

# Mikroemulzije kao sustav za dostavu lijeka

---

Leskovar, Monika

Undergraduate thesis / Završni rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:149:649188>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-28**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ KEMIJSKO INŽENJERSTVO

*Monika Leskovar*

***Mikroemulzije kao sustav za dostavu lijeka***

*Završni rad*

Mentor završnog rada: Prof. dr. sc. Gordana Matijašić

Članovi ispitne komisije: Prof. dr. sc. Gordana Matijašić

Doc. dr. sc. Krunoslav Žižek

Prof. dr. sc. Juraj Šipušić

Zagreb, rujan 2018

*Završni rad izrađen je u Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.*

## SAŽETAK

Mikroemulzije su se u proteklih nekoliko godina pojavile kao novi dozirni oblik kojim se omogućuje povećanje apsorpcije djelatne tvari u organizam. To su termodinamički stabilni, optički izotropni sustavi sastavljeni od ulja, vode, surfaktanata i kosurfaktanata. Zbog postojanja hidrofilnih i lipofilnih domena pokazuju poboljšanu topljivost djelatne tvari. Prema strukturi dijele se na mikroemulzije ulja u vodi, mikroemulzije vode u ulju te bikontinuirane strukture.

U eksperimentalnom su istraživanju formirane samoorganizirajuće mikroemulzije s uklopljenim dronedaron-hidrokloridom. Dronedaron-hidroklorid otopljen je u etanolu koji je uklonjen isparavanjem u rotacijskom isparivaču i vakuurom sušioniku. Korištena su dva stabilizatora, Kolliphor EL i Kolliphor RH40. *In vitro* metodom ispitana je brzina oslobađanja dronedaron-hidroklorida iz mikroemulzija. Promjena koncentracije dronedarona određena je pomoću UV/Vis spektrofotometra mjerenjem apsorbancije te su dobiveni profili oslobađanja dronedaron-hidroklorida.

Mikrografijama je potvrđeno da dodatkom pripremljenog sustava u fosfatni pufer nastaju mikroemulzije. *In vitro* metoda ispitivanja pokazala je izuzetno brzo oslobađanje dronedaron-hidroklorida iz mikroemulzija, već 90 % nakon 10 minuta.

**Ključne riječi:** mikroemulzije, dozirni oblik, dronedaron-hidroklorid, samoorganizirajući sustavi za dostavu lijeka, profili oslobađanja

### ***Self-microemulsifying drug delivery system***

In last few years, microemulsions have been recognized as new alternative dosage form which allows increase in the absorption of active substance. They are thermodynamically stable, optically isotropic systems of oil, water, surfactants and cosurfactants. Due to the existence of hydrophilic and lipophilic domains better solubility of active substances is possible. Structurally, they are divided into oil in water, water in oil and bicontinuous microemulsions.

Self-microemulsifying drug delivery systems containing dronedarone hydrochloride were prepared in this study. Dronedarone hydrochloride was dissolved in ethanol and then removed by evaporation in rotational evaporator and vacuum dryer. Two stabilizers were used, Kolliphor EL i Kolliphor RH40. *In vitro* method was used to determine the release rate of dronedarone hydrochloride from microemulsions. The change of dronedarone concentration was determined measuring the absorbance by UV/Vis spectrophotometer. Also, dronedarone hydrochloride dissolution profiles were obtained.

Micrographs confirmed self-formation of microemulsions when prepared mixtures were added into phosphate buffer. *In vitro* method showed instant release of dronedarone hydrochloride from microemulsions, 90% after 10 minutes.

**Key words:** microemulsions, dosage form, dronedarone hydrochloride, self-microemulsifying drug delivery system, dissolution profile

## Sadržaj

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>2. TEORIJSKI DIO.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1. Mikroemulzije.....</b>	<b>2</b>
2.2.1. Surfaktantni i kosurfaktanti.....	3
2.2.2. Struktura i svojstva mikroemulzija .....	5
2.2.3. Fazno ponašanje.....	9
<b>2.2. Mikroemulzije u farmaceutskoj industriji.....</b>	<b>10</b>
<b>2.3. Samoorganizirajuće mikroemulzije kao sustav dostave lijeka.....</b>	<b>13</b>
<b>2.4. Otpuštanje djelatne tvari iz mikroemulzija .....</b>	<b>14</b>
<b>3. EKSPERIMENTALNI DIO .....</b>	<b>16</b>
<b>3.1. Materijali.....</b>	<b>16</b>
<b>3.2. Postupci dobivanja mikroemulzija .....</b>	<b>17</b>
<b>3.3. Metode karakterizacije .....</b>	<b>19</b>
3.3.1. Uređaj za ispitivanje oslobađanja djelatne tvari.....	19
3.3.2. Svjetlosni mikroskop .....	22
<b>4. REZULTATI .....</b>	<b>23</b>
<b>5. RASPRAVA .....</b>	<b>27</b>
<b>6. ZAKLJUČCI .....</b>	<b>30</b>
<b>7. SIMBOLI .....</b>	<b>31</b>
<b>8. LITERATURA .....</b>	<b>32</b>
<b>ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>33</b>

## 1. UVOD

Važnost lijekova porasla je kroz posljednjih stotinjak godina. Znanstvenici su u djelatnim kemijskim spojevima prepoznali potencijal vrijedan iskorištenja u svrhu liječenja bolesti. Tako se kroz 20. stoljeće naglo razvijala farmaceutska industrija. Neki od osnovnih dozirnih oblika koji se koriste već dugi niz godina su tablete, gelovi, kreme i injekcije. No, u današnje se vrijeme intenzivno radi na povećanju djelotvornosti i bioraspoloživosti lijeka. Tako su mikroemulzije prepoznate kao suvremeni dozirni oblik lijeka.

Mikroemulzije su pokazale značajne prednosti u vidu bolje apsorpcije lijeka, kontroliranog otpuštanja i mogućnosti ciljanog doziranja. Svrha navedenog je održavanje koncentracije djelatne tvari u krvi ili u ciljanim tkivima što je duže moguće. Uz to, zbog svoje strukture i sastava imaju sposobnost poboljšanog otapanja mnogobrojnih hidrofilnih i lipofilnih spojeva. Novija su istraživanja krenula u smjeru tzv. samoorganizirajućih mikroemulzija. Potonje se sastoje od ulja, amfifilnih molekula i dodatnog otapala, a u kontaktu s gastrointestinalnom tekućinom formiraju mikroemulzije ulja u vodi.

Cilj ovog rada je ispitati potencijal samoorganizirajućih mikroemulzija kao poboljšanih dozirnih oblika djelatne tvari dronedaron-hidroklorida, prikazati profile otpuštanja dronedaron-hidroklorida iz mikroemulzija te usporediti s profilom otpuštanja čiste djelatne tvari.

## 2. TEORIJSKI DIO

### 2.1. Mikroemulzije

Mikroemulzije, kao posebna vrsta koloidnih disperzija, relativno su nov pojam stoga ne postoji izričita definicija koja se koristi već nekoliko njih. Najbitnija za spomenuti je definicija Danielssona i Lindmana: *Mikroemulzija je sustav vode i ulja i amfifilnih molekula koja čini optički izotropnu i termodinamički stabilnu otopinu* [1]. Amfifilnost je svojstvo molekule da djeluje hidrofilno i hidrofobno. Definira se s obzirom na strukturu molekule te tako amfifilne molekule imaju polarni i nepolarni dio koji su topljivi u vodi i ulju. Pod amfifilne molekule bitne za nastajanje mikroemulzija spadaju surfaktanti te kosurfaktanti. Bitno je naglasiti i definiciju od strane IUPAC-a koja mikroemulzije definira kao: *Disperzije koje se sastoje od vode, ulja i surfaktanta, sustava koji je izotropan i termodinamički stabilan s dispergiranim domenama promjera od približno 1 do 100 nm, obično između 10 i 50 nm* [2].

Za detaljnije objašnjenje mikroemulzija u ovome će poglavlju biti opisana njihova struktura, svojstva, vrste te njihova razlika u odnosu na obične emulzije.

Emulzije su heterogeni sustavi dviju ili više nemješljivih kapljevina od kojih je jedna dispergirana u obliku finih kapljica unutar druge. Sastoje se od disperzne faze (diskontinuirana faza) koja je raspodijeljena kao kapljice u disperznom sredstvu te disperznog sredstva (kontinuirana faza) u kojem su raspodijeljene kapljice disperzne faze, a dijele se na dva tipa:

- I. Emulzije tipa ulje u vodi
- II. Emulzije tipa voda u ulju [3].

Emulzije su termodinamički nestabilne smjese te je za njihovo dobivanje potrebno uložiti energiju. Moguće ih je stabilizirati dodatkom površinski aktivne tvari (PAT) no iste su neefikasne zbog nepotpunog obavijanja kapljica dispergirane faze koja u tom slučaju koalescira te dolazi do razdvajanja faza [2].

Naprotiv tome, mikroemulzije su termodinamički stabilne te nastaju spontano ako se u otopini nalaze povoljni uvjeti odnosno povoljan udio sastojaka koji ih čine. Uz to su i samoorganizirajući sustavi u kojima molekule surfaktanta i kosurfaktanta potpuno obavijaju kapljice disperzne faze te tako nije moguća naknadna agregacija kapljica što ih čini



neraspadljivima ako se čuvaju u poželjnim uvjetima [4]. Detaljnija usporedba emulzija i mikroemulzija dana je u Tablici 1.

**Tablica 1.** Razlike između mikroemulzija i emulzija (Ashish D. Gadhave, Jyotsna T. Waghmare [4] )

Svojstvo	Mikroemulzija	Emulzija
Boja	prozirna	zamućeno
Površinska napetost	niska ( $10^{-6}$ -20 mN m <sup>-1</sup> )	visoka (20-50 mN m <sup>-1</sup> )
Optička izotropnost	izotropno	anizotropno
Struktura	dinamička	statička
Veličina kapi	3 – 50 nm	1,5 – 100 μm
Termodinamička stabilnost	stabilno	nestabilno
Broj faza	jednofazno	višefazno
Viskoznost	niska	visoka
Priprema	bez utroška energije, ekonomski povoljno	velika količina energije, ekonomski nepovoljno

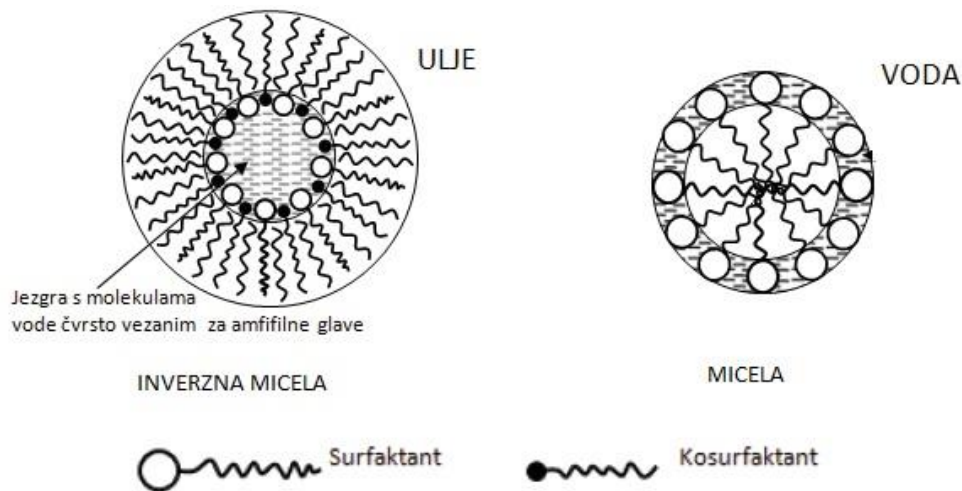
### 2.2.1. Surfaktantni i kosurfaktanti

Surfaktanti (tenzidi) ili površinski aktivne tvari (PAT) su organske molekule koje se sastoje od hidrofilne glave te hidrofobnog (lipofilnog) repa. Hidrofilna glava sastoji se od jako polarne ili ionske skupine, dok lipofilni rep najčešće čini dugi nepolarni ugljikovodični lanac. Na Slici 1 shematski je prikazan izgled molekule surfaktanta.



**Slika 1.** Molekula surfaktanta

Ovakva struktura omogućuje surfaktantima stabilizaciju mikroemulzija smanjujući površinsku napetost zbog mogućnosti adsorpcije na međupovršini te formiranja agregata u otopini što potpomaže nastanku mikroemulzija. Surfaktanti se u otopini orijentiraju tako da polarnu glavu usmjere prema vodenoj fazi dok se nepolaran rep orijentira prema uljnoj komponenti. Takva orijentacija omogućuje bolju topivost ulja u vodenoj fazi prilikom čega nastaju micidele te poboljšanu topivost vode u uljnoj fazi prilikom čega nastaje reverzibilna micela (Slika 2) [5].



*Slika 2.* Prikaz inverzne i normalne micidele

S obzirom na hidrofilni dio molekule, surfaktanti se dijele na anionske, kationske, amfoterne te neionske.

Kod anionskih i kationskih surfaktanata polarna glava molekule disocira te nastaju ioni. Anionski su surfaktanti najbrojniji. Sastoje se od negativno nabijene polarne glave, najčešće izrazito elektronegativnog atoma, i kationa malog promjena. Kationske surfaktante čini pozitivna glava sačinjena uglavnom od kvaternog amonijevog kationa. Primjeri anionskih surfaktanata mogu se pronaći u skupinama poput sulfonata, sulfata, fosfatnih estera te karboksilata od kojih je najpoznatiji sapun.

Amfoterni se surfaktanti, za razliku od prije navedenih kationskih i anionskih, sastoje od pozitivnih i negativnih dijelova koji mogu poprimiti svojstva jednih i drugih ovisno o uvjetima u kojima se nalaze. Ovoj grupi surfaktanata pripadaju derivati aminokiselina i imidazolina te betaina. Kod neionskih surfaktanata hidrofilna glava može biti različitih duljina te ona utječe na topljivost i površinsku aktivnost. Prednost ove vrste surfaktanata je u tome što

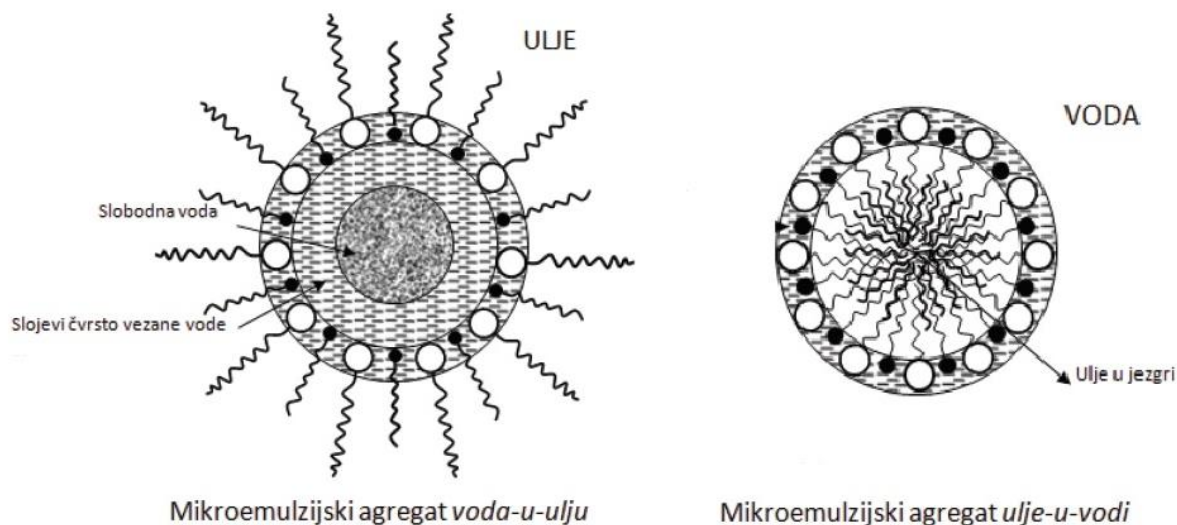
ne podliježu promjenama pH u otopini, a mogu se naći u esterima, derivatima etilen-oksida te višim masnim alkoholima [3].

Na Slici 2 vidljivo je kako uz surfaktante pri stvaranju inverznih micela sudjeluju i kosurfaktantni koji su dimenzijama nešto manji te se ugrađuju između surfaktanata, ali ne mogu samostalno stvarati micelle. Najčešće su to molekule alkohola s lancem od četiri do osam ugljikovih atoma. Dodaju se u nekim slučajevima jer prisutstvo samo surfaktanata ne smanjuje dovoljno površinsku napetost međupovršinskog sloja. Dodatkom kosurfaktanta povećava se topljivost surfaktanta, a time i njegova koncentracija u međupovršinskom sloju. Kosurfaktanti tako omogućuju stvaranje stabilnijeg međupovršinskog sloja s većom koncentracijom površinski aktivne tvari što dovodi do lakšeg stvaranja mikroemulzija [2].

### **2.2.2. Struktura i svojstva mikroemulzija**

Kao što je već prije napomenuto, mikroemulzije se sastoje od tri ključne komponente, vodene i uljne faze te amfifilnih molekula, a za njihovo nastajanje nije potrebno dovesti energiju nego nastaju spontano ako su u sustavu povoljni uvjeti. Velik se broj ulja i surfaktanata može koristiti prilikom formulacije mikroemulzija no bitno je pripaziti kako kemikalije koje se koriste nisu otrovne i sigurne su za korištenje. Kako bi došlo do spontanog nastajanja micela, koncentracija surfaktanta u otopini mora biti iznad određene koncentracije poznatije kao kritična micelarna koncentracija. Kako koncentracija surfaktanta raste, molekule se adsorbiraju na površini dviju faza i stvaraju zakrivljeni sloj. Kada se dosegne iznos kritične micelarne koncentracije, spontano nastaju micelle i mikroemulzijski agregati [6]. Izgled mikroemulzijskih agregata vidljiv je na Slici 3.

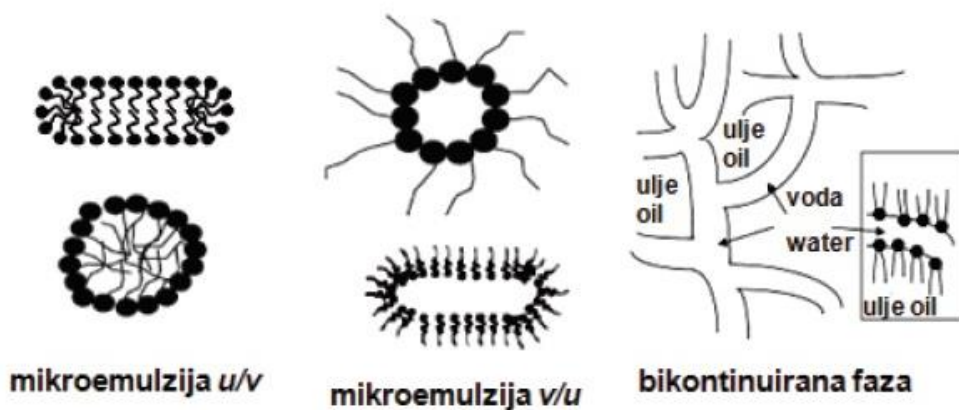
Uz sferičan oblik, mikroemulzije mogu poprimiti i elipsoidne, crvolike, cilindrične, lančaste, bikontinuirane i dvoslojne oblike. Oblik koji će poprimiti ovisi o kemijskom sastavu, izboru uljne i vodene faze, koncentraciji i izboru surfaktanata, temperaturi te pH vrijednosti otopine. Upravo prijelaz iz jednog oblika u drugi, koji je moguć zbog slabih Van der Waalsovih i elektrostatskih sila, objašnjava njihovu dinamičku strukturu.



*Slika 3.* Prikaz mikroemulzijskih agregata

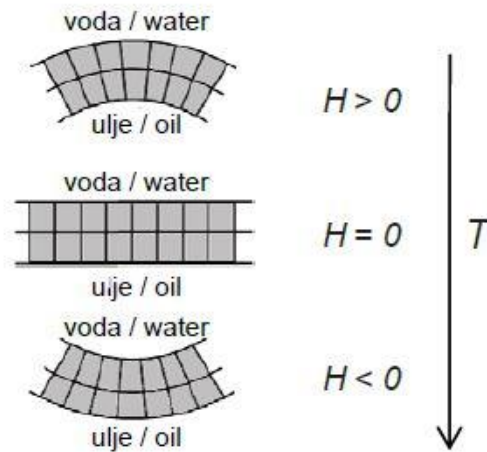
Prilikom formuliranja mikroemulzija, struktura koja nastaje može poprimiti tri različita oblika:

- mikroemulzije ulja u vodi (u/v) u kojoj je voda kontinuirana faza,
- mikroemulzija vode u ulju (v/u) u kojoj je ulje kontinuirana faza i
- bikontinuirana struktura u kojoj su i voda i ulje kontinuirane faze te sam izgled podsjeća na spužvu (Slika 4) [2].



*Slika 4.* Vrste mikroemulzija

Uz vrste mikroemulzija i nastajanje mikroemulzijskih agregata važno je spomenuti i glavne parametre koji definiraju mikrostrukturu: zakrivljenost međupovršinskog filma, kritični parametar pakiranja te hidrofilno-lipofilna ravnoteža balans.



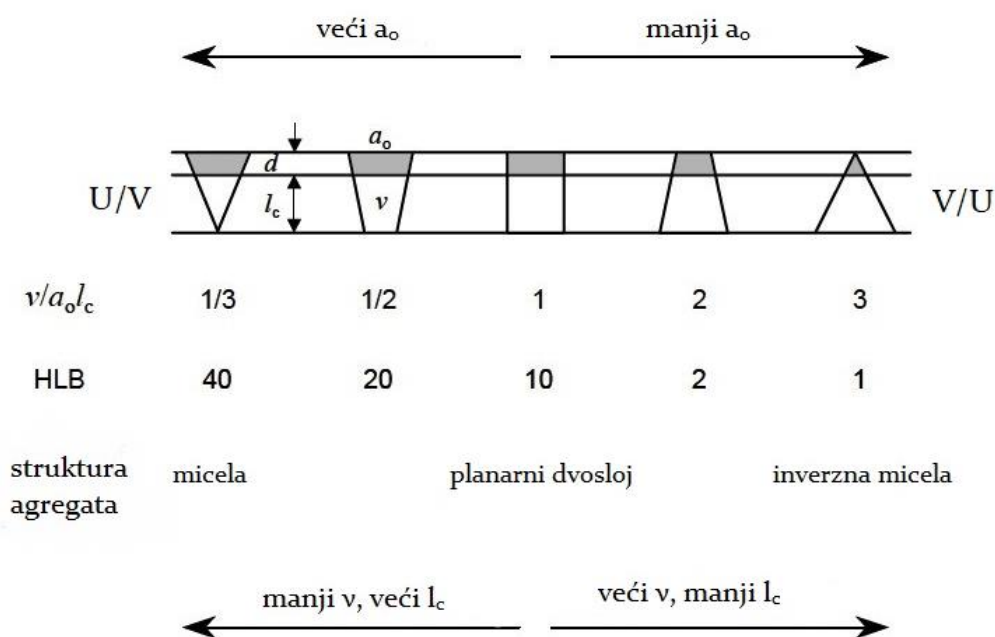
**Slika 5.** Zakrivljenost međupovršinskog filma

R-omjer ( $H$ ) odnosno zakrivljenost međupovršinskog filma govori o težnji amfifila za disperzijom u uljnoj komponenti te otapanjem u vodenoj. Ako prevladava jedna od tih težnji, međupovršinski sloj poprima određenu zakrivljenost. Prosječna zakrivljenost može poprimiti pozitivnu i negativnu vrijednost te može biti jednaka nuli, a ishod navedenih slučajeva je drugačija struktura mikroemulzije (Slika 5). Stoga, u/v mikroemulzije nastaju kada je  $H$  pozitivan, a kada je negativan nastaju v/u mikroemulzije U slučaju kada  $H$  ima vrijednost nula nastaju bikontinuirane mikroemulzije što govori kako nema zakrivljenosti međupovršinskog filma. Na zakrivljenost također utječu i temperatura, ionska jakost te sastav i geometrija amfifila [1].

Kritični parametar pakiranja (CPP) odnosi se na udruživanje surfaktanata u mikroemulzijske agregate te promjene međupovršinskog sloja. Kritični parametar pakiranja (jedn. 1) sastoji se od člana  $v$  koji predstavlja obujam ugljikovodičnog dijela surfaktanta, površine polarne glave  $a_o$  te dužine hidrofobnog lanca  $l_c$ .

$$\text{CPP} = v / (a_o \times l_c) \quad (1)$$

Prema vrijednosti CPP parametra dobivaju se različiti oblici mikroemulzijskih agregata što je prikazano na Slici 6. Vidljivo je da postoje tri granične vrijednosti kritičnog parametra pakiranja. Kada je CPP manji od  $1/3$  nastaju sferične micela, inverzne micela nastaju kada je CPP veći od 2, a kada je vrijednost jednaka 1 nastaju planarni dvosloji i cilindrične micela. Isto tako, ovaj parametar može ukazati i na vrstu mikroemulzije koja će nastajati te je u tom slučaju obrnut od H vrijednosti, odnosno v/u mikroemulzije nastaju kod  $CPP > 1$ , a u/v mikroemulzije kod  $CPP < 1$  dok je za bikontinuirane strukture i u ovom slučaju potrebna jednakost s nulom [2].



**Slika 6.** Utjecaj geometrije surfaktanta na HLB broj i kritični parametar pakiranja

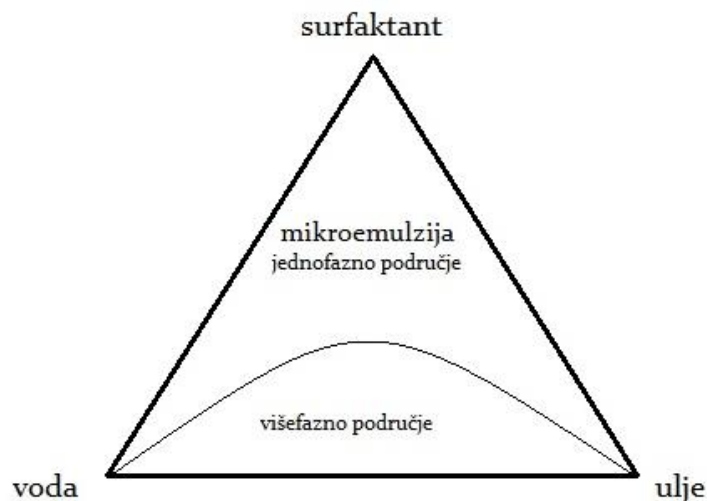
Uz H i CPP parametre, bitno je spomenuti i hidrofilno-lipofilnu ravnotežu (HLB) koja predstavlja empirijsku jednadžbu temeljenu na odnosu hidrofilnih i lipofilnih grupa unutar molekule surfaktanta. HLB parametar, kao i prethodno navedeni, također označava brojčanu vrijednost koja potom definira vrstu mikroemulzije. Na Slici 6 vidljivo je kako HLB i CPP parametri definiraju istu stvar s time kako je HLB parametar ipak prikladniji za mikroemulzije. Vidljivo je da vrijednosti veće od deset pripadaju u/v mikroemulzijama, vrijednosti jednake deset bikontinuiranim strukturama te vrijednosti manje od deset v/u mikroemulzijama [1].

### 2.2.3. Fazno ponašanje

S obzirom kako na otapanje te svojstva koja se javljaju na granici faza utječu temperatura, tlak i koncentracija komponenata mikroemulzije, potrebno je objasniti fazno ponašanje istih. Pri konstantnom tlaku i temperaturi moguće je fazno ponašanje prikazati ternarnim faznim dijagramom (Slika 7) u kojem vrhovi trokuta predstavljaju čiste komponente dok je područje unutar dijagrama podijeljeno linijom miješanja. Svi sastavi iznad linije miješanja prikazuju mikroemulziju dok sastavi ispod linije miješanja prikazuju višefazno područje koje se sastoji od mikroemulzije u ravnoteži s vodenom ili uljnom fazom. Mogu se razlučiti četiri tipa fazne ravnoteže koja se uspostavlja pri niskoj koncentraciji surfaktanta. Navedeni tipovi ravnoteže poznatiji su kao Winsorovi tipovi:

- I. Tip I: u ravnoteži je mikroemulzija ulja u vodi s uljnom fazom, dok je surfaktant pretežito otopljen u vodenoj fazi,
- II. Tip II: sastoji se od dvije faze, mikroemulzije vode u ulju te faze u kojoj prevladava voda, a surfaktant je otopljen u uljnoj fazi,
- III. Tip III: predstavlja sustav sastavljen od triju faza, mikroemulzije bogate surfaktantom te vodene i uljne faze,
- IV. Tip IV: prisutna je jedna homogena faza sačinjena od ulja, vode te surfaktanta.

Moguće je dakle postizanje svih četiriju tipova fazne ravnoteže na što utječe koncentracija elektrolita u otopini kod ionskih surfaktanata te temperatura kada je riječ o neionskim surfaktantima [1].



*Slika 7.* Ternarni fazni dijagram

## 2.2. Mikroemulzije u farmaceutskoj industriji

Kako je u današnje doba tehnologija uznapredovala, tradicionalni dozirni oblici lijekova postali su nedovoljno učinkoviti. Zbog toga se radi na otkriću novih, boljih dozirnih oblika koji bi bili dostupni za korištenje. Tako se pojavilo zanimanje za mikroemulzije koje su zbog svojih jedinstvenih svojstava pokazale značajan potencijal. Prema podacima istraživanja iz časopisa *International Journal of Pharmaceutics* u vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2011. do 30. travnja 2016. najčešće su se koristile mikroemulzije ulja u vodi za doziranje lipofilnih molekula (74,9 %) te neionskih surfaktanata (90 %) oralnim i transdermalnim putem. Također je navedeno kako je najčešća ciljana bolest rak, potom slijede upalne bolesti, mikrobne infekcije te kardiovaskularne bolesti [7]. Prilikom pripreme mikroemulzija u svrhu lijeka potrebno je precizno poznavanje strukture, svojstava, faznog ponašanja, faktora bitnih za kontrolirano otpuštanje lijeka, ali i ograničenja koja se mogu javiti prilikom rada s mikroemulzijama [8]. Prednosti poput otapanja velikog broja hidrofilnih i lipofilnih molekula, termodinamičke stabilnosti, spontanog nastajanja te korištenja biokompatibilnih komponenata, učinile su mogućim korištenje mikroemulzija u medicinske svrhe za doziranje lijekova.



Glavne prednosti mikroemulzija u odnosu na ostale dozirne oblike su:

- Povećana brzina apsorpcije
- Uklonjena promjenjivost prilikom apsorpcije
- Otapanje lipofilnih lijekova
- Postizanje vodenog dozirnog oblika za lijekove netopive u vodi
- Povećana bioraspoloživost lijekova
- Mogućnost doziranja lijeka na različite načine (dermalno, oralno, intravenozno)
- Brzo i efikasno prodiranje lijeka
- Lakša promjena nepoželjnog okusa lijeka
- Zaštita od hidrolize i oksidacije djelatne tvari koja je uklopljena unutar mikroemulzije
- Tekući oblik lijeka utječe pozitivnije na pacijente prilikom konzumacije za razliku od tableta
- Manje energije potrebno za stvaranje [9]

Nadalje, bitno je spomenuti kako se povećava učinkovitost lijeka ako je on doziran u obliku mikroemulzije. Moguće je otapanje veće količine djelatne tvari u malom volumenu otopine zbog poboljšane topljivosti. Na taj se način dobivaju koncentriranije otopine u manjem volumenu što opet pogoduje smanjenju nuspojava. Osim djelovanja na međupovršini faza, surfaktanti također povećavaju permeabilnost stanične membrane što olakšava bolju apsorpciju lijeka te bolje otapanje u usporedbi s otapalima bez amfifilnih molekula. No, kako je potrebna visoka koncentracija surfaktanta (oko 40%) da bi se postigla stabilnost mikroemulzije, prilikom doziranja transdermalnim putem može se kao nusprodukt javiti iritacija kože, posebno ako se lijek koristi duži period. Prilikom korištenja mikroemulzija za liječenje kožnih bolesti primijećena su značajna poboljšanja u odnosu na tradicionalne gelove i kreme. Kako se u mikroemulziji nalazi mnogo veća koncentracija djelatne tvari povećava se koncentracijski gradijent prilikom nanosa na kožu. Taj koncentracijski gradijent zadržava stalnu pokretačku silu djelatne tvari kod prodiranja u kožu te tako produžuje vrijeme apsorpcije. Doziranje mikroemulzija transdermalnim se putem mogu liječiti virusne i gljivične infekcije, problemi s aknama, a pokazale su se i kao izvrstan kandidat za dostavu antioksidansa potrebnih koži. Prilikom korištenja krema i gelova s vitaminom B zamijećeno je kako dolazi do pretjerane akumulacije vitamina u drugim organima, dok se vitamin B dostavljen u obliku mikroemulzije akumulira pretežito u koži.

Mikroemulzije su uz liječenje kožnih bolesti pokazale i povoljna svojstva prilikom oralnog, oftamološkog, nazalnog te parenteralnog doziranja. Potonji se odnosi na dostavu lijeka injekcijom ili infuzijom u krvotok, izbjegavajući probavni sustav. Do problema dolazi zbog premale koncentracije lijeka koja stigne na ciljano područje u organizmu. Ovdje su se mikroemulzije pokazale prikladnima zbog mogućnosti kontroliranog otpuštanja lijeka te duljeg vremena zadržavanja u organizmu.

Prilikom oralnog doziranja lijekova pojavljuje se problem nestabilnosti te premale topljivosti u gastrointestinalnom sustavu pa tako tradicionalne tablete nisu zadovoljavajuće, dok su se mikroemulzije pokazale boljom solucijom. Zbog postojanja polarnih, nepolarnih te međupovršinskih domena, hidrofilne se molekule različite topljivosti mogu uklopiti u mikroemulziji. Količina lijeka koja se može otopiti ovisi ponajviše o koeficijentu raspodjele vode i ulja. Nakon što je djelatna tvar otopljena unutar mikroemulzije, najpogodniji način za primjenu istih je u obliku mekih želatinoznih kapsula. Primjer za to su kapsule *Sandimmune Neoral* farmaceutske tvrtke *Sandoz* koje se koriste kao lijek nakon transplantacije srca, jetre ili bubrega kako bi se spriječilo odbijanje organa [10].

U nekim se slučajevima primjenjuje i doziranje lijekova tako da se veća koncentracija dozira određenom tkivu u organizmu poznatije kao *drug targeting* te *brain targeting* u kojem se veća koncentracija lijeka isporučuje u mozak zaobilazeći moždanu barijeru [8]. Mikroemulzije su se tako pokazale kao novo područje interesa u farmaceutskoj industriji zbog lakšeg rješavanja problema slabe topljivosti jako lipofilnih komponenata u vodi te velike bioraspoloživosti. Uz prethodno navedene načine doziranja mikroemulzija, u današnje se vrijeme istražuju i nove mogućnosti korištenja istih, stoga se radi na korištenju mikroemulzija kao krutih oralnih doza, mikroreaktora te pripravaka koje bi u nekoj mjeri nadomjestile krv [10].

### 2.3. Samoorganizirajuće mikroemulzije kao sustav dostave lijeka

Samoorganizirajuće emulzije (engl. *Self-microemulsifying drug delivery system* – SMEDDS) posebna su podvrsta emulzija koje nastaju spontano te su od velikog značaja za primjenu u farmaceutskoj industriji. Kako je već prije napomenuto, mikroemulzije su mješavine ulja, vode te amfifilnih molekula koje nastaju spontano pri povoljnim uvjetima. Ako se mikroemulzija koristi u farmaceutske svrhe, takvoj je mješavini pridodan i kemijski spoj koja sadrži djelatnu tvar, a sama mikroemulzija služi kao dozirni oblik te tvari. Djelatna tvar mora biti dobro topljiva u mikroemulziji kako bi bila što učinkovitija što predstavlja problem kada je riječ o lipofilnim molekulama koje nisu topljive u vodenoj fazi. Prema posljednjim istraživanjima od novootkrivenih djelatnih tvari koje se mogu koristiti u farmaceutskoj industriji, preko 40 % pokazuje lipofilna svojstva. Stoga je formulirana tzv. samoorganizirajuća mikroemulzija koja služi za dostavu lijeka, a poznata je pod nazivom SMEDDS [11]. To su stabilne, izotropne mješavine ulja, amfifilnih molekula te dodatnog otapala koje prilikom blagog miješanja u gastrointestinalnom traktu formiraju mikroemulzije ulja u vodi sa kapljicama promjera manjim od 50 nm. Zbog visoke koncentracije ulja i surfaktanata, SMEDDS su formulacije učinkovita otapala za teško topljive lipofilne spojeve koji se ugrađuju u unutarnju fazu mikroemulzije što omogućuje veliku graničnu površinu za apsorpciju lijeka. Lijek se tako u organizam uvodi u obliku želatinoznih kapsula koje se u probavnom sustavu raspadaju te nastaju kapljice mikroemulzije u koje je uklopljena djelatna tvar zaštićena od nagrizajućih gastrointestinalnih tekućina [12]. Takav način doziranja lijeka dovodi do značajnog povećanja njegove apsorpcije zbog povećanja dodirne površine kapljica s obzirom kako je veličina kapljica prije dodira s vodenom fazom između 100 do 300 nm. Djelotvornost apsorpcije ovisi o nekoliko čimbenika kao što su koncentracija surfaktanata, omjer ulja i surfaktanata, polarnost emulzije te veličina i naboj kapljica. Svi navedeni čimbenici također utječu i na sposobnost samoemulzifikacije.

Pojava samoemulzifikacije nije potpuno razjašnjena no pretpostavljeno je kako se događa kada je promjena entropije prilikom disperzije veća nego energija potrebna za povećanje površine disperzije. Slobodna energija emulzije u direktnoj je korelaciji s energijom potrebnom da nastane nova površina između vodene i uljne faze. U SMEDDS formulacijama ta je energija jako malog pozitivnog ili negativnog iznosa pa tako dolazi do spontanog stvaranja mikroemulzije.

Ulja koja se koriste u formulaciji SMEDDS-a moraju biti netoksična te sigurna za okoliš i čovjeka, poželjno je koristiti ulja prirodnog podrijetla i njihove derivate, naprimjer trigliceride, te ulja biljnog podrijetla poput suncokretovog, ricinusovog i maslinovog. U posljednje se vrijeme također istražuje uporaba mineralnih ulja u ovim formulacijama. Bitno je objasniti ulogu dodatnog otapala koje se koristi za pripravak emulzije koja se potom unese u organizam. Najčešće je riječ o organskim otapalima poput etanola, propilen glikola i polietilen glikola koji potpomažu otapanju velikih koncentracija surfaktanata te također djeluju kao kosurfaktanti. No kako su navedeni organski spojevi hlapivi, pojavljuje se problem taloženja djelatne tvari na stijenke kapsula ukoliko dodatno otapalo ishlapi [11]. Unatoč tome, SMEDDS formulacije su pokazale nekoliko prednosti kao što su lakoća pripremanja, velika moć otapanja lipofilnih lijekova, povećana apsorpcija lijeka u organizmu te mogućnost poboljšanja biorasploživosti farmaceutskih proizvoda.

#### **2.4. Otpuštanje djelatne tvari iz mikroemulzija**

Prilikom unošenja lijeka u organizam dozirni se oblik raspada te dolazi do njegove apsorpcije. Ako se to dogodi ubrzo nakon konzumacije, koncentracija djelatne tvari u krvi može biti previsoka pa čak i toksična. Međutim, ako je potrebno previše vremena za raspad dozirnog oblika, veći se dio lijeka ne apsorbira [13]. Znanstvenici su u tome prepoznali problem, te se u posljednje vrijeme radi na razvijanju dozirnih oblika lijekova koji bi djelovali isključivo na ciljano područje i uz to bili što učinkovitiji. Sama učinkovitost lijeka u direktnoj je vezi s njegovom biorasploživošću. Biorasploživost lijeka predstavlja brzinu i opseg apsorpcije u krvotok, a ovisi o nizu čimbenika kao što su topljivost lijeka u vodenom mediju, permeabilnost kroz lipofilnu membranu, fizikalna i kemijska svojstva lijeka te o samoj formulaciji [14]. U mikroemulzijama je stoga prepoznat potencijal povećanja biorasploživosti slabo topljivih kemijskih spojeva, a zbog sposobnosti kontroliranog otpuštanja lijeka u organizam, izbjegava se problem previsoke koncentracije u krvi te je sam efekt lijeka dugotrajniji.

Nažalost, potpuni mehanizam otpuštanja djelatne tvari iz mikroemulzija još uvijek nije razjašnjen. No kako se u mikroemulziji može otopiti značajna količina djelatne tvari, unutar je faza zamišljena kao spremnik iste te se difuzija lijeka odvija s vanjske faze mikroemulzije u organizam. Djelatna tvar na taj način kontinuirano difundira iz unutrašnje

faze prema vanjskoj. Na taj se način produžuje i apsorpcija lijeka [10]. Povećana apsorpcija djelatne tvari može se objasniti teorijom o dodatku pojačivača apsorpcije u obliku srednjelančanih glicerida pri formulaciji mikroemulzije. Oni izazivaju promjene u strukturi sluznice što rezultira njenom povećanom permeabilnošću. Ova je teorija potkrijepljena s nekoliko uspješnih *in vitro* studija [15].

U slučaju u/v mikroemulzija, lipofilna djelatna tvar otopljena u kapljicama ulja otpušta se sporije zbog ometane difuzije dok se hidrofilna djelatna tvar otpušta mnogo brže. Kod bikontinuiranih struktura, difuzija i otpuštanje lijeka su znatno brži, kako za hidrofilne tako i za lipofilne djelatne tvari. Vidljivo je kako je struktura mikroemulzije bitna stavka kod brzine otpuštanja lijeka, no također je bitan kvalitativni sastav.

Kod oralnog doziranja mikroemulzija, kada do otpuštanja djelatne tvari dolazi u gastrointestinalnom traktu, djelotvornost otpuštanja definiraju veličina kapljica mikroemulzije te njihova polarnost [12].

Mnoge studije su dokazale kako se bolji profil otpuštanja lijeka i veća apsorpcija postiže prilikom korištenja u/v mikroemulzija, no upotreba istih je otežana zbog njihove manje stabilnosti te činjenice kako je potreban veći volumen u odnosu na v/u mikroemulzije [12]. Stoga su se SMEDDS formulacije pokazale kao dobra alternativa zbog njihove visoke stabilnosti i jednostavnijeg doziranja istih.

### 3. EKSPERIMENTALNI DIO

#### 3.1. Materijali

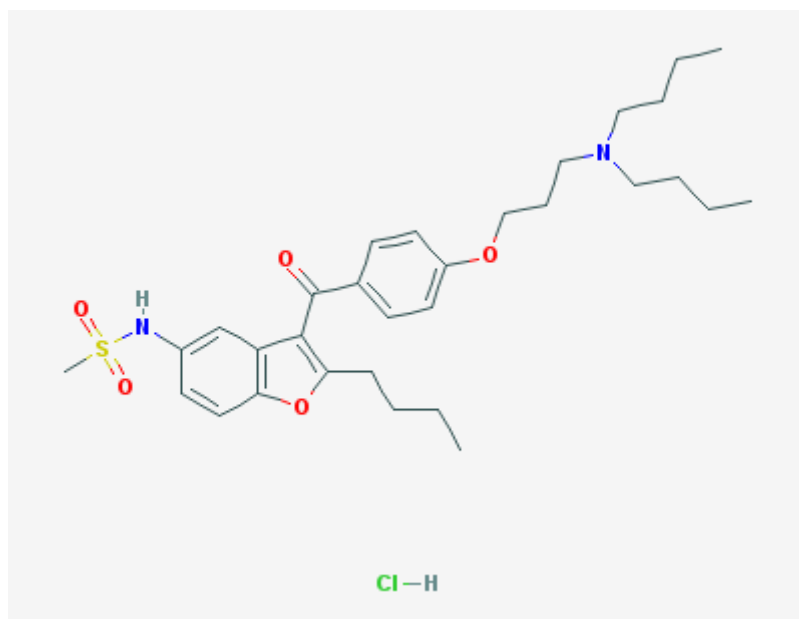
Za pripremu mikroemulzije korišteno je Omegol biljno ulje, stabilizatori Kolliphor EL i Kolliphor RH40, etanol te dronedaron-hidroklorid (Slika 8).

Kolliphor RH40 je neionski stabilizator za u/v emulzije izveden iz hidrogeniranog ricinusovog ulja i etilen oksida [16]. Kolliphor EL je također neionski stabilizator prikladan za korištenje kod emulzija ulja u vodi, a njegova glavna komponenta je glicerol polietilenglikol ricinoleat [17]. Oba stabilizatora su pogodna za korištenje prilikom pripreme SMEDDS-a.



*Slika 8.* Materijali korišteni za pripremu mikroemulzija

Dronedaron-hidroklorid (Slika 9) je benzofuran sastavljen od heterocikličnih prstena. Prema IUPAC-ovoj nomenklaturi naziva se N-(2-butil-3-(4-(3-(dibutilamino)propoksi)benzoi)-1-benzofuran-5-il) metan sulfonamid hidroklorid, a njegova je molekulska formula  $C_{31}H_{45}ClN_2O_5S$ . Po fizikalnim je svojstvima bijeli prašak netopljiv u vodi, a dobro topljiv u organskim otapalima poput metanola, etanola te metilen-klorida.



**Slika 9.** Kemijska struktura dronedaron-hidroklorida

Dronedaron se koristi prilikom liječenja kardiovaskularnih oboljenja zbog svojih antiaritmičkih svojstava te pokazuje aktivnost u sve četiri Vaughan-Williamsove antiaritmijske skupine lijekova. Apsorpcija dronedarona prilikom oralnog doziranja znatno ovisi o unosu hrane. Bioraspoloživost lijeka bez prisutnosti hrane je iznimno niska te iznosi oko 4 %, no ako se lijek u organizam unosi nakon masnog obroka, njegova bioraspoloživost poraste za otprilike 15 % [18].

### 3.2. Postupci dobivanja mikroemulzija

Cilj eksperimentalnog rada bio je ispitivanje svojstava mikroemulzije dronedaron-hidroklorida (DRN) s dva različita stabilizatora. Mikroemulzije su pripravljene otapanjem 2 g DRN u 35 mL 96 % etanola i dodatkom 8 g Omegol ulja. Komponente su potom miješane na magnetskoj miješalici pri 600 okretaja u minuti u vremenu od pola sata. Nakon toga su uzorci podvrgnuti toplinskom separacijskom procesu isparavanja kako bi se uklonio etanol.

Isparavanje se provodilo na dva različita uređaja radi usporedbe eksperimentalnih rezultata. U prvom se slučaju isparavanje provodilo u rotacijskom vakuumskom isparivaču (*IKA RV 10, Basic*) pri 50 °C tijekom 30 minuta (Slika 10).



*Slika 10.* Rotacijski vakuumski isparivač (*IKA RV 10, Basic*)

Drugi korišteni uređaj je vakuumski sušionik u kojem su komponente sušene također pri 50 °C tijekom dva sata (Slika 11).



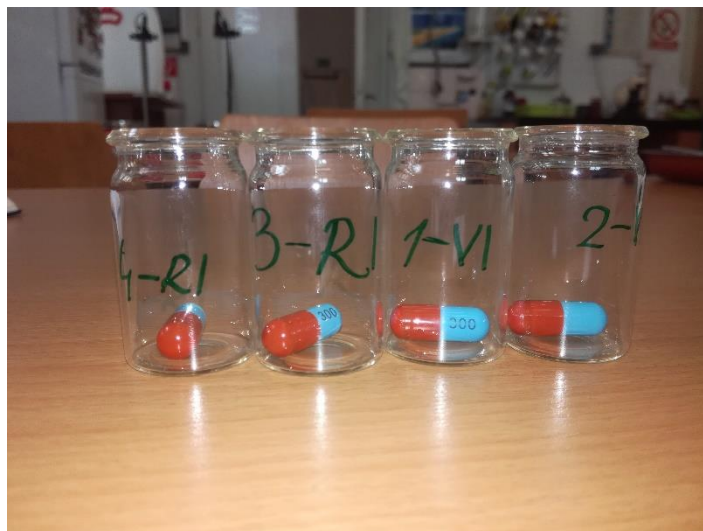
*Slika 11.* Vakuumski sušionik

Nakon što je isparen etanol, uzorci su stavljeni na hlađenje pri sobnoj temperaturi te se potom dodaje stabilizator. U prvi uzorak dodano je 4 g Kolliphor EL stabilizatora, dok je u drugi dodano 4 g Kolliphor RH40 stabilizatora. Uzorci su potom miješani na magnetskoj miješalici 15 sati pri 600 okretaja u minuti.

Kako bi se ispitalo oslobađanje djelatne tvari iz mikroemulzija, otopine su punjene u tvrde želatinozne kapsule. U svaku je kapsulu stavljen 1 mL otopine, a kako bi se dobila ponovljivost eksperimentalnih podataka, za svaki su uzorak napunjene 4 kapsule. Dvije



napunjene kapsule odgovarale su smjesi koja se dobila na rotacijskom isparivaču, a preostale dvije su dobivene korištenjem vakuumske isparivača (Slika 12).



*Slika 12.* Kapsule sa uzorkom

U Tablici 2 prikazane su oznake pripremljenih uzoraka.

*Tablica 2.* Opis i oznake pripremljenih uzoraka

Oznaka	Opis
RI_EL	Rotacijski isparivač, stabilizator Kolliphor EL
RI_RH40	Rotacijski isparivač, stabilizator Kolliphor RH40
VI_EL	Vakuumski isparivač, stabilizator Kolliphor EL
VI_RH40	Rotacijski isparivač, stabilizator Kolliphor RH40

### 3.3. Metode karakterizacije

#### 3.3.1. Uređaj za ispitivanje oslobađanja djelatne tvari

Brzina oslobađanja dronedaron-hidroklorida iz tableta ispitana je metodom *in vitro*, a korišten uređaj prikazan je na Slici 13 (*RC-6D, Zhengzhou Nanbei Instrument*). Pri ispitivanju je korištena naprava s lopaticama. Kao medij korišten je fosfatni pufer volumena 1000 mL i

pH vrijednosti 4,5. Temperatura pufera podešena je na  $37 \pm 0,5$  °C, a za miješanje su korištene lopatice promjera 74 mm.

Uzorkovanje je provedeno prema pravilniku *U.S. Food & Drug* agencije za ispitivanje otpuštanja DRN-a, u vremenima od 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 i 120 minuta. Svi procesni uvjeti ispitivanja kinetike oslobađanja DRN-a prikazani su u Tablici 3.

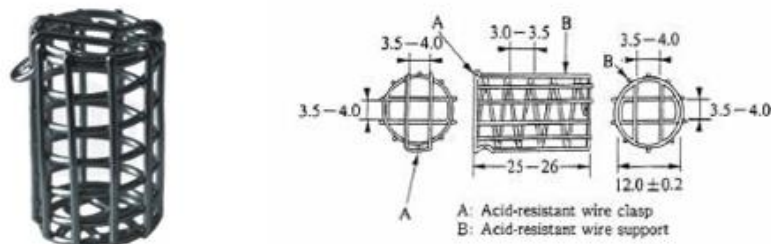


**Slika 13.** Uređaj za ispitivanje oslobađanja djelatnih tvari (*RC-6D, Zhengzhou Nanbei Instrument*)

**Tablica 3.** Procesni uvjeti ispitivanja brzine oslobađanja DRN-a metodom *in vitro*

Dozirni oblik	kapsula
USP aparatura	II (lopatice)
Broj okretaja (o/min)	75
Medij	Fosfatni pufer, pH = 4,5
Volumen pufera	1000 mL
Preporučeno vrijeme uzorkovanja (min)	10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120

Pri izvedbi eksperimenata korištene su tzv. japanske košarice za potapanje tableta (Slika 14) kojima je osigurana uronjenost tableta u medij tijekom cijelog perioda mjerenja.



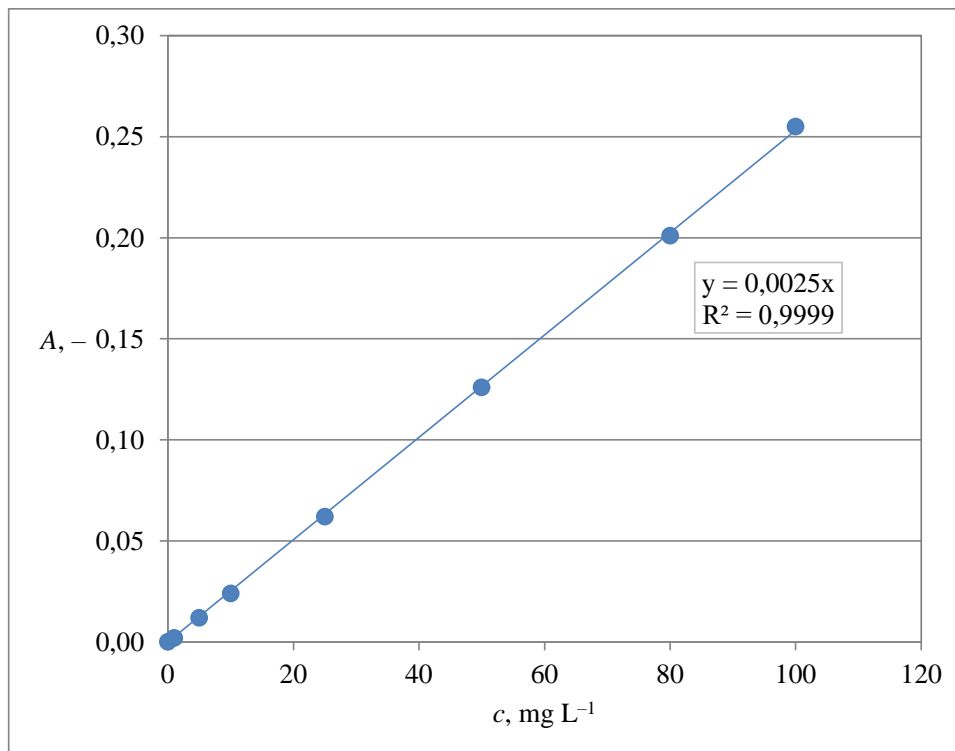
**Slika 14.** Košarica za potapanje tablete; fotografija i dimenzije

Uzorci su filtrirani pomoću filtra Chromafil Xtra H-PTFE-45/25 veličine pora od 0,45  $\mu\text{m}$  i analizirani na UV/Vis spektrofotometru Shimadzu UV-1280 (Slika 15) pri valnoj duljini 289 nm što odgovara maksimumu apsorpcije dronedarona u fosfatnom puferu. Radno područje korištenog spektrofotometra je od 190 do 1100 nm. UV/Vis spektrofotometar je instrument koji mjeri intenzitet svjetlosti koja je prošla kroz analizirani uzorak te ga uspoređuje s intenzitetom upadnog svjetla. Uzorak je prilikom analize smješten u protočnoj kiveti sačinjenoj od kvarca.



**Slika 15.** UV/Vis spektrofotometar (UV-1280, Shimadzu)

Potrebno je pripremiti standardne otopine DRN-a kako bi se dobio umjerni pravac za određivanje koncentracije DRN-a u uzorcima (Slika 16). Priprema se otopina poznate koncentracije otapanjem DRN-a u puferu. Nakon otapanja, pripremaju se ostale standardne otopine. Korištene standardne otopine su koncentracije 1, 5, 10, 25, 50, 80, 100, 200, 300 i 400 ppm. Na temelju umjernog pravca moguće je odrediti sadržaj DRN-a u mikroemulzijama. Mjerenje se započinje standardnim otopinama DRN-a. Nakon toga se određuje koncentracija DRN-a u uzorku, uz pomoć dobivenog umjernog pravca.



**Slika 16.** Umjerni pravac dronedaron-hidroklorida u fosfatnom puferu

### 3.3.2. Svjetlosni mikroskop

Svjetlosnim mikroskopom (*Motic BA200*) (Slika 17), spojenim na računalo, analizirani su uzorci mikroemulzija kako bi se odredila veličina kapljica.

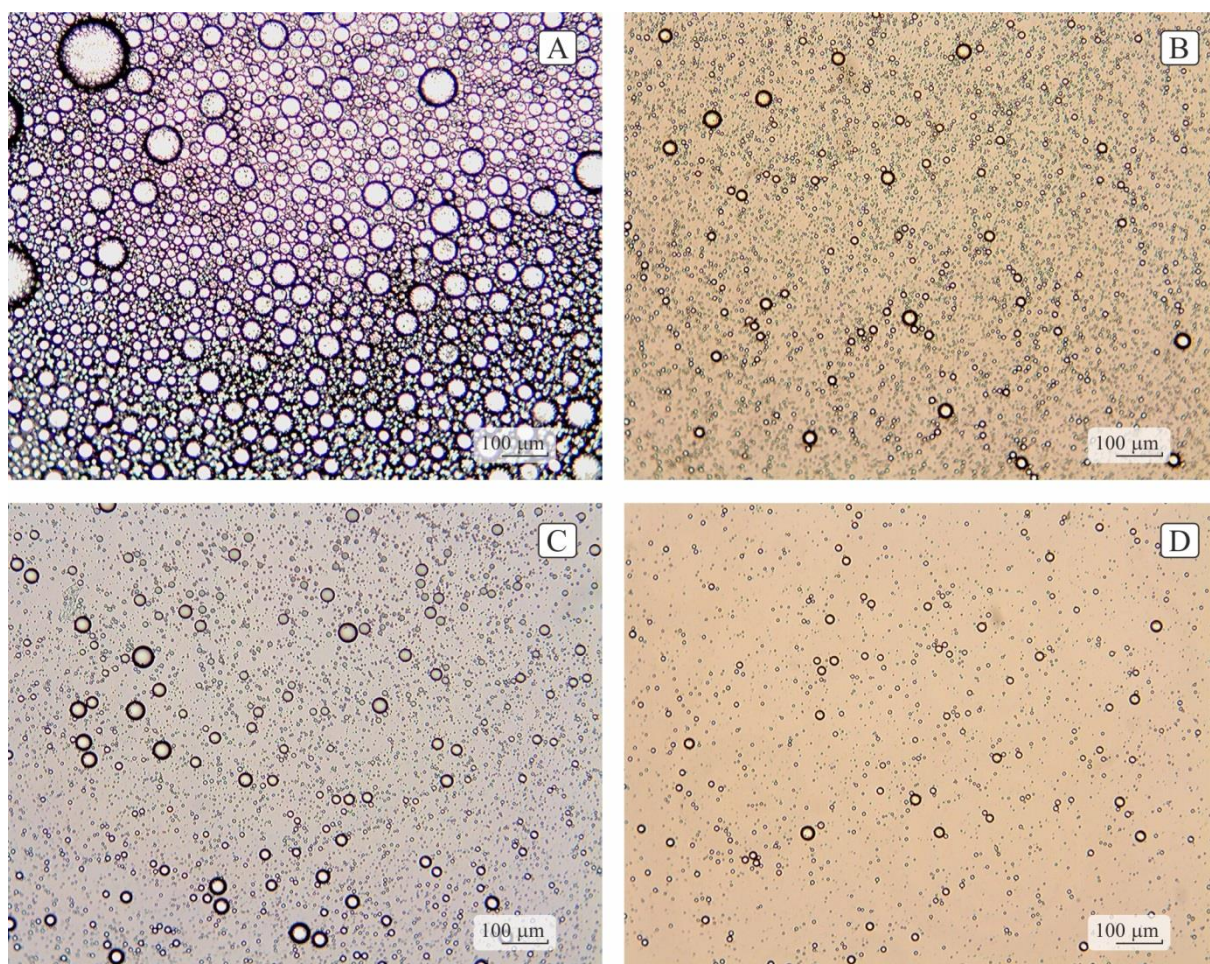


**Slika 17.** Svjetlosni mikroskop (*Motic BA200*)



## 4. REZULTATI

Na Slici 18 prikazane su mikrografije uzoraka napravljene mikroskopom nakon dispergiranja mikroemulzija u fosfatnom puferu.



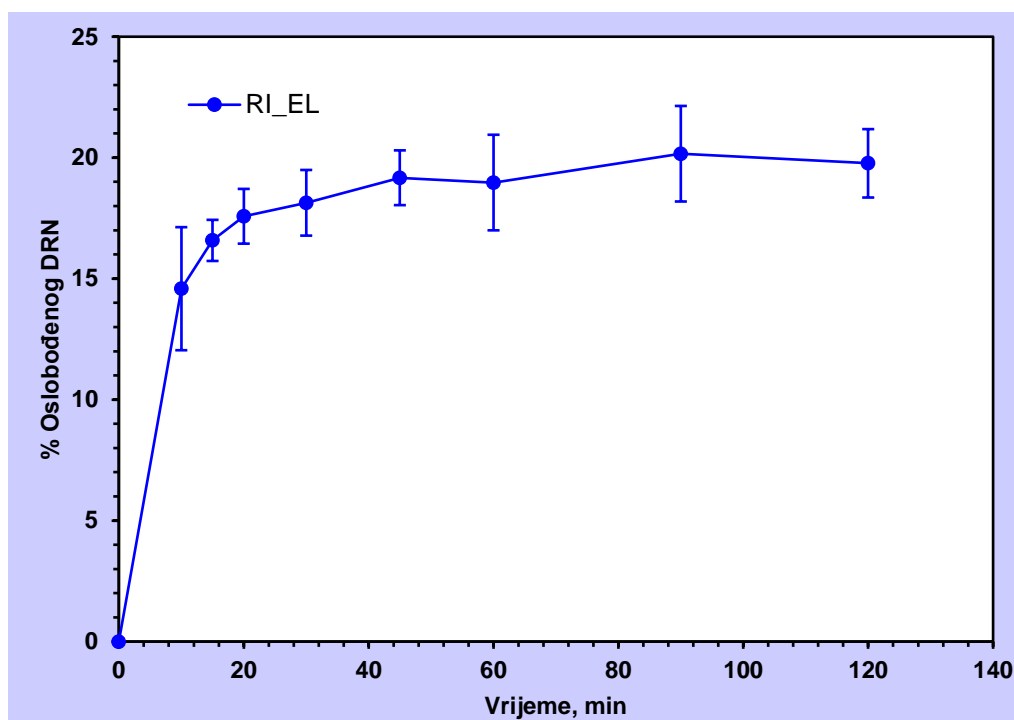
**Slika 18.** Mikrografije uzoraka dispergiranih u fosfatnom puferu pri uvećanju od 100X:

a) RI\_EL; b) RI\_RH40; c) VI\_EL; d) VI\_RH40

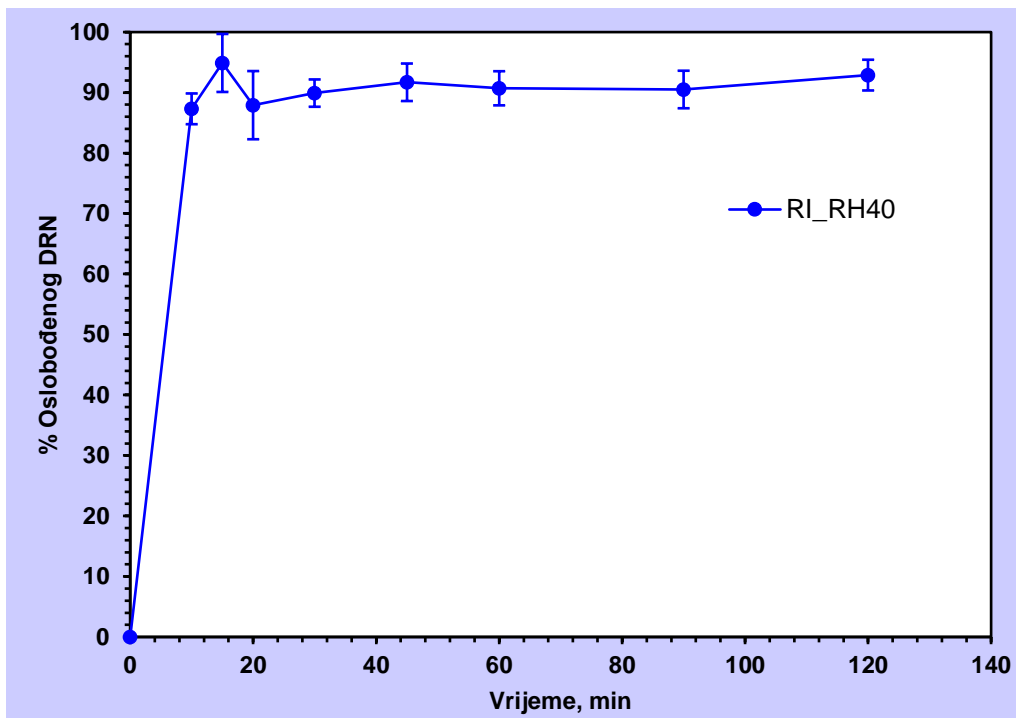
U Tablici 4 prikazana je promjena koncentracija DRN-a u vremenu za sva četiri uzorka. Za svaki su uzorak provedena dva mjerenja. Na slikama 19 – 22 prikazani su profili oslobađanja dronedaron-hidroklorida. Prikazane koncentracije srednja su vrijednost dva mjerenja.

**Tablica 4.** Promjena koncentracija dronedarona

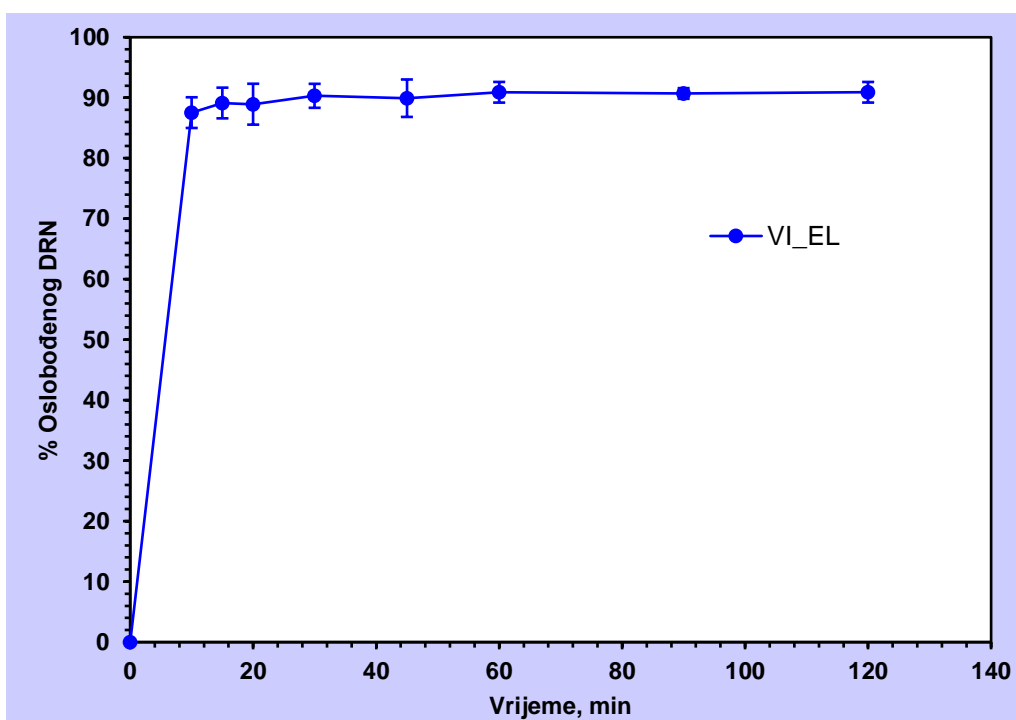
Vrijeme, s	c, mg L <sup>-1</sup>							
	RI_EL 1	RI_EL 2	RI_RH40 1	RI_RH40 2	VI_EL 1	VI_EL 2	VI_RH40 1	VI_RH40 2
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
10	12,8	16,4	89,2	85,6	86,0	89,6	84,8	84,0
15	16,0	17,2	91,6	98,4	87,6	91,2	86,8	86,0
20	16,8	18,4	92,0	84,0	86,8	91,6	87,2	88,4
30	17,2	19,1	91,6	88,4	89,2	92,0	87,6	87,6
45	18,4	20,0	94,0	89,6	88,0	92,4	88,8	88,0
60	17,6	20,4	92,8	88,8	90,0	92,4	90,0	88,4
90	18,8	21,6	92,8	88,4	90,4	91,6	88,4	87,2
120	18,8	20,8	94,8	91,2	90,0	92,4	90,0	88,4



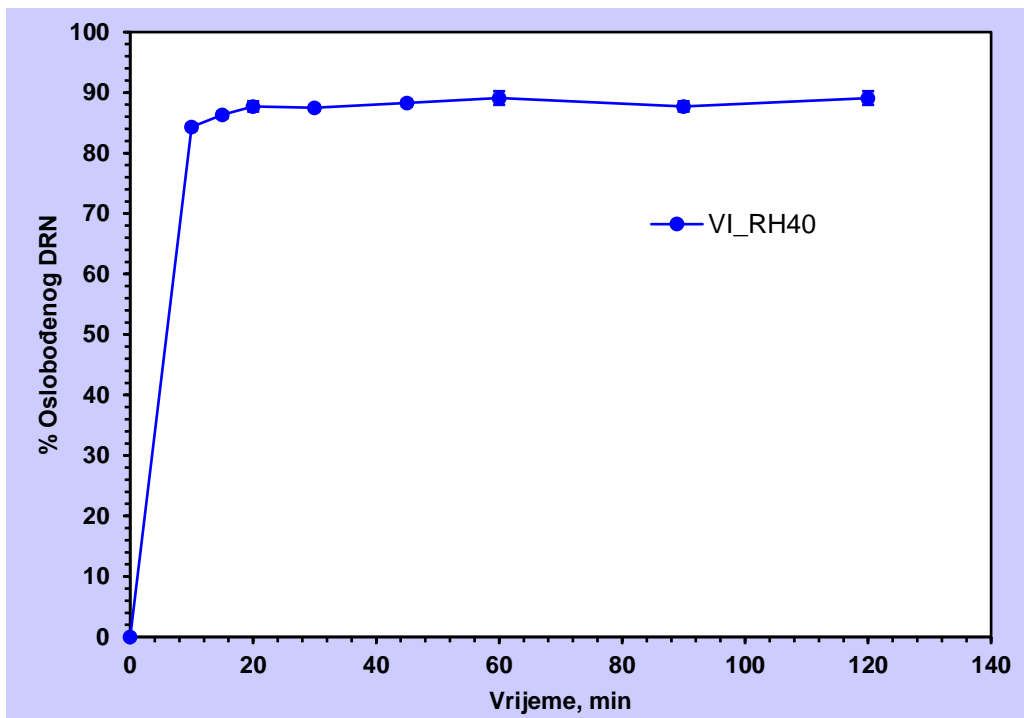
**Slika 19.** Profil oslobađanja DRN-a, uzorak RI\_EL



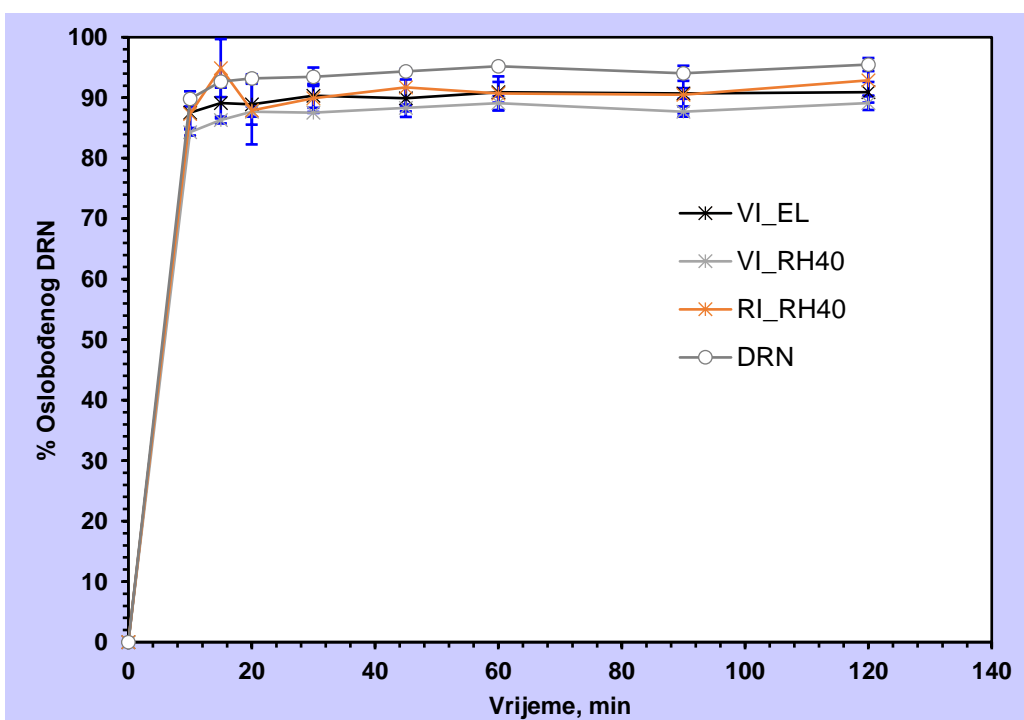
Slika 20. Profil oslobađanja DRN-a, uzorak RI\_RH40



Slika 21. Profil oslobađanja DRN-a, uzorak VI\_EL



Slika 22. Profil oslobađanja DRN-a, uzorak VI\_RH40



Slika 23. Usporedba profila oslobađanja čistog DRN-a i iz mikroemulzija



## 5. RASPRAVA

U ovom su radu ispitani profili otpuštanja djelatne tvari dronedaron hidroklorida iz samoorganizirajućih mikroemulzija (SMEDDS). Istraživanje je provedeno prema propisanoj metodi ispitivanja brzine otpuštanja za tablete dronedarona pri 75 o/min. Samoorganizirajuće mikroemulzije ispitane su tako kao potencijalni dozirni oblik kojim bi se poboljšala apsorpcija djelatne tvari i povećala bioraspoloživost lijeka.

Za pogodnu formulaciju SMEDDS-a potrebno je izabrati prikladno ulje te surfaktant. Komponente koje se koriste moraju biti sigurne za rad, ali i za doziranje. Stoga je u ovom istraživanju korišteno konzumno biljno ulje marke Omegol. S obzirom da je dronedaron hidroklorid slabo topljiv u ulju, emulzije su pripravljene pomoću dodatnog otapala u vidu etanola. Dodatno se otapalo, radi usporedbe eksperimentalnih rezultata, isparavalo na dva različita uređaja. Prilikom isparavanja javljao se problem ponovne kristalizacije dronedarona na stjenke tikvice. Stoga je bilo potrebno pronaći optimalne uvjete temperature vrelišta i trajanja postupka. Vrelište etanola u vakuumu je približno 34 °C pa su eksperimenti provedeni pri 50 °C te u vremenu od 30 minuta kod rotacijskog vakuumskog isparivača i dva sata kod vakuumskog sušionika. Kako je vrelište dronedarona na približno 68,3 °C, nije postojala mogućnost njegovog isparavanja. Kako bi se moglo pristupiti punjenju kapsula emulzijom, provjereno je reagira li materijal od kojeg je načinjena kapsula sa komponentama koje se nalaze u emulziji. Potom slijedi potapanje svake kapsule u 1000 mL fosfatnog pufera. Kapsula se u fosfatnom puferu razgradila kroz 20 minuta, a u kontaktu s vodenom fazom uzorak emulzije postao je transparentan (Slika 24).



**Slika 24.** Postupak ispitivanja oslobađanja djelatne tvari

Na Slici 18 prikazane su mikrografije uzoraka dispergiranih u fosfatnom puferu pri uvećanju od 100X napravljene svjetlosnim mikroskopom. Pripremljena su četiri uzorka koja se razlikuju prema korištenom stabilizatoru te prema uređaju pomoću kojeg je isparen etanol. Osnovu svakog uzorka čini 2 g dronedarona otopljena u 35 ml 96 % etanola i 8 g ulja. U svaki je uzorak nakon isparavanja etanola dodano još 4 g stabilizatora. Na slici A vidljiv je uzorak u koji je dodan stabilizator Kolliphor EL, a etanol je isparen na rotacijskom vakuumskom isparivaču. Taj je uređaj korišten i za pripravak uzorka na slici B, samo što je u taj uzorak dodan Kolliphor RH40 stabilizator. Na isti su način napravljeni uzorci na slikama C i D, samo što je za uklanjanje etanola korišten vakuumski isparivač. Vidljivo je kako je svaka mikrografija različitog izgleda te promjera i broja kapljica koje se u uzorku nalaze. Takvi su rezultati očekivani s obzirom kako je svaki uzorak prošao različit put pripreme. Najveći broj kapljica, ujedno i najvećih, vidljiv je u uzorku RI\_EL dok ih je u uzorku VI\_RH40 najmanje. Veličina kapljica nakon samoemulziranja u fosfatnom puferu također je bitan faktor kod rada sa mikroemulzijama. Što je manja veličina kapljice, nastaje veća granična površina za apsorpciju lijeka što će ubrzati prijenos tvari. Manju veličinu kapljica dale su mikroemulzije pripremljene dodatkom stabilizatora Kolliphor RH40, a najmanje kapljice vidljive su u uzorku RI\_RH40 (Slika 18D).

Kako bi apsorpcija djelatne tvari u organizam bila što bolja, za lijek je bitno da posjeduje veliku moć oslobađanja. Uzorci mikroemulzija dozirani su u kapsule tako da je prema pripremljenim omjerima svaka kapsula sadržavala 100 mg DRN-a. Na slikama 19 – 22 prikazani su profili otpuštanja DRN-a, dok je u tablici 4 prikazana promjena koncentracije. Udio otpuštene djelatne tvari izračunat je kao omjer izmjerene koncentracije u nekom vremenu i količine djelatne tvari dozirane u kapsuli. Uzorkovanje je provedeno u vremenima od 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 i 120 minuta. Na slici 19 vidljivo je kako je tijekom 120 minuta iz uzorka RI\_EL otpušteno približno 20 % od ukupne količine dronedaron hidroklorida. Profil otpuštanja prikazuje eksponencijalnu promjenu udjela djelatne tvari u vremenu te također produženo otpuštanje lijeka koje podrazumijeva oslobađanje djelatne tvari tijekom duljeg vremenskog perioda [19]. Međutim, pretpostavlja se da je uzrok male količine otpuštanog dronedarona upravo njegov gubitak tijekom postupka isparavanja etanola u rotacijskom isparivaču, a ne mehanizam oslobađanja koji bi ukazivao na produljeno otpuštanje. Uzorci RI\_RH40, VI\_EL te VI\_RH40 (Slike 20 – 22) pokazuju izuzetno brzo oslobađanje lijeka. Već nakon 10 minuta oslobađa se gotovo 90 % lijeka, a koncentracija se zadržava konstantnom tijekom 120 minuta. Nije uočena značajnija razlika u profilima oslobađanja između

pripremljenih mikroemulzija. Na slici 23 prikazana je usporedba profila otpuštanja čistog dronedaron hidroklorida i iz mikroemulzija. Već je samo oslobađanje čistog dronedaron-hidroklorida vrlo brzo pa u usporedbi s oslobađanjem iz mikroemulzija nije uočena značajnija razlika. Važno je ipak napomenuti da mikroemulzija ima prednost u odnosu na praškasti dronedaron-hidroklorid jer se može jednostavno pretvoriti u dozirni oblik, a bez puno pomoćnih tvari. Prevođenje praškastog dronedarona u dozirni oblik zahtijeva dodatak nekoliko pomoćnih tvari koje će pomoći oblikovanju u postupku tabletiranja. Međutim, dodatak ovih pomoćnih tvari utjecat će i na brzinu oslobađanja koja će biti manja u odnosu na mikroemulzije. Mikroemulzije su se tako pokazale kao siguran, efikasan te jednostavan dozirni oblik kojim se može poboljšati apsorpcija djelatne tvari u organizmu i povećati bioraspodivnost. Međutim, kako bi se ovakav dozirni oblik uvrstio u svakodnevnu uporabu, potrebna su daljnja istraživanja.

## 6. ZAKLJUČCI

U radu je ispitan potencijal samoorganizirajućih mikroemulzija kao poboljšanih dozirnih oblika djelatne tvari dronedaron-hidroklorida. Pripremljene su mikroemulzije ulja u vodi uz dodatak stabilizatora Kolliphor EL i Kolliphor RH40.

Mikrografijama je pokazano da dodatkom pripremljenog sustava u fosfatni pufer nastaju mikroemulzije. Najsitnije kapljice dobivene su za uzorak VI\_RH40. Stabilizator Kolliphor RH40 dao je manje kapljice u mikroemulzijama.

*In vitro* metoda ispitivanja pokazala je izuzetno brzo oslobađanje dronedaron-hidroklorida iz mikroemulzija, već 90 % nakon 10 minuta što odgovara i oslobađanju iz praškastog oblika.

Pripremljene samoorganizirajuće mikroemulzije pokazuju potencijal kao dozirni oblik dronedaron-hidroklorida.

## 7. SIMBOLI

$a_o$	površina polarne glave surfaktanta
CPP	kritični parametar pakiranja
H	zakrivljenost međupovršinskog filma
HLB	hidrofilno-lipofilna ravnoteža
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
$l_c$	dužina hidrofobnog lanca surfaktanta
PAT	površinski aktivna tvar
SMEDDS	samoorganizirajući sustav dostave lijeka
v	obujam ugljikovodičnog dijela surfaktanta

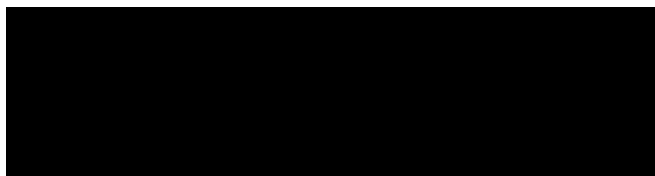
## 8. LITERATURA

- 1) J. Eastoe, Surfactant Chemistry, Wuhan University Press, Wuhan China, 2005.
- 2) T. Jurkin, M. Gotić, Uvod u mikroemulzije, *Kem. Ind.* **62** (2013) 389-399.
- 3) A. Lončarić Božić, H. Kušić, Tenzidi, Nastavni materijali, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2017.
- 4) A. D. Gadhave, J.T. Waghmare, A short review on microemulsion and its application in extraction of vegetable oil, Vol. 3, *Int. J. Pure Appl. Res. Eng. Technol.*, 2014, str. 147-158.
- 5) R. Najjar, Microemulsions – A brief introduction, u R. Najjar, Microemulsions – An introduction to properties and applications, 2012, 1-30.
- 6) <https://www.kruss-scientific.com/services/education-theory/glossary/critical-micelle-concentration-cmc-and-surfactant-concentration/> (pristup 7.8.2018.)
- 7) S. P. Callender, J. A. Mathews, K. Kobrnyk, S. D. Wettig, Microemulsion utility in pharmaceuticals: Implications for multi-drug delivery, *Int. J. Pharm.* **526** (2017) 425-442.
- 8) S. K. Jha, S. Dey, R. Karki, Microemulsions- Potential carrier for improved drug delivery, *Asian J. Biomed. Pharm. Sci.* **1** (2011) 5-9.
- 9) J. K. Saini, U. Nautiyal, M. K. Senthil, D. Singh, F. Anwar, Microemulsions: A potential novel drug delivery system, *Int. J. Pharm. Med. Res.* **2** (2014) 15-20.
- 10) A. Mishra, R. Panola, A.C. Rana, Microemulsions: As drug delivery system, *Journal of Scientific and Innovative Research* **3** (2014) 467-474.
- 11) M. J. Patel, S. S. Patel, N. M. Patel, M. M. Paetl, A self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS), *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* **4** (2010) 29-35.
- 12) L. Wu, Y. Qiao, L. Wang, J. Guo, G. Wang, W. He, L. Yi, J. Zhao, A Self-microemulsifying Drug Delivery System (SMEDDS) for a Novel Medicative Compound Against Depression: a Preparation and Bioavailability Study in Rats, *AAPS PharmSciTech* **16** (2015) 1051-1058.
- 13) <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/lijekovi/primjena-raspodjela-i-izlucivanje-lijekova> (pristup 30.8.2018.)
- 14) G. R. Dixit, V. B. Mathur, Microemulsions: platform for improvement of solubility and dissolution of poorly soluble drugs, *Asian J. Pharm. Clin. Res.* **8** (2015) 7-17.
- 15) P. P. Constantinides, Lipid Microemulsions for Improving Drug Dissolution and Oral Absorption: Physical and Biopharmaceutical Aspects, *Pharm. Res.* **12** (1995) 1561-1572.
- 16) <https://pharmaceutical.basf.com/en/Drug-Formulation/Kolliphor-RH40.html> (pristup 2.9.2018.)
- 17) <https://pharmaceutical.basf.com/en/Drug-Formulation/Kolliphor-EL.html> (pristup 2.9.2018.)
- 18) F. Iram, S. Ali, A. Ahmad, S. A. Khan, A. Husain, A review on dronedarone: Pharmacological, pharmacodynamic and pharmacokinetic profile, *J. Acute. Dis.* **5** (2016) 102-108.
- 19) J. Petanjek, Utjecaj hidrodinamičkih uvjeta na brzinu otpuštanja djelatne tvari, Završni rad, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu, 2017.

# ŽIVOTOPIS

## OSOBNE INFORMACIJE

Monika Leskovar



## OBRAZOVANJE I OSPOSOBLJAVANJE

2015.-

Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu

2011.-2015.

Srednja škola Pregrada, Opća gimnazija