

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MILAN BALABAN

IZDELAVA IN VREDNOTENJE SUHIH MIKROEMULZIJ KOT DOSTAVNIH
SISTEMOV ZA TEŽKO TOPNE UČINKOVINE

PREPARATION AND EVALUATION OF DRY MICROEMULSIONS AS CARRIER
SYSTEMS FOR POORLY SOLUBLE DRUGS

DIPLOMSKA NALOGA

Ljubljana, 2009

Diplomsko nalogo sem opravljal v Leku, farmacevtski družbi d.d., v Razvojnem centru Slovenija, na področju Novi dostavni sistemi pod mentorstvom izr. prof. dr. Janeza Kerča, mag. farm. in somentorstvom dr. Polone Jurkovič, mag. farm..

Zahvaljujem se mentorju izr. prof. dr. Janezu Kerču, mag. farm. in somentorici dr. Poloni Jurkovič, mag. farm. za vso pomoč, nasvete in vodenje pri izdelavi diplomske naloge.

Zahvaljujem se moji družini in prijateljem za vso pomoč, podporo in spodbujanje v času študija.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko delo samostojno izdelal pod vodstvom mentorja izr. prof. dr. Janeza Kerča, mag. farm. in somentorice dr. Polone Jurkovič, mag. farm..

VSEBINA

VSEBINA.....	I
POVZETEK	IV
ABSTRACT	V
SEZNAM OKRAJŠAV	VI
1. UVOD	1
1.1 BIOFARMACEVTSKI KLASIFIKACIJSKI SISTEM	1
1.2 IZBRANE FIZIKALNO – KEMIJSKE LASTNOSTI UČINKOVIN, POMEMBNE ZA VGRADITEV V SUHE MIKROEMULZIJE.....	2
1.2.1 Porazdelitveni koeficient, topnost, in temperatura tališča.....	2
1.2.2 Razlike med hidrofobnostjo in lipofilnostjo.....	2
1.3 LIPIDNI NOSILNI SISTEMI	3
1.4 SAMOMIKROEMULGIRAJČI SISTEMI	5
1.4.1 Sestava SMES-a.....	5
1.4.2 Mehanizem samoemulgiranja	6
1.4.3 Vgrajevanje SMES v farmacevtske oblike.....	7
1.5 MIKROEMULZIJE.....	8
1.5.1 Definicija mikroemulzije	8
1.5.2 Strukture mikroemulzij	9
1.5.3 Vrednotenje mikroemulzij	10
1.5.4 Uporaba mikroemulzij	10
1.5.5 Suhe mikroemulzije	11
1.6 SUŠENJE Z RAZPRŠEVANJEM.....	12
2. NAMEN DELA.....	15
3. MATERIALI IN METODE	16
3.1 MATERIALI	16
3.1.1 Sestavine SMES in suhih mikroemulzij.....	16
3.1.2 Zdravilne učinkovine	17

3.1.3 Ostale pomožne snovi	18
3.2 METODE.....	18
3.2.1 Izdelava SMES.....	18
3.2.2 Izdelava sistemov SMES z dodatkom vode za fizikalno vrednotenje.....	19
3.2.3 Vrednotenje SMES z dodatkom vode	20
3.2.4 Izdelava suhih mikroemulzij	21
3.2.5 Izdelava tablet iz suhih mikroemulzij	26
3.2.5 Določanje topnosti učinkovin	28
3.2.6 Test raztapljanja	29
4. REZULTATI IN RAZPRAVA	31
4.1 IZBRANI SAMOMIKROEMULGIRAJOČI SISTEM (SMES).....	31
4.2 FIZIKALNO VREDNOTENJE SISTEMOV SMES 2 IN VODA.....	32
4.2.1 Organoleptične lastnosti.....	32
4.2.2 Reološke lastnosti	33
4.2.3 Površinske lastnosti.....	36
4.2.4 Električna prevodnost	37
4.2.5 Polarizacijsko mikroskopiranje.....	37
4.2.6 Ocena sistemov SMES in voda na osnovi fizikalnega vrednotenja z različnimi metodami.....	39
4.3 IZDELAVA SUHIH MIKROEMULZIJ	40
4.3.1 Optimizacija procesa sušenja z razprševanjem	40
4.3.2 Optimizacija zbiranja produkta	42
4.3.3. Izdelava suhih mikroemulzij z učinkovinami NDS 01, NDS 02, NDS 03, NDS 04 in NDS 05..	44
4.3.4 Lastnosti suhih mikroemulzij.....	46
4.4 IZDELAVA TABLET IZ SUHIH MIKROEMULZIJ	46
4.5 VPLIV SUHIH MIKROEMULZIJ NA POVEČEVANJE TOPNOSTI UČINKOVIN	49
4.5.1 Učinkovina NDS 01	49
4.5.2 Učinkovina NDS 02	50
4.5.3 Učinkovina NDS 03	51
4.5.4 Učinkovina NDS 04.....	52
4.5.5 Učinkovina NDS 05	52

4.6 VPLIV SUHIH MIKROEMULZIJ NA POVEČEVANJE HITROSTI RAZTAPLJANJA UČINKOVIN.....	54
4.6.1 Učinkovina NDS 01	54
4.6.2 Učinkovina NDS 02	55
4.6.3 Učinkovina NDS 03	56
4.6.4 Učinkovina NDS 04	57
4.6.5 Učinkovina NDS 05	58
4.6.6 Učinkovina NDS 06	59
4.7 OCENA VPLIVA SISTEMOV NA OSNOVI SUHIH MIKROEMULZIJ NA TOPNOST IN HITROST RAZTAPLJANJA IZBRANIH UČINKOVIN	59
5. SKLEP.....	63
6. LITERATURA	65
7. DODATEK.....	a

POVZETEK

Peroralna dostava težko topnih učinkovin je velikokrat problematična zaradi nizke topnosti in/ali nizke permeabilnosti. Eden od načinov povečanja topnosti težko topnih učinkovin je vgraditev v samomikroemulgirajoči sistem (SMES) ali mikroemulzijo. Za te nosilne sisteme, je podobno kot za ostale tekoče oblike, značilna slaba stabilnost učinkovin in težave z odmerjanjem. Temu se lahko izognemo s pripravo t.i. suhe mikroemulzije (SM) iz tekoče mikroemulzije, s pomočjo procesa sušenja z razprševanjem.

V okviru diplomske naloge smo poskušali ovrednotiti vpliv izbranega SMES in SM na povečanje topnosti in hitrosti raztapljanja 5 različnih težko topnih zdravilnih učinkovin. Poleg tega smo ovrednotili sisteme, ki nastanejo iz SMES pri različnih dodatkih vodne faze. Ugotovili smo, da v odvisnosti od različnih količin dodane vodne faze nastanejo različne strukture, poleg O/V in V/O mikroemulzij nastanejo tudi klasične O/V emulzije, tekoči kristali in strukturirani sistemi.

SM smo iz tekočih mikroemulzij pripravili s procesom sušenja z razprševanjem. Pomembno je, da mikroemulziji dodamo trdni nosilec, na katerega se vežejo lipofilne komponente in emulgatorji po odstranitvi vode. Razprševali smo zmes SMES-a, učinkovine in vodne raztopine polivinilpirolidona (PVP), ki je imel vlogo trdnega nosilca. Ugotovili smo, da majhen dodatek koloidnega silicijevega dioksida (KSD) kot trdnega nosilca k PVP, izboljša organoleptične lastnosti SM. Proces sušenja z razprševanjem smo optimizirali, pri čemer smo izbrali optimalne procesne parametre: pretok raztopine za razprševanje, temperature in pretok vstopnega zraka ter tlak za razprševanje v šobi. SM z vgrajeno učinkovino smo nato združili s silicificirano mikrokristalno celulozo, krosповidonom, preželatiniranim škrobom, KSD in magnezijevim stearatom ter jih stisnili v tablete.

S pomočjo UV spektroskopije smo vrednotili povečanje topnosti in hitrosti raztapljanja učinkovin, vgrajenih v sistem SM v primerjavi s samimi učinkovinami in referenčnimi sistemi. S SM nam je uspelo izboljšati topnost in hitrost raztapljanja vseh učinkovin, vendar ne v enakem obsegu.

Ker se učinkovine razlikujejo po fizikalno – kemijskih lastnostih, smo poskušali oceniti, katere lastnosti učinkovin vplivajo na učinkovitost izbranega sistema. Sklepamo, da so za učinkovitost izbranih SMES in SM zelo pomembne določene lastnosti učinkovin, kot sta log P in temperatura tališča.

ABSTRACT

Oral delivery of poorly water-soluble drugs might be difficult because of poor solubility and/or poor permeability. The solubility of these drugs can be increased by incorporation in selfmicroemulsifying systems (SMES) or microemulsions as carrier systems. The disadvantage of these systems is their liquid state. They can be converted in solid state by different techniques, for example spray drying.

The aim of our work was the evaluation of the influence of SMES and dry microemulsion, prepared with spray drying, on increase of solubility and dissolution rate of five different poorly soluble drugs. At the beginning, we evaluated the systems, formed by adding different amounts of water to SMES. We found that by diluting SMES with water several different structures could be formed: W/O microemulsions, O/W microemulsions, liquid crystals, structured systems and O/W emulsions.

Dry microemulsions were prepared by spray drying of microemulsion on solid carrier. In our case povidone was used as solid carrier for lipophilic components and emulgators of carrier system. Additionally, a small amount of colloidal silicon dioxide was added to the dispersion for spray drying to improve organoleptic properties of dry microemulsions. The process of spray drying has been optimized with following process parameters: dispersion rate flow, air inlet temperature, air flow and atomizing pressure. Silicified microcrystalline cellulose, crospovidone, pregelatinized starch, colloidal silicon dioxide and magnesium stearate were added to the dry microemulsion and the mixture was compressed in tablets.

Solubility and dissolution rate of drugs incorporated in SMES, dry microemulsions and reference systems was determined by UV spectroscopy. Comparison of results of different carrier systems and pure drugs showed that we increased the solubility and dissolution rate of all drugs but not to the same extent. Therefore, properties of tested poorly soluble drugs, that most notably influence the efficacy of SMES and dry microemulsion for increasing solubility and dissolution rate, were determined. Partition coefficient and melting point were demonstrated as most important.

SEZNAM OKRAJŠAV

AUC	površina pod krivuljo
BCS	biofarmacevtski klasifikacijski sistem
c_{\max}	največja koncentracija učinkovine v plazmi v določenem času
DSC	diferenčna dinamična kalorimetrija
GIT	gastrointestinalni trakt
HLB	hidrofilno-lipofilno ravnotežje
KSD	koloidni silicijev dioksid
NaLS	natrijev lavril sulfat
O/V	olje v vodi
PAS	površinsko aktivne snovi
PEG	polietilenglikol
PVP	polivinilpirolidon
SD	silicijev dioksid
SM	suhe mikroemulzije
SMES	samomikroemulgirajoči sistem
SES	semoemulgirajoči sistem
V/O	voda v olju
UV/VIS	ultravijolična in vidna spektroskopija

1. UVOD

1.1 BIOFARMACEVTSKI KLASIFIKACIJSKI SISTEM

Biofarmaceutski klasifikacijski sistem (BCS) je orodje, ki nam pomaga pri razvoju zdravil oceniti parametre pomembne za absorpcijo zdravilne učinkovine. BCS razdeli učinkovine glede na topnost in permeabilnost v štiri razrede (Slika 1). Učinkovine, ki sodijo v razred I imajo dobro permeabilnost in topnost, kar pomeni dobro biološko uporabnost. Učinkovine razreda II imajo dobro permeabilnost in slabo topnost. Za učinkovine razreda III je značilna slaba permeabilnost in dobra topnost, medtem ko imajo učinkovine razreda IV slabo permeabilnost in topnost. (1)

Razred II Nizka topnost Visoka permeabilnost	Razred I Visoka topnost Visoka permeabilnost
Razred IV Nizka topnost Nizka permeabilnost	Razred III Visoka topnost Nizka permeabilnost

Slika 1: Biofarmaceutski klasifikacijski sistem

Učinkovine s slabo permeabilnostjo (učinkovine razreda III in IV) so slabi kandidati za nadaljni razvoj, razen kadar so potrebne nizke plazemske koncentracije za učinek. Takšne učinkovine moramo dodatno optimizirati ali poiskati učinkovine z ustrežnejšimi fizikalno – kemijskimi lastnostmi . (1)

Učinkovine razreda II imajo dobro permeabilnost in slabo topnost, kar pomeni da je topnost glavna ovira pri absorpciji in s tem ustrezni biološki uporabnosti. Topnost teh učinkovin lahko povečamo z različnimi pristopi na nivoju učinkovine ali z uporabo primernih nosilnih sistemov. Pri povečevanju topnosti na nivoju učinkovine, lahko učinkovino pretvorimo v sol, kristalinično obliko spremenimo v amorfnost ali zmanjšamo velikosti delcev. Na topnost lahko vplivamo tudi z različnimi nosilnimi sistemi, kot so

vgradnja v ciklodekstrine, nanodelce, trdne raztopine oz. uporabimo lipidne formulacije. (1,2)

1.2 IZBRANE FIZIKALNO – KEMIJSKE LASTNOSTI UČINKOVIN, POMEMBNE ZA VGRADITEV V SUHE MIKROEMULZIJE

1.2.1 Porazdelitveni koeficient, topnost, in temperatura tališča

Porazdelitveni koeficient (P) je ravnotežno razmerje koncentracij neke snovi v dvofaznem sistemu: organsko topilo – voda. Je merilo lipofilnosti molekule, ki ga uporabljamo za napovedovanje prehajanja učinkovine skozi biološko membrano in topnosti v vodi. Lipofilne snovi imajo visok log P, medtem ko hidrofobne imajo nižji log P kot lipofilne, vendar višji kot hidrofilne snovi. (3,4,5)

Topnost je definirana kot maksimalna masa ali volumen topljenca, ki se raztopi v določeni masi ali volumnu topila pri določeni temperaturi. V kemiji velja načelo, da se topljenci topijo v tistih topilih s podobnimi fizikalno – kemijskimi lastnostmi. Tako se hidrofilne snovi dobro topijo v vodi, medtem ko se lipofilne snovi dobro topijo v lipidih oz. oljih. (5)

Temperatura tališča je odvisna od moči interakcij med molekulami snovi. V splošnem se topnost snovi v vodi zmanjšuje z višjo temperaturo tališča. Temperatura tališča se lahko uporablja tudi za ovrednotenje lastnosti spojin in določevanja čistote. Čiste spojine imajo ozek interval raztapljanja, nečiste pa širok. (6)

1.2.2 Razlike med hidrofobnostjo in lipofilnostjo

Lipofilnost je lastnost molekul, ki se kaže kot velika afiniteta snovi za oljna in voskasta okolja. Lipofilne snovi so dobro topne v oljih, lipidih in nepolarnih topilih kot sta heksan in toluen ter ponavadi slabo topne v vodi. Te molekule niso sposobne tvoriti vodikovih vezi. (7)

Hidrofobnost je lastnost snovi, da odbijajo vodo. Voda ne raztaplja teh spojin in v stiku z njimi tvori zelo velik stični kot. Čeprav je večina spojin hkrati hidrofobnih in lipofilnih, ne

gre za sinonima. Nekatere snovi so namreč hidrofozne, hkrati se pa slabo topijo v oljih in lipidih, npr. ogljikovi fluoridi. (7)

Za hidrofozne učinkovine je značilno, da so praktično netopne v vodi in da imajo majhno topnost v lipidih. Ponavadi gre za soli s tališčem nad 200 °C in z log P med hidrofilnimi in lipofilnimi učinkovinami. Tipičen predstavnik je fenitoin s $T_{\text{tališča}}$ 296 °C in log P 2,47. (8)

Lipofilne učinkovine so slabo topne v vodi in dobro topne v oljih in lipidih. Temperatura tališča je ponavadi nižja od 200 °C, medtem ko je log P zelo visok. Tipičen predstavnik halofantrin s $T_{\text{tališča}}$ 81 – 84 °C, log P 8,5 in topnostjo v trigliceridih večjo kot 50 mg/ml. (8)

1.3 LIPIDNI NOSILNI SISTEMI

Eden od načinov povečevanja topnosti slabo topnih učinkovin je uporaba lipidnih nosilnih sistemov. Lipidni sistemi vsebujejo različne lipofilne komponente, lipofilne in hidrofilne površinsko aktivne snovi ter sopolimere. Z uporabo teh se lahko izognemo številnim težavam, ki jih srečujemo pri drugih metodah, npr. mikronizacija učinkovine ne poveča vedno topnost do ustrezne meje, učinkovina je slabo močljiva, amorfna stanja so metastabilna in se lahko pretvarjajo nazaj v kristalinično obliko, sol se lahko pri spremenjenih pH okolja povrne v bazično ali kislo obliko. Med lipidne nosilne sisteme prištevamo vrsto različnih sistemov npr. oljne raztopine, samoemulgirajoče sisteme, mikroemulzije itd.. Glavna prednost teh sistemov je v tem, da je učinkovina že raztopljena pri prehodu skozi prebavni trakt, s čimer se izognemo procesu raztapljanja, ki je omejujoči korak pri absorpciji slabo topnih učinkovin. Če pride do obarjanja učinkovin iz teh sistemov, se ta prednost izgubi. Klasifikacijski sistem lipidnih formulacij (LFCS) deli te sisteme v štiri razrede, ki so predstavljeni v preglednici 1. (1, 9, 10)

Preglednica 1: Klasifikacijski sistem lipidnih formulacij (1)

Pomožne snovi	Delež pomožnih snovi (m/m %)				
	I	II	IIIA	IIIB	IV
<i>Olja: zmesi mono- in digliceridov ali trigliceridi</i>	100	40 – 80	40 – 80	< 20	-
<i>V vodi netopne PAS (HLB < 12)</i>	-	20 – 60	-	-	0 – 20
<i>V vodi topne PAS (HLB > 12)</i>	-	-	20 – 40	20 – 50	60 – 80
<i>Hidrofilna sotopila</i>	-	-	0 – 40	20 – 50	0 – 50

Vsi sistemi so primerni za učinkovine s slabo topnostjo v vodi in dobro permeabilnostjo. Formulacije razredov 1 – 3 so primerne za lipofilne učinkovine, medtem ko je razred 4 primeren za hidrofobne učinkovine. Med lipofilne učinkovine namreč sodijo tiste, ki se dobro topijo v olju in lipidih, medtem ko je za hidrofobne učinkovine značilno, da so netopne v vodi, vendar niso nujno topne v olju in lipidih. (1)

Formulacije razreda I so zmesi mono- in digliceridov ali trigliceridov s srednje do dolgoverižnimi maščobnimi kislinami, ki se hitro prebavijo in popolnoma absorbirajo. Ne morejo se dispergirati v vodi, zato je solubilizacija maščobnih kislin odvisna od sestavin prebavnih sokov. Pri prebavi srednje in dolgoverižnih trigliceridov sodelujejo encimi trebušne slinavke. Sestavine žolča so nujno potrebne za prebavo dolgoverižnih trigliceridov, saj žolčne kisline omogočajo emulgiranje maščobnih kislin in 2-monogliceridov, vendar ne za prebavo srednjeveržnih trigliceridov, ki se lahko samostojno dispergirajo ali raztopijo. Dolgoverižne maščobne kisline skupaj z žolčnimi solmi in lecitinom tvorijo micle, ki ostanejo dispergirani do absorpcije. Prednosti formulacij razreda I so enostavnost in dobra kompatibilnost s trdnimi in mehкими želatinastimi kapsulami. (1,10)

Formulacije razreda II so v vodi netopni samomikroemulgirajoči sistemi, ki vsebujejo večjo količino lipofilnih emulgatorjev, kar pospeši emulgiranje in izboljša kapaciteto sistema za sprejem hidrofobnih učinkovin. (1,10)

Formulacije razreda III so samoemulgirajoči sistemi ali samomikroemulgirajoči sistemi. Takšne formulacije se hitro dispergirajo in tvorijo majhne dispergirane delce, ki so včasih tako majhni, da nastane transparentni sistem. Sestava se razlikuje kvantitativno, saj je v

razredu IIIA večja količina olj, medtem ko razred IIIB vsebuje večji delež vodotopnih komponent, v vodi topnih površinsko aktivnih snovi in hidrofilnih sotpil. Zaželeno je, da ne uporabljamo preveč hidrofilnih komponent, ker zmanjšajo kapaciteto za topnost lipofilnih učinkovin. Ob redčenju teh sistemov se zmanjšuje solubilizacijska kapaciteta sistema, kar povzroči obarjanje učinkovine. (1,10)

Formulacije razreda IV so sestavljene iz zmesi površinsko aktivnih snovi in hidrofilnega sotpila (PEG, propilenglikol). Takšni sistemi dobro raztapljajo mnoge učinkovine in ob dispergiranju tvorijo micelle, vendar se takrat njihova solubilizacijska kapaciteta močno zmanjša, kar lahko privede do obarjanja učinkovine. Dodatna slabost formulacij tega tipa je visoka koncentracija površinsko aktivnih snovi, ki lahko dražijo gastrointestinalni trakt. (1,10)

1.4 SAMOMIKROEMULGIRAJIČI SISTEMI

Samomikroemulgirajoči sistemi (SMES) so definirani kot transparentne in izotropne zmesi olja, emulgatorjev in koemulgatorjev. Dodana so lahko tudi hidrofilna sotpila in učinkovine. Pri redčenju z želodčnim sokom in ob peristaltičnem gibanju gastrointestinalnega trakta (GIT) nastanejo manj kot 100 oz. 50 nm velike kapljice mikroemulzije. Ti sistemi povečajo topnost in hitrost raztapljanja slabo topnih učinkovin in na takšen način izboljšajo biološko uporabnost. (8,11)

1.4.1 Sestava SMES-a

Olja

Olja so pomemben del SMES-a, saj lahko sprejemejo velike količine lipofilnih učinkovin, pospešijo samoemulgiranje in povečajo absorpcijo lipofilnih učinkovin. Pri izdelavi SMES-a se uporabljajo nasičeni in nenasičeni dolgo- in srednjeveržni trigliceridi. Jedilna olja niso primerna za izdelavo teh sistemov, ker niso sposobna solubilizirati večje količine lipofilnih učinkovin. Bolj uporabna so modificirana ali hidrolizirana rastlinska olja, ker

tvorijo emulzije s širokim naborom površinsko aktivnih snovi. Srednjeveržni polysintezni derivati počasi zamenjujejo naravne, ker imajo amfifilne in emulgatorske značilnosti. (11)

Emulgatorji

Najprimernejši emulgatorji za samoemulgirajoče sisteme so neionski emulgatorji z visokim HLB ravnotežjem. Najpogostejši emulgatorji so glikolizirani etoksilirani gliceridi in polisorbati (Tween 80). Naravni emulgatorji so boljši kot sintezni, ker so varnejši za uporabo, imajo pa manjšo samoemulgirajočo kapaciteto. Neionski emulgatorji so manj toksični kot ionski, čeprav povzročajo reverzibilne spremembe v permeabilnosti prebavnega sistema. Večje količine površinsko aktivnih snovi dražijo gastrointestinalni trakt. (8,11)

Visok HLB (hidrofilnost) emulgatorjev omogoča hitro tvorbo O/V emulzije oz. mikroemulzije in hitro širjenje formulacije skozi vodni medij. Ponavadi so v koncentraciji od 30 do 60 % v samoemulgirajočih sistemih oz. v večjih količinah v samomikroemulgirajočih sistemih. Če želimo doseči absorpcijo učinkovine, moramo poskrbeti, da ne pride do izobarjanja učinkovine oz. da se učinkovina dalj časa zadržuje na mestu absorpcije v raztopljeni obliki. (8,11)

Sotopila

Organska topila, kot so etanol, propilenglikol in polietilenglikol, so primerna za peroralno dostavo in hkrati omogočajo topnost večjih količin hidofilnih emulgatorjev in učinkovin v lipidnih fazah. Slabost sotopil je, da lahko izhlapijo skozi ovojnico trdnih ali mehkih želatinskih kapsul, kar povzroči obarjanje učinkovine. (11)

1.4.2 Mehanizem samoemulgiranja

Proces samoemulgiranja je odvisen od naslednjih parametrov: a) narave olja in emulgatorja, b) koncentracije površinsko aktivnih snovi, c) razmerja olja in površinsko

aktivnih snovi in d) temperature, pri kateri poteče samoemulgiranje. Do samoemulgiranja lahko pride le ob uporabi specifičnih farmacevtskih pomožnih snovi. (11)

Mehanizem samoemulgiranja še vedno ni čisto znan. Medfazna površina med oljem in kontinuirano vodno fazo nastane ob stiku vode in samomikroemulgirajočega sistema. Ko voda vdre v notranjost SMES, najprej pride do solubilizacije vode, ob nadaljnji penetraciji pa nastane v bližini medfazne površine film iz tekočih kristalov. Zaradi blagega mešanja voda predre medfazni film, kar povzroči nastanek emulzijskih kapljic. (11,12)

Samoemulgiranje je spontan proces, ker je entropijska sprememba ob nastanku disperzije večja kot energija, ki je potrebna za povečanje površine ob dispergiranju. Pogoji za nastanek emulzije je dobro mešanje SMES in vode, ker se na ta način olajša penetracija vode v notranjost strukture. Uspešnost samoemulgiranja je odvisna od prekinitve medfazne površine tekočih kristalov, kar je zadnja faza procesa samoemulgiranja. (11)

V večini primerov vključitev učinkovine v SMES spremeni lastnosti tega sistema. Učinkovitost samoemulgiranja se spremeni zaradi penetracije učinkovine v površinski film emulgatorja ali spremenjenega naboja v sistemu zaradi kompleksacije s sestavinami SMES-a. Učinkovina lahko vpliva na velikost kapljic, ki ponavadi varira s koncentracijo učinkovine v sistemu. Dodatek učinkovine bolj vpliva na kompleksne sisteme z majhnimi kapljicami. (11)

1.4.3 Vgrajevanje SMES v farmacevtske oblike

SMES lahko polnimo v mehke ali trde kapsule. Ob redčenju v gastrointestinalnem traktu nastane O/V mikroemulzija z velikostjo struktur pod 100 nm. Majhne kapljice imajo večjo površino, kar pomeni, da učinkovina lahko hitreje prehaja v gastrointestinalni trakt, kar izboljša absorpcijo in biološko uporabnost. Specifične sestavine SMES-a zvišajo črevesni limfatični transport učinkovine tako, da povečajo fluidnost membrane, kar poveča transcelularno absorpcijo in odpiranje tesnih stikov med celicami, inhibirajo P-gp in CYP 450 in na ta način zvišajo intracelularno koncentracijo učinkovine, poleg tega še stimulirajo nastanek lipoproteinov in hilomikronov. Žolčne soli, ki delujejo kot površinsko aktivne snovi, se vključijo v medfazni film emulgatorja in tako dodatno zmanjšajo velikost struktur. (11,13)

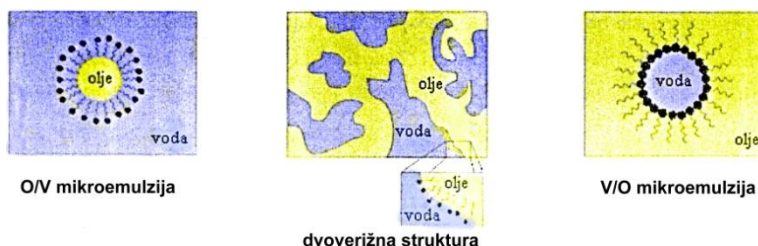
1.5 MIKROEMULZIJE

1.5.1 Definicija mikroemulzije

Mikroemulzije so termodinamično stabilne, nizko viskozne, optično izotropne disperzije dveh tekočin (olja in vode), ki se med seboj ne mešata, stabilizirane z medfaznim filmom emulgatorja. Za njih je značilen majhen premer struktur dispergirane faze (od 10 do 140 nm), zaradi česar imajo mikroemulzije veliko medfazno površino. Ti sistemi nastajajo spontano in imajo majhno površinsko napetost. Kljub imenu, ki nakazuje tesno povezanost z emulzijami, se od njih bistveno razlikujejo. (14)

Glede na lastnosti zunanje faze poznamo tri osnovne tipe mikroemulzij (Slika 2):

- olje v vodi (O/V) mikroemulzije, kjer je voda zunanja faza, olje pa notranja
- voda v olju (V/O) mikroemulzije, kjer je olje zunanja faza, voda pa notranja
- dvoverižna struktura, kjer sta volumen olja in vode približno enaka



Slika 2: Trije osnovni tipi mikroemulzij

Notranja faza se lahko oblikuje v različne mikrostrukture. Ko je količina olja in vode v sistemu enaka, nastajajo zelo kompleksne strukture – dvoverižne strukture. V takšnih primerih lahko nastanejo tudi Windsor-jevi sistemi, kjer je mikroemulzija v ravnotežju z prebitkom olja, vode ali obeh. (14,15)

Emulgator je lahko en sam ali pa je kombiniran z drugimi emulgatorji in koemulgatorji. Naloga emulgatorja je zniževanje medfazne napetosti med vodno in oljno fazo. Emulgatorji so amfifilne snovi s polarno glavo in hidrofobnim repom. Molekule emulgatorja se razporedijo na mejo med obema fazama, kjer se polarni del molekule obrne proti vodni fazi, lipofilni del molekule pa proti oljni fazi. Koemulgatorji so kratko- in

srednjeveržni alkoholi, ki se vgradijo v emulgatorski film. Njihova naloga je povečevanje fleksibilnosti filma in s tem stabilizacija mikroemulzij. (13,16)

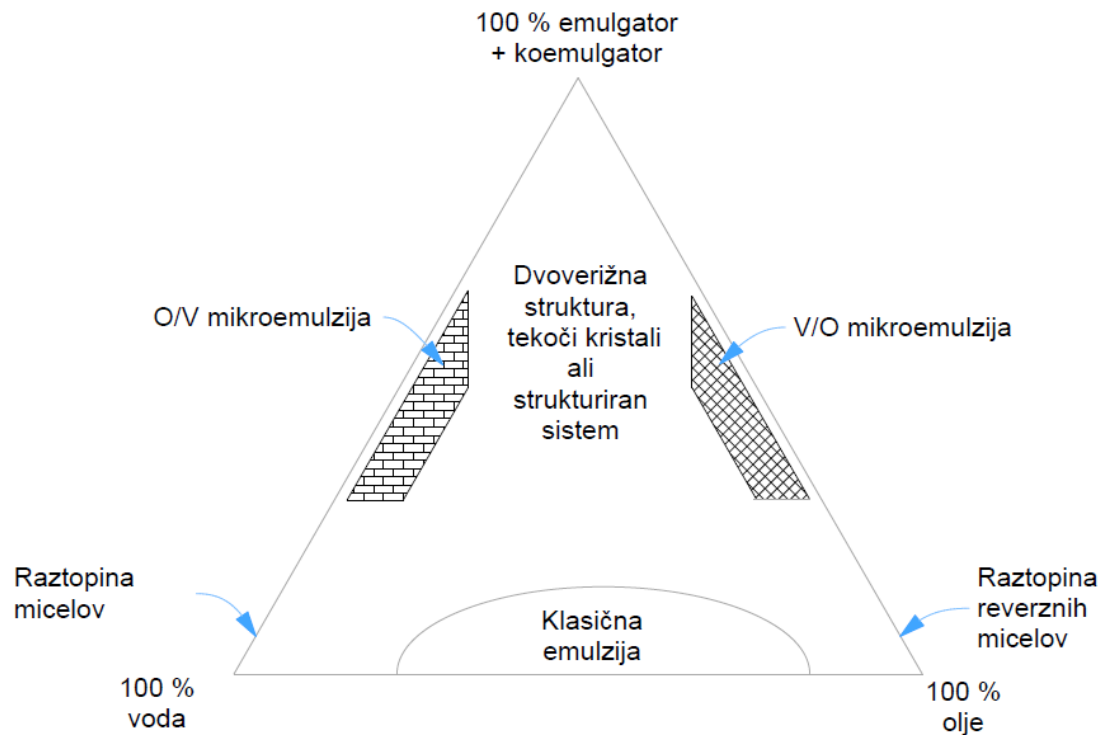
Mikroemulzije so zaradi majhne medfazne napetosti med oljno in vodno fazo termodinamsko stabilni sistemi. Nastajajo spontano, ker je Gibbsova energija za povečanje medfazne površine negativna. Ta prosta energija je vsota treh prispevkov: površinske proste energije, interakcije med kapljicami in entropije. Znižanje medfazne napetosti omogoči spontani nastanek mikroemulzije, ker prevlada entropijski prispevek zaradi velikega števila majhnih kapljic. Zaradi tega lahko pripravimo mikroemulzije le z rahlim stresanjem in brez vnosa velikih količin energije s segrevanjem in mešanjem. (15)

Velikost kapljic med 10 in 140 nm daje mikroemulzijam transparentnost, saj je valovna dožina vidne svetlobe prevelika, da bi se odbila od tako majhnih kapljic. (13)

1.5.2 Strukture mikroemulzij

Glede na razmerje med emulgatorjem, koemulgatorjem, oljno fazo in vodo se lahko mikroemulzije oblikujejo v različne mikrostrukture. Kapljice pravilnih sferičnih oblik nastanejo v zelo razredčenih sistemih, kjer je delež notranje oljne ali vodne faze zelo majhen. Ob povečevanju deleža notranje faze nastajajo agregati nepravilnih oblik. Ko sta deleža faz približno enaka, nastanejo dvovertične strukture, ki nimajo zaključenega emulgatorskega filma, zato sta obe fazi kontinuirani. Mikroemulzije so dinamični sistemi, kjer ene strukture konstantno izginjajo in namesto njih nastajajo nove. V določenih razmerjih med emulgatorjem, koemulgatorjem, vodo in oljem ne nastajajo mikroemulzije, ampak tekoči kristali, ki niso optično izotropni. (14,17,18)

Raznolikost struktur, ki nastajajo v odvisnosti od razmerja med emulgatorjem, koemulgatorjem, oljno fazo in vodo je predstavljena na sliki 3.



Slika 3: Hipotetični fazni diagram sistema voda/olje/emulgatorji

1.5.3 Vrednotenje mikroemulzij

Mikroemulzije lahko vrednotimo z različnimi metodami. S prevodnostjo ovrednotimo ali je zunanja faza olje ali voda. V primeru, da je zunanja faza olje imajo ti vzorci manjšo prevodnost, kot če je zunanja faza voda. Za izotropne sisteme je značilno, da se pod polarizacijskim mikroskopom ne vidi struktur. S pomočjo merjenja viskoznosti lahko ovrednotimo notranjo strukturo mikroemulzij. Za določanje strukture in tipa mikroemulzije se uporabljata tudi ozkokotna rentgenska in nevtronska difrakcija. Diferenčna dinamična kalorimetrija (DSC) ovrednoti razliko med vezano in prosto vodo v sistemu oz. prehod iz vodne zunanje faze v oljno. S pomočjo jedrske magnetne resonance lahko določimo število lamel. (19,20)

1.5.4 Uporaba mikroemulzij

V primerjavi z emulzijami in geli, mikroemulzije povečajo absorpcijo skozi kožo pri dermalni aplikaciji. Zaradi majhne površinske napetosti imajo dobro močljivost, kar omogoča dober stik (veliko stično površino) med kožo in mikroemulzijo ter na ta način večjo absorpcijo. Poleg tega vsebujejo učinkovino v velikih koncentracijah, kar omogoča

difuzni pretok v smeri kože. Aplikacija mikroemulzij je težavna zaradi nizke viskoznosti, ker se zaradi tega ne zadržuje dovolj dolgo na mestu aplikacije. Poleg tega lahko sestavine mikroemulzij dražijo kožo in povzročajo različne neželene učinke na koži. (13)

Mikroemulzije so zanimivi tudi kot parenteralni dostavni sistemi zaradi možnosti vgrajevanja velikih količin slabo topnih učinkovin. Preizkusi na podganah kažejo, da dostava učinkovin s pomočjo ustreznih tipov mikroemulzij ne vpliva na acidobazno ravnotežje krvi ali plazemske elektrolite. Kot dostavni sistem s podaljšanim sproščanjem se lahko uporablja samomikroemulgirajoči sistem. S(M)ES je tudi glavni način za dostavo mikroemulzij peroralno. Poleg naštetih aplikacij se razvijajo še sistemi na osnovi mikroemulzij za oralno, okularno in intramuskularno aplikacijo. (13)

1.5.5 Suhe mikroemulzije

Suhe mikroemulzije so trdne, praškaste zmesi olja, emulgatorjev, trdnega nosilca in učinkovine, ki ob stiku z vodo tvorijo O/V mikroemulzije. Trdni nosilci so lahko majhni, v vodi netopni delci, v vodi topni polimeri ali površinsko aktivni proteini z dodatkom v vodi topnih sladkorjev. Suhe mikroemulzije pripravimo iz tekočih mikroemulzij z odstranitvijo vode. Vodo lahko odparimo z metodo sušenja z razprševanjem in rotor-vapor metodo ali z zmrzovanjem in liofilizacijo. (21,23)

Velikost mikroemulzijskih struktur, ki nastanejo ob redispergiranju v vodi, je odvisna od vrste nosilca, vsebnosti in vrste olja ter parametrov sušenja z razprševanjem. Čim manjše kapljice nastanejo ob dispergiranju, boljša je biorazpoložljivost učinkovine. Poskusi kažejo, da je dostavo vitamina E s pomočjo suhih emulzij po učinkovitosti ekvivalentna tekočim emulzijam. Na modelnih učinkovinah so dokazali, da sta c_{max} in AUC pri dostavi s suhimi mikroemulzijami višja kot ob dostavi enakih učinkovin z ciklodekstrini. Suhe mikroemulzije so se pokazale bolj učinkovite v primerjavi s klasičnimi tabletami pri dostavi nimodipina. (21,22)

Dokazano je, da suhe mikroemulzije lahko ostanejo fizikalno stabilne vsaj šest mesecev. Za nestabilne sisteme je značilna sprememba v razporeditvi lipidnih komponent znotraj posameznega delca. Amorfnimi trdnimi nosilci lahko kristalizirajo, kar zmanjša učinkovitost teh nosilnih sistemov. (21,23)

Suhe mikroemulzije lahko vrednotimo z različnimi metodami. Z DSC merimo fizikalno stanje trdnega nosilca. Pomemben podatek je vsebnost oljne faze, emulgatorja in učinkovine v suhih mikroemulzijah, ker ti parametri vplivajo na fizikalno – kemijske lastnosti tablet. Gostota, velikost delcev in distribucija velikosti delcev so pomembni za stisljivost in pretočnost praškov, vsebnost vlage v suhih mikroemulzijah pa za stabilnost vgrajene učinkovine. (21)

V praškasti obliki so suhe mikroemulzije mastni, lepljivi delci z slabimi pretočnimi lastnostmi in majhno stisljivostjo. Na stisljivost vpliva delež lipidov v mikroemulziji in vrste trdnega nosilca. Suhe mikroemulzije z majhnimi delci imajo slabše pretočne lastnosti in so zato manj primerne za tabletiranje, čeprav sta izkoristek in kvaliteta vzorca boljša, če nastajajo manjši delci. Večji delež lipidov v suhih mikroemulzijah zniža trdnost tablet. (21,23)

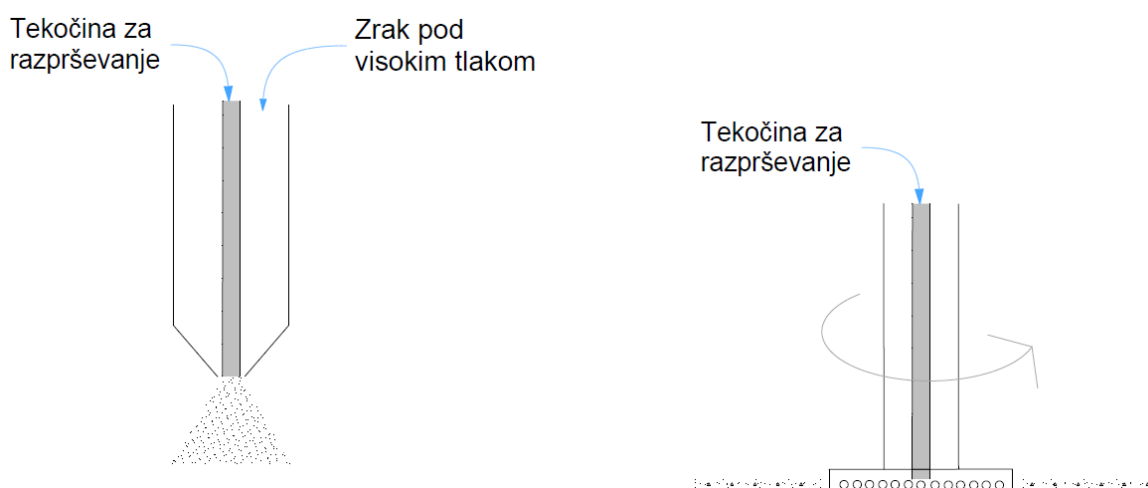
1.6 SUŠENJE Z RAZPRŠEVANJEM

Sušenje z razprševanjem je proces, pri katerem tok tekočine razpršujemo na majhne kapljice, ki se pod vplivom toplega plina posušijo in tvorijo trdne delce. Kapljice in plin imajo veliko skupno medfazno površino, zato tekočina z njihove površine odpareva zelo hitro, kar omogoča, da se proces sušenja konča v nekaj sekundah. (25)

Proces sušenja z razprševanjem in s tem izkoristek ter lastnosti produkta lahko nadziramo z petimi najpomembnejšimi parametri: velikostjo šobe, tlakom v šobi, pretokom tekočine, vstopno temperaturo zraka in pretokom vstopnega zraka. Z velikostjo šobe, pretokom tekočine in tlakom v šobi kontroliramo velikost kapljic. Čim večja sta šoba in pretok tekočine ter čim manjši je tlak v šobi, večje so kapljice. Manjše kapljice se sušijo hitreje zaradi večje stične površine s toplim zrakom. Hitrost in učinkovitost sušenja nadziramo z vstopno temperaturo in pretokom zraka. Čim večja sta ta parametra, tem hitreje poteka sušenje. (26)

Proces sušenja z razprševanjem poteka v štirih osnovnih fazah: a) razprševanje toka raztopine v kapljice, b) nastanka medfazne površine med kapljicami in toplim plinom, c) sušenja kapljic pri povišani temperaturi in d) ločevanja produkta od toplega zraka.

Tekočino lahko razpršujemo v kapljice z različnimi vrstami šob, kot sta rotacijska šoba, pri kateri se tekočina razpršuje v kapljice pod vplivom centrifugalne sile in dvokanalna sotočna šoba, pri kateri tok zraka razpršuje tok tekočine (Slika 4). Kot plinasti medij za sušenje ponavadi uporabljamo zrak. Tok zraka je lahko sotočen z tokom tekočine, protitočen toku tekočine ali mešan. Ob prvem stiku kapljice z zrakom je temperatura kapljice bistveno nižja od temperature okolice, njena relativna vlažnost pa je 100 %. Nato se temperatura kapljice zvišuje, relativna vlažnost kapljice in temperatura okolice pa pada. Suhi delec potuje skupaj z tokom zraka do ciklona, kjer se pod vplivom centrifugalne sile loči od toka zraka in ujame v zbiralnik. (25,27)



Slika 4: Sotočna in rotacijska šoba

Hitrost sušenja bistveno vpliva na lastnosti nastalega produkta. Pri hitrem sušenju, ki je odvisno od temperature vstopnega zraka, tekočina hitro izpareva s površine kapljice. Zaradi tega na tem mestu nastane viskozni film ali trdna skorja, ki prepreči difuzijo vode iz notranjosti na površino. Zaradi zvišanega parnega tlaka tekočine ta film počni in nastanejo deformirani delci, t.i. ksenosfere. Pri nizki hitrosti sušenja, nastane masten in lepljiv produkt, ki se lepi na stene precesne komore in cevi. (25)

Pri dolgotrajnem procesu sušenja tok zraka odnaša manjše in lažje delce v filtre in ne v zbiralnik. Ti delci filter zamašijo, kar poveča upor proti toku zraka in s tem obremenjenost naprave. To težavo lahko rešimo preprosto tako, da odstranimo filter ali da uporabimo

vakuumski filter, ki se ne more zamašati. Največji del izgub pri procesu sušenja z razprševanjem gre na račun delcev, ki se ne posušijo ustrezno in se zato lepijo na stene procesne komore in cevi, ostale izgube pa gredo na račun delcev, ki jih je odneslo v filter. (25,27)

2. NAMEN DELA

Namen dela je izdelati nosilni sistem na osnovi suhih mikroemulzij, ki bo povečal obseg in hitrost raztapljanja slabo topnih zdravilnih učinkovin ter ovrednotiti njegovo učinkovitost. Poleg tega želimo ugotoviti, za katere učinkovine je izdelan nosilni sistem primeren, zato bomo v nosilni sistem vgradili pet različnih učinkovin.

Naše raziskovalno delo bo sestavljeno iz treh večjih sklopov: a) izdelave SMES-a in mikroemulzij iz SMES-a z dodatkom vode ter fizikalno vrednotenje teh sistemov, b) izdelava suhih mikroemulzij s procesom sušenja z razprševanjem, optimizacija procesa sušenja z razprševanjem in izdelava farmacevtskih oblik (tablet) iz suhih mikroemulzij ter c) vrednotenje povečanja topnosti in hitrosti raztapljanja učinkovine vgrajene v sisteme suhih mikroemulzij.

V prvem sklopu raziskav želimo ovrednotiti fizikalne lastnosti sistemov SMES z dodatki vode s pomočjo različnih metod: optične in polarizacijske mikroskopije, merjenjem električne prevodnosti, površinske napetosti in viskoznosti. Oceniti želimo, kakšen sistem nastane ob dodatku vode k SMES-u: emulzija, mikroemulzija, strukturiran sistem, tekoči kristali itd., kar je pomembno pri napovedovanju obnašanja mikroemulzij *in vivo*.

SM bomo izdelali iz disperzije, sestavljene iz SMES-a, PVP, učinkovine in vode, s pomočjo procesa sušenja z razprševanjem. Ker želimo doseči čim večji izkoristek pri procesu in čim krajši čas procesa, bomo optimizirali proces s pomočjo različnih kombinacij parametrov: hitrosti razprševanja, temperature in pretoka vstopnega zraka ter tlaka za razprševanje v šobi. Nato bomo izdelali SM z različnimi učinkovinami in iz njih izdelali končno farmacevtsko obliko – tablete.

V zadnjem delu naloge bomo ovrednotili učinkovitost sistemov SMES, SM in tablet izdelanih iz SM za povečanje topnosti in hitrosti raztapljanja, v primerjavi z referenčnimi farmacevtskimi oblikami in samo učinkovino.

3. MATERIALI IN METODE

3.1 MATERIALI

3.1.1 Sestavine SMES in suhih mikroemulzij

Capmul MCM C8[®] (Abitec, ZDA) je zmes mono- in digliceridov kaprilne kisline. Je temno rumena do rjava mehka snov v trdnem stanju z vonjem po maščobah.

Polisorbat 80 (Croda, ZDA), sinonim: Tween 80, z kemijskim imenom polioksietilen 20 sorbitan monooleat, je rumena oljnata tekočina, z značilnim vonjem in grenkim okusom ter HLB ravnotežjem 15. V odvisnosti od koncentracije se uporablja kot emulgator, solubilizator ali močljivec. (28)

Miglyol 812[®] (Cognis, Nemčija) je svetlo rumena, nizko viskozna tekočina brez vonja in okusa. Kemijsko je zmes trigliceridov s srednje dolgo verigo. Je skoraj netopen v vodi, meša pa se z etanolom in maščobnimi olji.

Labrasol[®] (Gatefosse, Francija) je zmes mono-, di- in trigliceridov oktanojske in dekanajojske kisline ter mono- in diestrov PEG z molsko maso 200 do 400. Je svetlo rumena viskozna tekočina s HLB ravnotežjem 14.

Plurol oleique[®] (Gatefosse, Francija), z kemijskim imenom poligliceril 6-oleat, je viskozna, rjava tekočina z značilnim vonjem s HLB ravnotežjem 10. Dispergira se v vodi, je topen v mineralnih in rastlinskih oljih ter zmerno topen v etanolu.

Polivinilpirolidon (BASF, Nemčija), sinonimi: Kollidon, Plasdone, povidon, PVP, je sintetični homopolimer 1-etenil-2-pirolidona. Je fin prašek, bele oz. bež barve, brez ali skoraj brez vonja. Gre za zelo higroskopno substanco, ki že pri nizki relativni vlažnosti absorbira večje količine vlage. Povidon je topen v kisljih raztopinah, kloroformu, metanolu in vodi. Je praktično netopen v etru in mineralnih oljih. Ponavadi se uporablja kot vezivo pri vlažni ali suhi granulaciji, solubilizator in polimer v raztopinah za oblaganje. V našem nosilnem sistemu je povidon trdni nosilec za lipofilne komponente, površinsko aktivne snovi in učinkovino. (28)

Koloidni silicijev dioksid, sinonim: Aerosil, je lahek, rahel, modro-beli amorfen prašek brez vonja. Zaradi velike specifične površine in majhne velikosti delcev ima dobre pretočne lastnosti, zato se uporablja za izboljševanje pretočnosti zmesi za tabletiranje. Prav tako se uporablja kot stabilizator v emulzijah in razgrajevalo v tabletah ter za preprečevanje sedimentacije v svečkah. V našem sistemu ima isto funkcijo kot PVP, je trdni nosilec za lipofilne komponente, površinsko aktivne snovi in učinkovino. Uporabili smo naslednje koloidne silicijeve dioksidi: Aerosil 200[®], Aerosil R 972[®] in Aeroperl 300[®] proizvajalca Degussa, Nemčija. Poleg tega pa smo uporabili tudi silicijev dioksid Syloid AL – 1[®] proizvajalca Grace Davison, ZDA. (28)

3.1.2 Zdravilne učinkovine

NDS 01 spada v skupino učinkovin, ki znižujejo raven holesterola v krvi in se uporablja pri zdravljenju hiperlipidemije. Topnost v vodi je 0,01 mg/ml, temperatura tališča 160 °C, log P pa 4,6.

NDS 02 spada v skupino učinkovin, ki znižujejo raven krvnega sladkorja in se uporabljajo za zdravljenje sladkorne bolezni. Topnost v vodi pri pH 7,8 je 0,02 mg/ml, temperatura tališča je 210 °C, log P pa 3,3.

NDS 03 spada v skupino inhibitorjev fosfodiesteraz tipa 5 in se uporablja za zdravljenje erektilne disfunkcije. Topnost v vodi je manj kot 0,01 mg/ml, temperatura tališča 300 °C, log P pa 2,3.

NDS 04 spada v skupino nesteroidnih antirevmatikov, ki se uporabljajo za zdravljenje revmatoidnega artritisa. Temperatura tališča je 160 °C, log P pa 3,9.

NDS 05 spada v skupino inhibitorjev deaminaze in fosfodiesteraze in se uporablja kot antitrombotik. Topnost v vodi pri pH = 6 je 0,013 mg/ml, pri pH = 7 pa 0,005 mg/ml, temperatura tališča je 170 °C, log P pa 3,7.

NDS 06 spada v skupino zdravilnih učinkovin, ki se uporabljajo za znižavanje krvnega tlaka. Topnost v vodi pri pH = 6 je 0,0001 mg/ml, temperatura tališča je 163 °C, log P pa 3,9.

3.1.3 Ostale pomožne snovi

Ostale pomožne snovi in kemikalije so navedene v preglednici 2:

Preglednica 2: Pomožne snovi in kemikalije

Surovina, kemikalije	Trgovsko ime	Proizvajalec	Država
mikrokristalna celuloza	Avicel 200 [®]	FMC Corporation	ZDA
silicificirana mikrokristalna celuloza	ProSolv HD 90 [®]	JRS Pharma	ZDA
krospovidon	Kollidon CL [®]	BASF	Nemčija
natrijev škrob glikolat	Primojel [®]	DMV- Fonterra Excipients	Nizozemska
preželatiniran škrob	Unipure [®]	National Starch & Chemical Company	ZDA
magnezijev stearat	/	Mallinckrodt Chemical Inc	ZDA
Na ₃ HPO ₄	/	Merck	Nemčija
NaOH	/	Merck	Nemčija
HCl	/	Merck	Nemčija
natrijev dodecilsulfat	Texapon [®]	Cognis	Nemčija
demineralizirana voda	/	Lek d.d., farmacevtska družba	Slovenija

3.2 METODE

3.2.1 Izdelava SMES

Izdelali smo dva kvalitativno različna SMES-a z oznakama SMES 1 in SMES 2 (Preglednici 3 in 4).

Preglednica 3: Sestava in funkcija sestavin SMES 1

<i>SMES 1</i>	Funkcija sestavin	Količina [m/m %]
<i>Miglyol 812</i> [®]	olje	20
<i>Labrasol</i> [®]	emulgator	64
<i>Plurol oleique CC</i> [®]	koemulgator	16

Postopek izdelave:

V čaši smo združili emulgator (Labrasol[®]) in koemulgator (Plurol oleique CC[®]) in mešali na magnetnem mešalu 10 minut, kar je bilo dovolj, da nastane homogena zmes. Nato smo dodali oljno fazo (Miglyol 812[®]) in mešali na magnetnem mešalu še 10 minut.

Preglednica 4: Sestava in funkcija sestavin SMES 2

<i>SMES 2</i>	Funkcija sestavin	Količina [m/m %]
<i>Miglyol 812[®]</i>	olje	20
<i>Polisorbat 80</i>	emulgator	60
<i>Capmul MCM C8[®]</i>	koemulgator	20

Postopek izdelave:

Koemulgator (Capmul MCM C8[®]) smo natehtali v časo in segrevali ter mešali na magnetnem mešalu pri 40 °C, dokler se ni raztalil. Nato smo dodali emulgator (Polisorbat 80) in mešali na magnetnem mešalu 10 minut oz. dokler ni nastala homogena zmes. Na koncu smo dodali olje (Miglyol 812[®]) in mešali še 20 minut.

3.2.2 Izdelava sistemov SMES z dodatkom vode za fizikalno vrednotenje

Iz izdelanega SMES 2 smo pripravili sisteme za fizikalno vrednotenje tako, da smo jim dodali različne količine vode (Preglednica 5). Vzorci so tako vsebovali emulgator/koemulgator/olje v konstantnem razmerju 3:1:2 in različne količine vode. Po dodatku vode smo vsak posamezni sistem homogeno zmešali na magnetnem mešalu. Vzorce smo pustili stati čez noč, da se je sistem stabiliziral in jih naslednji dan vrednotili.

Preglednica 5: Kvantitativna sestava sistemov SMES/voda za fizikalno vrednotenje

Vzorec	Količina SMES 2 [%]	Količine vode [%]
1	100,00	0,00
2	90,91	9,09
3	83,33	16,67
4	76,92	23,08
5	71,43	28,57
6	66,67	33,33
7	58,82	41,18
8	52,63	47,37
9	47,62	52,38
10	41,67	58,33
11	30,30	69,70

3.2.3 Vrednotenje SMES z dodatkom vode

Določanje organoleptičnih lastnosti

Ocenili smo videz in viskoznost z vizualnim pregledom ter jih primerjali med seboj. S pomočjo indikatorskih kobaltovih papirčkov smo ocenili, ali gre za O/V ali V/O sistem.

Določanje viskoznosti in strižne napetosti

Izbrane sisteme smo reološko vrednotili s pomočjo rotacijskega viskozimetra Rheostress RS 75 (Haake, Nemčija). Vzorec smo prenesli v merilno posodo in ga termostatirali pri 23 °C. Strižno hitrost smo s časom zvezno povečevali od 0,28 do 100 1/s in jo nato po enakem postopku zmanjševali. Na ta način smo izmerili viskoznost v odvisnosti od strižne hitrosti (Enačba 1).

Enačba 1: $\tau = \eta * \gamma$ τstrižna napetost [Pa]

ηviskoznost [Pa s]

γstrižna hitrost [1/s]

Merjenje električne prevodnosti

Električno prevodnost smo določili na napravi Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments, Velika Britanija). V plastično kiveto smo prenesli 1 ml vzorca s pomočjo injekcijske brizge. Kiveto smo nato vstavili v napravo in termostatirali 2 min pri 23 °C. Električno prevodnost smo določili posredno, preko izmerjenega električnega toka, napetosti, ki jo naprava spusti skozi vzorec in lastnosti kivete. Metoda je primerna kot primerjalna metoda, za primerjavo vrednosti med vzorci in ne podaja absolutne prevodnosti vzorcev.

Merjenje površinske napetosti

Površinsko napetost smo izmerili z avtomatsko vodenim tenziometrom Krüss K 100 (Krüss GmbH, Nemčija), podprtim z računalniškim programom Krüss Laboratory Desktop. Za merjenje površinske napetosti smo uporabili Wilhelmijevo metodo, pri kateri merimo silo, ki jo potrebna, da potegnemo platinasto ploščico iz tekočine.

Vrednotenje na polarizacijskem mikroskopu

Vzorci smo pregledali pod optičnim mikroskopom pod navadno in polarizirano svetlobo. Navadna, bela svetloba niha v vseh smereh. Za razliko od bele svetlobe pa polarizirana svetloba niha le v eni ravnini. Navadno svetlobo lahko pretvorimo v polarizirano s pomočjo polarizatorja, ki ga postavimo pred izvir bele svetlobe, pri čemer na drugi strani izstopi polarizirana svetloba.

Na objektno steklo smo prenesli vzorce s pomočjo steklene palčke. Krovnega stekla nismo uporabili, da ne bi poškodovali strukture vzorca. Vzorce smo pogledali pod povečavo 40 × in 100 ×. Pod polarizirano svetlobo smo iskali strukture v vzorcu, pod navadno svetlobo pa kapljice, ki so značilne za klasične emulzije.

3.2.4 Izdelava suhih mikroemulzij

3.2.4.1 Izdelava disperzije za razprševanje brez učinkovine

Sestava disperzij za razprševanje brez učinkovin so predstavljene v preglednici 6:

Preglednica 6: Kvantitativna sestava disperzij za razprševanje

VZOREC	SM 01 - 05	SM 06 - 08	SM 09	SM 10	SM 11	SM 12	SM 13
<i>PVP [g]</i>	45,0	45,0	18,0	18,0	18,0	18,0	54,6
<i>SMES [g]</i>	30,0	30,0	12,0	12,0	12,0	12,0	36,4
<i>voda [g]</i>	300,0	300,0	100,0	100,0	100,0	100,0	303,0
<i>Aeroperl 300[®]</i>	/	8,4	/	/	/	/	/
<i>Syloid AL – 1[®]</i>	/	/	3,3	/	/	/	/
<i>Aerosil R 972[®]</i>	/	/	/	1,6	0,8	/	/
<i>Aerosil 200[®]</i>	/	/	/	/	/	1,6	9,1

PVP smo počasi dodali k vodi med mešanjem na magnetnem mešalu. Ko smo dodali ves PVP, smo mešali še 30 min, da se popolnoma raztopi. Nato smo med mešanjem dodali še SMES in homogenizirali še 15 min. Pri vzorcih SM 06 – SM 13 smo dodali še silicijev dioksid (Syloid AL – 1[®]) ali koloidni silicijev dioksid (Aeroperl 300[®], Aerosil R 972[®] ali Aerosil 200[®]). Med procesom razprševanja smo disperzijo mešali na magnetnem mešalu, da smo preprečili sedimentacijo. Vzorec 13 smo izdelali s SMES 1, vse ostale vzorce pa s SMES 2.

3.2.4.2 Izdelava disperzije za razprševanje z učinkovinami NDS 01, NDS 02 in NDS 03

Sestava disperzij za razprševanje z učinkovinami so predstavljene v preglednici 7:

Preglednica 7: Kvantitativna sestava disperzij za razprševanje z učinkovinami

VZOREC	SM NDS 01/1	SM NDS 01/2	SM NDS 01/3	SM NDS 02/1	SM NDS 02/2	SM NDS 03
<i>PVP [g]</i>	48,0	43,0	43,0	89,4	35,8	38,2
<i>SMES 1 [g]</i>	/	/	28,6	/	/	/
<i>SMES 2 [g]</i>	32,0	28,6	/	59,6	23,9	24,5
<i>voda [g]</i>	270,0	236,3	236,3	500,0	196,8	210,0
<i>Aerosil 200[®] [g]</i>	/	7,2	7,2	/	6,0	6,4
<i>učinkovina</i>	NDS 01	NDS 01	NDS 01	NDS 02	NDS 02	NDS 03

PVP smo počasi dodali k vodi, med mešanjem na magnetnem mešalu. Ko smo dodali ves PVP smo mešali še 30 min, da se popolnoma raztopi. Učinkovino smo dodali k SMES-u in jo vmešali s pomočjo magnetnega mešala, nato smo homogenizirali s pomočjo rotor – stator homogenizatorja (Ultraturrax) pri hitrosti 9400 obr/min 20 minut. Raztopino PVP smo združili s SMES ter homogenizirali na rotor stator homogenizatorju (Ultraturrax) 10 minut pri 9400 obr/min. Na koncu smo dodali še koloidni silicijev dioksid (Aerosil 200®) in premešali na magnetnem mešalu. Med procesom razprševanja smo disperzijo mešali na magnetnem mešalu, da smo preprečili sedimentacijo učinkovine in koloidnega silicijevega dioksida.

3.2.4.3. Izdelava disperzije za razprševanje z učinkovinama NDS 04 in NDS 05

Sestavi disperzij za razprševanje z učinkovinama NDS 04 in NDS 05 sta predstavljeni v preglednici 8:

Preglednica 8: Kvantitativna sestava disperzij za razprševanje z učinkovinami NDS 04 in NDS 05

<i>Vzorec</i>	SM NDS 04	SM NDS 05
<i>PVP [g]</i>	30,5	30,5
<i>SMES 2 [g]</i>	20,4	20,4
<i>voda [g]</i>	169,7	169,7
<i>Aerosil 200® [g]</i>	5,1	5,1
<i>učinkovina</i>	NDS 04	NDS 05

PVP smo počasi dodali k vodi med mešanjem na magnetnem mešalu. Ko smo dodali ves PVP smo mešali še 30 min, da se popolnoma raztopi. Nato smo med mešanjem dodali SMES in homogenizirali še 15 min. Ker je bila količina učinkovine prevelika, je nismo dodali direktno v SMES, ampak smo jo dodali k združeni raztopini PVP-a in SMES-a, med mešanjem na magnetnem mešalu in nato homogenizirali na Ultraturrax-u 30 minut. Na koncu smo dodali še KSD (Aerosil 200®) in premešali na magnetnem mešalu. Med procesom razprševanja smo disperzijo mešali na magnetnem mešalu, da smo preprečili sedimentacijo učinkovine in koloidnega silicijevega dioksida.

3.2.4.4 Sušenje z razprševanjem

Proces sušenja z razprševanjem smo izvedli na napravi Air Pro (Pro-C-epT, Belgija). Med razprševanjem smo disperzijo za razprševanje mešali na magnetnem mešalu. Uporabili smo sotočno šobo z premerom odprtine 0,5 mm, brez podaljšanega vratu. Produkt smo zbirali iz vseh delov naprave: procesne komore, cevi, ciklona in zbiralnika.

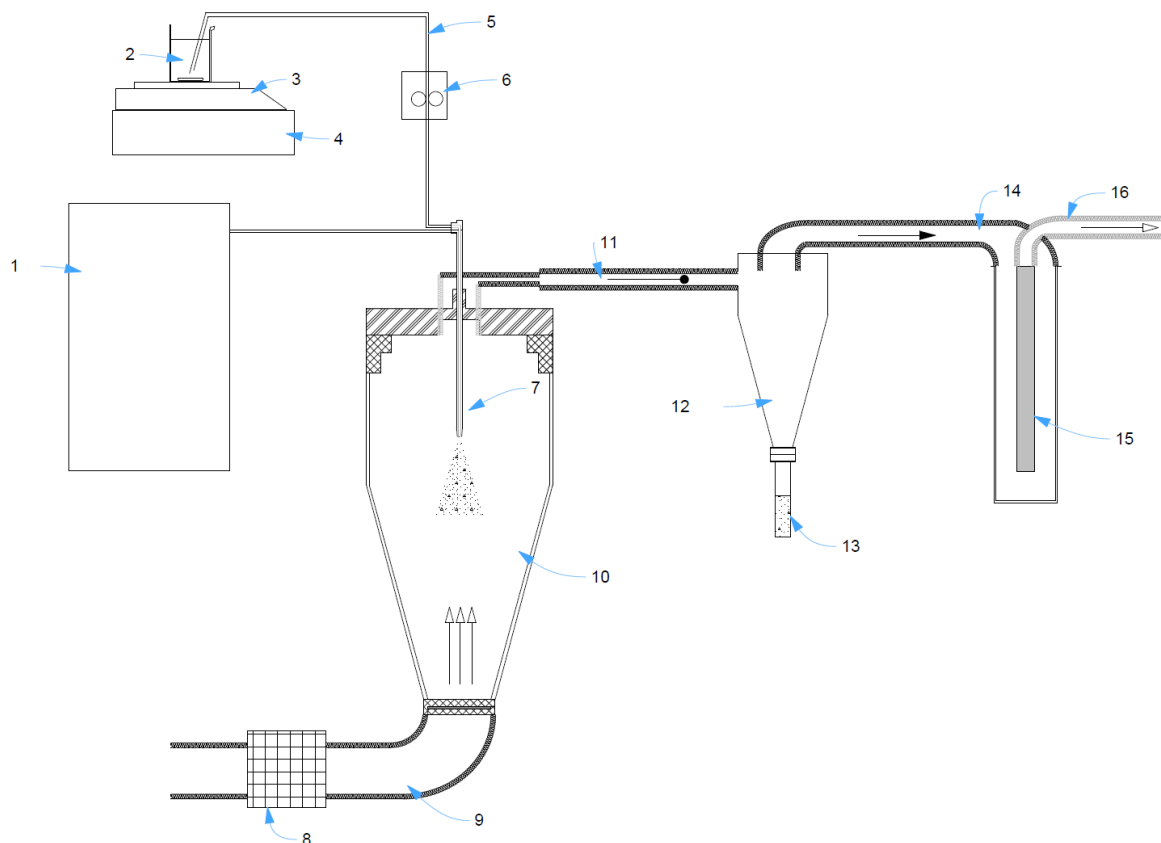
3.2.4.5 Opis sušilnika za razprševanje

Na sliki 5 je predstavljen shematski prikaz laboratorijske naprave za sušenje z razprševanjem Air Pro.

Tok vročega zraka (Slika 5, oznaka 9) vstopa v procesno komoro (Slika 5, oznaka 10) na spodnjem delu naprave in se giblje proti vrhu naprave. Na zgornjem delu naprave se nahaja šoba (Slika 5, oznaka 7), ki razpršuje tekočino (Slika 5, oznaka 2) na majhne kapljice s pomočjo stisnjenga zraka (Slika 5, oznaka 1). Tekočino dovajamo do šobe s pomočjo peristaltične črpalke (Slika 5, oznaka 6). Tekočino za razprševanje lahko med procesom sušenja z razprševanjem mešamo na magnetnem mešalu, da preprečimo sedimentacijo sestavin (Slika 5, oznaka 3).

V procesni komori pride do mešanja toplega zraka in razpršenih kapljic ter sušenja teh. Posušene delce tok zraka odnaša naprej po ceveh (Slika 5, oznaka 11) do ciklona (Slika 5, oznaka 12), kjer se dovolj težki delci ujamejo v zbiralnik (Slika 5, oznaka 13) zaradi centrifugalne sile. Zrak in lažji delci gredo naprej do filtra (Slika 5, oznaka 15), kjer se ujamejo lažji delci, medtem ko zrak gre še naprej skozi cevi do lokalnega odsesavanja.

Med procesom maso porabljene tekočine za razprševanje tehtamo (Slika 5, oznaka 4). S pomočjo tega podatka izračunamo izkoristek pri procesu sušenja z razprševanjem.



- 1... izvor stisnjene zraka
- 2... disperzija za razprševanje
- 3... magnetno mešalo
- 4... tehnična
- 5... dovodna cev raztopine za razprševanje
- 6... črpalka
- 7... šoba za razprševanje
- 8... grelec zraka

- 9... dovodna cev za topli zrak
- 10... procesna komora
- 11... odvodna cev za zrak in produkt
- 12... ciklon
- 13... zbirnik za produkt
- 14... odvodna cev za zrak
- 15... filter
- 16... odvodna cev za filtriran zrak

Slika 5: Shematski prikaz naprave Air Pro

3.2.4.6 Vrednotenje suhih mikroemulzij

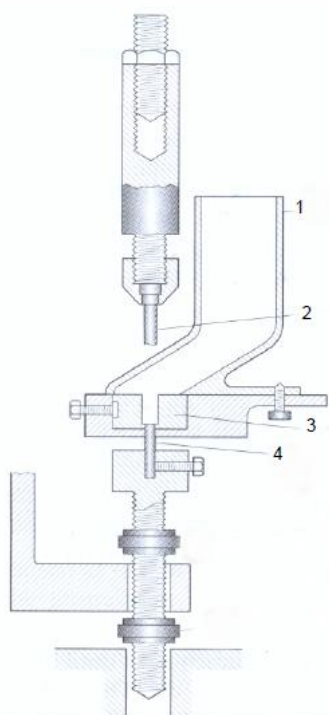
Ocenili smo organoleptične lastnosti SM in sicer tako, da smo primerjali vzorce iz različnih delov naprave (cevi, procesna komora in zbirnik) glede na barvo in velikost delcev. Vzorce smo pregledali pod vrstičnim elektronskim mikroskopom (SEM) JEOL JSM-7001F.

3.2.5 Izdelava tablet iz suhih mikroemulzij

Iz izdelane SM smo z dodatkom pomožnih snovi izdelali zmes za tabletiranje. SM smo dodali mikrokristalno celulozo in homogenizirali z mešanjem v plastični vrečki. Nato smo dodali razgrajevalo in vezivo ter homogenizirali na enak način. Dodali smo še drsilo in homogenizirali ter na koncu antiadheziv in znova homogenizirali. Celotno zmes smo presejali skozi sito 0,5 mm in jo tabletirali.

Izdelava tablet

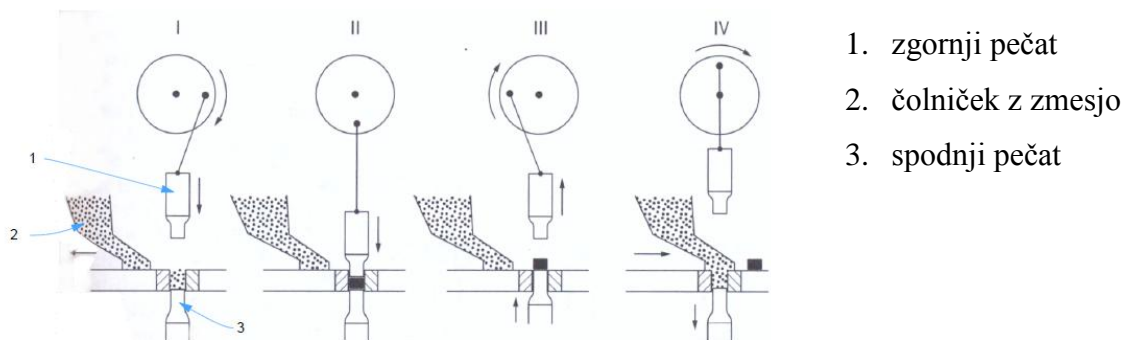
Zmes smo stiskali na tabletriki na ekscenter Korsch – EK0. Tabletirka je poleg pogonskega agregata in prenosnih gredi sestavljena iz polnilnega čolnička, zgornjega in spodnjega pečata ter matrice (Slika 6). Moramo pa biti pozorni na to, da lahko prihaja do segregacije zmesi za stiskanje, zaradi gibanja čolnička, kar povzroči neenakomernost mase tablet. Maso tablete določimo s položajem spodnjega pečata. Trdnost pa uravnavamo z zgornjim pečatom.



1. čolniček z zmesjo za stiskanje
2. zgornji pečat
3. matrica
4. spodnji pečat

Slika 6: Tabletirka na ekscenter

Potek stiskanja na ekscenter je prikazan na sliki 7. Ko je spodnji pečat v najnižji legi poteka polnjenje matrice (Slika 7, skica I). Maso tablete uravnavamo s pomočjo volumna zmesi, ki vstopi v matrico. Ko se zgornji pečat spusti v najnižjo lego pride do stiskanja zmesi v tableto (Slika 7, skica II). Nato se oba pečata, zgornji in spodnji, dvigneta, kar povzroči izmet tablete iz matrice (Slika 7, skica III). Čolniček z zmesjo se nato premakne naprej, spodnji pečat se pa spusti, kar znova napolne matrico z zmesjo (Slika 7, skica IV in D).



Slika 7: Potek stiskanja tablet s tabletirko na ekscenter

Vrednotenje pretočnih lastnosti zmesi za tabletiranje

Zmes za tabletiranje smo vrednotili na napravi PTG – 2 (Pharmatest, Nemčija), ki izmeri nasipni kot zmesi in pretočne lastnosti. Ker so za vrednotenje potrebne večje količine zmesi, smo ovrednotili le vzorce Tab. SM NDS 01/1 in Tab. SM NDS 01/2.

Vrednotenje trdnosti in razpadnosti tablet

Trdnost tablet smo merili z napravo Kreamer HC97, razpadnost pa v vodi pri 37 °C z naravo DISI-M (Charles Ischi AG, Švica).

3.2.5 Določanje topnosti učinkovin

3.2.5.1 Izdelava umeritvene premice za zdravilne učinkovine

Osnovno raztopino učinkovine smo pripravili tako, da smo v 25 ml bučko natehtali natančno približno 2 mg učinkovine in dopolnili do oznake s topilom metanol:voda v razmerju 8:2. Osnovno raztopino smo nato redčili z istim topilom v razmerju 1:1, 1:4, 1:9 in 1:24. Od vsake raztopine smo odpipetirali 250 µl in jo prenesli na mikrotitrno ploščico ter izmerili UV spekter na napravi Safire² (Tecan, Švica). Nato smo izračunali umeritveno premico in Pearsonov koeficient s pomočjo programa Microsoft Excel. Za vsako učinkovino smo postopek ponovili dvakrat, da dokažemo ponovljivost metode in točnost ter natančnost rezultatov.

3.2.5.2 Določanje topnosti

Vrednotili smo topnost same učinkovine, učinkovine v SMES-u, SM, tablet iz SM in referenčnih tablet v vodi. V 100 ml erlenmajerico smo dodali 100 mL vode in naš vzorec. Mešali smo 1 uro na magnetnem mešalu in segrevali pri 37 °C ± 2 °C. Po 1 uri smo z 10 mL injekcijsko brizgo odvzeli 10 ml vzorca in filtrirali skozi 0,45 µm filter. Prvih 5 ml vzorca smo zavrgli, preostanek pa analizirali, tako da smo 250 µl vzorca prenesli na mikrotitrno ploščico in izmerili UV spekter na napravi Safire² (Tecan, Švica) pri valovnih dolžinah od 230 do 480 nm. Od dobljenega rezultata smo odšteli absorbanco ozadja in s pomočjo umeritvene premice določili koncentracijo raztopljenih učinkovine v posameznem vzorcu.

3.2.5.3 Določanje absorbance ozadja

Pri vrednotenju topnosti učinkovine je bilo ozadje samo voda, zato smo od rezultatov odšteli absorbanco vode. Pri učinkovinah, ki smo jih raztopili v SMES-u smo kot ozadje vzeli SMES v vodi, v različnih koncentracijah (osnovno raztopino smo redčili v razmerjih 7:3, 1:1 in 1:9) in izračunali umeritveno krivljo. Prav tako smo pri suhih mikroemulzijah vzeli placebo zmes in pripravili raztopine v enakih razmerjih ter izmerili umeritveno krivuljo. Pri naših tabletah smo v bučko natehtali ustrezno količino placebo zmesi, ki je

ekvivalentna masi pomožnih snovi v naši tableti, filtrirali in izmerili absorbanco. Pri referenčnih tabletah smo pripravili placebo zmesi, izmerili absorbanco in jo odšteli od ozadja.

3.2.6 Test raztapljanja

Učinkovina NDS 01

Test raztapljanja smo izvedli na disolucijski napravi na Aparatu 2 (USP), pri hitrosti mešal 50 obr/min. Uporabili smo 500 ml medija 0,01 M HCl z 0,25 % natrijevega dodecil sulfata. Vzorčili smo v času 5, 10, 15, 20, 30 in 45 minut.

Učinkovina NDS 02

Test raztapljanja smo izvedli na disolucijski napravi na Aparatu 2 (USP), pri hitrosti mešal 75 obr/min. Uporabili smo 900 ml medija 0,05 M fosfatnega pufra pH 6,8. Vzorčili smo v času 5, 15, 30, 45 in 90 minut.

Učinkovina NDS 03

Test raztapljanja smo izvedli na disolucijski napravi na Aparatu 2 (USP), pri hitrosti mešal 50 obr/min. Uporabili smo 1000 ml medija 0,2 % in 0,5 % natrijevega dodecil sulfata v vodi. Vzorčili smo v času 5, 15 in 30 minut.

Učinkovina NDS 04

Test raztapljanja smo izvedli na disolucijski napravi na Aparatu 2 (USP), pri hitrosti mešal 50 obr/min. Uporabili smo 900 ml medija fosfatnega pufra pH 6,8. Vzorčili smo v času 5, 10, 15, 30, 60, 120 in 180 minut.

Učinkovina NDS 05

Test raztapljanja smo izvedli na disolucijski napravi na Aparatu 2 (USP), pri hitrosti mešal 50 obr/min. Uporabili smo 900 ml medija 0,001 M HCl. Vzorčili smo v času 5, 10, 15, 30, 60, 120 in 180 minut.

4. REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1 IZBRANI SAMOMIKROEMULGIRAJOČI SISTEM (SMES)

Kot osnovo za razvoj suhih mikroemulzij smo izbrali samomikroemulgirajoči sistem, ki je bil že uporabljen pri razvoju suhih mikroemulzij v diplomskem delu R. Stariča (30). Sestava tega SMES 2 je predstavljena v preglednici 9.

Preglednica 9: Predhodna sestava SMES 2

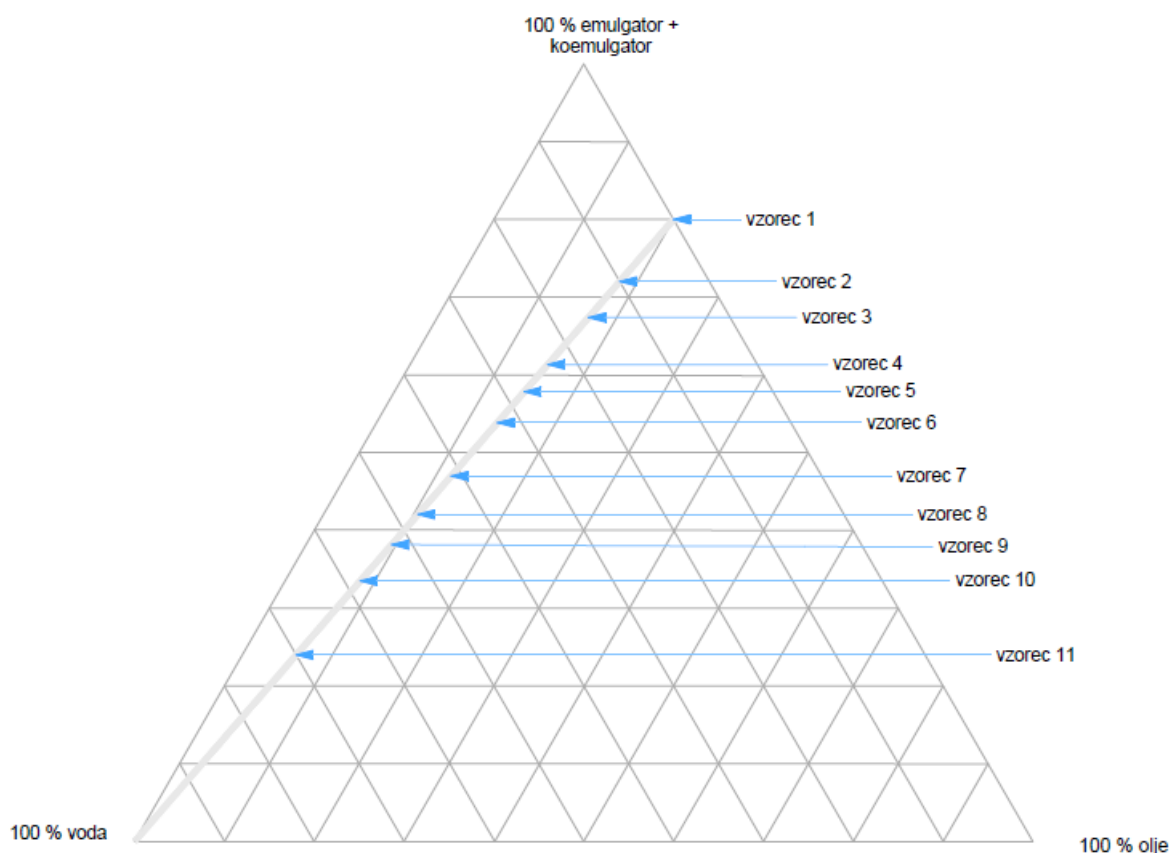
<i>SMES 2</i>	Količina [m/m %]
<i>trigliceridi z srednje dolgimi maščobnimi kislinami</i> <i>(Miglyol 812[®])</i>	20
<i>polioksietilen 20 sorbitan monooleat</i> <i>(Polisorbat 80)</i>	60
<i>zmes mono- in digliceridov s srednje dolgimi maščobnimi kislinami</i> <i>(Imwitor 308[®])</i>	20

V diplomski nalogi R. Stariča (30) je bil kot zmes trigliceridov s srednjedolgimi maščobnimi kislinami uporabljen Miglyol 812[®] in kot zmes mono- in digliceridov s srednjedolgimi maščobnimi kislinami Imwitor 308[®], proizvajalca Sasol, Nemčija. Ker je proizvajalec Sasol ukinil dobavo Imwitorja 308[®], smo poiskali alternativni vir za zmes mono- in digliceridov s srednje dolgimi verigami.

V preliminarnih poskusih se je kot najboljši izkazal Capmul MCM C-8[®], proizvajalca Abitec, ZDA. Ker pa gre pri omenjenih substancah za zmesi, se lahko substance različnih proizvajalcev zelo razlikujejo, kar lahko vpliva tudi na njihove sposobnosti za tvorbo mikroemulzij.

V prvi fazi smo zato poskušali ovrednotiti, kakšni sistemi nastajajo ob redčitvi samomikroemulgirajočega sistema SMES 2 s sestavo 20 % Miglyol 812[®], 60 % Polisorbat 80 in 20 % Capmul MCM C-8[®]. Pripravili smo 11 različnih vzorcev, ki so vsebovali

emulgator/koemulgator/olje v konstantnem razmerju 3:1:2 in različne količine vode. Izdelani vzorci so predstavljeni kot točke na faznem diagramu (Slika 8):



Slika 8: Fazni diagram vrednotenih sistemov

4.2 FIZIKALNO VREDNOTENJE SISTEMOV SMES 2 IN VODA

4.2.1 Organoleptične lastnosti

Ob stiku SMES z vodo ali GIT tekočinami lahko nastanejo različni sistemi (mikroemulzije, različni strukturirani sistemi, tekoči kristali ali klasične emulzije). Vrsta nastalega sistema je odvisna od količine (volumna) dodane vodne faze in osnovnega SMES sistema. Medtem ko nekateri SMES-i tvorijo mikroemulzije ne glede na količino dodane vodne faze, lahko pri drugih nastanejo mikroemulzije samo v omejenem območju, poleg njih pa lahko opazimo še vrsto drugih struktur. Strukture, ki nastanejo ob redčitvi SMES 2, smo vrednotili z različnimi fizikalnimi metodami: določitev specifične električne prevodnosti, površinske napetosti, določitev viskoznosti, polarizacijsko mikroskopijo itd.. (8)

Posamezna metoda ne pove zadosti o lastnostih mikroemulzije, zato je priporočljivo, da pri fizikalnem vrednotenju kombiniramo več različnih metod. Rezultati organoleptične ocene so predstavljeni v preglednici 10:

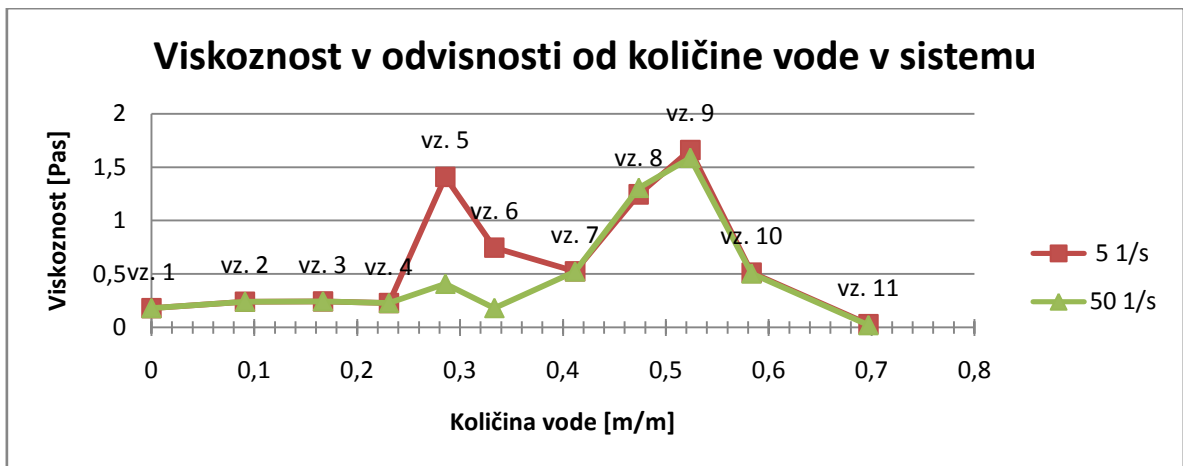
Preglednica 10: Rezultati organoleptične ocene sistemov SMES 2 in voda

Vzorec	Količina SMES 2 [%]	Količin vode [%]	Videz	Ocena viskoznosti	Barva indikatorskega kobaltovega papirčka
1	100,00	0,00	Transparentna	Nizkoviskozna	Modra
2	90,91	9,09	Transparentna	Nizkoviskozna	Modra
3	83,33	16,67	Transparentna	Nizkoviskozna	Modra
4	76,92	23,08	Transparentna	Nizkoviskozna	Rožnata
5	71,43	28,57	Rahlo opalescentna	Precej viskozna	Rožnata
6	66,67	33,33	Opalescentna	Precej viskozna	Rožnata
7	58,82	41,18	Transparentna	Precej viskozna	Rožnata
8	52,63	47,37	Transparentna	Precej viskozna	Rožnata
9	47,62	52,38	Transparentna	Precej viskozna	Rožnata
10	41,67	58,33	Transparentna	Precej viskozna	Rožnata
11	30,30	69,70	Motna	Nizkoviskozna	Rožnata

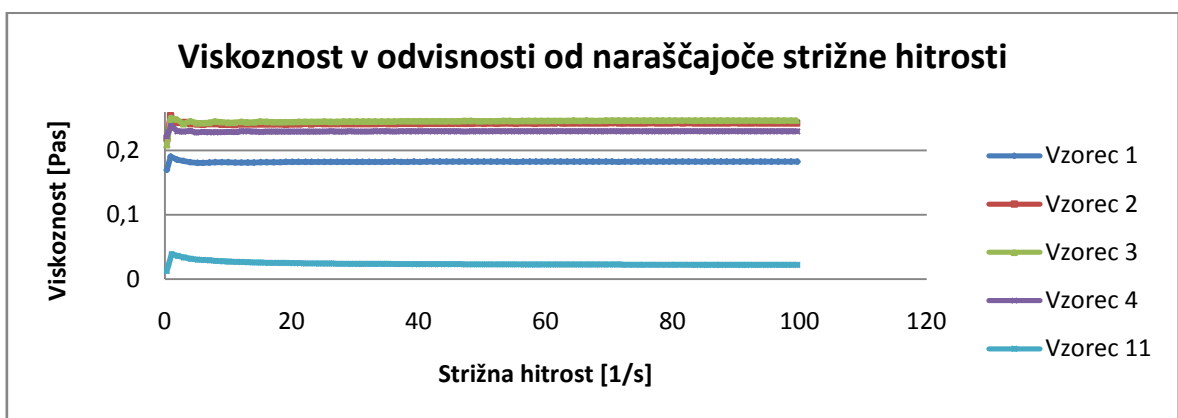
Večina vzorcev je bila transparentna, že na videz pa smo opazili razliko v viskoznosti in gostoti. Že iz organoleptičnih lastnosti lahko sklepamo, da vzorec 11 ni mikroemulzija, ker je ta vzorec moten. Za grobo ocenitev zunanje faze smo uporabili indikatorske kobaltove papirčke. Na osnovi spremembe barve ocenjujemo, da je olje zunanja faza pri vzorcih 1, 2 in 3, pri ostalih pa je zunanja faza verjetno voda.

4.2.2 Reološke lastnosti

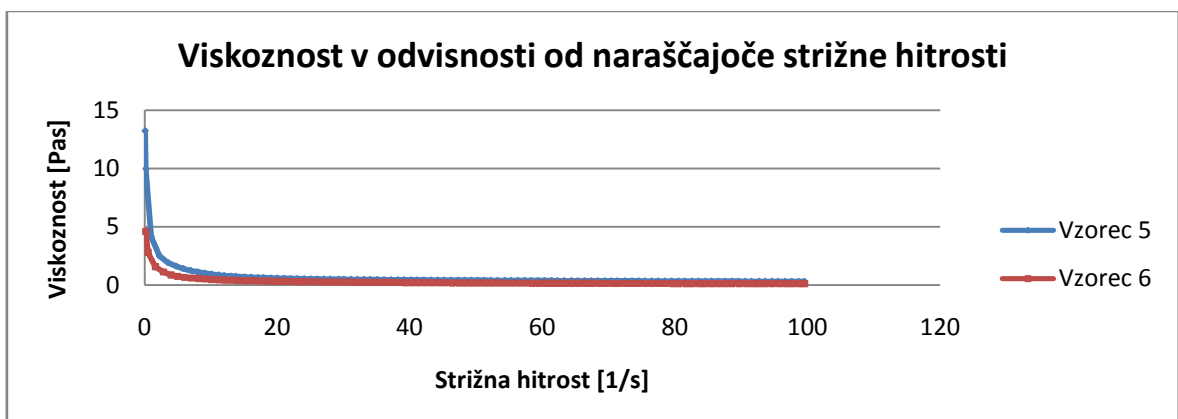
Reološko obnašanje izbranih sistemov je predstavljeno na reogramih (Slike 9 – 14). Vsi vzorci, razen vzorcev 5 in 6, so se obnašali Newtonijsko (idealno), kar pomeni, da viskoznost ostaja konstantna, če spreminjamo strižno hitrost, strižna napetost pa narašča linearno s strižno hitrostjo. Viskoznost vzorcev 5 in 6 je padala z naraščajočo strižno hitrostjo, strižna napetost pa je naraščala nelinearno s strižno hitrostjo, kar pomeni da gre za psevdoplastične sisteme. Zaradi psevdoplastičnega obnašanja in večje viskoznosti sklepamo, da gre za strukturirane sisteme.



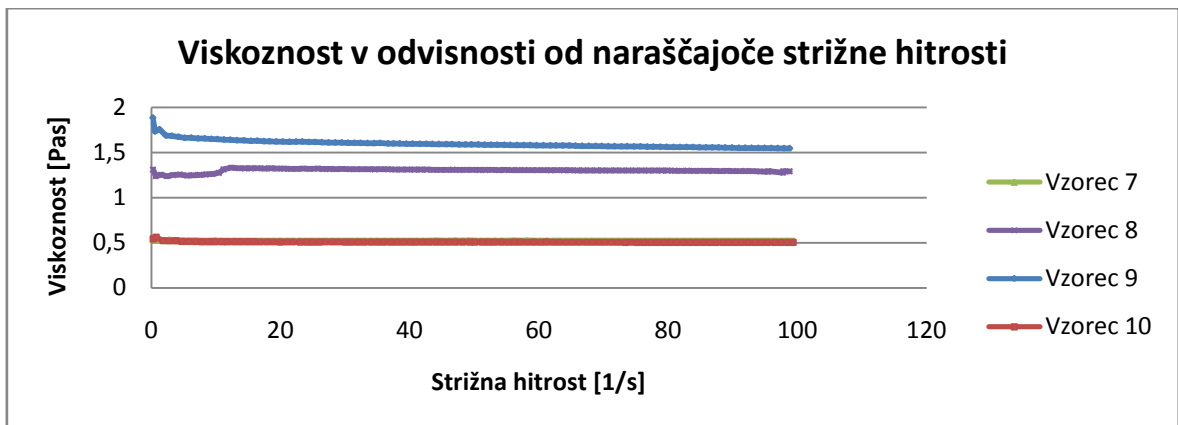
Slika 9: Viskoznost vzorcev 1 - 11v odvisnosti od količine vode v sistemu pri 5 1/s in 50 1/s strižne hitrosti



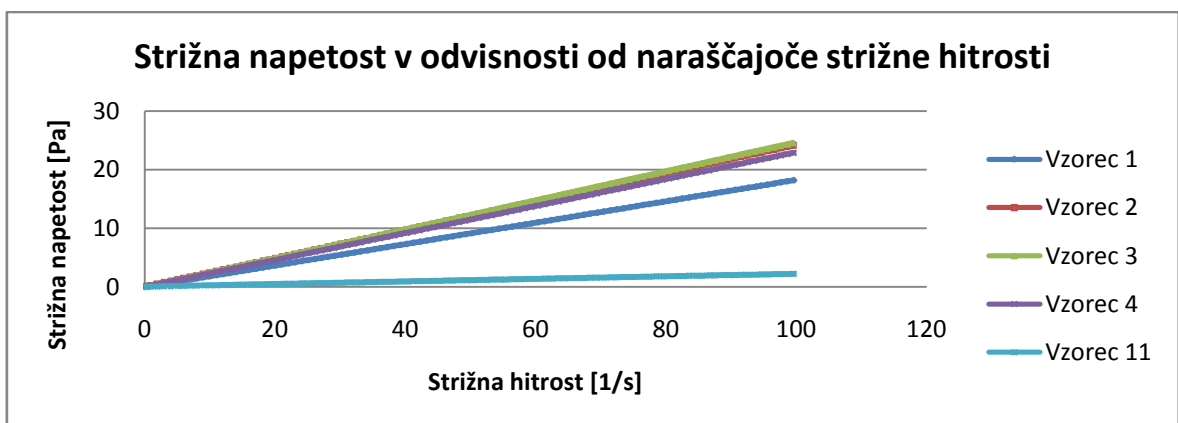
Slika 10: Viskoznost v odvisnosti od strižne hitrosti pri vzorcih 1, 2, 3, 4 in 11



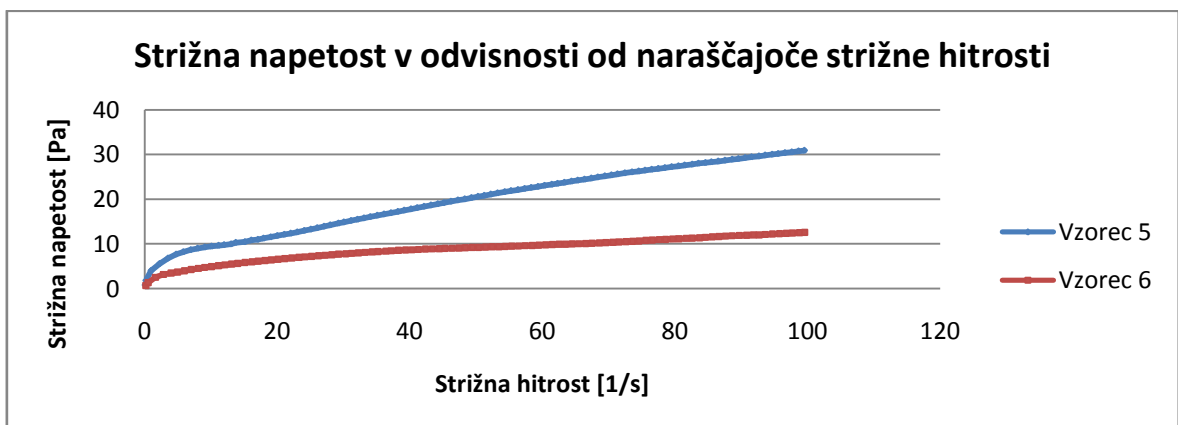
Slika 11: Viskoznost v odvisnosti od strižne hitrosti pri vzorcih 5 in 6



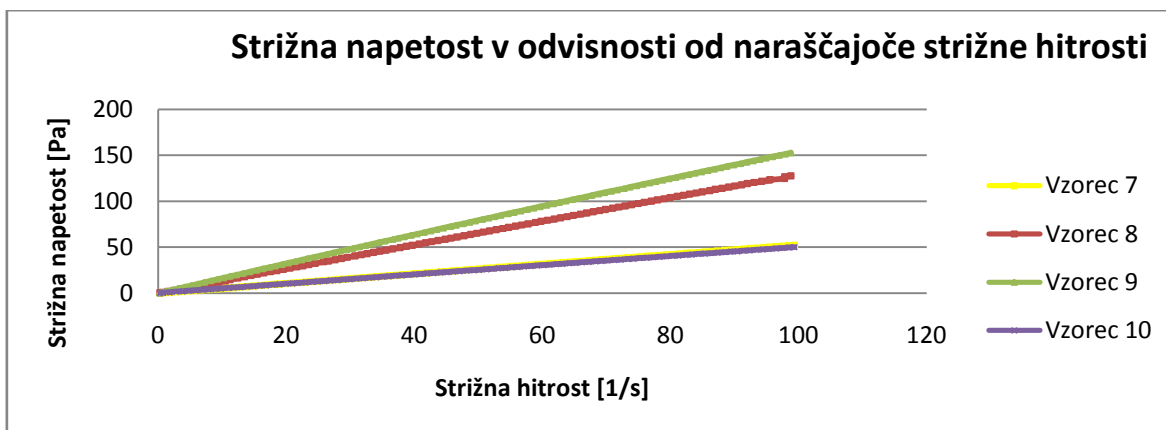
Slika 12: Viskoznost v odvisnosti od strižne hitrosti pri vzorcih 7, 8, 9 in 10



Slika 13: Strižna napetost v odvisnosti od strižne hitrosti pri vzorcih 1, 2, 3, 4 in 11



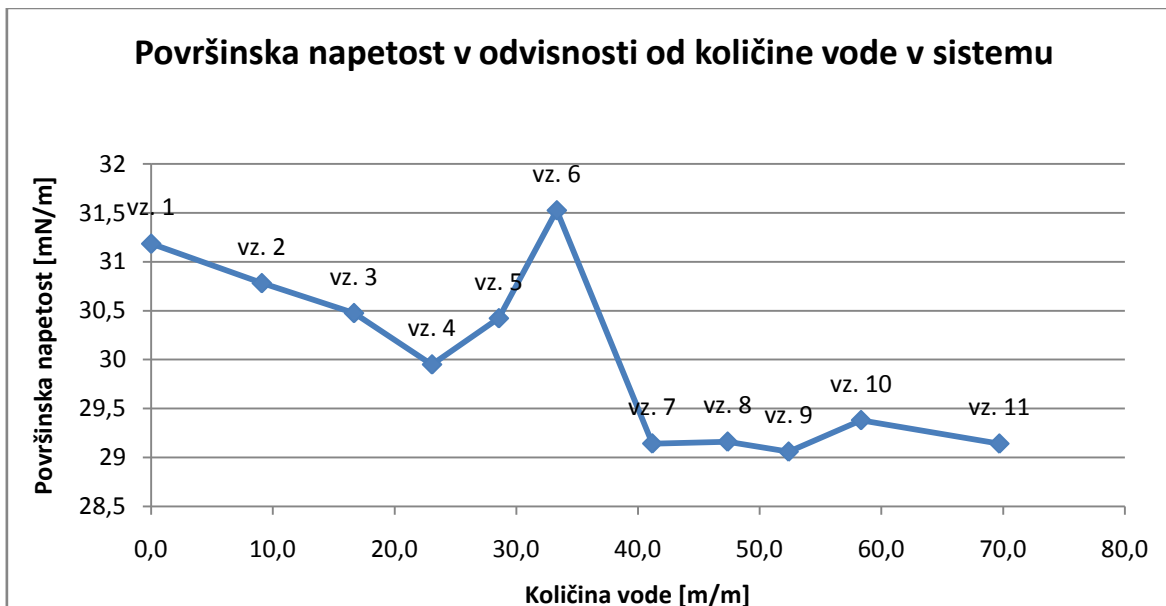
Slika 14: Strižna napetost v odvisnosti od strižne hitrosti pri vzorcih 5 in 6



Slika 15: Strižna napetost v odvisnosti od strižne hitrosti pri vzorcih 7, 8, 9 in 10

4.2.3 Površinske lastnosti

Pri povečanju količine vode v sistemu površinska napetost pada (Slika 16). Močno izstopata vzorca 5 in 6, iz česar sklepamo, da se ta bistveno razlikujeta od ostalih vzorcev. V tem območju se lahko pojavljajo strukturirani sistemi. Zanimivo je, da kljub povečanju vode na 70 %, površinska napetost ne naraste, kar bi lahko pripisali visoki učinkovitosti te kombinacije emulgatorjev za zniževanje površinske napetosti.

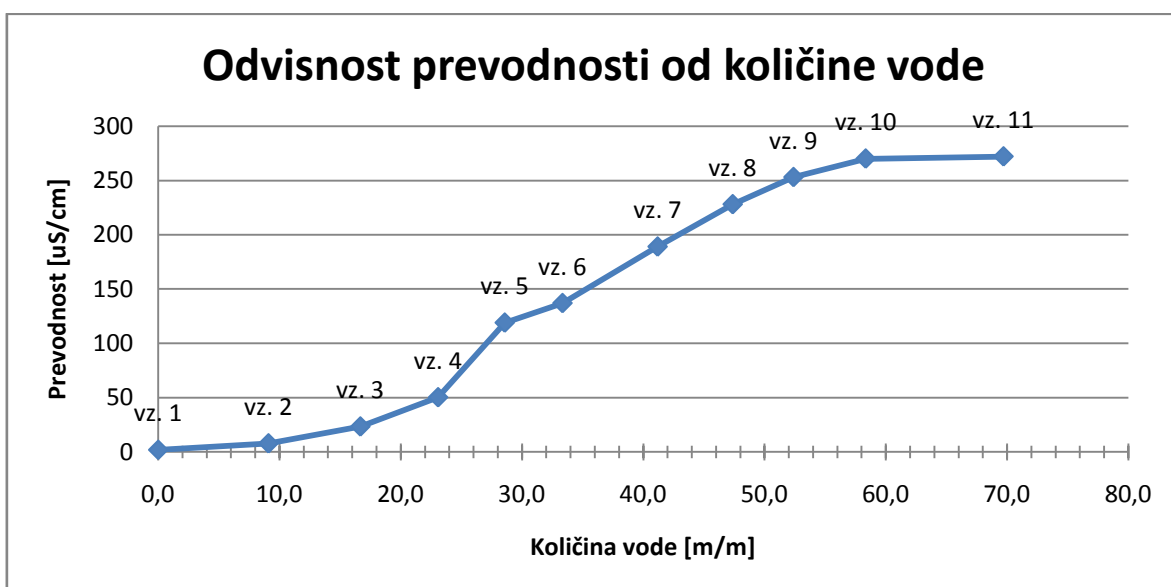


Slika 16: Površinska napetost v odvisnosti od količine vode v sistemu

4.2.4 Električna prevodnost

Odvisnost električne prevodnosti od deleža vodne faze je predstavljena na sliki 17.

Po pričakovanjih električna prevodnost s povečevanjem deleža vodne faze narašča. Pri vzorcih 1 – 3 je to naraščanje počasneje, iz česar lahko sklepamo, da je zunanja faza olje, količina dodane vodne faze v notranji fazi pa ne vpliva toliko na prevodnost. Nasprotno, pri ostalih vzorcih, 4 – 10, opazimo večje povečanje električne prevodnosti glede na dodano vodno fazo, iz česar lahko sklepamo, da je pri teh sistemih zunanja faza vodna. Ti rezultati dobro korelirajo z oceno zunanje faze, ki smo jo določili na osnovi indikatorskih kobaltovih papirčkov. Opazen je še rahel prevoj med vzorci 4 – 6, iz česar lahko sklepamo, da je za električno prevodnost sistema poleg deleža vodne faze, pomembna tudi struktura, ki vpliva na mobilnost naboja v sistemu.



Slika 17: Odvisnost prevodnosti od količine vode v sistemu

4. 2. 5 Polarizacijsko mikroskopiranje

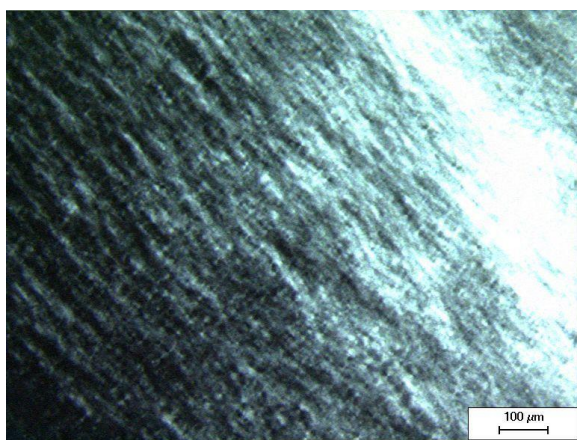
Vzorci smo pregledali z optičnim mikroskopom pod navadno in polarizirano svetlobo. Opažanja so zbrana v preglednici 11.

Preglednica 11: Opis struktur, ki smo jih opazili z optičnim mikroskopom pod polarizirano in navadno svetlobo

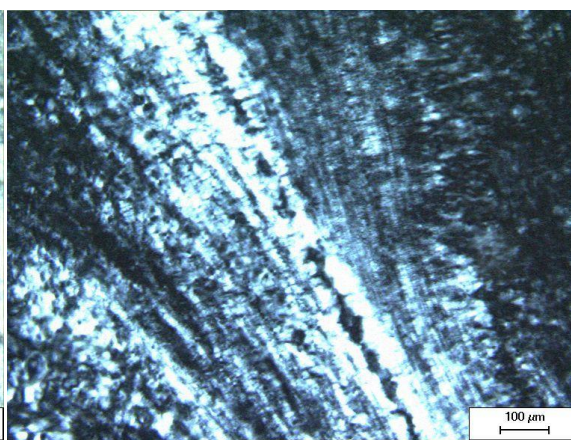
Vzorec	Količina SMES 2 [%]	Količin vode [%]	Polarizirana svetloba	Navadna svetloba
<i>1</i>	100,00	0,00	ni vidnih struktur	ni vidnih struktur
<i>2</i>	90,91	9,09	ni vidnih struktur	ni vidnih struktur
<i>3</i>	83,33	16,67	ni vidnih struktur	ni vidnih struktur
<i>4</i>	76,92	23,08	ni vidnih struktur	ni vidnih struktur
<i>5</i>	71,43	28,57	podolgovate strukture	ni vidnih struktur
<i>6</i>	66,67	33,33	podolgovate strukture	ni vidnih struktur
<i>7</i>	58,82	41,18	strukture v obliki križa	ni vidnih struktur
<i>8</i>	52,63	47,37	strukture v obliki križa	ni vidnih struktur
<i>9</i>	47,62	52,38	ni vidnih struktur	ni vidnih struktur
<i>10</i>	41,67	58,33	ni vidnih struktur	ni vidnih struktur
<i>11</i>	30,30	69,70	ni vidnih struktur	kapljice, različnih velikosti

Vzorci 1, 2, 3 in 4 so optično izotropni, saj se pod polarizacijskim mikroskopom vidi le črna slika. Pri vzorcih 5 in 6 vidimo ravne, vzporedne črte, kar pomeni, da ne gre za izotropni sistem (Slika 18 in 19). Iz videza vzorca sklepamo, da gre za strukturiran sistem. Pri vzorcih 7 in 8 so vidni urejeni vzorci v sistemu, ki so imeli obliko križa (Slika 20 in 21). Oba vzorca sta optično anizotropna, možno je, da se PAS strukturirajo v obliki tekočih kristalov. Vzorci 9, 10 in 11 so ponovno izotropni.

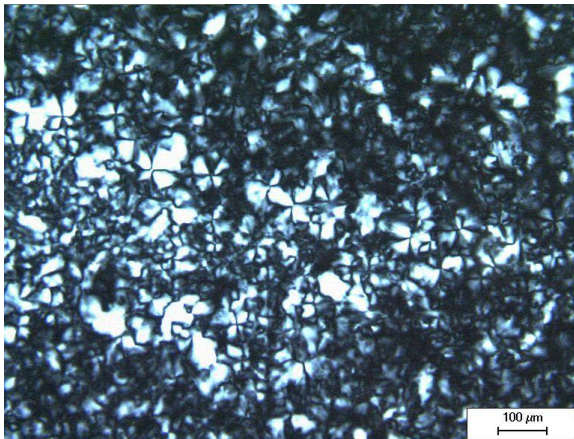
Pod optičnim mikroskopom, z navadno svetlobo, pri vzorcih 1 – 10 ne vidimo ničesar, medtem ko pri vzorcu 11 vidimo kapljice različnih velikosti, značilne za klasično emulzijo (Slika 22).



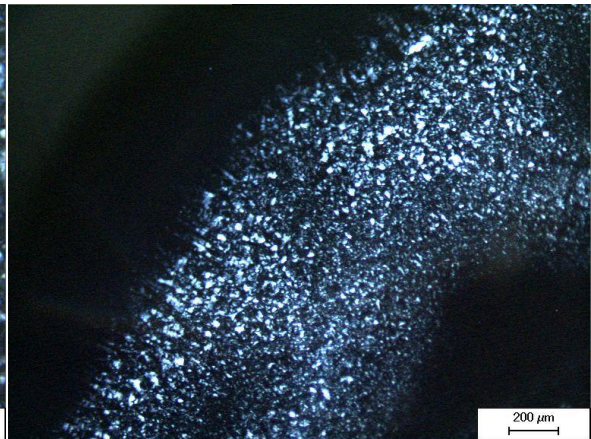
Slika 18: Vzorec 5 pod polarizirano svetlobo



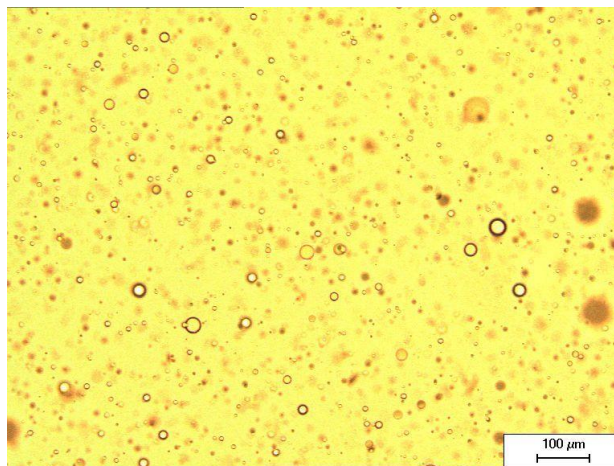
Slika 19: Vzorec 6 pod polarizirano svetlobo



Slika 20: Vzorec 7 pod polarizirano svetlobo



Slika 21: Vzorec 8 pod polarizirano svetlobo



Slika 22: Vzorec 11 pod navadno svetlobo

4.2.6 Ocena sistemov SMES in voda na osnovi fizikalnega vrednotenja z različnimi metodami

Iz dobljenih rezultatov sklepamo da so vzorci 2, 3, 4, 9 in 10 mikroemulzije, ker ustrezajo vsem kriterijem mikroemulzij: so nizkoviskozni, izotropni in transparentni. Vzorca 5 in 6 ne sodita med mikroemulzije, ker izkazujeta pseudoplastične lastnosti, poleg tega pa nista izotropna. Iz izgleda in rezultatov sklepamo na strukturiran sistem. Zanimiva sta vzorca 7 in 8, ki izkazujeta optično anizotropijo, po ostalih rezultatih pa bi lahko sklepali da sta mikroemulziji. Vzorec 11 je klasična emulzija: je motna, netransparentna, pod svetlobnim mikroskopom pa že pri majhnih povečavah vidimo kapljice notranje oljne faze.

Pri redčenju SMES 2 z vodno fazo tako lahko dobimo zelo različne sisteme: mikroemulzije tipa V/O, ki preko bolj strukturiranega stanja, prehajajo v mikroemulzije tipa O/V, pri

večjih količinah vodne faze pa v klasične emulzije tipa O/V. Obnašanje SMES pri redčenju z vodno fazo je pomembno za *in vivo* obnašanje takšnega nosilnega sistema in vanj vgrajene zdravilne učinkovine.

4.3 IZDELAVA SUHIH MIKROEMULZIJ

Vzorci suhih mikroemulzij smo izdelali s postopkom sušenja z razprševanjem na trdni nosilec. Kot ustrezen trdni nosilec je bil v diplomu R. Stariča izbran polivinilpirolidon v razmerju 1:1,5 (SMES:PVP). (30)

Suhe mikroemulzije smo izdelali tako, da smo sušili disperzijo SMES-a v raztopini PVP, s čimer smo odstranili vodno fazo, SMES pa se je porazdelil po trdnem nosilcu.

Disperzije za razprševanje in suhe mikroemulzije smo označili z oznako SM (npr. SM NDS 01). Zmesi za tabletiranje in tablete smo označili z oznako Tab. SM (npr. Tab. SM NDS 01). V primeru učinkovin NDS 01 in NDS 02, iz katerih smo izdelali več vzorcev, smo k imenu učinkovin dodali še številko vzorca (npr. Tab. SM NDS 01/1). Placebo vzorce smo označili le z oznako SM oz. Tab. SM in številko vzorca (npr. SM 01).

4.3.1 Optimizacija procesa sušenja z razprševanjem

Pred razprševanjem vzorcev z učinkovinami smo optimirali proces sušenja z razprševanjem. Proces smo optimirali s pomočjo različnih kombinacij procesnih parametrov: pretoka zraka, vstopne temperature, hitrosti razprševanja, tlaka v šobi, odprtosti šobe in odmika šobe (Preglednica 12 in 13). Iskali smo najugodnejše razmerje med izkoristkom in hitrostjo procesa, saj dolgotrajen proces, kljub visokem izkoristku, v industrijskem merilu ni zaželen, ker se stroški izdelave produkta bistveno povečajo.

Preglednica 12: Procesni parametri pri optimizaciji procesa sušenja z razprševanjem

Vzorec*	Pretok zraka	T _{vstopna} [°C]	Hit. razp. [ml/min]	P _{v šobi} [bar]	Odpertina šobe	Odmik šobe [cm]
SM 01	0,8	63	2	1	3/8 → 2/8 → 2,5/8	23
SM 02	0,8 → 0,9	50	2	1	2,5/8	23
SM 03	0,8	55	3	1	2,5/8	23
SM 04	0,8	55	3	3 → 2	2,5/8	23
SM 05	0,8	55	3	3	2/8	23
SM 06	0,8	55	3	3	2,5/8	19
SM 07	0,8	63	3	3	2,5/8	19
SM 08	0,8	63	2	1	2,5/8	23

*za sestavo vzorcev glej preglednico 6

Preglednica 13: Izkoristki, razporeditev produkta in hitrost pri optimizaciji procesa sušenja z razprševanjem

	Izkoristek [%]	PK [%]	Cevi [%]	Zbiralnik [%]	Hitrost pretoka [g/min]
SM 01	74,62	8,87	49,80	41,33	1,68
SM 02	72,87	12,44	74,21	13,35	1,07
SM 03	48,02	14,63	55,04	30,32	1,81
SM 04	92,71	9,14	87,29	3,57	1,84
SM 05	67,15	28,46	61,30	10,24	1,81
SM 06	78,24	32,10	44,29	23,61	1,93
SM 07	56,83	44,82	39,54	15,64	1,93
SM 08	80,20	25,46	56,13	18,42	0,94

Procesa pri vzorcih SM 02 in SM 08 sta bila neustrezna zaradi premajhnega pretoka raztopine, kar pomeni predolg proces. Prav tako je bil neustrezen proces pri vzorcu SM 03 zaradi majhnega tlaka v šobi, kar je povzročilo premajhno razprševanje kapljic. Kapljice so se nabirale na steni procesne komore, ne da bi se posušile, zaradi česar se je povečala izguba. Proces pri vzorcu SM 04 je bil najboljši glede na izkoristek in čas trajanja procesa, zato smo ta proces uporabili pri izdelavi vzorcev z učinkovino. Pri temu smo zmanjšali še pretok disperzije za razprševanje na 2,5 ml/min, zato da bi preprečili zbiranje kapljic na steni procesne komore. Poleg tega smo pri vzorcih z učinkovino uporabili tlak v šobi 2,5 bara, namesto da bi ta parameter spreminjali med procesom. Proces pri vzorcu SM 05 in SM 06 je imel manjši izkoristek zaradi visokega tlaka razprševanja, kar je povzročilo nastanek majhnih delcev, ki jih je odnašalo v filter. Temperatura pri procesu pri vzorcih

SM 07 in SM 08 je bila previsoka, kar je pomenilo nevarnost taljenja produkta, poleg tega smo imeli izgube zaradi odnašanja v filtre. Osnovna raztopina za razprševanje pri procesu pri vzorcih SM 08 je imela dodan koloidni silicijev dioksid (KSD), sam proces pa je imel zelo dober izkoristek, zato smo se odločili, da bomo KSD dodali tudi drugim vzorcem.

4.3.2 Optimizacija zbiranja produkta

Med procesom sušenja se je produkt razporedil med procesno komoro, v kateri poteka sušenje produkta, zbiralnikom, kjer se ponavadi zbira produkt in cevmi, ki povezujejo zbiralnik in procesno komoro. Zato smo poskušali optimirati proces tako, da smo vzorcem dodali različne tipe KSD. Silicijev dioksid se pri klasičnih formulacijah uporablja kot drsilo, zato smo predpostavili, da bo dodatek tega zmanjšal lepljenje na steno procesne komore in ceveh. Vse vzorce, z različnimi tipi silicijevega dioksida, smo razprševali pri istih parametrih. (Preglednica 14 in 15)

Preglednica 14: Procesni parametri pri procesu sušenja z razprševanjem pri optimizaciji zbiranja produkta

Vzorec*	Tip SiO ₂	Pretok zraka	T _{vstopna} [°C]	Hit. razp. [ml/min]	P _{v šobi} [bar]	Odprtina šobe	Odmik šobe [cm]
SM 09	Syloid AL-1 [®]	0,8	55	2,5	2,5	2,5/8	19
SM 10	Aerisil R 972 [®]	0,8	55	2,5	2,5	2,5/8	19
SM 11	Aerisil R 972 [®]	0,8	55	2,5	2,5	2,5/8	19
SM 12	Aerosil 200 [®]	0,8	55	2,5	2,5	2,5/8	19
SM 13	Aerosil 200 [®]	0,8	55	2,5	2,0	2,5/8	19

*za sestavo vzorcev glej preglednico 6

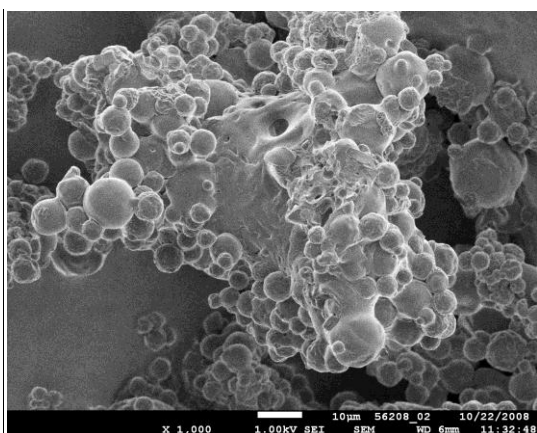
Preglednica 15: Izkoristki, razporeditev produkta in hitrost pri procesu sušenja z razprševanjem pri optimizaciji zbiranja produkta

	Izkoristek [%]	PK [%]	Cevi [%]	Zbiralnik [%]	Hitrost razprševanja [g/min]
SM 09	73,07	28,63	57,26	14,11	1,43
SM 10	84,15	23,31	61,23	15,46	1,50
SM 11	81,42	10,83	75,23	13,95	1,48
SM 12	79,93	17,61	59,52	22,88	1,55
SM 13	83,63	23,55	53,57	22,87	1,41

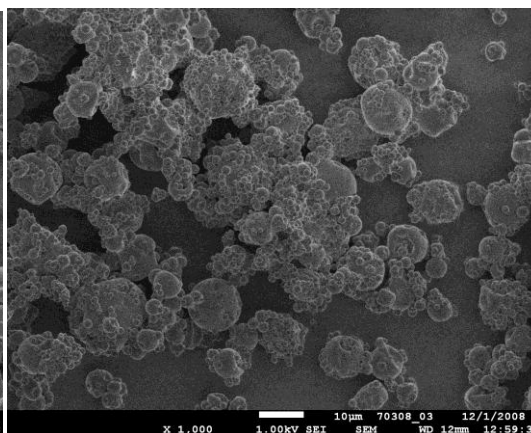
Iz rezultatov sklepamo, da vrsta in količina siličijevega dioksida oz. koloidni silicijev dioksid nima bistvenega vpliva na zbiranje produkta v zbiralniku ali izkoristek. Kljub dodatku se je produkt še vedno deloma lepil na steno procesne komore, cevi in ciklona in v zbiralniku nismo imeli bistveno večje količine produkta kot pri drugih vzorcih. Pri vzorcu SM 09 smo uporabili nekoloidni silicijev dioksid, pri vzorcih SM 10 in SM 11 hidrofobni silaniziran KSD (Aerosil R 972[®]) v različnih koncentracijah, pri vzorcu SM 12 pa navadni KSD (Aerosil 200[®]). Kljub temu pa je dodatek KSD izboljšal organoleptične lastnosti suhih mikroemulzij. Vzorci iz procesne komore s KSD so bili manj mastni v primerjavi z vzorci iz procesne komore brez KSD. Odločili smo se za uporabo Aerosila 200[®], ker je le ta trenutno dobavljiv v farmacevtski kakovosti. Razporeditev produkta po različnih delih naprave in izkoristek pri vzorcu SM 13 so primerljivi z ostalimi vzorci. Zaradi tega sklepamo, da zamenjava SMES 2 z SMES 1 nima bistvenega vpliva na potek procesa.

Suhe mikroemulzije, ki so bile izdelane brez dodatka koloidnega silicijevega dioksida, so se med seboj razlikovale po velikosti in barvi glede na to ali so bile odložene v procesni komori, ceveh ali zbiralniku. Tako so delci iz procesne komore bili precej večji in rumeni v primerjavi z majšimi in belimi delci iz cevi in zbiralnika. Suhe mikroemulzije, ki smo jih izdelali z dodatkom koloidnega silicijevega dioksida, so se med seboj razlikovale le po velikosti delcev, ne pa tudi po barvi. Delci iz procesne komore so bili večji od delcev iz drugih delov naprave, vendar so bili vsi beli.

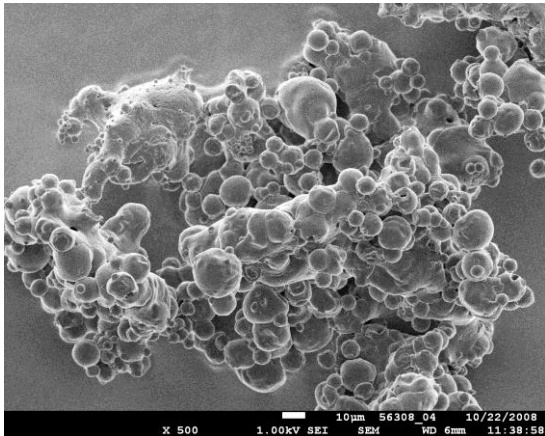
Na slikah 23 – 27 so predstavljeni vzorci z in brez KSD, posneti z elektronskim mikroskopom.



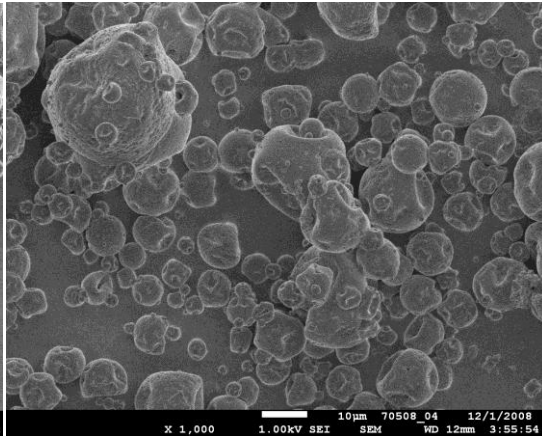
Slika 23: SEM slika SM 01 zbiralnik



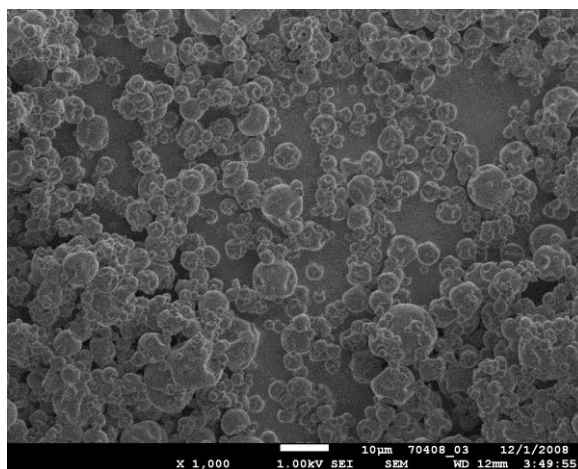
Slika 24: SEM slika SM 10 zbiralnik



Slika 25: SEM slika SM 01 PK



Slika 26: SEM slika 10 PK



Slika 27: SEM slika SM 10 cevi

4.3.3. Izdelava suhih mikroemulzij z učinkovinami NDS 01, NDS 02, NDS 03, NDS 04 in NDS 05

Pregled parametrov in rezultatov izdelave suhih mikroemulzij je predstavljen v preglednicah 16 in 17.

Vzorca SM NDS 01/1 in SM NDS 02/1 smo naredili pred končano optimizacijo procesa sušenja z razprševanjem, ker smo želeli ovrednotiti vpliv dodatka učinkovine na potek procesa. Po optimizaciji procesa smo naredili vzorce SM NDS 01/2, SM NDS 02/2 in SM NDS 03. Te vzorce smo izdelali po optimalni metodi in z ustrezno količino koloidnega silicijevega dioksida. Za izdelavo vzorcev SM NDS 01/3, SM NDS 04 in SM NDS 05 smo morali proces dodatno modificirati, ker se je viskoznost teh sistemov močno povečala

zaradi višjih vsebnosti učinkovine v vzorcih SM NDS 04 in SM NDS 05 oz. spremenjenega SMES-a v primeru vzorca SM NDS 01/3.

Preglednica 16: Parametri pri procesu sušenja z razprševanjem

Vzorec*	Pretok zraka	T_{vstopna} [°C]	Hit. razp. [ml/min]	P_{v šobi} [bar]	Odprtina šobe	Odmik šobe [cm]
<i>SM NDS 01/1</i>	0,8	55	2	1	2,5/8	23
<i>SM NDS 01/2</i>	0,8	55	2,5	2	2,5/8	19
<i>SM NDS 01/3</i>	0,8	55	3	3,5	3/8	19
<i>SM NDS 02/1</i>	0,8	55	3,1	3 --> 2	2,5/8	23
<i>SM NDS 02/2</i>	0,8	55	2,5	2	2,5/8	19
<i>SM NDS 03</i>	0,8	55	2,5	2	2,5/8	19
<i>SM NDS 04</i>	0,8	55	3,7	6	3,5/8	19
<i>SM NDS 05</i>	0,8	55	3,0	2	2,5/8	19

*za sestavo vzorcev glej preglednico 7 in 8

Preglednica 17: Izkoristki, razporeditev produkta in hitrost pri procesu sušenja z razprševanjem

Vzorec	Izkoristek [%]	PK [%]	Cevi [%]	Zbiralnik [%]	Hitrost razprševanja [g/min]
<i>SM NDS 01/1</i>	81,31	32,78	45,16	22,06	1,02
<i>SM NDS 01/2</i>	85,48	41,73	34,27	24,00	1,38
<i>SM NDS 01/3</i>	88,17	43,31	22,28	34,41	1,76
<i>SM NDS 02/1</i>	93,44	17,41	64,34	18,25	1,79
<i>SM NDS 02/2</i>	85,47	13,15	67,52	19,32	1,47
<i>SM NDS 03</i>	66,67	19,89	48,46	31,65	1,37
<i>SM NDS 04</i>	92,41	46,55	30,58	22,87	1,59
<i>SM NDS 05</i>	80,51	72,86	6,68	20,46	1,55

Izkoristki so v primerjavi z vzorci suhih mikroemulzij brez učinkovine višji. Manjši izkoristek v primeru SM NDS 03 vzorca je posledica tehničnih težav z peristaltično črpalko in ni reprezentativen. Vsi ostali izkoristki so med seboj primerljivi, kar kaže na to, da nam je uspelo dobro optimizirati proces izdelave SM.

4.3.4 Lastnosti suhih mikroemulzij

Pretočne lastnosti vzorcev Tab. SM NDS 01/1 in Tab. SM NDS 01/2 so podane v preglednici 18. Iz rezultatov lahko vidimo, da imata obe zmesi za tabletiranje slabe pretočne lastnosti. Med vzorci s KSD in brez KSD ni bistvene razlike pri pretočnih lastnosti.

Preglednica 18: Rezultati pretočnih lastnosti

VZOREC	NASIPNI KOT [°]	PRETOČNOST [g/s]
<i>Tab. SM NDS 01/1 pred sejanjem</i>	38,1	0,45
<i>Tab. SM NDS 01/1 po sejanjem</i>	41,2	0,47
<i>Tab. SM NDS 01/2 pred sejanjem</i>	41,2	0,58
<i>Tab. SM NDS 01/2 po sejanjem</i>	43	0,41

4.4 IZDELAVA TABLET IZ SUHIH MIKROEMULZIJ

Iz suhih mikroemulzij smo z dodatkom pomožnih snovi izdelali zmesi za tabletiranje. Preizkušali smo različne sestavine, ki so predstavljene v preglednici 19.

Lastnosti tablet, kot so enakomernost mase, trdnost in razpadnost, so odvisne od sestave zmesi za tabletiranje, zato smo optimizirali sestavo zmesi. Spreminjali smo vrsto mikrokristalne celuloze, glede na velikost delcev in obdelavo s SD. Prav tako smo iskali ustrezo količino veziva in vrsto ter količino razgrajevala. Da bi dobili čim boljše pretočne lastnosti, smo preizkušali različne količine in vrste drsil.

Preglednica 19: Sestava zmesi za tabletiranje

	Tab. SM 05	Tab. SM 06/1	Tab. SM 06/2	Tab. SM 06/3	Tab. SM 06/4
<i>Suha mikroemulzija [%]</i>	50,0	50,0	50,0	50,0	45,0
<i>Silicificirana mikrokrystalna celuloza [%]</i>	/	/	31,4	31,4	28,2
<i>Mikrokrist. celuloza [%]</i>	31,4	31,4	/	/	/
<i>Krospovidon [%]</i>	6,0	6,0	6,0		5,4
<i>Na škrob glikolat [%]</i>	/			6,0	
<i>Preželatiran škrob [%]</i>	10,0	10,0	10,0	10,0	9,0
<i>Aerosil 200[®] [%]</i>	2,0	2,0	/	/	/
<i>Aerosil R 972[®] [%]</i>	/	/	2,0	2,0	1,8
<i>Mg stearat [%]</i>	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
<i>NaCl [%]</i>	/	/	/	/	10,0

Preglednica 20: Fizikalno – kemijske lastnosti tablet

	masa [mg]	trdnost [kP]	razpadnost [min:s]
Tab. SM 05	194,5 - 240,5	2,5 - 3,0	9:47 - 12:20
Tab. SM 06/1	cca. 125	1,5 - 2,5	6:30 - 10: 45
Tab. SM 06/2	175,5 - 214,2	3,0 - 3,6	7:51 - 10:50
Tab. SM 06/3	181,3 - 215,1	2,4 - 2,9	10:58 - 11:55
Tab. SM 06/4	194,8 - 223,1	2,7 - 3,2	8:16 - 10:39

Vzorec Tab. SM 06/2 je najboljši, saj ima najhitrejšo razpadnost ob najvišji trdnosti. Razmerje med trdnostjo in razpadnostjo je pomembno, ker dovolj visoka trdnost omogoča ustrezno rokovanje s tabletami, hitra razpadnost pa omogoča ustrezno hitro sproščanje. Vzorec SM 06/1 je bil najslabši, saj nam z njim ni uspelo doseči niti ustrezne mase tablete, kar je posledica slabih pretočnih lastnosti zmesi za tabletiranje. Pri tej formulaciji smo uporabili Aerosil 200[®], ki se je izkazal kot slabše drsilo v primerjavi z Aerosilom R 972[®]. Kljub temu smo se pri naslednjih vzorcih odločili za uporabo Aerosila 200[®], ker se le ta trenutno dobavlja v farmacevtski kakovosti, vendar smo količino povečali z 2 na 4 %. Izbirali smo med dvema polniloma, mikrokrystalno celulozo (Tab. SM 05 in Tab. SM 06/1) in silicificirano mikrokrystalno celulozo (Tab. SM 06/2, Tab. SM 06/3 in Tab. SM 06/4) in se odločili za silicificirano mikrokrystalno celulozo, ker so tablete s tem polnilom imele večjo trdnost ob hitrejši razpadnosti in hkrati bolj enakomerno in ustrezno maso. Kot

razgrajevalo smo izbrali krospondon (premreženi povidon), ker so tablete z premreženim povidonom razpadle hitreje kot tablete z natrijevim škrob glikolatom. Pri končnih vzorcih smo spremenili še razmerje med vezivom in razgrajevalom in sicer smo povečali količino razgrajevala na račun veziva. Na ta način smo dosegli boljšo razpadnost, pri čemer je trdnost ostala nespremenjena.

Za učinkovine NDS 01, NDS 02 in NDS 03 je predvidena končna farmacevtska oblika tableta, zato smo iz SM izdelali tablete. Sestave tablet z učinkovino so v preglednici 21. Končna masa tablet je odvisna od odmerka posamezne izbrane učinkovine.

Preglednica 21: Sestava tablet na osnovi SM z vgrajenimi učinkovinami

	Tab. SM NDS 01/1	Tab. SM NDS 01/2	Tab. SM NDS 02/1	Tab. SM NDS 02/2	Tab. SM NDS 03
<i>Suha mikroemulzija [mg]</i>	48,3	55,0	150,0	165,0	220,0
<i>Silificirana mikrokrystalna celuloza [mg]</i>	28,5	24,5	76,5	61,5	82,0
<i>Krospondon [mg]</i>	9,3	6,0	45,0	45,0	40,0
<i>Preželatinjen škrob [mg]</i>	9,7	10,0	15,0	15,0	40,0
<i>Aerosil 200[®] [mg]</i>	3,7	4,0	12,0	12,0	16,0
<i>Mg stearat [mg]</i>	0,5	0,5	1,5	1,5	2,0
MASA TABLETE [mg]	100,0	100,0	300,0	300,0	400,0

Preglednica 22: Fizikalno – kemijske lastnosti tablet

	masa [mg]	trdnost [kP]	razpadnost [min:s]
Tab. SM NDS 01/1	104,7 - 116,4	2,3 - 3,1	6:28 - 6:48
Tab. SM NDS 01/2	96,2 - 114,5	1,9 - 2,8	8:26 - 9:08
Tab. SM NDS 02/1	282,7 - 307,3	3,3 - 3,6	8:30 - 10:18
Tab. SM NDS 02/2	281,2 - 309,0	3,2 - 4,2	15:57 - 19:24
Tab. SM NDS 03	388,0 - 415,3	4,1 - 4,7	22:22 - 23:18

Iz učinkovin NDS 01 in NDS 02 smo izdelali 2 vrsti SM: z in brez dodatka KSD v disperzijo za razprševanje.

Kljub podobni masi in trdnosti, vzorci brez dodatka KSD hitreje razpadajo kot vzorci z dodatkom le tega (Tab. SM NDS 01/1 v primerjavi z Tab. SM NDS 01/2). Hitrejša razpadnost vzorcev z učinkovino NDS 01 je posledica majhne mase teh tablet.

Pri vzorcih z učinkovino NDS 02 je razlika v razpadnosti med vzorci z in brez KSD precej velika, saj imajo vzorci z dodatkom KSD skoraj dvakrat daljši čas razpadnosti ob enaki trdnosti in masi (Tab. SM NDS 02/1 v primerjavi z Tab. SM NDS 02/2).

Tablete Tab. SM NDS 03 so največje in najtežje, zato ni presenetljivo, da imajo najdaljši čas razpadnosti.

Iz vzorcev z učinkovino NDS 04 in NDS 05 nismo izdelali zmesi za tabletiranje, ampak smo za nadaljnje delo uporabili kar suhe mikroemulzije, ker je predvidena končna farmacevtska oblika za te učinkovine trdna želatinasta kapsula.

4.5 VPLIV SUHIH MIKROEMULZIJ NA POVEČEVANJE TOPNOSTI UČINKOVIN

Poleg vrednotenja fizikalnih lastnosti sistemov SMES z vodo in izdelave suhih mikroemulzij na osnovi SMES z učinkovinami je bil namen našega dela tudi ovrednotiti vpliv izdelanih sistemov na povečevanje topnosti in hitrosti raztapljanja in ugotoviti, za katere slabo topne učinkovine so takšni sistemi primerni.

Najprej smo določili, koliko se poveča topnost učinkovine vgrajenih v te sisteme v primerjavi s samo učinkovino in nekaterimi referenčnimi tabletami.

Zanimali so nas naslednji sistemi: tekoč SMES 2, suha mikroemulzija (oznake SM) in suhe mikroemulzije vgrajene v tableto (oznake Tab. SM). Za primerjavo vpliva sestave SMES smo učinkovine vgradili še v tekoč SMES 1 in z učinkovino NDS 01 izdelali tudi suho mikroemulzijo s tem SMES-om. Samomikroemulgirajoči sistem SMES 1 je bil uporabljen pri izdelavi mikrokapsul s SMES-om, v okviru diplomske naloge M. Blagotinšek (31).

4.5.1 Učinkovina NDS 01

Za učinkovino NDS 01 so bili v literaturi naslednji podatki: topnost v vodi 0,01 mg/ml, temperatura tališča 160 °C, log P pa 4,6. V preglednici 23 so pa zbrani rezultati topnosti v vodi za učinkovino v izbranih nosilnih sistemih.

Preglednica 23: Rezultati meritev topnosti v vodi za učinkovino NDS 01 v različnih sistemih

	topnost [$\mu\text{g/ml}$]	faktor povečanja topnosti glede na topnost same učinkovine
<i>učinkovina</i>	1,14 \pm 0,1	-
<i>učinkovina v SMES 1</i>	pod mejo detekcije*	-
<i>učinkovina v SMES 2</i>	6,60 \pm 0,2	6,0
<i>SM NDS 01/1</i>	2,49 \pm 0,6	2,2
<i>SM NDS 01/2</i>	4,35 \pm 1,4	3,8
<i>SM NDS 01/3</i>	1,92 \pm 0,9	1,7
<i>Tab. SM NDS 01/1</i>	4,56 \pm 0,5	4,0
<i>Tab. SM NDS 01/2</i>	5,99 \pm 0,3	5,3
<i>REFERENČNE TAB. 1</i>	1,07 \pm 0,2	0,9
<i>REFERENČNE TAB. 2</i>	3,70 \pm 0,4	3,2
<i>REFERENČNE TAB. 3</i>	7,33 \pm 0,8	6,4

* učinkovine v tem sistemu z uporabljenno UV metodo nismo mogli detektirati, verjetno zaradi velike absorbanse ozadja

Topnost učinkovine NDS 01 v vodi je zelo majhna. Ob dodatku SMES 2 se topnost zviša za približno 6 krat, med tem ko vgraditev v SMES 1 nima vpliva na povečanje topnosti. Pri suhih mikroemulzijah se topnost zmanjša v primerjavi s SMES-om, poveča pa se v primerjavi z učinkovino in sicer za približno 2,2 krat pri vzorcih SM NDS 01/1 in 3,8 krat pri vzorcih SM NDS 01/2 ter 1,7 krat pri vzorcih SM NDS 01/3. Zanimivo je, da je topnost spet večja, če SM z učinkovino vgradimo v tablete. Primerljiva je s topnostjo v SMES-u pri vzorcih s KSD (Tab. SM NDS 01/2) in malo manjša pri vzorcih brez KSD (Tab. SM NDS 01/1). SM povečajo topnost v primerjavi z referenčnimi tabletami 1 in 2, med tem ko so referenčne tablete 3 najbolj povečale topnost.

4.5.2 Učinkovina NDS 02

Za učinkovino NDS 02 so bili v literaturi naslednji podatki: topnost v vodi pri pH 7,8 je 0,02 mg/ml, temperatura tališča je 210 °C, log P pa 3,3. V preglednici 24 so zbrani rezultati topnosti v vodi za učinkovino v izbranih nosilnih sistemih.

Preglednica 24: Rezultati meritev topnosti v vodi za učinkovino NDS 02 v različnih sistemih

	topnost [$\mu\text{g/ml}$]	faktor povečanja topnosti glede na topnost same učinkovine
<i>učinkovina</i>	$1,12 \pm 0,2$	-
<i>SM NDS 02/1</i>	$0,7 \pm 0,2^*$	0,6
<i>SM NDS 02/2</i>	$1,3 \pm 0,2^*$	1,2
REFERENČNE TAB. 1	$5,32 \pm 0,1$	4,8

* Analiza je bila zaradi preslabega odziva na UV spektrometru narejena z HPLC metodo

Učinkovina NDS 02 se slabo topi v vodi. Suhe mikroemulzije ne povečajo topnosti v primerjavi z samo učinkovino. Največjo topnost ima učinkovina, ker je vgrajena v referenčne tablete in sicer za faktor 4,8 v primerjavi s topnostjo same učinkovine v vodi.

4.5.3 Učinkovina NDS 03

Za učinkovino NDS 03 so bili v literaturi naslednji podatki: topnost v vodi je manj kot 0,01 mg/ml, temperatura tališča 300 °C, log P pa 2,3. V preglednici 25 so zbrani rezultati topnosti v vodi za učinkovino v izbranih nosilnih sistemih.

Preglednica 25: Rezultati meritev topnosti v vodi za učinkovino NDS 03 v različnih sistemih

	topnost [$\mu\text{g/ml}$]	faktor povečanja topnosti glede na topnost same učinkovine
<i>učinkovina</i>	$4,14 \pm 0,2$	-
<i>učinkovina v SMES 1</i>	$6,90 \pm 2,5$	1,7
<i>učinkovina v SMES 2</i>	$8,81 \pm 0,4$	2,1
<i>SM NDS 03</i>	$10,51 \pm 0,4$	2,5
<i>Tab. SM NDS 03</i>	$14,87 \pm 0,7$	3,6
REFERENČNE TAB. 1	$6,66 \pm 0,5$	1,6
REFERENČNE TAB. 2	$67,95 \pm 1,5$	16,4

Tudi topnost učinkovine NDS 03 v vodi je zelo slaba. S sistemom na osnovi suhih mikroemulzij smo uspeli nekoliko povečati topnost. Tako je topnost učinkovine vgrajene v SMES 2 dvakrat višja od topnosti učinkovine v vodi. SM še nekoliko zvišajo topnost glede na SMES 2. Največje povečanje topnosti pa smo opazili z izdelavo tablet iz SM, tako da je

ta približno 3 krat večja kot v vodi. Topnost učinkovine NDS 03 se izboljša glede na referenčne tablete 1, slabša pa je od referenčnih tablet 2.

4.5.4 Učinkovina NDS 04

Za učinkovino NDS 04 so v literaturi naslednji podatki: temperatura tališča 160 °C, log P pa 3,9. V preglednici 26 so zbrani rezultati topnosti v vodi za učinkovino v izbranih nosilnih sistemih.

Preglednica 26: Rezultati meritev topnosti v vodi za učinkovino NDS 04 v različnih sistemih

	topnost [$\mu\text{g/ml}$]	faktor povečanja topnosti glede na topnost same učinkovine
<i>učinkovina</i>	2,40 \pm 0,2	-
<i>učinkovina v SMES 1</i>	4,91 \pm 2,7	2,1
<i>učinkovina v SMES 2</i>	65,12 \pm 2,4	27,1
<i>SM NDS 04</i>	64,91 \pm 2,2	27,0
<i>REFERENČNE KAP. 1</i>	3,61 \pm 0,7	1,5

Učinkovina je v vodi slabo topna. Referenčna formulacija sicer rahlo poveča topnost, vendar ne bistveno. Za razliko od reference naš sistem močno poveča topnost. Ob dodatku SMES 1 se topnost poveča za približno 2,1 krat, ob dodatku SMES 2 pa približno 27,1 krat. Povečanje topnost v suhi mikroemulziji je primerljivo povečanju topnosti ob dodatku SMES 2. S sistemom na osnovi suhih mikroemulzij nam je uspelo močno povečati topnost učinkovine NDS 04, kar pomeni da so ti sistemi primerni za to učinkovino.

4.5.5 Učinkovina NDS 05

Za učinkovino NDS 05 so v literaturi naslednji podatki: topnost v vodi pri pH = 6 je 0,013 mg/ml, pri pH = 7 pa 0,005 mg/ml, temperatura tališča je 170 °C, log P pa 3,7. V preglednici 27 so zbrani rezultati topnosti v vodi za učinkovino v izbranih nosilnih sistemih.

Preglednica 27: Rezultati meritev topnosti v vodi za učinkovino NDS 05 v različnih sistemih

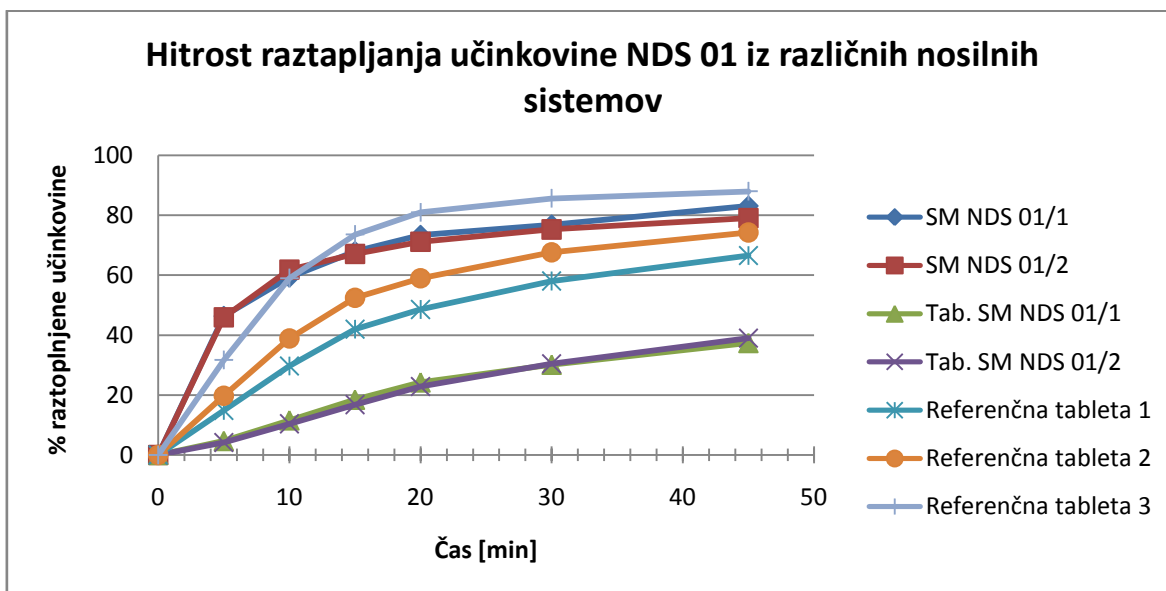
	topnost [$\mu\text{g/ml}$]	faktor povečanja topnosti glede na topnost same učinkovine
<i>učinkovina</i>	7,65 \pm 0,2	-
<i>učinkovina v SMES 1</i>	pod mejo detekcije*	-
<i>učinkovina v SMES 2</i>	13,56 \pm 0,3	1,8
<i>SM NDS 05</i>	17,33 \pm 2,1	2,3

* učinkovine v tem sistemu z uporabljenjo UV metodo nismo mogli detektirati, verjetno zaradi velike absorbanca ozadja

Učinkovina NDS 05 je v primerjavi z drugimi učinkovinami, po naših meritvah, boljše topna v vodi. Dodatek SMES 2 nekoliko poveča topnost učinkovine, vendar ne bistveno. Sistem suhih mikroemulzij še dodatno poveča topnost in sicer je topnost za 2 krat višja kot topnost same učinkovine v vodi.

4.6 VPLIV SUHIH MIKROEMULZIJ NA POVEČEVANJE HITROSTI RAZTAPLJANJA UČINKOVIN

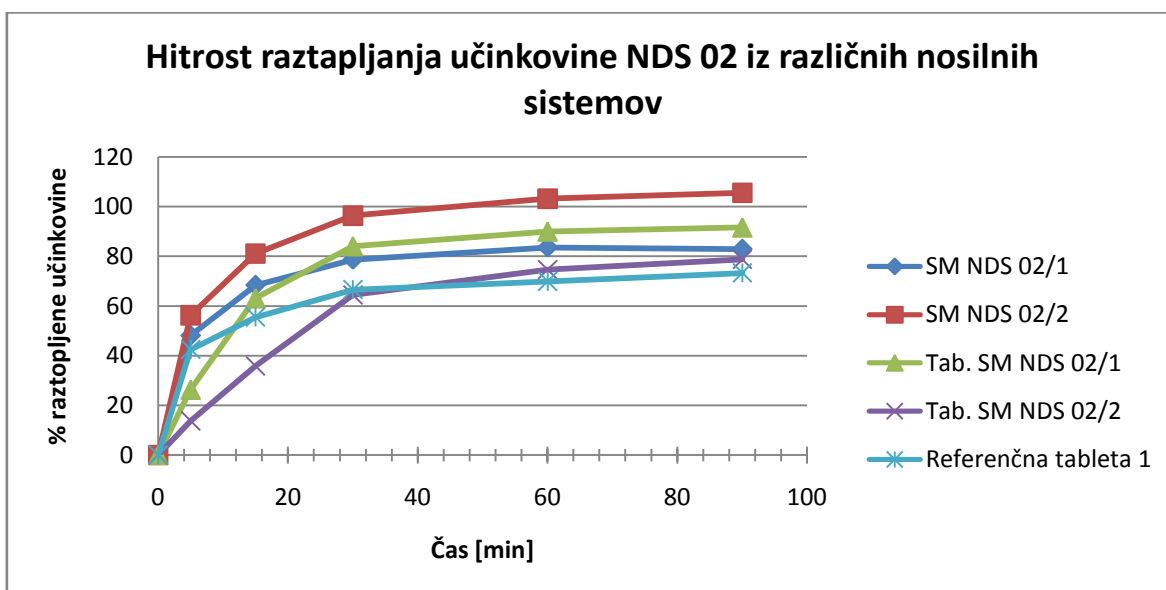
4.6.1 Učinkovina NDS 01



Slika 28: Hitrost raztapljanja učinkovine NDS 01 iz različnih nosilnih sistemov

Test raztapljanja za učinkovino NDS 01 (Slika 28) je pokazal drugačno obnašanje naših sistemov v primerjavi z referenčnimi tabletami. Vzorca SM NDS 01/1 in SM NDS 01/2 v prvih 10 minutah sproščata učinkovino hitreje kot Referenčne tablete 3, kar nakazuje na velik učinek na hitrost raztapljanja. Tabletiranje vzorcev SM (Tab. SM NDS 01/1 in Tab. SM NDS 01/2) sistem spremeni, tako da tablete sproščajo učinkovino veliko počasneje kot sama suha mikroemulzija, hkrati se v testiranem času sprosti tudi manj učinkovine. Glede na rezultate sklepamo, da je naš sistem primeren za to učinkovino v obliki suhe mikroemulzije, z izdelavo tablet pa pride do nastanka lipofilnega matriksa, ki upočasni sproščanje učinkovine.

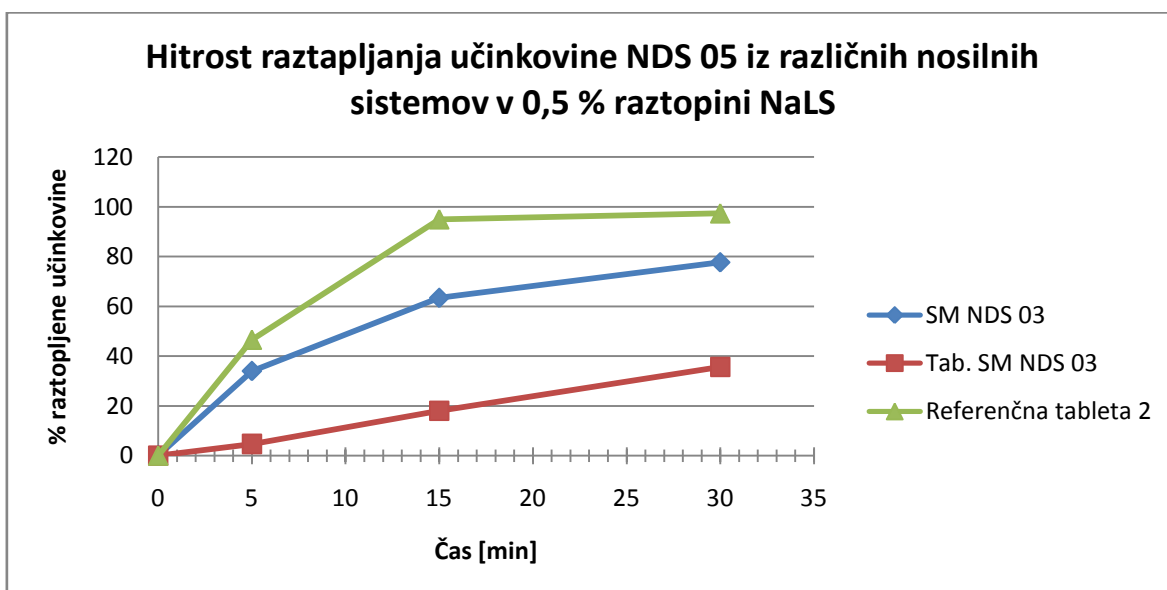
4.6.2 Učinkovina NDS 02



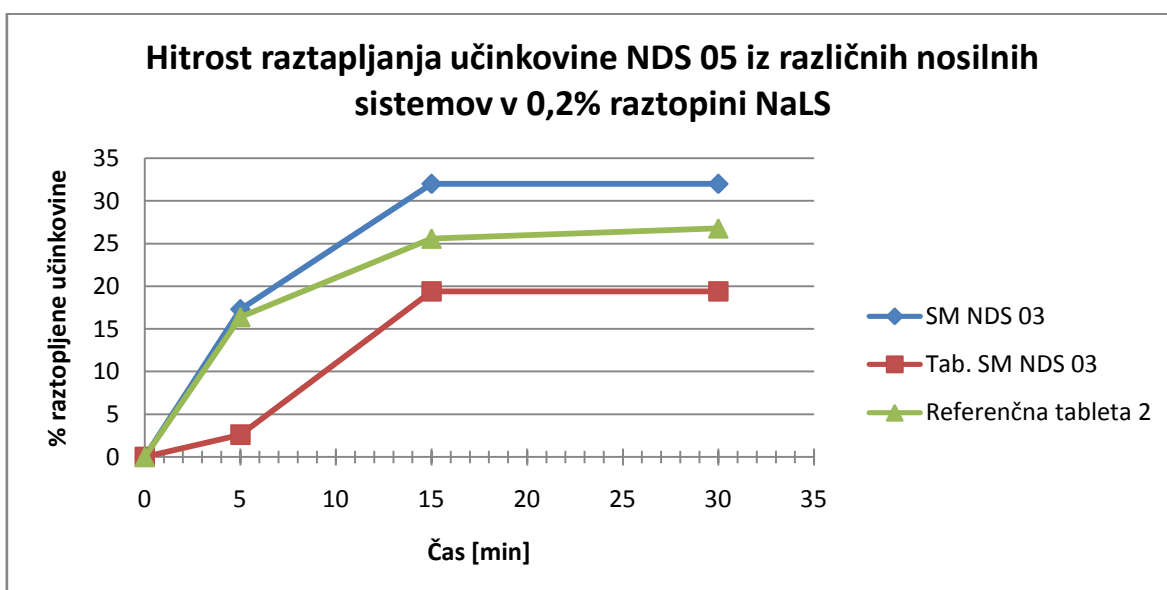
Slika 29: Hitrost raztapljanja učinkovine NDS 02 iz različnih nosilnih sistemov

Sistem suhih mikroemulzij SM NDS 02/2 izkazuje najboljši profil sproščanja, saj se učinkovina sprošča hitreje kot iz drugih sistemov, poleg tega se sprosti največ učinkovine (Slika 29). V prvih minutah vzorec SM NDS 02/1 in referenčna tableta približno enako hitro sproščata učinkovino, vendar se po 5 minutah sproščanje iz referenčnih tablet upočasni. Najpočasneje spročajo učinkovino tablete Tab. SM NDS 02/2, vendar se na koncu izenačijo z referenčno formulacijo. Sistemi suhih mikroemulzij so se v primeru učinkovine NDS 02 pokazali bolj primerni za povečevanje hitrosti raztapljanja kot povečevanje topnosti. Spet smo ugotovili, da se z tabletiranjem suhih mikroemulzij sistem spremeni, zaradi česar se sproščanje upočasni.

4.6.3 Učinkovina NDS 03



Slika 30: Hitrost raztapljanja učinkovine NDS 03 iz različnih nosilnih sistemov

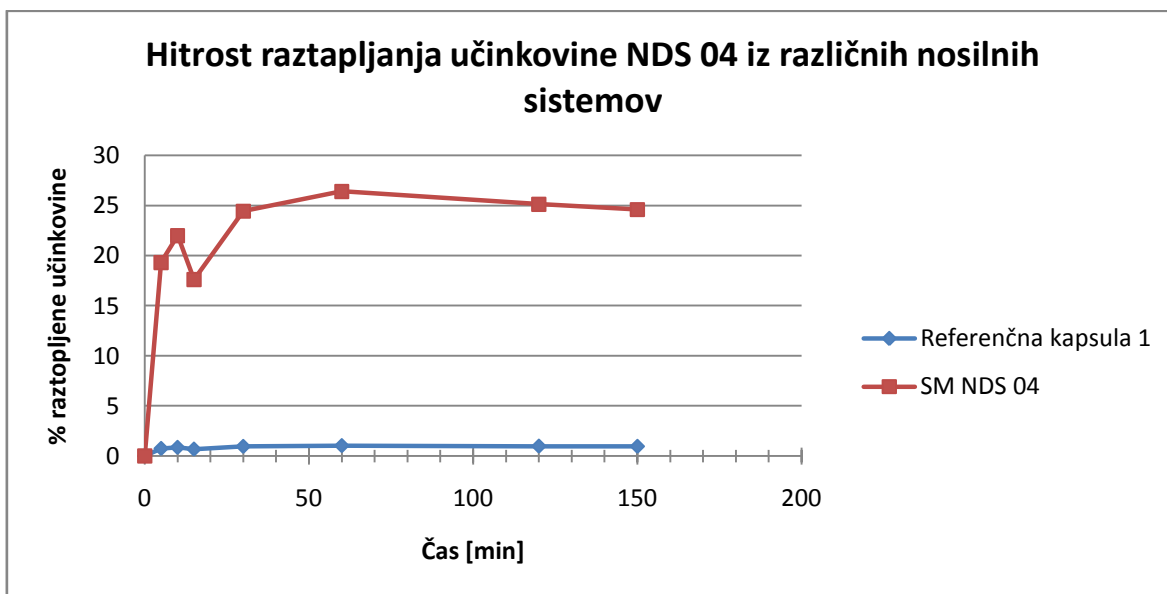


Slika 31: Hitrost raztapljanja učinkovine NDS 03 iz različnih nosilnih sistemov

Sproščanje učinkovine NDS 03 iz izbranih sistemov je bilo testirano v dveh medijih: 0,5 % natrijevem lavrilsulfatu (NaLS) (Slika 30) in 0,2 % NaLS (Slika 31). V obeh medijih je velika razlika med SM (SM NDS 03) in tabletami iz SM (Tab. SM NDS 03), kot smo opazili že pri učinkovinah NDS 01 in NDS 02. V mediju 0,2 % NaLS se vzorec SM raztaplja celo hitreje kot referenčne tablete. V mediju 0,5 % NaLS pa referenčne tablete sproščajo hitreje zaradi večjega dodatka PAS v disolucijski medij. V tem mediju se iz

referenčnih tablet raztopi vsa učinkovina, saj je njena topnost v 0,5 % NaLS tako visoka, da se v testiranem volumnu lahko raztopi celoten odmerek. Zanimivo je, da se iz SM tudi v tem mediju po 30 min ne raztopi celoten odmerek. Razlog je najverjetneje v počasni hitrosti raztapljanja iz tega sistema in bi v daljšem času bilo raztopljeno več učinkovine.

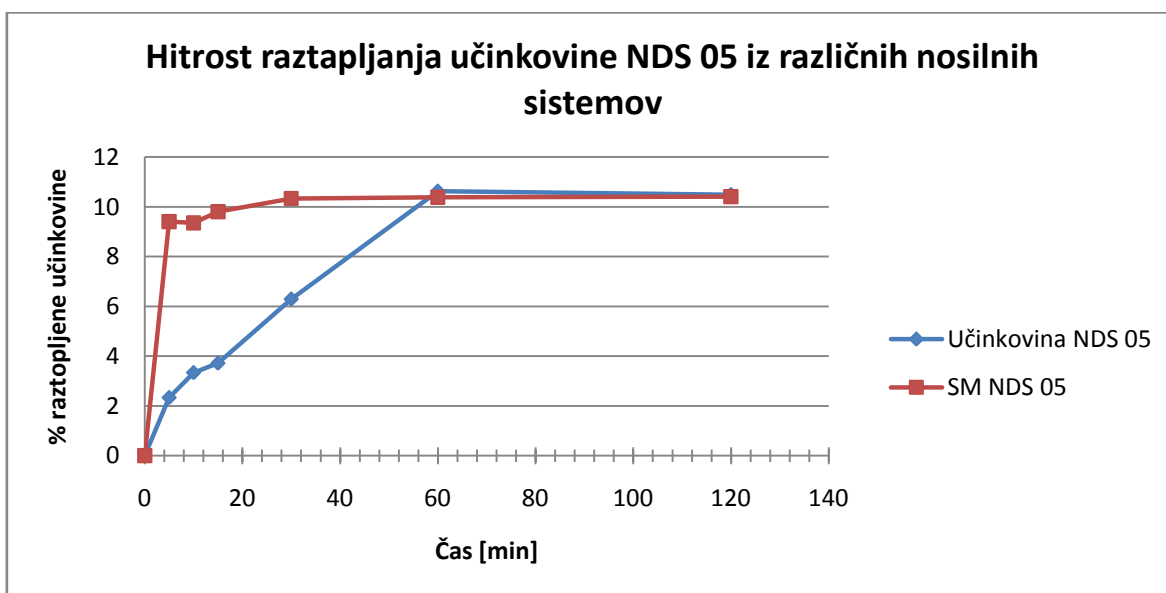
4.6.4 Učinkovina NDS 04



Slika 32: Hitrost raztapljanja učinkovine NDS 04 iz različnih nosilnih sistemov

Ker je končna farmacevtska oblika za učinkovino NDS 04 kapsula, smo za preizkušanje topnosti in hitrosti raztapljanja uporabili samo suho mikroemulzijo. Rezultati testa raztapljanja kažejo na zelo hitro raztapljanje, saj se večina sproščene učinkovine učinkovine iz našega sistema raztopi v prvih 5 minutah (Slika 32). Ker v kasnejšem času koncentracija učinkovine začne upadati lahko sklepamo, da dosežemo prenasičeno raztopino, iz katere se začne učinkovina izobarjati. Kljub temu lahko sklepamo, da je sistem na osnovi SM primeren za to učinkovino, saj smo pri njej dosegli najboljše rezultate tako pri topnosti kot hitrosti raztapljanja. Iz referenčne kapsule se sprosti precej manj učinkovine.

4.6.5 Učinkovina NDS 05

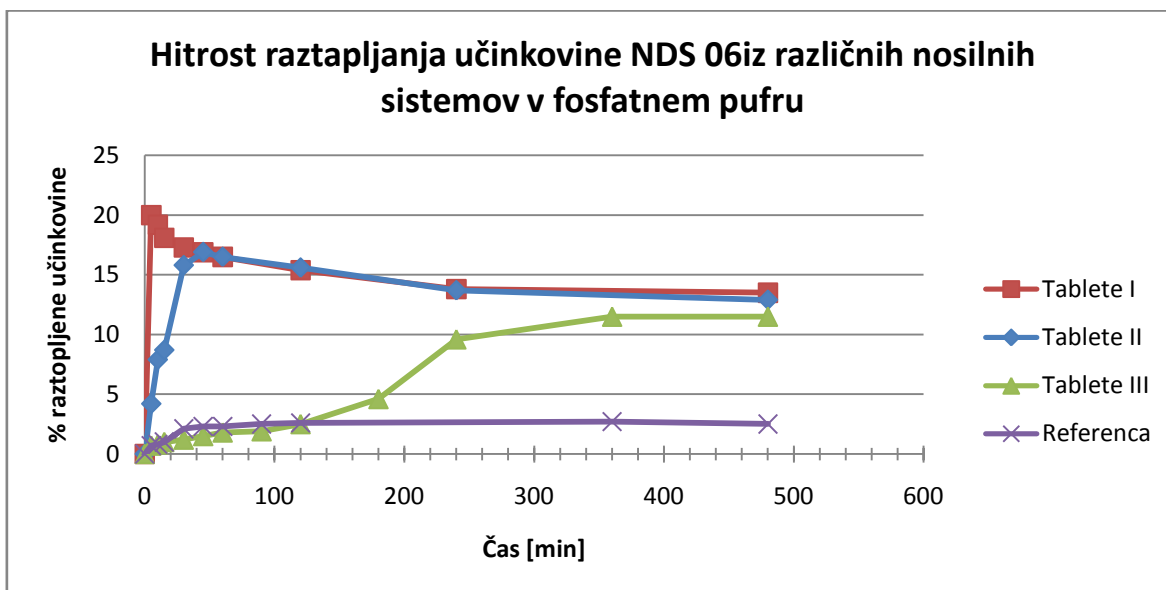


Slika 33: Hitrost raztapljanja učinkovine NDS 05 iz različnih nosilnih sistemov

Čeprav rezultati topnosti ne kažejo na značilno izboljšanje topnosti učinkovine NDS 05, lahko na osnovi testov raztapljanja zaključimo, da sistemi suhih mikroemulzij bistveno izboljšajo hitrost raztapljanja (Slika 33). Večina sproščene učinkovine učinkovine iz suhe mikroemulzije se raztopi v prvih 5 minutah, med tem ko se sama učinkovina raztaplja precej počasneje, verjetno zato, ker PAS iz SM omogočajo boljši stik med učinkovino in topilom.

4.6.6 Učinkovina NDS 06

Hitrost raztapljanja učinkovine NDS 06 iz različnih nosilnih sistemov je prikazana na sliki 34. (30)



Slika 34: Hitrost raztapljanja učinkovine NDS 06 iz različnih nosilnih sistemov

4.7 OCENA VPLIVA SISTEMOV NA OSNOVI SUHIH MIKROEMULZIJ NA TOPNOST IN HITROST RAZTAPLJANJA IZBRANIH UČINKOVIN

V preglednici 28 so zbrani rezultati povečanja topnosti učinkovin z izbranimi sistemi.

Preglednica 28: Faktor povečanja topnosti učinkovine v različnih sistemih

Učinkovina	log P	$T_{talilšča}$ [°C]	Faktor povečanja obsega učinkovine		
			SMES 2	Suhe mikroemulzije	Tablete
NDS 01	4,6	160	6,0	3,8	5,3
NDS 02	3,3	210	ni bilo izmerjeno	1,2	ni bilo izmerjeno
NDS 03	2,3	300	2,1	2,5	3,6
NDS 04	3,9	160	27,1	27,0	-
NDS 05	3,7	170	1,8	2,3	-
NDS 06*	3,9	163	12,4	21,4	58,2

* predstavljeni so rezultati iz diplomske naloge R. Stariča (30)

SMES 2 poveča topnost učinkovin NDS 01, NDS 03, NDS 04, NDS 05 in NDS 06 v vodi, prav tako izdelava SM in vgraditev SM v tablete. Povečanje topnosti je odvisno od uporabljene učinkovine in izbranega sistema. Tako se faktor povečanja topnosti učinkovine NDS 01 zmanjša, če primerjamo SM s samim SMES. Vgraditev SM v tablete pa poveča

topnost učinkovine, tako da je ta primerljiva s sistemom SMES 2. Pri učinkovini NDS 03 pa ugotavljamo drugačen trend, saj se topnost te učinkovine najmanj poveča v sistemu SMES 2, nato je višja pri SM in je najvišja pri SM, vgrajenih v tabletah. Učinkovini NDS 04 in NDS 05 nismo stiskali v tablete, ker je končna farmacevtska oblika kapsula. Pri učinkovini NDS 04 ni razlike v povečanju topnosti med SMES 2 in SM. Pri učinkovini NDS 05, tako kot pri učinkovini NDS 03, ugotavljamo, da ima učinkovina vgrajena v SM večjo topnost kot v samem sistemu SMES 2. Učinkovina NDS 06 izkazuje isti trend, faktor povečanja topnosti je najmanjši pri sistemu SMES 2 in najvišji pri tabletah. Pri učinkovini NDS 02 s sistemom na osnovi SM nismo dokazali bistvenega povečanja topnosti v primerjavi s samo učinkovino.

Iz rezultatov lahko ugotovimo, da se faktor povečanja topnosti v večini primerov razlikuje med sistemi SMES 2, SM in tabletami, kar pomeni da proces sušenja z razprševanjem mikroemulzij do suhih mikroemulzij in stiskanje le teh v tablete spremeni sposobnost sistema za povečanje topnosti, vendar je to odvisno tudi od vgrajene učinkovine. V primeru učinkovine NDS 01 imajo mikroemulzije večjo sposobnost povečanja topnosti, medtem ko SM manj povečajo topnosti. Pri učinkovini NDS 03, NDS 05 in NDS 06 vidimo nasproten trend, ker imajo te učinkovine boljšo topnost, če jih vgradimo v sisteme SM kot v sisteme SMES 2 – učinkovina. Pri učinkovinah NDS 01, NDS 03 in NDS 06 opazimo, da stiskanje suhih mikroemulzij v tablete še bolj poveča topnost učinkovine v primerjavi s sistemi SM. Do razlik med SMES, SM in tabletami lahko pride tudi zaradi vpliva ostalih pomožnih snovi.

V primeru učinkovine NDS 04 pa nismo opazili razlike med SMES 2 in SM. Glede na rezultate povečanja topnosti bi lahko zaključili, da so sistemi na osnovi SM primerni za učinkovine NDS 01, NDS 04 in NDS 06, ne izkazujejo pa posebnega učinka pri učinkovinah NDS 02, NDS 03 in NDS 05. Skupno učinkovinam NDS 01, NDS 04 in NDS 06 je log P višji od 3,9 in temperatura tališča okoli 160 °C. NDS 02 in NDS 03 imata nižji log P in višje tališče. Na osnovi naštetih parametrov bi lahko zaključili, da so učinkovine NDS 01, NDS 04 in NDS 06 bolj lipofilne kot učinkovine NDS 02 in NDS 03.

Zanimiv pa je rezultat za učinkovino NDS 05, ki ima log P 3,7 in temperaturo tališča 170 °C. Pričakovali bi večjo učinkovitost lipidne formulacije na osnovi SM, vendar rezultati

tega niso pokazali. Sklepamo, da so poleg omenjenih fizikalno – kemijskih parametrov pomembne tudi druge karakteristike učinkovin, ki jih ne poznamo.

Primerjali smo tudi vpliv dveh kvalitativno različnih SMES sistemov na topnost učinkovin v vodi. SMES 1 je sestavljen iz Miglyola 812[®], Labrasola[®] in Plurol oleique CC[®], med tem ko je SMES 2 sestavljen iz Miglyola 812[®], Polisorbata 80 in Capmula MCM C8[®] (Preglednica 3 in 4). Rezultati so zbrani v preglednici 29.

Preglednica 29: Faktor povečanja obsega topnosti učinkovine ob dodatku različnih tipov SMES

<i>Učinkovina</i>	<i>Faktor povečanja obsega topnosti učinkovine</i>	
	<i>SMES 1</i>	<i>SMES 2</i>
NDS 01	/	6,0
NDS 03	1,7	2,1
NDS 04	2,1	27,1
NDS 05	/	1,8
NDS 06	ni bilo izmerjeno	12,4

Učinkovitost SMES 1 pri zviševanju topnosti učinkovin NDS 01, NDS 04 in NDS 05 je bistveno manjša kot učinkovitost SMES 2. V primeru učinkovine NDS 03 je učinkovitost SMES 1 pri zviševanju topnosti primerljiva s SMES 2. Iz rezultatov lahko sklepamo, da je za povečanje topnosti uporabljenih učinkovin SMES 2 boljši sistem kot SMES 1.

Učinkovine NDS 01 in NDS 02 smo vgradili tudi v dve različni SM, ki se razlikujeta v dodatku KSD v disperzijo za razprševanje. Preverili smo vpliv dodatka KSD na učinkovitost SM (Preglednica 30).

Preglednica 30: Faktor povečanja topnosti učinkovine v SM z in brez dodatka KSD

<i>Učinkovina</i>	<i>Faktor povečanja obsega topnosti učinkovine</i>	
	<i>SM brez dodatka KSD</i>	<i>SM z dodatkom KSD</i>
NDS 01	2,2	3,8
NDS 02	0,6	1,2

Za obe učinkovini, NDS 01 in NDS 02 velja, da suhe mikroemulzije z dodatkom KSD povečajo topnost bolj kot SM brez dodatka KSD. SM, z in brez KSD, povečajo topnost učinkovine NDS 01 v primerjavi z topnostjo učinkovine v vodi. SM brez KSD celo znižajo topnost učinkovine NDS 02 v primerjavi s samo učinkovino, medtem ko jo SM z dodatkom KSD ne povišajo bistveno. Iz rezultatov lahko sklepamo, da dodatek KSD k SM poveča topnost v primerjavi s SM brez dodatka KSD, zato je dodatek le tega v SM

smislen. KSD verjetno pozitivno vpliva na porazdelitev lipofilnih komponent v SM in posledično hitreje in boljše dispergiranje SM v preizkušanem mediju.

Poleg vpliva izbranih lipidnih formulacij na povečevanje topnosti, nas je zanimal tudi njihov vpliv na hitrost raztapljanja. Pri vseh učinkovinah, razen pri učinkovini NDS 03, smo opazili povečanje hitrosti raztapljanja glede na referenčne sisteme (tablete, kapsule ali samo učinkovine). SM zaradi svojih emulgatorskih lastnosti namreč omogočajo hiter in dober stik med preizkušanim medijem in slabo topno učinkovino, ki je pomemben za samo hitrost raztapljanja. Zanimivo je, da so ti sistemi učinkoviti tako pri učinkovinah NDS 01, NDS 04 in NDS 06, za katere smo ugotovili že ugoden vpliv teh sistemov na povečanje topnosti, pa tudi za učinkovini NDS 02 in NDS 05.

Stiskanje SM v tablete pri vseh učinkovinah upočasni hitrost raztapljanja, čeprav smo v nekaterih primerih ugotovili, da je povečanje topnosti v tabletah celo večje kot v samih SM. Sklepamo, da z izdelavo tablet iz SM pride do nastanka lipofilnega matriksa, ki podaljša razpadnost tablet in zadržuje sproščanje učinkovin.

Razlikujejo se tudi SM z ali brez dodatka KSD, ki so bile pripravljene za učinkovino NDS 01 in NDS 02. Dodatek KSD v SM ne vpliva na hitrost raztapljanja za učinkovino NDS 01, nasprotno pa v primeru učinkovine NDS 02 opazimo hitreje raztapljanje pri vzorcu, ki vsebuje KSD. Sklepamo, da gre za podoben vpliv KSD, kot smo ga opisali že pri vplivu na topnost, torej pozitiven vpliv na porazdelitev lipofilnih komponent v SM in posledično hitreje in boljše dispergiranje SM v preizkušanem mediju.

5. SKLEP

V okviru diplomske naloge smo izdelali in ovrednotili izbrane sisteme na osnovi SMES in SM. V prvem delu smo podrobneje ovrednotili izbrani SMES sistem. Ugotovili smo, da pri združitvi SMES 2 in vode, v odvisnosti od količine dodane vodne faze, nastajajo različni sistemi: O/V in V/O mikroemulzije, strukturirani sistemi, tekoči kristali in O/V emulzije. Poznavanje nastalih sistemov je pomembno za napoved obnašanja mikroemulzij pri redčenju z gastrointestinalnimi tekočinami *in vivo*.

V nadaljevanju smo izdelali nosilne sisteme na osnovi SM, pri čemer smo za sušenje izhodne mikroemulzije uporabili sušenje z razprševanjem. Proces sušenja z razprševanjem smo optimizirali, s čimer smo dosegli dobre izkoristke in kratek čas trajanja procesa. Razprševali smo zmes SMES-a in učinkovine ter raztopine PVP, pri čemer je PVP trdni nosilec. Za izboljšanje tehnoloških lastnosti SM smo disperziji za razprševanje dodali tudi KSD.

Prav tako smo uspešno izdelali suhe mikroemulzije s petimi različnimi učinkovinami in iz njih izdelali končne farmacevtske oblike (tablete) za tri učinkovine. Odločili smo se za izdelavo tablet s postopkom direktnega tabletiranja, sestavljenih iz suhe mikroemulzije, silificirane mikrokristalne celuloze, premreženega škroba, krosppovidona, koloidnega silicijevega dioksida in magnezijevega stearata.

Vgraditev učinkovin NDS 01, NDS 03, NDS 04 in NDS 05 v izbrane lipidne formulacije poveča topnost vseh učinkovin, v primerjavi s topnostjo samih učinkovin in nekaterih referenc, pri čemer je posebej veliko povečanje topnosti učinkovine NDS 04. Izjema je učinkovina NDS 02, pri kateri nam topnosti ni uspelo zvišati. Še posebej pa so, iz vidika povečevanja topnosti, izdelani nosilni sistemi primerni za učinkovine NDS 01, NDS 04 in NDS 06. Sklepamo, da so za učinkovitost nekaterih SMES in SM zelo pomembne določene lastnosti učinkovin, kot so log P in temperature tališča.

Ugotovili smo tudi ugoden vpliv teh sistemov na hitrost raztapljanja v večini primerov učinkovin, hkrati pa tudi, da na hitrost raztapljanja neugodno vpliva stiskanje SM v tablete, zato predlagamo, da se kot končna farmacevtska oblika za SM uporabljajo kapsule. V primeru, ko je kot končna farmacevtska oblika predvidena tableta, pa je potrebno narediti

še dodatno optimizacijo sestave tablet, v odvisnosti od odmerka in želene končne mase tablet.

Dostavni sistemi na osnovi SM so primerni kot nosilni sistemi za povečanje topnosti in hitrosti raztapljanja predvsem lipofilnih učinkovin. V primeru hidrofobnih učinkovin pa lahko pričakujemo učinek na hitrost raztapljanja, vendar moramo le-to preveriti za vsako posamezno učinkovino.

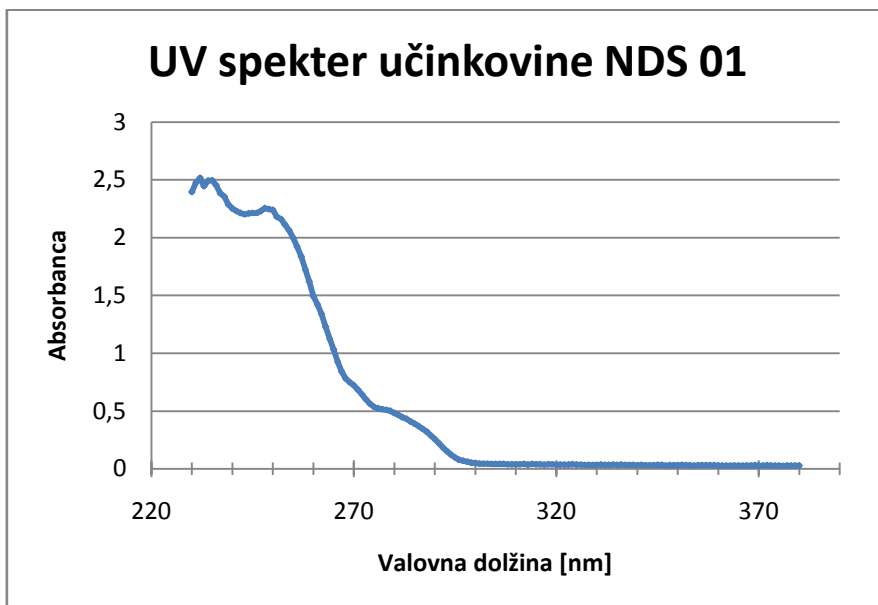
6. LITERATURA

1. Pouton CW. Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: Physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system. *Eur J Pharm Sci* 2006; 29: 278 – 287
2. Zvonar A, Gašperlin M, Kristl J. Samo(mikro)emulgirajoči sistemi – alternativni pristop za izboljšanje biološke uporabnosti lipofilnih učinkovin. *Farm Vestn* 2008; 59; 263 – 268
3. Sollner Dolenc M, Pečar S. Vaje iz Farmacevtske kemije III. Druga dopolnjena izdaja, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Ljubljana 2000: 67
4. Aulton ME. *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*. Second Edition, Churchill Livingstone, Edinburgh 2002: 115 – 124
5. Williams DA, Lemke TL. *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*. Fifth Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002: 46
6. Attwood D, Florence AT. *Physical Pharmacy*. First Edition, Pharmaceutical Press, London, Chichago: 14
7. Herzfeld J, Olbris DJ. *Encyclopedia of Life Sciences; Hydrophobic Effect*. Wiley, 2002: 1 – 9
8. Timpe C. Drug solubilization strategies: Applying solid dispersion and nanoparticulate formulation approadres in drug development. Predavanje: 3rd Annual Congress Strategies to enhance Solubility and Drug Absorption
9. Porter CJH, Trevaskis NL, Charman WN. Lipids and lipid-based formulations: optimizing the oral delivery of lipophilic drugs. *Nat Rev Drug Discov*. 2007; 6: 231 – 248
10. Pouton CW, Porter CJH. Formulation of lipid-based delivery systems for oral administration: Materials, methods and strategies. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2007; 60; 625 – 637
11. Gursoy RN, Benita S. Self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs. *Biomed Pharmacother*. 2004; 58: 173 – 182
12. Pouton CW. Formulation of self-emulsifying drug delivery system. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1997; 25: 47 - 58

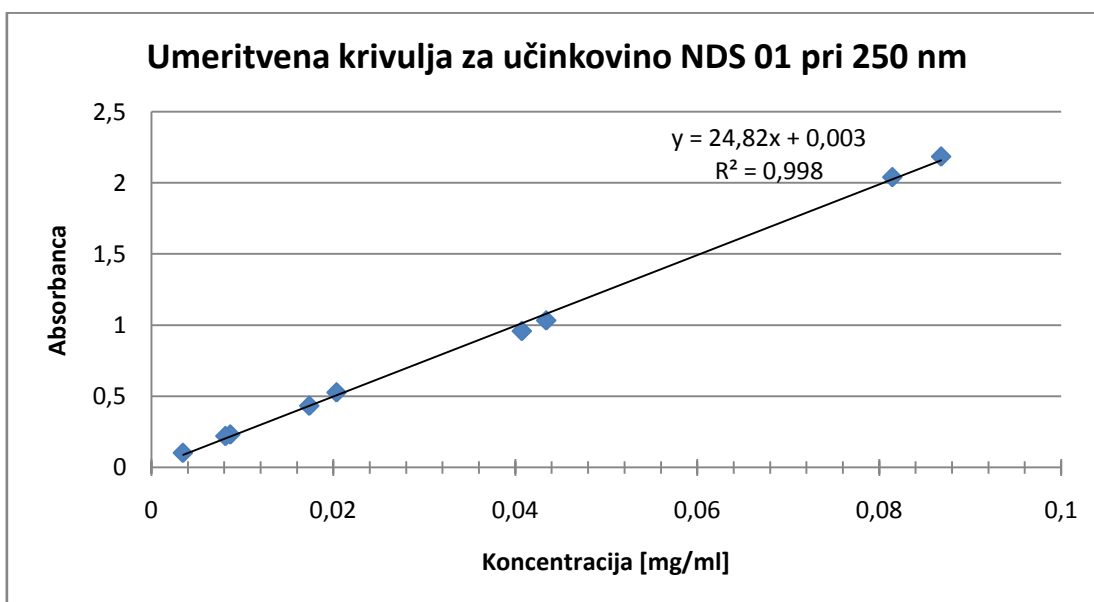
13. Karasulu HY. Microemulsions as novel drug carriers: the formation, stability, application and toxicity. *Expert Opin Drug Deliv.* 2008; 5: 119 – 135
14. Swarbrick J. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Third Edition, Microemulsions, Informa, New York, 2007: 1561 – 1564
15. Podlogar F, Gašperlin M. Izbor metod za določanje fizikalnih lastnosti koloidnih sistemov v farmaciji. *Farm Vestn* 2003; 54: 47 – 56
16. Gupta S, Moulik SP. Biocompatible Microemulsion and Their Prospective Uses in Drug Delivery. *J Pharm Sci.* 2008; 97: 22 – 45
17. Bourrel MJ, Rees GD. *Microemulsion and related systems – Formulation, solvency and physical properties*, New York: Marcel Dekker, Inc., 1988
18. Kreilgaard M. Influence of microemulsions on cutaneous drug delivery, *Adv Drug Del Rev* 2002; 54: S77 – S98
19. Podlogar F, Gašperlin M, Tomšič M, Jamnik A, Bešter Rogač M. Structural characterisation of water-Tween 40/Imwitor 308 – isopropyl myristat microemulsion using diffenet experimental methods. *Int J Pharm.* 2004; 276: 115 – 128
20. Boonme P, Krauel K, Graf A, Rades T, Buraphacheep Junyaprasert V. Characterization of Microemulsions Structures in the Pseudoternary Phase Diagram of Isopropyl Palmitate/Water/Brij 97:1-Butanol. *AAPS PharmSciTech* 2006; 7: E1 – E6
21. Hansen T, Holm P, Schultz K. Process characteristics and compaction of spray-dried emulsions containing a drug dissolved in lipid. *Int J Pharm.* 2004; 287: 55 – 66
22. Yi T, Wan J, Xu H, Yang XA. New solid self-microemulsifying formulation prepared by spray-drying to improve oral bioavailability of poorly water soluble drugs. *Eur J Pharm Biopharm.* 2008; 70: 439 – 444
23. Christensen K L, Pedersen G P, Gkristensen H. Technical optimization of redispersible dry emulsion. *Int J Pharm.* 2001; 212: 195 – 202
24. Christensen KL, Pedersen GP, Gkristensen H. Preparation of redispersible dry emulsions by spray drying. *Int J Pharm.* 2000; 212: 187 - 194
25. Maa YF, Prestrelski SJ. *Biopharmaceutical Powders: Particle Formation and Formulation Considerations*. *Curr Pharm Biotechnol.* 2000; 1: 283 – 302
26. Meenan P, Roberts KJ, Knight PC, Yuregir K. The influence of spray drying conditions on the particle properties of recrystallized burkeite ($\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot (\text{Na}_2\text{SO}_4)_2$). *Powder Technology* 1997; 90: 125 – 130

27. Chow AHL, Tong HHY, Chattopadhyay P, Shekunov B Y: Particle Engineering for Pulmonary Drug Delivery. *Pharm Res.* 2007; 24: 411 – 437
28. Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Fifth Edition, Pharmaceutical Press, London Chicago 2006
29. Bauer KH, Frömming KH, Führer C. *Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie*. 7. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mgH, Stuttgart 2002: 325, 326
30. Starič R. Razvoj in vrednotenje novega dostavnega sistema na osnovi suhih mikroemulzij. *Diplomska naloga* 2007
31. Blagotinšek M. Izdelava in ovrednotenje mikrokapsul s tekočim samomikroemulgirajočim sistemom z različnimi učinkovinami. *Diplomska naloga* 2009

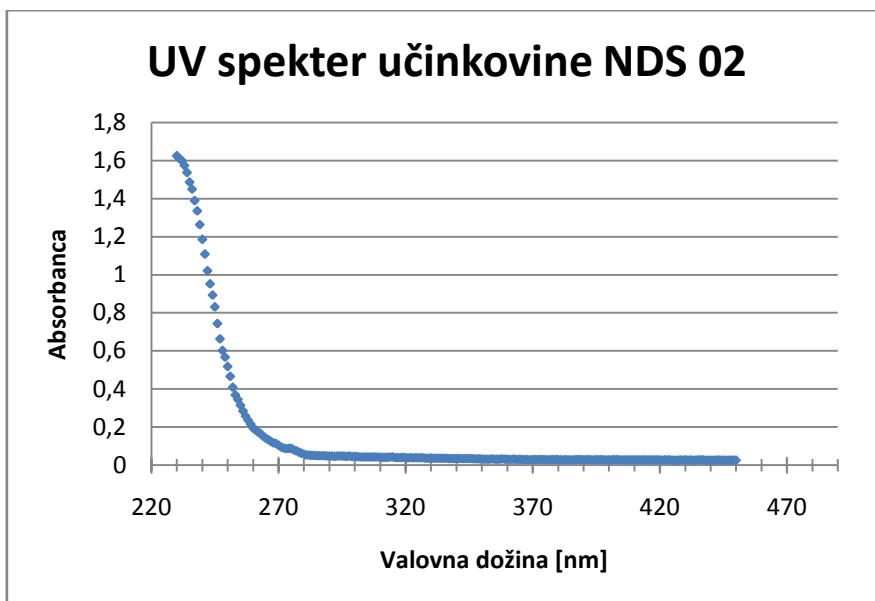
7. DODATEK



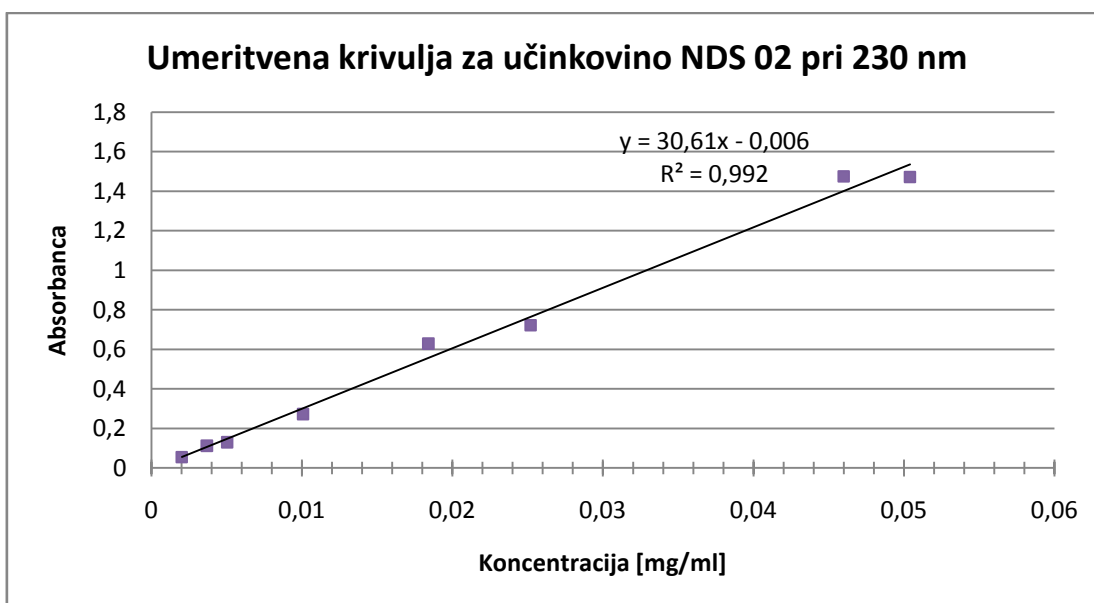
Slika 1: UV spekter učinkovine NDS 01



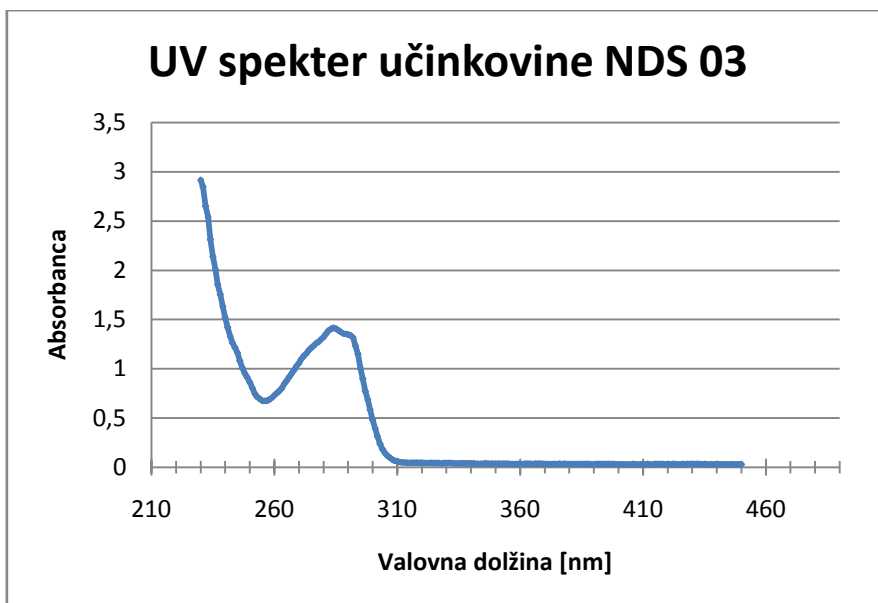
Slika 2: Umeritvena premica za učinkovino NDS 01 pri valovni dolžini 250 nm



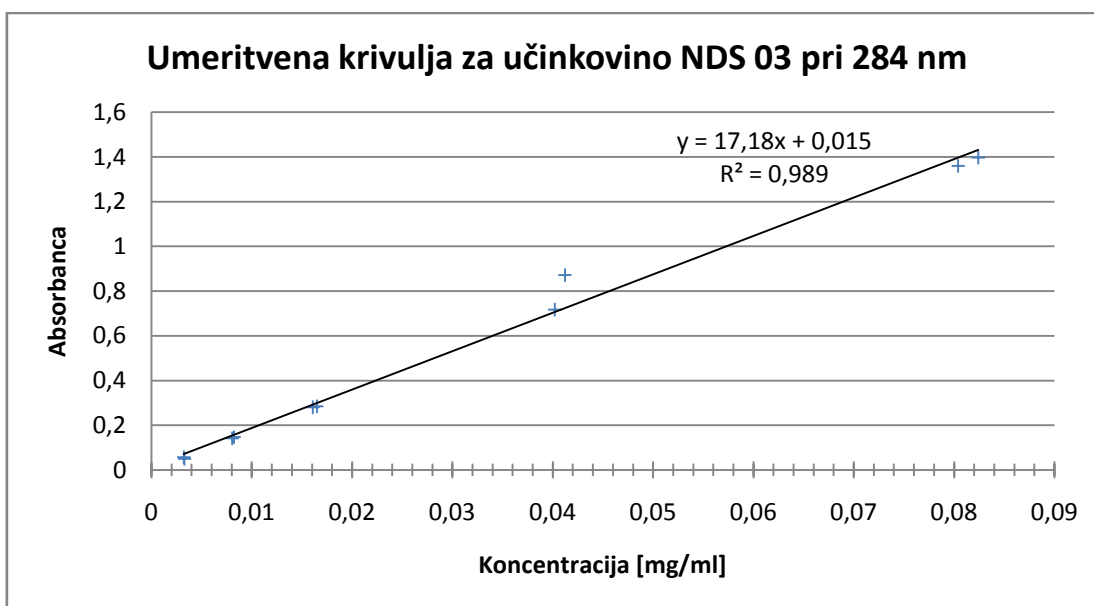
Slika 3: UV spekter učinkovine NDS 02



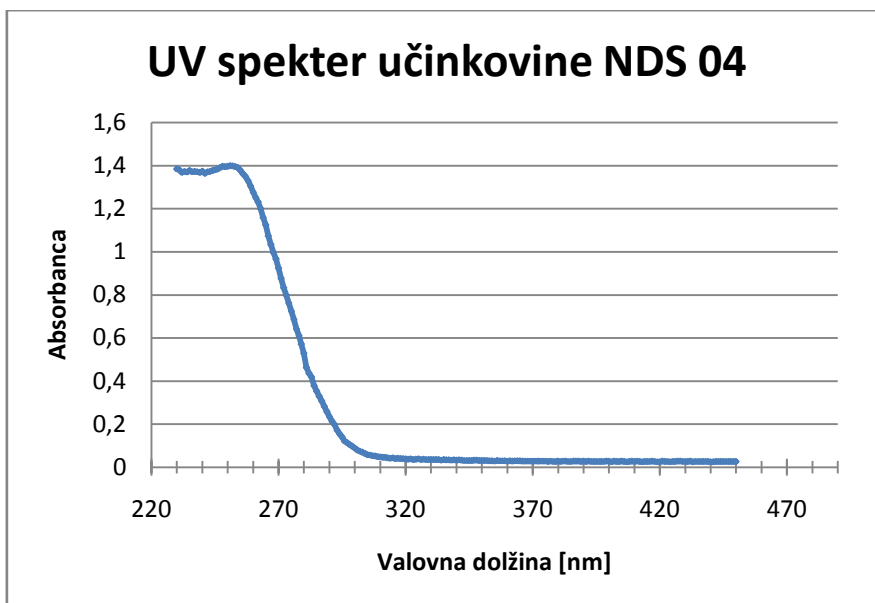
Slika 4: Umeritvena premica za učinkovino NDS 02 pri valovni dolžini 230 nm



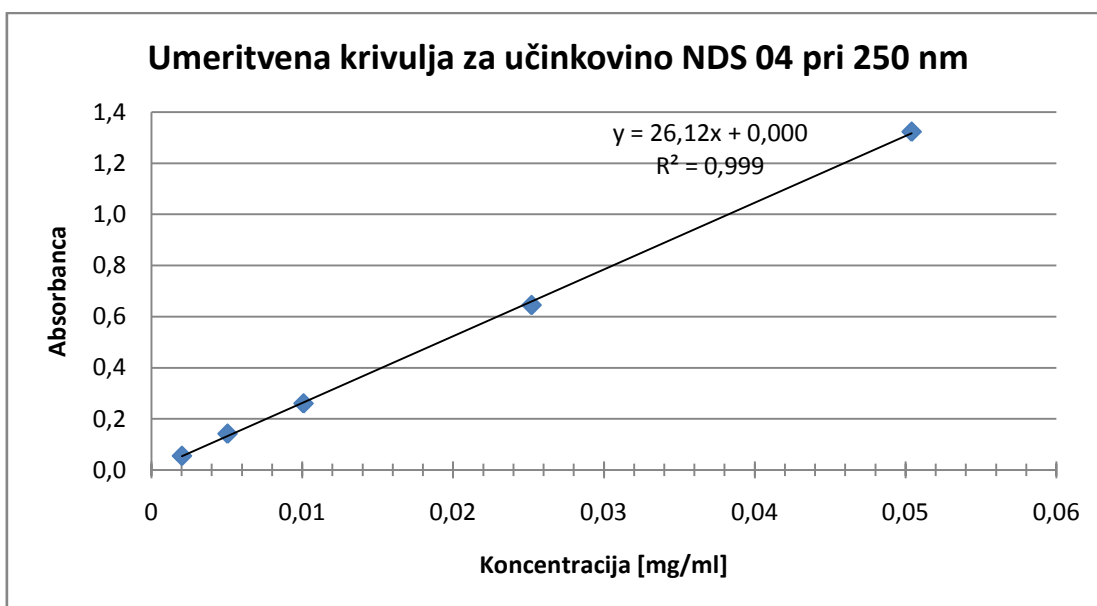
Slika 5: UV spekter učinkovine NDS 03



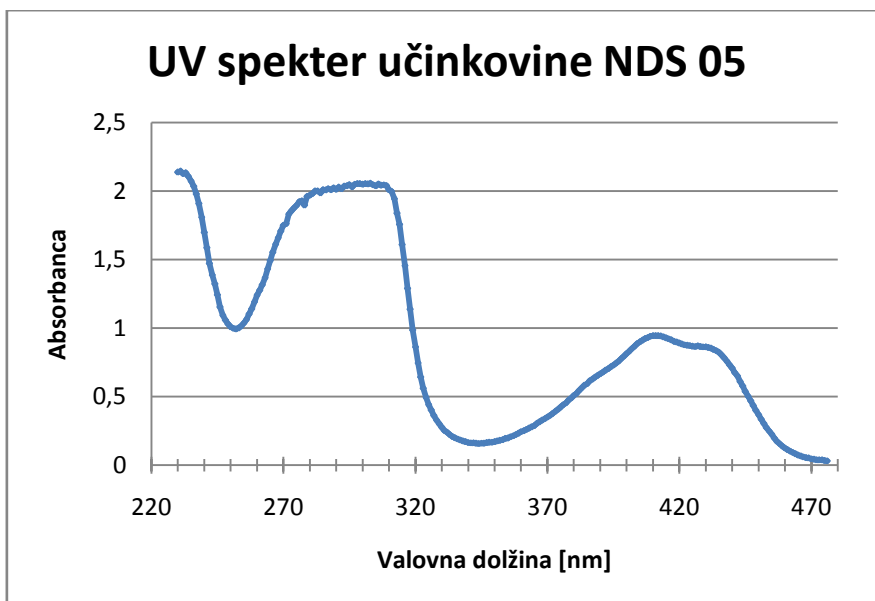
Slika 6: Umeritvena premica za učinkovino NDS 03 pri valovni dolžini 284 nm



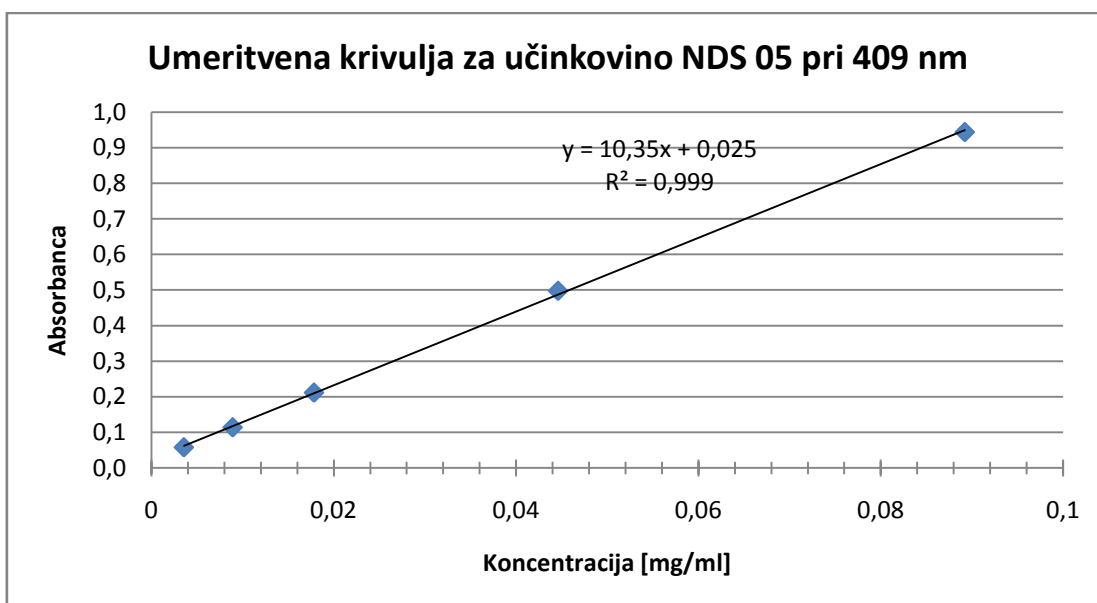
Slika 7: UV spekter učinkovine NDS 04



Slika 8: Umeritvena premica za učinkovino NDS 04 pri valovni dolžini 250 nm



Slika 9: UV spekter učinkovine NDS 05



Slika 10: Umeritvena premica za učinkovino NDS 05 pri valovni dolžini 409 nm