzročalo nobenih težav. NV so nastajala zelo hitro. Izdelana NV so naključno urejena in imajo prisotne številne vozlaste strukture (slika 51).



a.)

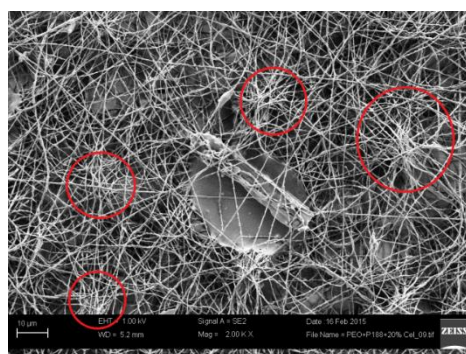


b.)

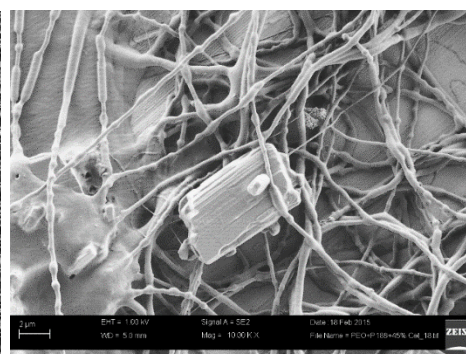


c.)

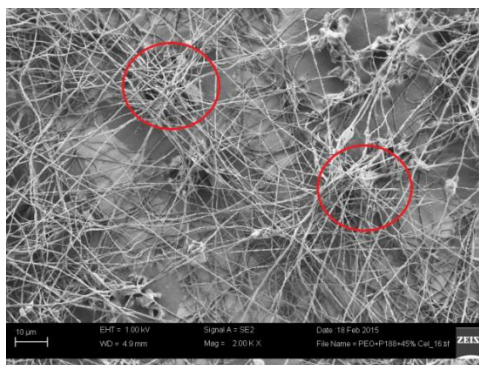
Slika 51: SEM slike nanovlaken izdelanih iz osnovne polimerne raztopine zmesi PEO/P188 (a.) in suspenzij celekoksiba S_{20} % (b.) in S_{45} % (c.).



a.)



b.)



c.)

Slika 52: Delci celekoksiba ujeti med nanovlakna iz zmesi PEO/P188 pri vzorcu z 20 % (a.) in 45 % (m/m) (b.) celekoksiba. Z rdečo so označeni skupki nanovlaken v vzorcu z 20 % (a.) in 45 % (c.) (m/m) celekoksiba.

Na sliki 52 (a.) in (b.) vidimo, da so se večji delci celekoksiba ujeli med NV; vidimo pa tudi, da se NV združujejo v posebne morfološke skupke (označeno z rdečo na sliki 52 (a.) in (c)). NV so na zbiralu nehomogeno razporejena (slika 52 (c.)); prisotnih je tudi veliko manjših delcev celekoksiba. Povprečni premer NV izdelanih iz vzorca brez ZU je (190,6 +/- 40,3) nm, NV z 20 % (m/m) celekoksiba (173,9 +/- 51,7) nm in NV s 45 % (m/m) celekoksiba (167,4 +/- 34,4) nm.

Preglednica X: Povprečni premeri nanovlaken iz polimernih raztopin zmesi PEO/P407 in PEO/P188 ter suspenzij karvedilola, ibuprofena ali celekoksiba (S_{20} % in S_{45} %) v teh polimernih raztopinah.

Vzorec	Povprečni premeri NV iz vzorcev PEO/P407 (nm)	Povprečni premeri NV iz vzorcev PEO/P188 (nm)
S_0 %	206,1 +/- 44,6	190,6 +/- 40,3
S_{20} % karvedilol	176,6 +/- 24,1	179,4 +/- 35,1
S_{45} % karvedilol	162,7 +/- 30,3	165,6 +/- 44,1
S_{20} % ibuprofen	172,5 +/- 34,5	169,4 +/- 34,2
S_{45} % ibuprofen	141,8 +/- 34,7	185,8 +/- 24,4
S_{20} % celekoksib	190,6 +/- 38,1	173,9 +/- 51,7
S_{45} % celekoksib	186,4 +/- 30,7	167,4 +/- 34,4

Iz rezultatov, ki smo jih dobili, sklepamo, da dodatek ZU zelo vpliva na morfološke lastnosti NV, prav tako pa je tudi odvisno katero ZU dodamo. Največ težav s pripravo vzorcev,

merjenjem reoloških lastnosti in elektrostatskim sukanjem NV so nam povzročali vzorci, ki so vsebovali ZU ibuprofen. Vse tri ZU so težko topne v vodi, ugotovili pa smo, da viskoznost vzorcev korelira s topnostjo učinkovin v vodi. Topnost ibuprofena v vodi je precej večja od topnosti karvedilola in celekoksiba in tudi viskoznost vzorcev, ki so vsebovali ibuprofen v polimerni raztopini, so najvišje. Viskoznosti vzorcev s karvedilolom in celekoksibom so si podobne; izstopajo le vrednosti vzorcev suspenzij celekoksiba v polimerni raztopini zmesi PEO/P188. Menimo, da je povečana viskoznost zaradi prisotnosti ZU v vzorcu, poleg prisotnosti samih delcev učinkovine v vzorcu, razlog, da so vzorci, ki so vsebovali učinkovino ibuprofen povzročali največ težav pri elektrostatskem sukanju.

Pri skoraj vseh vzorcih smo opazili nastanek vozlastih struktur na površini izdelanih NV. Ker so bili vozli prisotni tudi v strukturi NV brez ZU, to kaže, da pogoji izdelave NV niso bili optimalno izbrani. Na nastanek vozlastih struktur na površini NV vplivajo številni parametri kot so električna napetost, pretok raztopine, razdalja med konico kovinske igle in zbiralom (1), zato ne moremo določiti točnega razloga, zakaj je prišlo do nastanka vozlastih struktur, saj nismo vrednotili parametrov, ki bi lahko vplivali na nastanek le-teh.

Med elektrostatskim sukanjem NV smo pri nekaterih vzorcih opazili nastanek mokre lise na sredini lise nastalih NV. To pomeni, da topilo ni imelo dovolj časa, da bi izhlapelo med potovanjem do zbirala, zato so se NV ob stiku z zbiralom pričela združevati. Na to bi lahko vplival neprimeren pretok vzorca ali pa premajhna razdalja med konico igle in zbiralom. Ponovno nismo spreminjali parametrov elektrostatskega sukanja, zato tudi tu ne moremo določiti točnega razloga.

Ugotovili smo, da večji delež ZU v polimerni raztopini povzroči višjo viskoznost vzorca, zato smo pričakovali, da bo tudi premer NV naraščal z večanjem deleža ZU v polimerni raztopini. Znanstveniki so namreč ugotovili, da lahko iz polimerne raztopine z višjo viskoznostjo izdelamo NV večjega premera (2). V preglednici X so zbrani povprečni premeri NV, ki smo jih izdelali iz izbranih vzorcev z metodo elektrostatskega sukanja. Povprečni premer NV, ki smo jih izdelali iz vzorca polimerne raztopine zmesi PEO/P407 brez ZU, je večji kot je pri vzorcu, ki je vseboval drug poloksamer (P188) brez ZU. Pri vzorcih, ki so vsebovali ZU v polimerni raztopini zmesi PEO/P407 in PEO/P188, pa se povprečni premeri NV zmanjšujejo z večjo vsebnostjo ZU v polimerni raztopini, razen pri vzorcih PEO/P188, ki so vsebovali ZU ibuprofen (ni pa opaziti smiselne korelacije med vsebnostjo ZU in povprečnimi premeri NV). Kot smo že omenili smo imeli z vzorci, ki so vsebovali ZU ibuprofen veliko težav pri izdelavi

NV, zato je nastalo zelo malo NV. Do tega bi lahko prišlo zaradi prevelike viskoznosti vzorcev ali pa prisotnosti delcev ZU, ki so bili prisotni in se niso homogeno dispergirali v polimerni raztopini, kar je motilo sam proces elektrostatskega sukanja in vplivalo na nastanek in morfologijo izdelanih NV.

5 SKLEP

V magistrski nalogi smo preučili reološke lastnosti polimernih raztopin zmesi PEO/P407 in PEO/P188 ter suspenzij ZU (karvedilol, ibuprofen ali celekoksib) v teh polimernih raztopinah. Ugotovili smo, da dodajanje ZU k polimernim raztopinam vpliva na reološke lastnosti polimernih disperzij – predvsem dodatek ZU vpliva na viskoznost disperzije. Le-ta se viša z večanjem vsebnosti ZU v polimernih raztopinah. Dodajanje ZU v polimerno raztopino pa ne vpliva bistveno na vrednosti kompleksnega modula. Pri vseh vzorcih smo opazili, da je plastični modul višji od elastičnega, kar je pomembno za nastanek NV z metodo elektrostatskega sukanja. Pomemben je tudi način priprave vzorcev. Ugotovili smo, da samo z mešanjem vzorcev na magnetem mešalu, nismo vedno uspeli doseči homogene disperzije ZU v polimerni raztopini. Zaradi tega so bile standardne deviacije meritev zelo velike, kar kaže, da je ponovljivost rezultatov meritev pri nekaterih vzorcih slaba. Predvidevamo, da je do tega prišlo, ker so začetni delci ZU, ki jih dodajamo polimerni raztopini, različno veliki (tudi v obliki agregatov), zato so le-ti tudi v vzorcu različni in jih s samim mešanjem ne moremo homogeno dispergirati.

Pri samem procesu elektrostatskega sukanja je pomembna viskoznost vzorcev. Vzorci, ki niso vsebovali ZU, niso predstavljali težav pri izdelavi NV. Dodatek ibuprofena polimerni raztopini je povzročil višje vrednosti viskoznosti. Prevelika viskoznost vzorca je onemogočila nastanek neprekinjenega curka polimerne raztopine, ki je pomemben za nastanek NV pri metodi elektrostatskega sukanja. Ti vzorci so zaradi tega povzročali največ težav pri izdelavi NV. Pri izdelavi NV, ki vsebujejo ZU, moramo biti zato pozorni na to, kako dodatek ZU v polimerno raztopino vpliva na viskoznost vzorca. Težave pri elektrostatskem sukanju polimernih disperzij z ZU pa so nastale tudi zaradi prisotnih večjih delcev ZU, ki so mašili iglo. Pri ostalih vzorcih, ki so vsebovali ZU karvedilol ali celekoksib, je bila viskoznost nižja, zato pri izdelavi NV ni bilo težav z izdelavo NV. Opazili smo tudi, da so se večji delci ZU ujeli med že izdelana NV. Pogoji pod katerimi smo izdelovali NV iz naših vzorcev niso bili optimalni, saj so iz vseh vzorcev nastala NV, ki so imela na površini veliko vozlastih struktur. Pri metodi elektrostatskega sukanja pa je zelo pomembno, da izberemo optimalne pogoje izdelave NV, zato bi bilo smiselno, da bi preučili, kateri so optimalni pogoji izdelave NV iz naših vzorcev. Na ta način, bi lahko ugotovili, ali bi s spremenjenimi pogoji lahko izdelali NV z drugačno morfologijo tj. brez vozlastih struktur. Glede povprečnega premera NV se je izkazalo, da so imela NV, ki so nastala iz vzorcev brez ZU, večje povprečne premere kot NV, ki so nastala iz vzorcev, ki so vsebovali različen delež ZU (20 % ali 45 % (m/m)) v polimerni

raztopini. Iz tega je mogoče sklepati, da prisotnost ZU v vzorcu vpliva na debelino NV. Izdelavo NV iz istih vzorcev bi bilo potrebno ponoviti pri optimalnih pogojih elektrostatskega sukanja in takrat bi lahko z gotovostjo potrdili ali ovrgli trditev, da ZU v polimerni raztopini vpliva na debelino izdelanih NV.

Izkazalo se je, da je priprava homogenih disperzij ZU v polimernih raztopinah zahtevna. Potrebno je izbrati ustrezno metodo priprave vzorcev, ki bo zagotovila enakomerno porazdelitev delcev težko topne ZU v polimerni raztopini. Prav tako pa je tudi izdelava NV iz suspenzij ZU v polimernih raztopinah težavna. Težave lahko povzročajo previsoka viskoznost vzorcev in prisotnost večjih delcev težko topne ZU v polimerni raztopini. V nadaljnjih raziskavah bi bilo smiselno optimizirati metodo priprave vzorcev tako, da bi vedno dosegli homogenost disperzij, določiti optimalno viskoznost suspenzij učinkovin v polimernih raztopinah in optimalne pogoje elektrostatskega sukanja za izdelavo NV, saj bi le tako lahko izdelali nanodostavni sistem, s katerim bi izboljšali lastnosti težko topnih ZU.

6 LITERATURA

- (1) Seeram R, Kazutoshi F, Wee-Eong T, Teik-Cheng L, Zuwei M: An introduction to electrospinning and nanofibers. World scientific publishing Co. Pte. Ltd, 2005: 1-15, 69-73, 90-116.
- (2) Huang Z-M, Zhang Y-Z, Kotaki M, Ramakrishna S: A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites. Composites science and technology, 2003; 63: 2223-2253
- (3) Kristl J: Vpliv nanotehnologije na razvoj zdravil. Farmaceutski vestnik, 2012; 63: 67-73.
- (4) Pelipenko J, Kocbek P, Kristl J: Critical attributes of nanofibers: Preparation, drug loading, and tissue regeneration. International Journal of Pharmaceutics, 2015; 484: 57-74.
- (5) Rošic R, Pelipenko J, Kocbek P, Baumgartner S, Bešter-Rogač M, Kristl J: The role of rheology of polymer solutions in predicting nanofiber formation by electrospinning. European polymer journal, 2012; 48: 1374 – 1384.
- (6) Zupančič Valant A: Uvod v reologijo, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani. Ljubljana, 2007.
- (7) Aho J, Boetker J P, Baldursdottir S, Rantanen J: Rheology as a tool for evaluation of melt processability of innovative dosage forms. International Journal of Pharmaceutics, 2015; 494 (2): 623-642.
- (8) Zhong Q, Daubert C R: Handbook of Farm, Dairy, and Food Machinery. Chapter 14: Food rheology, 2007; 391-414.
- (9) Mešanje: Reološke lastnosti tekočin. <http://www.slideserve.com/bethany-duffy/me-anje>, dostop: avgust 2015.
- (10) Tadros T F: Rheology of dispersions: Principles and applications. Chapter 5: Rheology of suspensions, 2010; 85-119.
- (11) Poly(ethylene glycol) and Poly(ethylene oxide). <http://www.sigmaaldrich.com/materials-science/material-science-products.html?TablePage=20204110>, dostop: april 2015.
- (12) POLYOX (Polyethylene oxide). <http://www.pharmainfo.net/reviews/polyox-polyethylene-oxide-applications-pharma-industry>, dostop: april 2015.
- (13) Poly(ethylene oxide). <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/372773?lang=en®ion=SI>, dostop: april 2015.
- (14) Moghimi S M, Hunter C A: Poloxamers and poloxamines in nanoparticle engineering and experimental medicine. Trends Biotechnology, 2000; 18 (10): 412-420.

- (15) Patel H R, Patel R P, Patel M M: Poloxamers: A pharmaceutical excipients with therapeutic behaviors. International Journal of PharmTech Research, 2009; 1 (2): 299-303.
- (16) Technical Information, BASF 2010, Lutrol®L and Lutrol F-Grades. http://www.pharma-ingredients.basf.com/Statements/Technical%20Informations/EN/Pharma%20Solutions/03_100102e_Lutrol%20L%20and%20Lutrol%20F-Grades.pdf, doston: april 2015.
- (17) Carvedilol. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/carvedilol#section=Top>, doston: april 2015.
- (18) Carvedilol. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01136#properties>, doston: april 2015.
- (19) Carvedilol. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a697042.html>, doston: april 2015.
- (20) Coryol SmPC. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/9DE44C88846B11E1C12579C2003F4C38/\\$File/s-008940.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/9DE44C88846B11E1C12579C2003F4C38/$File/s-008940.pdf), doston: april 2015.
- (21) Ibuprofen. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01050>, doston: april 2015.
- (22) Ibuprofen. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3672#section=Top>, doston: april 2015.
- (23) Gonzalez-Rey M, Bebianno M J: Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) ibuprofen distresses antioxidant defense system in mussel Mytilus galloprovincialis gills. Aquatic toxicology, 2011; 105: 264-269.
- (24) Ibubel SmPC. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/50E2936AFF628639C12579EC0020092F/\\$File/s-009847.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/50E2936AFF628639C12579EC0020092F/$File/s-009847.pdf), doston: april 2015.
- (25) Praveen Rao P N, Knaus E E: Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2008; 11: 81-110.
- (26) Celecoxib. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2662#section=Top>, doston: april 2015.
- (27) Celecoxib. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00482#properties> , doston: avgust 2015.
- (28) Celebrex SmPC. <http://www.drugs.com/pro/celecoxib-capsules.html>[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/94E11718B1137C29C12579EC002007C7/\\$File/s-014876.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/94E11718B1137C29C12579EC002007C7/$File/s-014876.pdf) , doston: april 2015.
- (29) Celecoxib Capsules. <http://www.drugs.com/pro/celecoxib-capsules.html>, doston: april 2015.