

Uloga površinski aktivnih tvari u farmaceutskim formulacijama

Keleković, Valentina

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:014288>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-02**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ**

Valentina Keleković

ZAVRŠNI RAD

Zagreb, rujan 2021.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
POVJERENSTVO ZA ZAVRŠNE ISPITE

Kandidatkinja Valentina Keleković

Predala je izrađen završni rad dana: 21. rujna 2021.

Povjerenstvo u sastavu:

Izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu

Prof. dr. sc. Juraj Šipušić, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu

Doc. dr. sc. Dragana Vuk, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu

Doc. dr. sc. Petar Kassal, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu, zamjena

povoljno je ocijenilo završni rad i odobrilo obranu završnog rada pred povjerenstvom u istom sastavu.

Završni ispit održat će se dana: 24. rujna 2021.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Valentina Keleković

**ULOGA POVRŠINSKI AKTIVNIH TVARI
U FARMACEUTSKIM FORMULACIJAMA**

ZAVRŠNI RAD

Voditelj rada:

Izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek

Članovi ispitnog povjerenstva:

Izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek

Prof. dr. sc. Juraj Šipušić

Doc. dr. sc. Dragana Vuk

Zagreb, rujan 2021.

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

SAŽETAK

ULOGA POVRŠINSKI AKTIVNIH TVARI U FARMACEUTSKIM FORMULACIJAMA

Ovaj rad je sažet pregled značaja i uloge površinski aktivnih tvari u farmaceutskim pripravcima. Površinski aktivne tvari su amfifilne molekule koje posjeduju hidrofilni i hidrofobni dio. Zbog svoje strukture pokazuju posebna fenomenološka svojstva u vodenim otopinama: adsorpcija na granici faza i molekulsko samoudruživanje (micele, vezikule i tekući kristali).

Takva svojstva su od velike važnosti u farmaceutskoj industriji, posebno kod istraživanja poboljšanja djelotvornosti lijeka. Za bolju apsorpciju djelatne tvari, a time i za povećanu bioraspoloživost i bolji ukupan farmakoterapijski učinak lijeka, djelatne tvari moraju biti dobro topljive u vodenom mediju te imati dobru propusnost kroz crijevnu membranu s ciljem ulaska u sistemsku cirkulaciju. Primjenjuju se kao nosači lijeka ili sustava za ciljanu isporuku. Postižu željenu koncentraciju lijeka na ciljanom mjestu u tijelu, a također štite tijelo od neželjenih nuspojava.

Postoje različite vrste i oblici površinski aktivnih tvari. Ključno je razumijevanje njihovog faznog ponašanja za učinkovitu primjenu u terapijskim sustavima.

Ključne riječi:

površinski aktivna tvar, adsorpcija, molekulsko samoudruživanje, farmaceutski pripravak, topljivost djelatne tvari, bioraspoloživost lijeka, terapijski sustavi

ABSTRACT

THE ROLE OF SURFACTANTS IN PHARMACEUTICAL FORMULATIONS

This thesis is a concise overview of the importance and the role of surfactants in pharmaceutical formulations. Surfactants are amphiphilic molecules that own a hydrophilic and a hydrophobic part. Due to their structure, they show special phenomenological properties in aqueous solutions: phase boundary adsorption and molecular self-aggregation (micelles, vesicles and liquid crystals).

This properties are of great interest in pharmaceutical industry, especially at the research of drug efficiency enhancement. For better drug absorption, and therewith for increased bioavailability and better overall pharmacotherapeutic drug performance, drugs have to be well-soluble in an aqueous medium and to own good permeability through the intestinal membrane in order to enter the systemic circulation. They are used as drug carriers or targeted drug delivery systems. They achieve the desired concentration of the drug at the target site in the body, and also protect the body from unwanted side effects. There are different types and forms od surfactants. Understanding the phase behavior is crucial for their effective application in therapeutic systems.

Keywords:

surfactant, adsorption, molecular self-aggregation, pharmaceutical formulation, drug solubility, drug bioavailability, therapeutic system

Zahvaljujem voditelju rada izv. prof. dr. sc. Krunoslavu Žižeku na izdvojenom vremenu i strpljenju. Veliko hvala na trudu, savjetima i prenesenom znanju tijekom pisanja ovog rada.

Veliko hvala mojoj obitelji i dečku na moralnoj podršci i razumijevanju tijekom studiranja.

SADRŽAJ

| | | |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. | UVOD | 1 |
| 2. | OPĆI DIO | 2 |
| 2.1. | Tumačenje površinski aktivnih tvari | 2 |
| 2.1.1. | Površinska napetost | 2 |
| 2.1.2. | Karakteristike i značajke površinski aktivnih tvari | 4 |
| 2.1.3. | Podjela površinski aktivnih tvari | 7 |
| 2.1.3.1. | Podjela površinski aktivnih tvari prema naboju | 8 |
| 2.1.3.2. | Podjela površinski aktivnih tvari prema primjeni | 13 |
| 2.1.4. | Primjena površinski aktivnih tvari | 16 |
| 2.1.5. | Odabir površinski aktivnih tvari | 18 |
| 2.2. | Površinski aktivne tvari u farmaceutskim pripravcima | 19 |
| 2.2.1. | Farmaceutski pripravak | 20 |
| 2.2.2. | Oralna primjena lijeka | 22 |
| 2.2.2.1. | Biofarmaceutski sustav klasifikacije djelatnih tvari (BCS) | 23 |
| 2.2.2.2. | Utjecaj površinski aktivnih tvari na topljivost oralnih dozirnih oblika lijekova | 24 |
| 2.2.3. | Solubilizacija | 25 |
| 2.2.4. | Primjena micela u lijeku | 27 |
| 2.2.5. | Primjena niosoma u lijeku | 28 |
| 2.2.6. | Primjena tekućih kristala u lijeku | 30 |
| 2.2.7. | Površinski aktivne tvari u ostalim načinima primjene lijeka | 33 |
| 2.2.7.1. | Rektalna primjena | 33 |
| 2.2.7.2. | Transdermalna primjena | 33 |
| 2.2.7.3. | Pulmonarna primjena | 34 |
| 2.2.8. | Ograničavajući čimbenici | 35 |
| 3. | ZAKLJUČAK | 36 |
| 4. | LITERATURA | 37 |
| 5. | SIMBOLI | 39 |

1. UVOD

U današnje vrijeme susrećemo površinski aktivne tvari svugdje oko nas, u hrani, piću, odjeći, gotovo u svakom proizvodu. Interes akademske zajednice za površinski aktivnim tvarima je sve veći, a proizvodnja istih raste svake godine zbog otkrivanja njihovih raznih uloga i sve veće primjene u mnogim ljudskim djelatnostima.

U ovom radu, prikazuje se značaj i uloga površinski aktivnih tvari u farmaceutskim pripravcima. U farmaceutskoj industriji, površinski aktivne tvari imaju značajnu ulogu. Koriste se kao ključne komponente u pripravi različitih lijekova. Primjena površinski aktivnih tvari u lijekovima je raznolika, ali i ograničena nizom čimbenika. Ključno je razumjeti fazno ponašanje površinski aktivnih tvari za njihovu sigurnu primjenu.

Glavna prednost je njihov pozitivan učinak na topljivost i oslobađanje djelatne tvari, što posljedično doprinosi povećanju bioraspoloživosti lijeka i ukupno boljem farmakoterapijskom učinku lijeka. Pokazuje se istraživanjima da površinski aktivne tvari imaju pozitivan učinak na topljivost djelatnih tvari tako što utječu na energije međupovršina čime značajno poboljšavaju kvašenje lijeka. Rezultat je brže i bolje oslobađanje djelatne tvari iz dozirnog oblika, povećana i brža apsorpcija u organizmu, a samim time i bolja bioraspoloživost lijeka. Osim toga, površinske aktivne tvari imaju niz drugih uloga. Zbog svojstva molekulskog udruživanja, djeluju kao nosači lijeka kroz organizam tvoreći nakupine micela, vezikula ili tekućih kristala. Također, primjenjuju se kao sustavi za ciljanu isporuku lijeka. Koriste se i u samoj proizvodnji lijekova.

2. OPĆI DIO

2.1. Tumačenje površinski aktivnih tvari

Površinski aktivne tvari (PAT), tenzidi (*lat. Tendo, tendere = napinjati, eng. Tension = napetost*) ili surfaktanti (*eng. Surfactants, surface active agents*) jesu spojevi koji se u vodenim otopinama niskih koncentracija adsorbiraju na površine i međupovršine, čime u značajnoj mjeri mijenjaju njihovu slobodnu energiju.¹

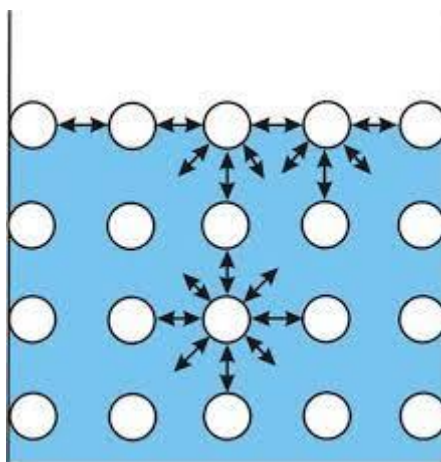
To su organski spojevi koje su prisutne svugdje oko nas (u hrani, piću, sapunima, odjeći) te se široko koriste u farmaciji, poljoprivredi, biotehnologiji, kozmetici, tiskarstvu, rudarstvu i drugim industrijama. Kvaliteta života ljudi i zdravlja povezana je s dostupnošću i sigurnom upotrebom površinski aktivnih tvari.

2.1.1. Površinska napetost

Površinska napetost (σ) je sila koja se suprotstavlja povećanju površine. Predstavlja rad koji treba izvršiti da se površina tekućine poveća za 1 cm^2 . Mjerna jedinica prema SI sustavu je N m^{-1} . Matematička korelacija:

$$dw = \sigma dA \quad (1)$$

gdje w znači rad, a A površina tekućine.²



Slika 1. Prikaz sila koje djeluju na molekulu na površini i u unutrašnjosti otopine.

U unutrašnjosti tekućine, molekula je okružena istovrsnim molekulama sa svih strana. Rezultantna sila koja djeluje na nju, jednaka je nuli jer je molekula ravnomjerno povezana sa svih strana. Na površini tekućine, nedostaju susjedne molekule, zbog toga jačaju kohezivne sile sa prisutnim molekulama. Rezultantna sila djeluje prema unutrašnjosti tekućine.³

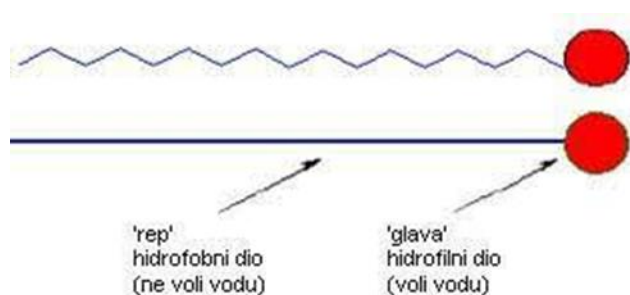
Za povećanje površine, potrebno je uložiti energiju. Termodinamički gledano, sustav je stabilniji što ima manju površinu jer ima manju potencijalnu energiju. Na površini se skupljaju samo one tvari koje povećanjem koncentracije, smanjuju napetost površine. Termodinamička relacija između površinske koncentracije otopljene tvari i promjene površinske napetosti prikazuje se Gibbsovom jednačbom adsorpcije:⁴

$$\Gamma = -\frac{c}{RT} \frac{d\gamma}{dc} \quad (2)$$

2.1.2. Karakteristike i značajke površinski aktivnih tvari

Površinsku aktivnu tvar karakteriziraju tri značajke, amfifilna struktura, adsorpcija na granici faza i nakupljanje molekula (agregacija).

Amfifilna struktura odgovara spoju koji se sastoji od hidrofilnog i hidrofobnog dijela. Hidrofilni dio predstavlja „glavu“, odnosno polarnu ili ionsku skupinu, dok hidrofobni dio čini „rep“ spoja, odnosno ugljikovodične lance (slika 1.).^{5,6}



Slika 2. Struktura molekule površinski aktivne tvari.

Hidrofilni dio je pozitivno, neutralno ili negativno nabijena skupina (sulfatna, karboksilna, amonijeva skupina, ovisno o vrsti surfaktanta) koja teži k vodi ili ostalim polarnim otapalima te čini elektrostatke interakcije, poput vodikove veze, ionske veze i dipolarne interakcije. Međutim, odbija se od nepolarnih tvari (lipida) što ga čini lipofobnim dijelom.

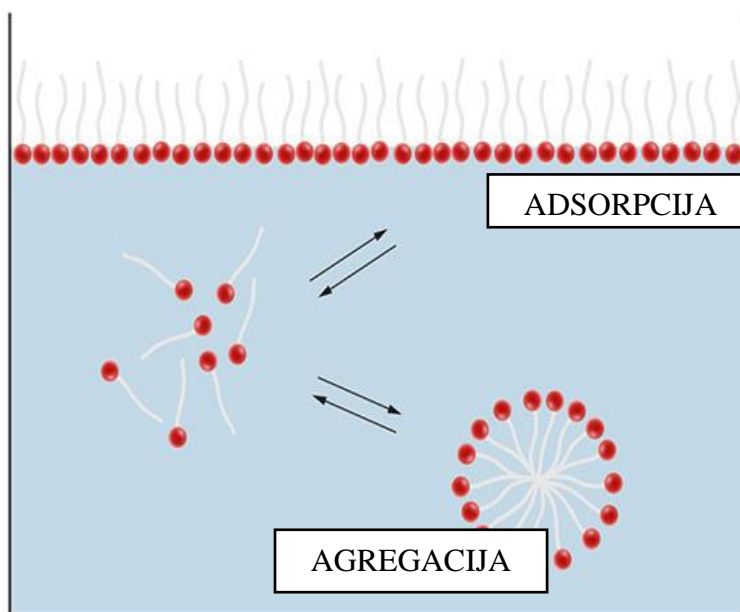
Hidrofoban dio čine ugljikovodični lanci, najčešće sa C₈-C₂₀ atoma koji mogu biti različitih duljina i prirode (razgranati ili nerazgranati, zasićeni ili nezasićeni, fluorirani, lanci koji sadrže benzenske jezgre itd.). O vrsti lanca ovise fizikalno-kemijska svojstva surfaktanta kao što su razgradnja, topljivost i površinska aktivnost. Zbog toga optimalan broj ugljikovih atoma je od 8 do 16. Kod lanca sa brojem ugljikovih atoma manjih od 6, smanjeno je djelovanje površinske napetosti, dok prisustvo više od 16 ugljikovih atoma rezultira slabiju topivost. Hidrofoban dio teži povezivanju s nepolarnim strukturama pomoću Londonovih ili Van der Waalsovih sila, te se još naziva i lipofilnim dijelom.

Strukture surfaktanta su različite, mogu se sastojati od jedne hidrofilne glave i dva hidrofobna repa ili od jednog hidrofobnog repa na čijem su krajevima hidrofilne glave. Postoje surfaktanti povezani cikličkim strukturama i mnoštvo ostalih vrsta.

Kao posljedica strukture površinski aktivnih tvari javljaju se dvije pojave, adsorpcija i molekulska samoudruživanje (agregacija).⁶

Adsorpcija je proces u kojem molekule surfaktanta migriraju prema graničnoj površini tekuće/plinovito (voda/zrak) ili tekuće/tekuće kod tekućina koje se međusobno ne miješaju (ulje/voda). Orijentiraju se tako da smanje što je više moguće dodir hidrofobnih i hidrofilnih grupa (slika 3.). Hidrofilne glave okreću se prema polarnoj otopini, dok hidrofobni repovi leže na površini ili se orijentiruju prema manje polarnoj otopini. Koncentracija surfaktanta je veća na površini nego u unutrašnjosti faza. Proces rezultira u promjenama površinskih svojstva.³

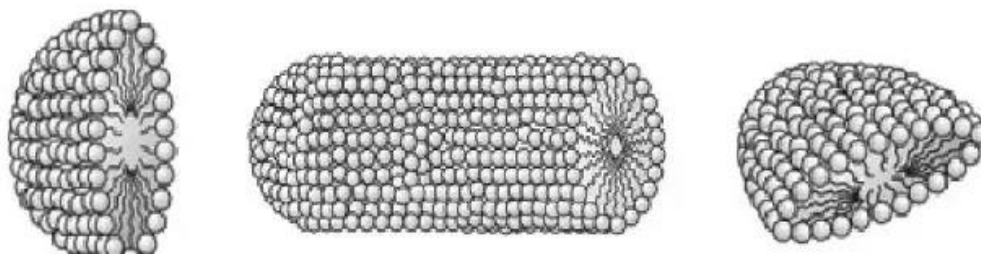
Drugi proces smanjenja dodira hidrofilnih i hidrofobnih grupa jest da se molekule surfaktanta nakupljaju u masi otopine sa hidrofilnim grupama orijentirane prema vodenoj fazi (slika 3.). Proces se naziva agregacija (micelizacija) te rezultira promjenama u masi otopine.³ To je spontano spajanje molekula surfaktanta i stvaranje organiziranih struktura poput micela, vezikula (dvosloja) i tekućih kristala.



Slika 3. Shematski primjer adsorpcije i agregacije.

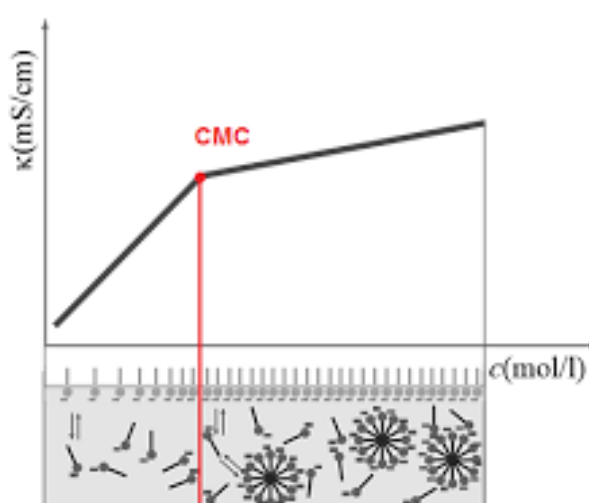
Miceli su agregati ili nakupine molekula površinski aktivnih tvari. Počinju se stvarati kod kritične micelarne koncentracije (*eng. Critical Micelle Concentration, CMC*), odnosno točno određene koncentracije kada dođe do zasićenja otopine površinski aktivnim tvarima.⁶

Kuglasti, cilindrični, laminarni, elipsoidni, samo su neki od oblika micela.



*Slika 4. Različiti oblici micela:
a) sferične micelle b) cilindrične micelle c) disk-oblik micela.*⁵

U vodenim otopinama zbog dodira vode i hidrofobnog repa tenzida javlja se rezultantna sila koja povećava ukupnu energiju otopine. Stvaranje nakupina surfaktanta je posljedica smanjenja energije sustava. Ispod CMC tenzidi se nalaze u obliku monomera. Nakon prekoračenja CMC dolazi do formiranja micela i njihov broj raste porastom koncentracije. Kod CMC miceli se nalaze u termodinamičkoj ravnoteži s monomerima. Dolazi do nagle promjene površinske napetosti, osmotskog tlaka, električne vodljivosti i raspršenja svjetlosti.⁶ Također, osim micela, iznad CMC u otopini se nalazi i određena koncentracija monomera koji se nisu udružili u micelle.



Slika 5. Prikaz nastajanja micela nakon kritične micelarne koncentracije (cmc).

Osim micela, površinski aktivne tvari se nakupljaju u obliku dvosloja (vezikula) ili u obliku tekućih kristala. Oblik koji će zauzeti ovisi o pH vrijednosti i temperaturi.⁶

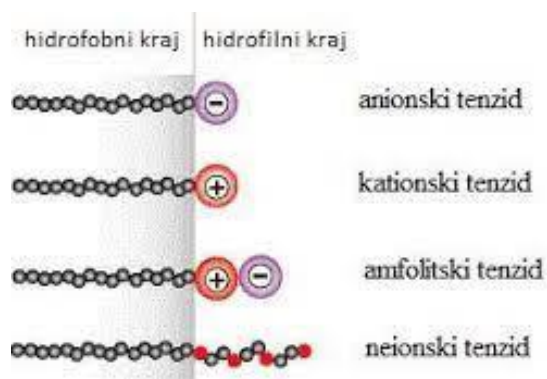
2.1.3. Podjela površinski aktivnih tvari

Postoje prirodni i sintetski oblici. Prirodne površinski aktivne tvari sastavni su dio stanične membrane kod biljaka i životinja (fosfolipidi), dok su sintetski dobiveni sintetskim putem u praškastom obliku, a nalaze se u brojnim proizvodima koje koristimo u svakodnevnom životu (sredstva za pranje i čišćenje, farmaceutski proizvodi, boje, kozmetika).

Pojavljaju se u praškastom obliku (praškasti detergentsi), u obliku vodenih otopina (tekući detergentsi, dezinficijensi) i emulzija (kozmetički preparati, sredstva za čišćenje podova i metalnih površina).

Uobičajena podjela surfaktanta temelji se na vrsti hidrofilnog dijela molekule. Dije se u četiri glavne skupine: anionski, kationski, neionski i amfolitski.^{5,6}

Također, surfaktanti se mogu podijeliti u grupe ovisno o upotrebi.³



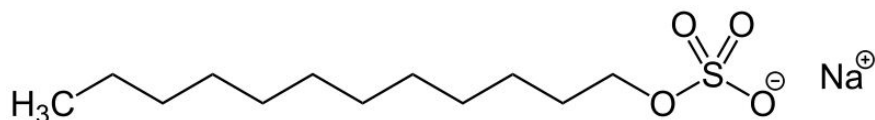
Slika 6. Podjela površinski aktivnih tvari obzirom na naboj.

2.1.3.1. Podjela površinski aktivnih tvari prema naboju

ANIONIJSKI SURFAKTANTI

Anionski surfaktanti u vodenim otopinama disociraju na anione, odnosno hidrofilna glava daje negativno nabijene površinski aktivne organske ione. Funkcijske skupine koje stvaraju negativni naboj, najčešće su sulfonati, sulfati, fosfatni esteri, karboksilati. To su najstariji i najčešće upotrebljivi surfaktanti (čine 59 % ukupno svjetske proizvodnje površinski aktivnih tvari). Oni su zaslužni za pranje i čišćenje. Zbog svog negativnog naboja odbijaju se od većina površina koje također imaju slab negativni naboj. Lako se raspršuju. Koriste se u praškastim formulacijama detergenata s primjenom u kućanstvu i industriji. Sapun je najstariji anionski surfaktant. Neki od najpoznatijih anionskih surfaktanta su sapuni, alkilbenzen sulfonati, alkan sulfonati, alkil sulfati, alkil eter sulfati, masni alkoholi sulfata, alkil alkoholi amidi.⁷ Od svih navedenih, najšire upotrebljavani su linearni alkilbenzen sulfonati (LAS). Učinkoviti su, ekološki prihvatljivi i sigurni za zdravlje. Uvedeni su kao zamjena za razgranate alkilbenzen sulfonate (TPS) jer su uzrokovali pjenjenje rijeka zbog slabe biorazgradivosti.

Što se tiče farmaceutske industrije, najčešće se upotrebljavaju trietanolamin (za pripremu emulzija) i natrijev lauril sulfat ($C_{12}H_{25}SO_4Na^+$) koji ima antibakterijsko djelovanje (za čišćenje kože, u šamponima).⁸

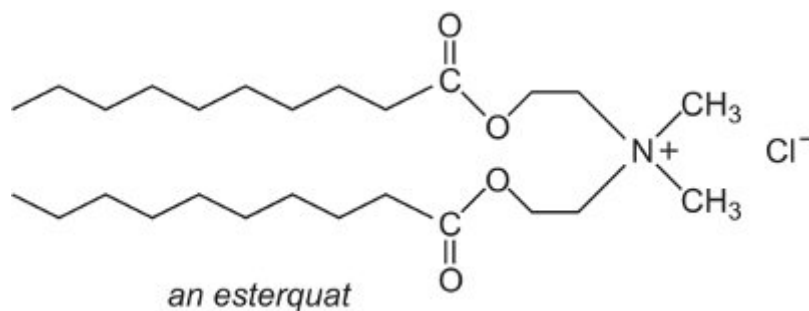


Slika 7. Natrijev lauril sulfat.

KATIONSKI SURFAKTANTI

Kationski surfaktanti u vodenim otopinama disociraju dajući pozitivno nabijene površinski organske ione. Manje su zastupljeniji od anionskih surfaktanata. Čine tek 7 % ukupne proizvodnje površinski aktivnih tvari. Ne djeluju kao primarni surfaktanti u detergentima, nego poboljšavaju djelotvornost anionskih surfaktanata (u kombinaciji čine neutralizaciju naboja, „mrežni tenzid“). Kationski surfaktanti privlače se na površinu negativnog naboja, tako mijenjaju površinu i silu potrebnu za čišćenje. Mijenjaju energiju površine što povećava kontaktni kut nečistoće na površini. Pozitivni naboj može se adsorbirati na površinu dajući antistatički efekt, pa se koriste kao omekšivači i regeneratori. Djeluju kao ugušćivači za ugušćivanje otopina s visokom koncentracijom soli, jer formiraju laminarne micelle već pri nižim koncentracijama, pa su njihove otopine viskozno elastične prirode. Dobro podnose promjenu pH vrijednosti. Biorazgradivi su u anaerobnim uvjetima. Najpoznatiji su kvaterni amonijevi spojevi. Vodikovi spojevi se zamjenjuju raznim alkilnim skupinama. Posjeduju antimikrobna, baktericidna, antistatička i antikorozijska svojstva, zbog čega se široko primjenjuju u raznim proizvodima.³

U farmaceutskoj industriji koriste se za čišćenje rana ili opekлина. Zbog baktericidnih svojstva koriste se kao dezinficijensi i konzervansi.⁸

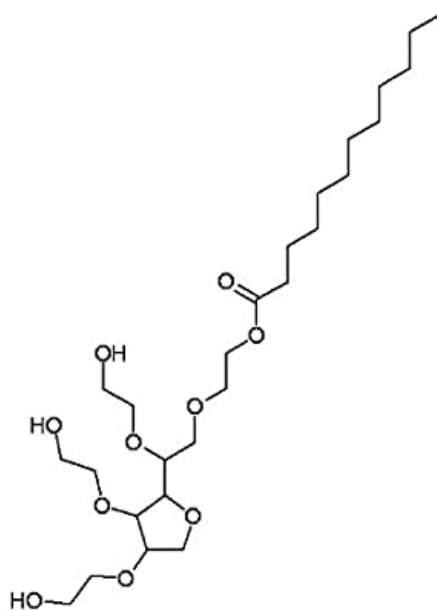


Slika 8. Kvarterni amonijev klorid (primjer amonijeva spoja).

NEIIONSKI SURFAKTANTI

Neionski surfaktanti ne disociraju u vodenim otopina. Kao i ostali tipovi, sastoje se od hidrofilnog i hidrofobnog dijela molekule. Njihova topljivost proizlazi iz funkcijskih skupina koje su polarne. Njihova prednost nad ostalim surfaktantima je u tome što ne gube djelotvornost pri različitim uvjetima. Djeluju u prisutnosti visokih koncentracija elektrolita (tvrda, kisela voda). Koriste se kao sredstva za čišćenje svih površina. Posjeduju svojstva emulgiranja, dispergiranja, podmazivanja i antistatička svojstva.³ Najčešće korišteni su derivati etilen oksida (etoksilati), masni alkanolamidi, amin oksidi i esteri.⁷ Koriste se u proizvodima za čišćenje i pranje, u proizvodima za osobnu njegu, u tekstilnoj, metalnoj industriji, industriji proizvodnje celuloze i papira itd.

Neionski surfaktanti su najčešći tip koji se koristi u farmaceutskoj industriji. Imaju uloge emulzifikacije, močenja, solubilizacije i dispergiranja. Koriste se u proizvodnji krema, emulzija, supozitorija, tableta, kapsula, itd.⁸



*Slika 9. Polioksietilen (20) sorbitan monolaurat
(primjer neionskog surfaktanta, poznatog pod nazivom Tween 20)*

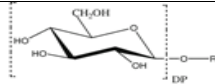
AMFOTERNI SURFAKTANTI

Amfoterni surfaktanti ponašaju se kao kationski ili anionski, ovisno o pH vrijednosti otopine u kojoj se nalaze. Amfoternost je sposobnost nekih tvari da se ponašaju ili kao lužine ili kao kiseline. U kiselom mediju djeluju kao kationski, a u lužnatom kao anionski surfaktanti. U neutralnom mediju djeluju kao amfoterni surfaktanti, odnosno molekula je ionski uravnotežena. To je najblaži oblik surfaktanata, pa se koriste u proizvodima koji zahtijevaju minimalnu iritaciju (npr. u proizvodima za bebe ili za osjetljivu kožu).⁸ Sadrže velike hidrofilne dijelove molekula što ih čini dobrim sekundarnim surfaktantima. Koriste se u kombinaciji s anionskim ili kationskim surfaktantima za modifikaciju topljivosti, stabilnosti, viskoziteta i veličine micela. Pozitivni naboj čini gotovo uvijek amonijev ion, dok negativni naboj može varirati (karboksilat, sulfat, sulfonat).³



Slika 10. Svjetska proizvodnja tenzida.⁹

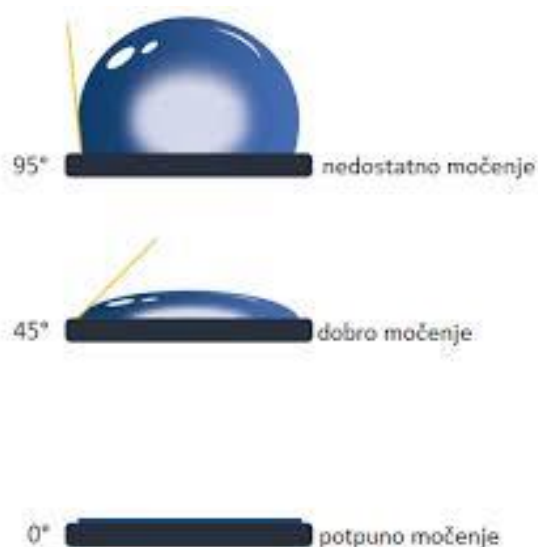
Tablica 1. Najčešće hidrofilne grupe.⁵

| Ionski tip | Primjer | Struktura |
|------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Anionski | Sulfati | -OSO ₂ O- |
| | Sulfonati | -SO ₂ O- |
| | Eterski sulfati | -(CH ₂ CH ₂ O) _n OSO ₂ O- |
| | Eterski fosfati | -(CH ₂ CH ₂ O) _n P(O)O- |
| | Eterski karboksilati | -(CH ₂ CH ₂ O) _n CO ₂ - |
| | Karboksilati | -C(O)O- |
| Kationski | Primarni amini | -NH ₃ |
| | Sekundarni amini | -N(R)H ₂ |
| | Tercijarni amini | -N(R) ₂ H |
| | Kvarterni amini | -N(R) ₃ |
| Amfoterni | Amin oksidi | -N(R) ₃ O |
| | Betain | -N(R) ₃ (CH ₂) _n C(O)O |
| | Aminokarboksilati | -NH(R) ₂ (CH ₂) _n C(O)O |
| Neionski | Polioksietilen | -O(CH ₂ CH ₂) _n OH |
| | Acetilen | -CH(OH)C≡CH(OH)- |
| | Monoetanolamin | -NHCH ₂ CHOH |
| | Poliglukozi |  |

2.1.3.2. Podjela površinski aktivnih tvari prema primjeni

Površinski aktivne tvari prema upotrebi dijele se na sredstva za čišćenje i pranje, sredstva za močenje, sredstva za emulgiranje, sredstva za dispergiranje, sredstva za pjenjenje.³

Sredstva za pranje i čišćenje sadrže surfaktante. Oni utječu na površinsku napetost vode i tvore agregate u koje zatvaraju i uklanjaju nečistoće. Važno svojstvo surfaktanata jest povećanje močivosti. Močenje je pojava koja se odnosi na međudjelovanja molekula na graničnom sloju čvrsto-tekuće (Č/T). To je posljedica sposobnosti tekućine da ostvari i održi kontakt sa čvrstom površinom, kao rezultat međudjelovanja na granici faza. Stupanj močenja ovisi o ravnoteži sila (adhezije i kohezije). Sile adhezije djeluju na granici čvrsto-tekuće i uzrokuju širenje kapljica tekućine po čvrstoj površini. Sile kohezije unutar kapljice sprječavaju njezino širenje i smanjuju kontakt s čvrstom površinom.³



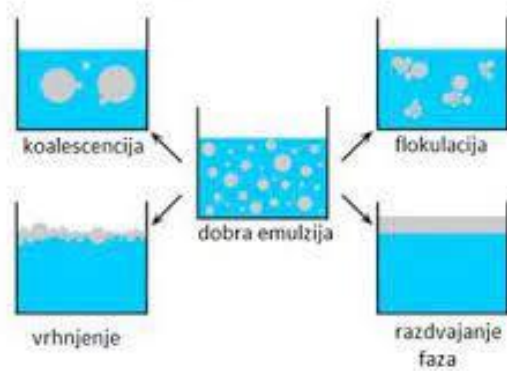
Slika 11. Prikaz kontaktnog kuta prilikom močenja.

Kontaktni kut θ je mjerilo intenziteta močenja čvrste površine tekućinom. Kut manji od 90° je indikator dobre močivosti, a kut veći od 90° je indikator loše močivosti.³ Sposobnost širenja tekućine po čvrstoj površini ovisi o polarnosti površine i površinske napetosti površine. U prisustvu surfaktanta, kapljice tekućine će se raširiti (u potpunosti ili će smanjiti kontaktni kut) i na taj način će omogućiti močenje.

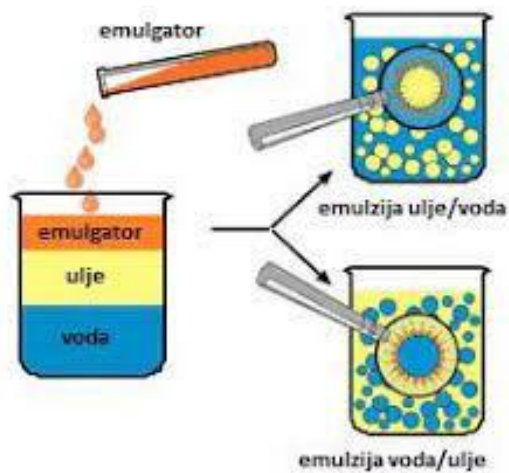
Važna uloga surfaktanta je djelovanje kao emulgatora, sredstva za emulgiranje. Emulzije su disperzni sustavi tekućina/tekućina (T/T) u kojima je jedna tekućina dispergirana u obliku finih kapljica u drugoj. Sastoje se najmanje od dvije faze koje se međusobno ne

miješaju (npr. voda i ulje). Disperzna faza je ona faza koja je dispergirana u obliku kapljica. Disperzno sredstvo je tekućina u kojoj je dispergirana disperzna faza. Razlikuju se emulzije tipa V/U (voda u ulje), gdje je voda dispergirana u obliku kapljica u ulju i emulzija tipa U/V (ulje u vodi), gdje je ulje dispergirano u vodi.⁵ Emulzije nisu stabilni sustavi i prisutne faze se vrlo lako razdvajaju. Pri dispergiranju jedne tekućine u drugoj dolazi do velikog povećanja slobodne površine disperzne faze, pa se emulzije mogu nalaziti na visokom stupnju potencijalne energije. Što ih čini nestabilnima, pa teže smanjenju potencijalne energije što dovodi do brze koalescencije kapljica (spajanje sitnijih kapljica u veće) i smanjenja stupnja disperznosti.

Za stabilnu emulziju potrebno je dovesti treću komponentu. Emulgator je stabilizator emulzija, tj. sredstvo koje pomaže dispergiranju jedne tekućine u drugoj te održavanju nastale emulzije. Emulgator smanjuje međupovršinsku napetost. Smanjenjem površinske napetosti, smanjuje se potencijalna energija sustava, što sustav čini stabilnijim. Emulgatori se nakupljaju na graničnim površinama faza u visokim koncentracijama. Oko dispergiranih kapljica stvaraju zaštitni sloj koji je solvatiziran i može imati električni naboj čime se povećava efekt stabiliziranja.



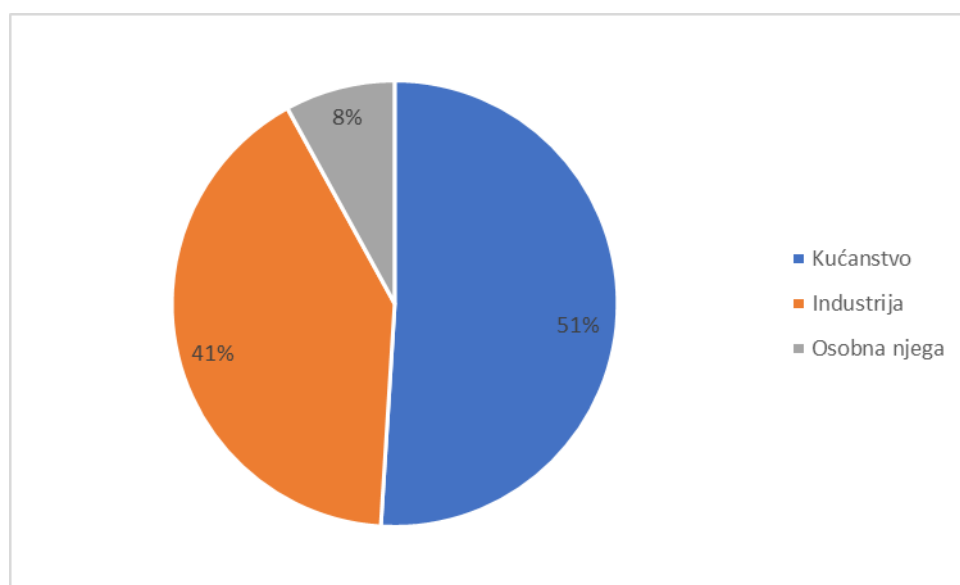
Slika 12. Prikaz mogućih razdvajanja faza u emulziji bez prisustva emulgatora.



Slika 13. Nastajanje stabilnih emulzija dodatkom emulgatora.

2.1.4. Primjena površinski aktivnih tvari

Proizvodnja i primjena površinski aktivnih tvari stalno je u porastu. Prethodno spomenuto, susrećemo ih svugdje oko nas, u hrani koju jedemo, u piću, u odjeći koju nosimo, u raznim sredstvima za čišćenje, papiru, u lijekovima, itd. Od početka proizvodnje, u dvadesetom stoljeću, površinski aktivne tvari uzimamo „zdravo za gotovo“. Godišnja proizvodnja iznosi oko 20 milijuna tona. Gotovo je nemoguće zamisliti život bez njih. Za optimalnu upotrebu u različitim područjima primjene treba poznavati njihove funkcije jer se mogu razlikovati ovisno o ciljevima.



Slika 14. Raspodjela površinski aktivnih tvari u primjeni.

Najveća primjena površinski aktivnih tvari je u kućanstvu. Koriste se u proizvodima za pranje i čišćenje (tekućim i praškastim detergentima). Imaju veliku moć uklanjanja mrlja i nečistoća. Najčešće se koriste anionski tenzidi. Zatvaraju nečistoće unutar svojih micela i nose ih na površinu. Od najvećeg značaja su u proizvodnji sredstva za pranje rublja. Također, susrećemo ih u sredstvima za pranje posuđa, u šamponima, u sredstvima za pranje podova i površina.

Osobna higijena važna je za sprječavanje bolesti i uklanjanje raznih patogenih mikroorganizama na našem tijelu i odjeći. U prošlom stoljeću ponuda se sastojala samo od

sapuna i zubnog praha, dok danas na tržištu postoji čitav niz pripravaka sa različitim zadacima. Osim glavnog zadatka, pranja tijela, površinski aktivne tvari služe kao emulgatori u proizvodima za njegu kože. Nalazimo ih u proizvodima za njegu kože, kose, lica, u pastama za zube, kremama.

Površinski aktivne tvari koriste se gotovo u svim industrijama gdje imaju čitav niz uloga. U farmaceutskoj industriji povećavaju topljivost lijekova, a u kozmetičkoj djeluju u smislu uklanjanja nečistoća, masti, ulja. U prehrambenoj industriji koriste se kao stabilizatori emulzija ili gelova (u mliječnim proizvodima, majonezi, desertima). Najpoznatiji prirodni tenzid je lecitin, a od sintetskih upotrebljavaju se esteri sorbata i surkoze te njihovi etoksilati. U tekstilnoj industriji koriste se za ispiranje i čišćenje vlakana (u svrhu uklanjanja prirodnih i antropogenih nečistoća), za podmazivanje vlakana (omekšivači), za bojanje i finiširanje (moćilska sredstva). Najčešće korišteni su etoksilati, etoksilati masnih alkohola, kiselina i amina. U naftnoj industriji koriste se u mnogim fazama, za bušenje, zakiseljavanje, demulzifikaciju, kod prijevoza, za čišćenje, u zaštiti okoliša. U industriji premaznih sredstva utječu na svojstva premaznih sredstava, uključujući inicijalnu agregaciju, formiranje filma, stabiliziranje disperzije. U industriji agrokemikalija unapređuju učinkovitost primjene pesticida (poboljšavaju topljivost, emulzifikaciju, disperziranje). Također, veliku primjenu imaju u metalnoj, metaloprerađivačkoj industriji, u eksploataciji ugljena i rudače, u industriji cementa, u industriji papira i mnogim drugim.

2.1.5. Odabir površinski aktivnih tvari

Iako površinski aktivne tvari sadrže i hidrofilni i hidrofobni dio molekule, ipak pokazuju veći afinitet prema jednoj od faza, vodenoj ili lipofilnoj fazi. To direktno ovisi o tome koliki je postotak hidrofilnog, a koliki hidrofobnog dijela.

O tome govori HLB vrijednost, skraćeno od hidrofilni-lipofilni balans. Iskazuje se brojevima od 0 do 20.¹⁰ Ova vrijednost je od iznimne koristi kada se površinski aktivne tvari koriste kao emulgatori. Tenzidi niske HLB vrijednosti ($HLB < 9,0$) su lipofilnog karaktera, odnosno više vole ulja. Zahtijevaju sustave koji sadrže više ulja, što znači da se primjenjuju kod stvaranja emulzija tipa V-U (voda u ulju). Hidrofilnog karaktera su tenzidi s visokom HLB vrijednošću ($HLB > 11,0$). Zahtijevaju više vode u emulzijama pa tvore emulzije tipa U-V (ulje u vodi).

Vrlo je važno poznavati vrstu tenzida, zbog njegove jednostavnije primjene. Ako se koristi tenzid visoke HLB vrijednosti za pripremu emulzije tipa V-U, dobit će se sustav koji će imati tendenciju da se raspadne. Zbog toga treba obratiti pozornost na odabir tenzida, što ne bi trebalo predstavljati problem jer postoji velik broj tenzida različitih HLB vrijednosti.

Postoji više formula za računanje HLB vrijednosti. Prema Griffinovoj vrijednosti (1954.), HLB vrijednost računa se prema formuli:¹¹

$$HLB = 20 \times M_{rh} / M_r$$

gdje je M_{rh} molarna masa polarnog dijela molekule, a M_r ukupna molarna masa cijele molekule. Griffinova formula doživjela je nekoliko promjena. Najvažniju je predložio Davies (1957.), a ona glasi:¹¹

$$HLB = \sum HLB(\text{hidrofilnih grupa}) - \sum HLB(\text{hidrofobnih grupa}) + 7$$

Zbroj HLB doprinosa svih polarnih grupa, umanjen za zbroj HLB doprinosa svih nepolarnih grupa, te na kraju toj razlici se zbroji broj sedam. Za kompleksnije tenzide, gdje nije poznata HLB vrijednost, ona se određuje eksperimentalno.

2.2. Površinski aktivne tvari u farmaceutskim pripravcima

Zbog svojih jedinstvenih svojstva, površinski aktivne tvari imaju široku primjenu u farmaceutskim pripravcima. Ovisno o vrsti proizvoda, djeluju na povećanje topljivosti ili stabilnosti lijeka u tekućem pripravku, stabiliziraju i modificiraju strukturu polukrutog pripravka ili mijenjaju svojstva protočnosti granulata, pomažući u oblikovanju konačnog oblika tableta. Poboljšavaju kemijsko-fizikalne karakteristike formulacije. Svojstva surfaktanata su takva da mogu promijeniti termodinamičku stabilnost, topljivost, difuziju, raspadanje i brzinu otapanja lijeka.¹² Svaki od ovih parametara utječe na bioraspoloživost lijeka u organizmu.

Površinski aktivne tvari mogu djelovati kao nosači lijeka ili sustava za ciljanu isporuku, općenito se mogu smatrati inertnim pomoćnim sastojkom u lijekovima, utječu na prijenos lijekova kroz biološke membrane.¹³ U prvoj primjeni djeluju isključivo kao nosači, ne sudjeluju u bioraspoloživosti lijeka. U drugom slučaju, površinski aktivne tvari sudjeluju u prijenosu lijeka do ciljanog mjesta u tijelu. Ciljana isporuka ima dva načina djelovanja: „aktivno ciljanje“ u kojem je nosač usmjeren prema željenom mjestu i „pasivno ciljanje“ koje se zasniva na prirodnoj bioraspodjeli nosača. Oba načina štite tijelo od mogućih nuspojava. Također, postižu željenu koncentraciju lijeka na ciljanom mjestu u organizmu. Najčešće se primjenjuju kao nosači lijekova, dok su sustavi za ciljanu isporuku u sve većem istraživanju. Najvažnije svojstvo površinski aktivnih tvari je djelovanje na topljivosti djelatnih tvari i njihovo otpuštanje kako bi se povećala bioraspoloživost lijeka u organizmu.

Ukupni učinak primjene surfaktanata u farmaceutskom pripravku složen je i može biti veći od onoga za što je isprva predviđen.

2.2.1. Farmaceutski pripravak

Farmaceutski pripravak je konačan dozirni oblik sa svojstvima liječenja ili sprječavanja bolesti. Sastoji se od djelatne i pomoćne tvari. Djelatna tvar (eng. Active Pharmaceutical Ingredient, API) je djelatni sastojak lijeka s farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija ili postavljanja medicinske dijagnoze. Pomoćna tvar (eng. Excipient) nije nositelj djelovanja gotovog lijeka, već pomaže pri farmaceutskom oblikovanju lijeka, štiti, podupire ili poboljšava stabilnost, biološku raspoloživost ili podnošljivost lijeka.¹⁴

Lijekovi se mogu uvesti u ljudsko tijelo različitim anatomski putevima (Tablica 2.). Izbor načina primjene lijeka ovisi o bolesti, željenom rezultatu, dostupnosti proizvoda itd. Mogu ciljati direktno organ zahvaćen bolešću ili se može primijeniti lijek sa sustavnim učinkom.¹⁵ Svaki put primjene ima svoje ciljeve, prednosti i nedostatke.

Cilj terapijskog sustava je da se nakupljanje lijeka postigne na željenom mjestu, dok bi koncentracija lijeka drugdje u tijelu trebala biti što manja. Razlog takvog ciljanog djelovanja jest u tome što visoka koncentracija lijeka u drugim tkivima ili stanicama koje nisu ciljane, može izazvati neželjene nuspojave. Također, farmaceutski pripravak bi prilikom skladištenja i primjene trebao biti stabilan. Nakon primjene i djelovanja lijeka, on se mora izravno izlučiti ili metabolizirati u bezopasne spojeve.

Tablica 2. Klasifikacija različitih načina primjene lijeka u organizam.¹⁵

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gastrointestinalni sustav: |
| oralna primjena |
| rektalna primjena |
| Parenteralna primjena: |
| potkožna injekcija |
| intramuskularna injekcija |
| intravenozna injekcija |
| intraarterijska injekcija |
| Primjena putem sluznice, bukalno (putem usne šupljine ili obraza) i kroz sluznicu ostatka gastrointestinalnog trakta: |
| nazalna primjena |
| Pulmonarna primjena: |
| inhalacija |
| Transdermalna primjena |
| Intrakoštana infuzija |

2.2.2. Oralna primjena lijeka

Primjena lijeka na usta (oralno) je najzgodnije, obično najsigurnije i najjeftinije, pa se najčešće i koristi. Oralno uzeti lijek apsorbira se u probavnoj cijevi. Upijanje počinje u ustima, nastavlja se u želucu i završava u tankom crijevu. Da bi stigao u krvotok, takav spoj mora prethodno proći crijevnu sluznicu, a nakon toga jetru.¹⁶ Kroz taj put, lijekovi se kemijski mijenjaju, čime se smanjuje apsorbirani dio. Iako postoje ograničenja, poput razgradnje lijeka u želučanoj kiselini ili nadraživanje sluznice, oralna primjena lijeka se koristi najčešće. Drugi putevi dolaze u obzir kada bolesnik ne može ili ne smije uzimati ništa na usta, kada se lijek mora primijeniti brzo i u preciznoj dozi ili kada se određeni lijek apsorbira slabo i nepredvidljivo.

Enteralni lijekovi dolaze u raznim oblicima. Uključujući oralne čvrste dozirne oblike (tablete, kapsule, prah ili granule) ili oralne tekuće oblike (čajevi, kapi, sirupi). Zbog navedenih ograničenja, ne dopijeva cijeli udio date doze djelatne tvari u krvotok. Udio date doze lijeka koji dopijeva u sistemsku cirkulaciju i dostupan je za djelovanje naziva se bioraspoloživost lijeka.¹⁷ Ovisi o nizu čimbenika, kao što su formulacija i proizvodnja lijeka, njegove kemijske i fizičke osobine te fiziološke funkcije osobe koja prima lijek.



Slika 15. Oralni dozirni oblici.

2.2.2.1. Biofarmaceutski sustav klasifikacije djelatnih tvari (BCS)

Biofarmaceutski sustav klasifikacije (eng. Biopharmaceutics Classification System, BCS) je opće priznat znanstveni okvir podjele svih djelatnih tvari u oralnim dozirnim oblicima. Podjela se temelji na topljivosti i permeabilnosti. Djelatne tvari su kategorizirane u četiri skupine: I. skupina (visoka topljivost, visoka propusnost), II. skupina (niska topljivost, visoka propusnost), III. skupina (visoka topljivost, niska propusnost), IV. skupina (niska topljivost, niska propusnost).¹⁸ Djelatna tvar se smatra dobro topljivom ako se najveća doza djelatne tvari otapa u 250 ml ili manje vodenog medija u području pH 1,2 do 6,8 pri 37°C. Dobra permeabilnost podrazumijeva opseg intestinalne apsorpcije 90 % ili veći.

| | |
|---------------------|--------------------|
| I. skupina | II. skupina |
| visoka topljivost | niska topljivost |
| visoka propusnost | visoka propusnost |
| III. Skupina | IV. Skupina |
| visoka topljivost | niska topljivost |
| niska propusnost | niska propusnost |

Slika 16. BCS klasifikacija djelatnih tvari.¹⁸

Kako se farmaceutska industrija sve više razvija i raste, u posljednjih godina otkriveno je nekoliko novih aktivnih farmaceutskih supstancija, koje su intenzivno proučavane i za koje postoji odgovarajuća formulacija. Najveći problem je što su slabe topljivosti u vodenom mediju, što predstavlja veliki izazov za oralno uzimanje. Da bi se povećala bioraspoloživost lijeka, mora se djelovati na povećanje topljivosti ili propusnosti. Jedan od načina uključuje upotrebu površinski aktivnih tvari kao pomoćne tvari pri formiranju lijeka.

2.2.2.2. Utjecaj površinski aktivnih tvari na topljivost oralnih dozirnih oblika lijekova

Uloga surfaktanata u terapijskim sustavima je raznolika, ali najznačajnija primjena jest povećanje topljivosti djelatne tvari. Kao temeljni sastojak farmaceutskog pripravka, surfaktant djeluje na energiju međupovršina. Utječe na kvašenje (močenje) pripravka u probavnom sustavu. Smanjenjem površinske napetosti, povećanjem kontaktnog kuta omogućava se kvašenje pripravka, odnosno tablete ili kapsule. Što dovodi do raspadljivosti samog pripravka i otpuštanja djelatne tvari iz dozirnog oblika. Posljedično, u organizmu se događa brža i veća apsorpcija djelatne tvari što dovodi do povećanja biorasploživosti djelatne tvari u organizmu.¹⁹

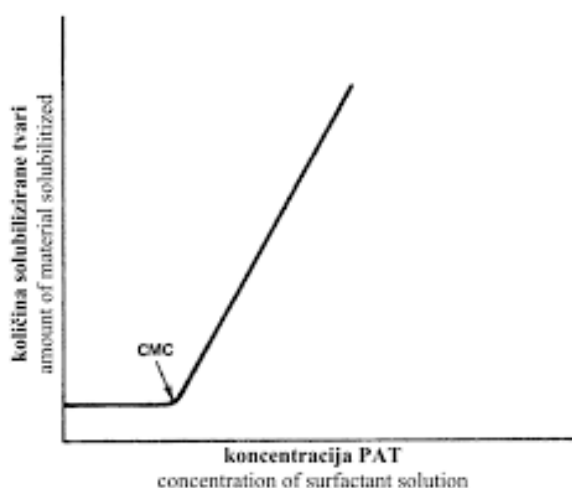
Surfaktanti imaju pozitivan učinak na topljivost djelatnih tvari koje su slabo topljive u vodi, odnosno u organizmu čime je smanjeno njihovo otpuštanje. Surfaktanti iznad CMC stvaraju nakupine micela, niosoma ili se ponašaju kao tekući kristali. Svojim nakupinama omogućavaju otapanje nepolarnih djelatnih tvari u vodenim otopina u tijelu solubilizacijom.¹² Stvaraju reverzibilne interakcije djelatnih tvari s nakupinama u otapalu. Dolazi do otapanja tvari u otapalima u kojima inače nisu topljive. Samim time dolazi do povećanja biorasploživosti djelatnih tvari slabo topljivih u vodi.

Osim spomenutih svojstva povećanja biorasploživosti lijeka, surfaktanti imaju određena svojstva koja pomažu pri proizvodnji i oblikovanju lijekova. Djeluju kao maziva, sredstva za vlaženje, sredstva za prianjanje i klizanje. Primarna funkcija maziva za tablete je smanjiti trenje koje nastaje na površini stjenke tablete tijekom kompresije i izbacivanja iz kalupa. Maziva također posjeduju antiadhezivna svojstva (sprječavaju lijepljenje) i klizna svojstva (poboljšavaju protok praha ili granulata). Maziva se dijele na topljive i netopljive u vodi. Uobičajena maziva netopljiva u vodi su magnezijev stearat, kalcijev stearat, natrijev stearat, stearinska kiselina. Maziva topiva u vodi su natrijev lauril sulfat i magnezijev lauril sulfat.

2.2.3. Solubilizacija

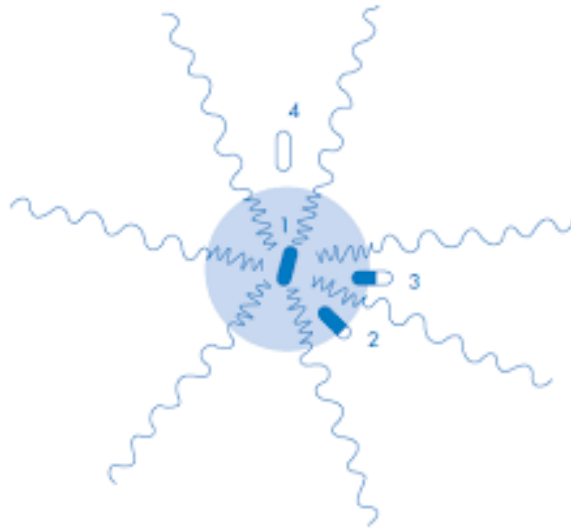
Solubilizacija je spontano otapanje tvari (tekućine, krutine ili plina) putem reverzibilne interakcije s micelama u otapalu. Nastaje stabilna izotropna otopina u kojoj je termodinamički aktivitet solubilizirane tvari smanjen. Solubilizacija je jedna od najvažnijih primjena površinski aktivnih tvari koja je u izravnoj vezi s nastajanjem micela. Omogućuje otapanje tvari u otapalima u kojima pri normalnim uvjetima nisu topljive.¹³

Solubilizacija je moguća samo iznad CMC, nakon nastajanja micela. Tvar koja se solubilizira, pokazuje nisku topljivost do kritične micelarne koncentracije, nakon čega topljivost približno linearno raste s koncentracijom površinski aktivne tvari. To upućuje na to da je solubilizacija pojava vezana uz prisustvo micela.²⁰



Slika 17. Grafički prikaz ovisnosti količine solubilizirane tvari o koncentraciji površinski aktivnih tvari u otopini.¹³

Solubilizirani supstrat se može smjestiti na različita mjesta unutar struktura micela. Micele neionskih surfaktanta (najčešće primjenjivanih u farmaciji) imaju anizotropnu raspodjelu vode unutar svoje strukture (koncentracija vode smanjuje se od površine prema jezgri micela). Nastaje gradijent polarnosti, od polarizirane površine do hidrofobne unutrašnjosti. Zbog toga, položaj solubilizirane tvari (lijeka) ovisi o njezinoj polarnosti. U vodenim otopinama, ne topljive tvari smjestit će se u jezgri, polarne tvari zadržat će se na površini micela, a tvari srednje polarnosti raspodijelit će se duž molekula surfaktanta.



Slika 18. Mjesto solubilizacije lijeka u micelama: 1) u jezgri micelle se nalazi hidrofobni (netopljiv) lijek, 2) i 3) lijekovi srednje polarnosti smještaju se duž surfaktanta, između jezgre i hidrofилne ovojnice, 4) hidrofилni lijek smješta se u ovojnici micelle.²⁰

Količina lijeka koja se može ugraditi u micelle ovisi o nizu čimbenika kao što su polarnost lijeka, položaj lijeka unutar micelle, temperatura, pH, itd.¹³ Povećanjem hidrofobnog dijela surfaktanta (ugljikovodičnog lanca) povećava se kapacitet ugradnje nepolarnog lijeka.

2.2.4. Primjena micela u lijeku

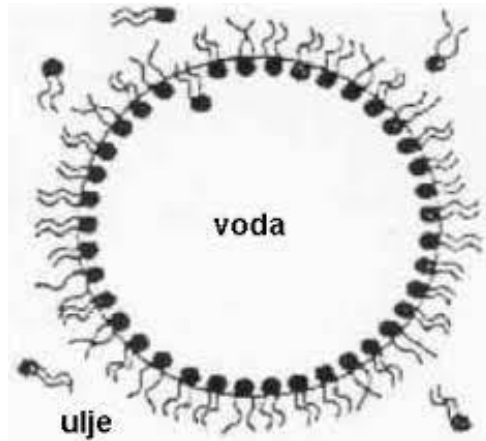
Primjena lijekova u micelarnim oblicima povećava biorasploživost, tako što povećava topljivost lijekova teško topljivih u vodi. Povećanjem topljivosti, otpušta se djelatna tvar koja može aktivno djelovati na uzrok bolesti. U micelarnoj formi, lijek je dobro zaštićen od moguće inaktivacije pod utjecajem biološkog okruženja te ne izaziva neželjene nuspojave. Obzirom da je površina micela slabo reaktivna s komponentama krvi i tkiva, ta posebnost omogućava micelama da se zadrže dovoljno dugo u krvotoku bez da ih prepoznaju određeni proteini ili fagocitne stanice. Takva dugovječnost u krvotoku iznimno je važno svojstvo micela kao nosača.¹³

Osim toga, farmaceutski pripravci s dugotrajnim zadržavanjem u krvotoku su od velikog značaja. Nekada je potrebno zadržati određeni farmaceutski pripravak na jednom mjestu da bi se osigurala dovoljna količina djelatne tvari zbog bolje biorasploživosti lijeka. Dugotrajnim zadržavanjem u krvotoku može se povećati broj interakcija između ciljanog mjesta i lijeka.²¹

Uobičajena veličina micela u farmaceutskom pripravku iznosi između 10-80 nm. U organizmu (crijevima) prirodno postoje miješane micelle žučnih lipida i masnih kiselina koje nastaju razgradnjom masti. Solubiliziraju lipofilni lijek nakon oralne primjene i time mu povećavaju biorasploživost. Unutar micela prenosi se lijek kroz membranu sluznice crijeva u enterocit (apsorpcijske stanice crijeva) gdje ulaze u biosintetički put lipoproteina i na kraju se otpušta u probavni limfni sustav. Osim prirodnih postojećih micela u tijelu, u lijekovima najčešće se primjenjuju površinski aktivne tvari na osnovi oligoetilenglikola male molekulske mase. Služe za otapanje lijekova ne topljivih u vodi za parenteralnu i oralnu primjenu. Najveća prednost tih spojeva je mala toksičnost. Mehanizam djelovanja je sličan miješanim micelama, izravno se narušava membrana na kojoj dolazi do apsorpcije. Glavni nedostatak miješanih micela građenih od površinski aktivnih tvari male molekulske mase jest termodinamička nestabilnost jer dolazi do disocijacije nakon razrjeđenja u vodi. Ako se sustav razrijedi ispod CMC može doći do disocijacije (gubitak micela) i taloženja lijeka kojeg micela prenosi. Posljedice mogu biti jako teške, pogotovo ako se lijek uzima intravenozno.¹³

U aerosolovima za inhalaciju, koji su glavni oblik primjene lijekova u respiratornom traktu koriste se inverzne micelle. Međutim, kapacitet ugradnje hidrofilnog lijeka ograničen je količinom vode koja se nalazi u jezgri. Kapacitet ugradnje može se povećati zamjenom vode s nekim nepolarnim otapalom, kao što je glicerol ili polioksietilen glikol. Osim u aerosolovima,

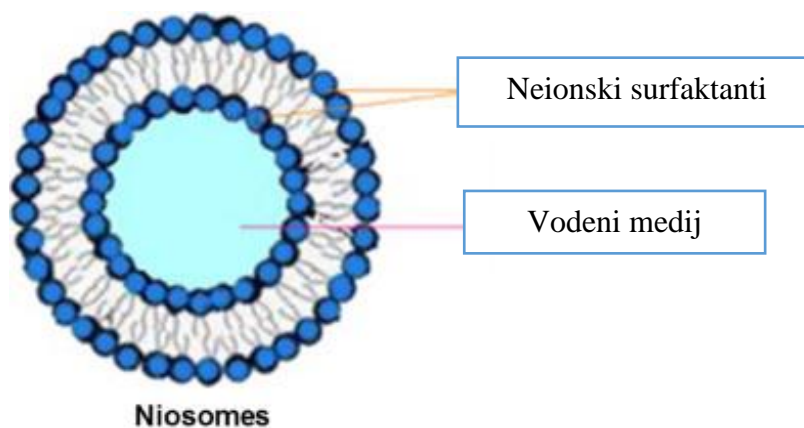
druga primjena inverznih micela je zaštita nestabilnih lijekova za oralnu, potkožnu i intramuskularnu primjenu.²²



Slika 19. Inverzna micela.

2.2.5. Primjena niosoma u lijeku

Niosomi ili vezikuli (dvosloji) nastaju samoorganizacijom neionskih amfifilnih molekula u vodi. Hidrofobni dijelovi molekule su zaklonjeni, a hidrofilne skupine su u maksimalnom kontaktu s vodom.¹³

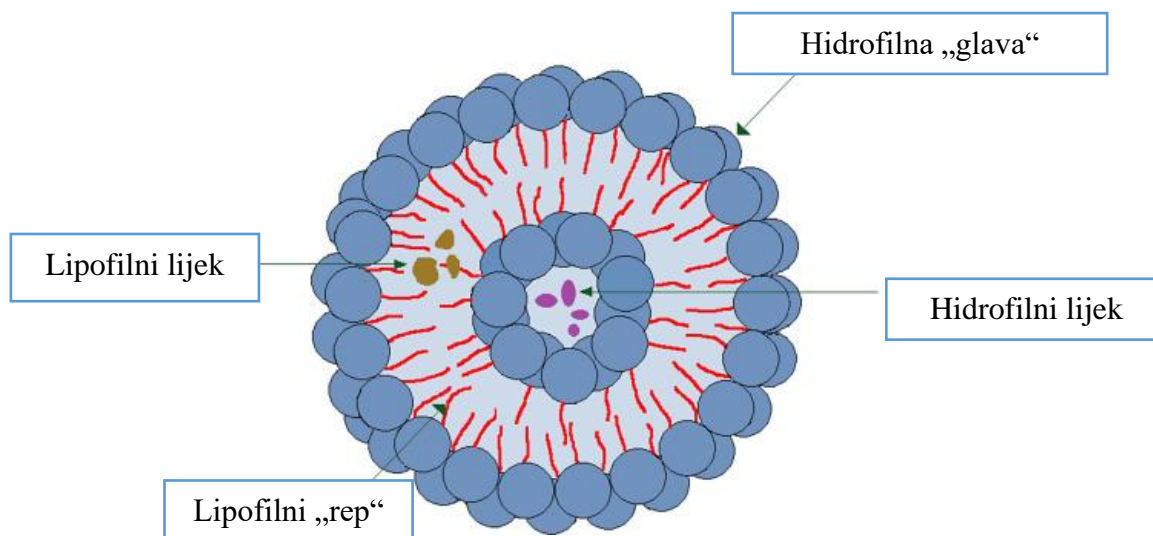


Slika 20. Struktura niosoma.

Nastajanje niosoma je rijetko spontano, zbog čega je potrebno uložiti energiju (miješanjem ili zagrijavanjem). Eksperimentalne metode priređivanja niosoma sastoje se od hidratacije smjese površinski aktivne tvari i lipida pri povišenoj temperaturi, nakon čega slijedi smanjivanje veličine da bi nastala koloidna disperzija. Stabilna disperzija niosoma mora imati konstantnu veličinu čestica i konstantnu količinu ugrađenog lijeka. Hidrofobni lanac može biti građen od jedne ili više skupina (alkilne, fluoroalkilne, steroidne) te mogu imati jedan ili više alkilnih lanaca. Njihova duljina iznosi između dvanaest i osamnaest ugljikovih atoma. Izbor hidrofilne skupine nije toliko ograničavajući jer postoji veliki raspon hidrofilnih grupa koje stvaraju niosome. Dva dijela molekule se povezuju eterskom, amidnom ili esterskom vezom. Niosomi su veličine između 30 nm i 120 μm .¹³

Postoji čitav niz čimbenika koji ovise o fizikalno-kemijskim karakteristikama niosoma: priroda lijeka, temperatura, hidratacija, unos kinetičke energije, tehnike smanjenja veličine, izbor temeljne površinski aktivne tvari, priroda membranskih aditiva. Svaki od tih čimbenika treba uzeti u obzir prilikom dizajniranja terapijskog sustava s niosomima. Osim toga, farmaceutski pripravak s niosomima mora sadržavati različite dodatke, kao što su dodaci koji stvaraju membrane kako bi se pripremili stabilni niosomi željene permeabilnosti. Najčešći dodatak u takvim sustavima je kolesterol.²³

Neionske površinski aktivne tvari imaju niz prednosti, kao što su niska cijena, velika stabilnost i lako skladištenje. Prednosti niosoma u isporuci lijeka su poboljšana bioraspodijelivost i produljeni učinak lijeka, biokompatibilnost i neimunogenost te mogućnost ugradnje lipofilnih i hidrofilnih lijekova. Osim toga, niosomi su kemijski stabilni, imaju nisku toksičnost zbog neionske prirode komponenata i biorazgradivi su.¹³



Slika 21. Prikaz ugradnje lijeka u strukturu niosoma na temelju polarnosti molekule lijeka.²⁴

2.2.6. Primjena tekućih kristala u lijeku

Tekući kristali zauzimaju takozvano međustanje koje se po svojim svojstvima nalazi između izotopne otopine i kristala. U otopini ne postoji uređenost na većim udaljenostima, dok u kristalu postoji određena uređenost gdje se strukturne jedinice periodično ponavljaju u sva tri smjera u prostoru. U tekućim kristalima strukturne jedinice se ponavljaju u jednom ili dva smjera. Koristi se izraz mezomorfno stanje (grč. *mesos*, između), a pojavljuje se u određenom području temperature, tlaka ili koncentracije.²⁵

Tekući kristali zauzimaju značajno mjesto u pripremi terapijskog sustava. Omogućuju solubilizaciju lijeka te visok kapacitet ugradnje i hidrofilnog i lipofilnog lijeka pri pravoj organizaciji strukture. Sve to utječe na povećanje topljivosti, smanjenje razgradnje lijeka te kontrolu otpuštanja lijeka.¹³ Zbog svoje strukture, tekući kristali su jako viskozni, što omogućava lakšu primjenu lijeka lokalno, intramuskularno, na kožu ili u usnu šupljinu. Tekući kristali imaju sposobnost tijekom primjene lijeka biti u stanju niže viskoznosti (npr. u oralnoj primjeni neprihvaćanja pripravka u obliku gela od strane pacijenta), a nakon primjene događa se prijelaz *in situ* (na mjestu) iz stanja male u stanje velike viskoznosti.²⁶

Postoji nekoliko parametara koji mogu potaknuti taj prijelaz:²⁶

- Temperatura (temperatura tijela je viša od temperature okoline),
- Razrjeđenje,
- Sol (fiziološka koncentracija elektrolita može zasjeniti elektrostatske interakcije u pripravku),
- pH (pH može ili smanjiti ili povećati elektrostatske interakcije).

Tekući kristali mogu ugraditi poprilično velike količine i hidrofilnih i lipofilnih molekula, u širokom rasponu malih i velikih veličina. Brzina otpuštanja lijeka ovisi o tome gdje je molekula smještena u strukturi tekućih kristala. Može biti smještena u hidrofobnoj domeni, vodenoj domeni ili u sloju površinski aktivnih tvari.¹³

Tekući kristali najčešće se koriste u pripravcima za transdermalnu primjenu zbog svoje viskoznosti. Koriste se u gelovima, mastima i kremama.

U gelovima niz polarnih površinski aktivnih tvari (npr. etoksilni masni alkoholi) mogu biti hidratizirani u prisustvu vode gdje nastaju sferične i elipsoide micelle. Za nastajanje tekućih kristala, odnosno gusto pakiranih strukturnih jedinica, potrebno je osigurati jako visoku koncentraciju površinski aktivnih tvari. Takvi gelovi su optički transparentni. Pokazuju elastična svojstva. U hidratiziranoj asocijaciji površinski aktivne tvari solubiliziraju se djelatne tvari i lipofilne komponente. Glavni zadatak gelova je smanjiti nadraživanje kože i osigurati što veće prodiranje djelatne tvari. Utječu na mikrostrukturu lipida rožnatog sloja kože kako bi se povećala permeabilnost.¹³

Koncentracija površinski aktivnih tvari u mastima i kremama je niža nego u gelovima. Ljekovite masti su nevodeni preparati, dok se kreme dobivaju iz masti dodavanjem vode. Masti i kreme su polučvrsti pripravci za liječenje i njegu kože i sluznice. Djelatne tvari mogu biti otopljene, suspendirane ili emulgirane u podlozi. Strukturu masti ili krema mogu tvoriti tekući kristali sve dok mrežu ili matricu tekućih kristala tvore amfifilne molekule. Takva struktura omogućuje lakše deformiranje smicanjem, odnosno lakše razmazivanje na koži. Da bi se to osiguralo, odabiru se molekule površinski aktivnih tvari koje stvaraju liotropne tekuće kristale pri sobnoj temperaturi. Cilj je dobiti lamelnu strukturu koja može solubilizirati velike količine sastojaka i proširiti se kroz cijeli pripravak kao umrežena matrica. Prisutnost polarnih skupina u amfifilnim molekulama omogućava dodavanje vode kako bi se dobila krema iz masti.¹³

Osim u terapijske svrhe (ljekovitim kremama i mastima), tekući kristali se koriste u dekorativnoj kozmetici. Kolesterički kristali su posebno pogodni zbog svoje široke palete boja.

Koriste se u ruževima, sjenilima za oči i lakovima za nokte. Struktura tih termotropnih kristala mijenja se zbog tjelesne temperature rezultirajući željenom bojom.²⁷

Tekući kristali koriste se u pripravcima s produženim otpuštanjem djelatne tvari. Djelatna tvar može tvoriti unutarnju fazu ili je sadržana u dispergiranoj fazi. Tekući kristali mogu kontrolirati otpuštanje lijeka zato što je difuzija unutar faze tekućih kristala najsporija, što označava stupanj koji predstavlja brzinu otpuštanja lijeka. U slučaju liječenja bolesti koje zahtijevaju ponovljivu količinu lijeka (kronične bolesti) da bi se spriječilo uzimanje lijekova u kratkim vremenskim razmacima, koriste se lijekovi s produženim djelovanjem. Takvi lijekovi koriste se kod oftalmološke, nazalne, rektalne, vaginalne, parenteralne primjene itd. Kod oralne primjene ne preporuča se takav oblik pripravka budući da je produženo oslobađanje lijeka ograničeno razlikama u probavi pacijenta (količinom i sastavom probavnih tekućina).²⁷

2.2.7. Površinski aktivne tvari u ostalim načinima primjene lijeka

2.2.7.1. Rektalna primjena

Nekoliko ionski površinskih aktivnih materijala razvijeno je kao nosači supozitorija (čepića). Surfaktanti koji se najčešće koriste su esteri masnih kiselina polioksietilen sorbitan (Tweens), polioksietilen stearati i esteri masnih kiselina sorbitana.²⁸ Ove površinski aktivne tvari mogu se koristiti samostalno ili miješati s drugim osnovnim materijalima za supozitorije da bi se dobio širok raspon tališta i konzistencija. Također, uključivanje drugih sredstva u formulaciju mogu se poboljšati svojstva vlaženja i upijanja vode u supozitoriju. Surfaktanti utječu na poboljšanje rektalne apsorpcije lijeka. Učinak se pripisuje stvaranju miješanih micela. Prisutnost tih micela olakšava ugradnju lipidne komponente u biološku kolorektalnu membranu. Poboljšava fluidnost i propusnost membrane za slabo apsorbirani lijek.¹²

2.2.7.2. Transdermalna primjena

Površinski aktivne tvari su glavni sastojci polukrutih formulacija zbog svojstva vlaženja, stabilizacije, otapanja i poboljšanja prodora. Polukruti proizvodi (kreme, masti, šamponi) najčešće se koriste transdermalno. Surfaktanti pojačavaju prodor lijeka kroz kožu. Pojačavaju apsorpciju poremećajem lipidnog sloja rožnice i denaturacijom keratina. Također, koriste se za stabilizaciju strukture samog proizvoda. Suspenzije za vanjsku upotrebu su grubi disperzni sustavi u kojima su čestice krute tvari (disperzna faza) raspršene u tekućini (disperzno sredstvo). Surfaktanti pomažu u samoj proizvodnji suspenzije. Smanjuju međufaznu napetost između krutih čestica i tekućine. Kontaktni kut se smanjuje i povećava se vlaženje krutih čestica. Utječu na stupanj flokulacije i nakupina u suspenziji. Flokulirane čestice slabo su vezane i brzo se talože. Surfaktanti postižu „kontroliranu flokulaciju“. Koriste se karboksimetilceluloza, tragakant, bentonit i dr.¹²

2.2.7.3. Pulmonarna primjena

Aerosol u farmaceutskim pripravcima je suspenzija ljekovitih čestica krutih tvari ili kapljica tekućine, raspršene u zraku ili plinu, pohranjeno pod tlakom u spreju. Surfaktanti se nalaze u formulacijama otopina i suspenzija inhalatora u odmjernim dozama. Najčešći površinski aktivni sastojci pronađeni u aerosolnim pripravcima pod tlakom uključuju sorbitan trioleat, oleinsku kiselinu i lecitin. Njihova funkcija u formulaciji je osiguravanje podmazivanja dozirnih ventila. U slučaju pripravka suspenzije održavaju disperznu prirodu lijeka.¹²

2.2.8. Ograničavajući čimbenici

Za primjenu površinski aktivnih tvari u farmaceutskim pripravcima, bitno je razumijevanje faznog ponašanja jer o njemu ovisi odabir površinski aktivne tvari, ali i izbor faze za farmaceutski pripravak.¹³ Faza i surfaktant trebaju biti kompatibilni. Treba voditi računa o razrjeđenju pripravka, pogotovo nakon oralne primjene kada dođe u kontakt s tjelesnim tekućinama. Ako se sustav razrijedi ispod CMC, može doći do taloženje lijeka jer se raspadaju nakupine surfaktanata. Taloženje može imati vrlo ozbiljne posljedice, npr. neželjeno odlaganje lijeka na krivom mjestu u tijelu. Poželjno je da CMC bude što je moguće niža. Zbog toga se većinom upotrebljavaju neionski surfaktanti jer tvore agregacije pri niskim CMC.

Važan čimbenik kod pripreme sustava je kapacitet ugradnje lijeka u surfaktante. Micelarne forme zbog niske CMC imaju manji kapacitet ugradnje od tekućih kristala. Osim toga, treba obratiti pozornost na toksičnost površinski aktivnih tvari. Dokazano je da vezikularna struktura pokazuje manju toksičnost od micelarne. S toksikološkog stajališta, neionske površinski aktivne tvari smatraju se najpogodnijima za pripremu farmaceutskog pripravka.¹³

Surfaktanti, kao nosači lijekova, nisu inertni nosači. Zbog toga može doći do promjene u CMC i obliku agregata koji nastaje, dodatkom lijeka i ostalih dodataka, kao što su konzervansi, začini i arome. Pogotovo, ako je i dodatak površinski aktivan.²²

3. ZAKLJUČAK

Značaj površinski aktivnih tvari u svim područjima života je neprocjenjiv. Nalazimo ih u proizvodima svugdje oko nas. Svojim svojstvima olakšavaju način naših života. Površinski aktivne tvari (surfaktanti) imaju značajnu ulogu i u farmaceutskim formulacijama i smatraju se ključnim komponentama u pripravi lijekova.

Uloga surfaktanata je raznolika, no njihov pozitivan učinak na topljivost i oslobađanje, a time i na apsorpciju djelatnih tvari u organizmu i posljedično bioraspoloživost lijeka smatra se najvećom prednosti ovakvih tvari u pripravi farmakoterapijskih učinkovitih lijekova.

Pokazuje se istraživanjima da površinski aktivne tvari imaju pozitivan učinak na topljivost djelatnih tvari. Površinski aktivne tvari značajno utječu na kvašenje, energije međupovršina, a time i na topljivost djelatnih tvari. Farmaceutske formulacije pripravljene s površinski aktivnim tvarima pokazuju značajno povećanje topljivosti djelatnih tvari, njihovo brže oslobađanje iz dozirnog oblika, povećanu i bržu apsorpciju u organizmu i bolju bioraspoloživost lijeka.

Dodatno, surfaktanti pomažu u samoj proizvodnji pripravaka, utječu na tecivost prašaka ili granula, spriječavaju lijepljenje pripravka za dijelove procesne opreme, omogućuju dobra svojstva tableta. Djeluju kao stabilizatori emulzija i suspenzija. Dodatno, doprinose oslobađanju djelatne tvar na točno određenom mjestu u tijelu, odnosno djeluju kao sustavi za ciljano isporuku lijeka. Također, koriste se u pripravcima s produženim oslobađanjem djelatne tvari za liječenje kroničnih bolesti.

Za primjenu surfaktanata u lijekovima, treba obratiti pozornost na čitav niz čimbenika koji utječu na sigurnu primjenu. Zbog toga je važno razumijevanje njihovog faznog ponašanja. Primjena surfaktrana svake se godine povećava zbog sve većeg istraživanja njihovih uloga i otkrivanja novih farmaceutskih supstanci netopljivih u vodi.

4. LITERATURA

1. Magdalena Remetović, Površinski aktivne tvari kao onečišćivala okoliša, Završni rad, Varaždin 2020.
2. Mrežna stranica: <https://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?ID=49856> Hrvatska enciklopedija, Površinska napetost, mrežno izdanje. Leksikografski zavod Miroslav Krleža 2021. (pristup 13. rujna 2021.)
3. Hrvoje Kušić, Nastavni materijal za kolegij Tenzidi, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb
4. D. Attwood, A.T. Florence, Surfactant Systems: Their chemistry, pharmacy and biology, Chapman and Hall Ltd, New York, 1983.
5. Richard J. Farn, Chemistry and Tehnology of Surfactants, Blackwell Publishing 2006.
6. Myers Drew, Surfactant science and technology, third edition, Hoboken: John Wiley & Sons, 2006.
7. Sanja Papić, Deterdženti, interna skripta, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb 2015.
8. Bhupinder Singh Sekhon, Surfactants: Pharmaceutical and Medicinal Aspects, PCTE Institute of Pharmacy, India 2013.
9. Mrežna stranica: <https://slidetodoc.com/odabrana-poglavlja-analitike-kemije-milan-sakbosnar-odjel-za/> Milan Sak-Bosnar, prezentacija Odabrana područja analitičke kemije, odjel za kemiju, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera (pristup 15. rujna 2021.)
10. Urvashi Khare, P. K. Sharma and Amrish Kumar, Applications of surfactants in pharmaceutical formulation development of conventional and advanced delivery systems, Institute od Pharmacy, India 2019.
11. Mrežna stranica: <https://www.plantagea.hr/prirodna-kozmetika/hlb-vrijednost/> Plantagea, Prirodna kozmetika (pristup 15. rujna 2021.)
12. Mrežna stranica: <https://www.pharmatutor.org/articles/surfactants-and-its-applications-in-pharmaceuticals-overview> Dhananjay S. Jadhav, Surfactants and it's application in pharmaceuticals, India 2013. (pristup 15. rujna 2021.)
13. Darija Jurašin i suradnici, Primjena površinski aktivnih tvari u terapijskim sustavima, Med Vjesn 2010.
14. Zakon o lijekovima, NN 71/2007, mrežna stranica: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/full/2007_07_71_2181.html (pristup 15. rujna 2021.)
15. Jain KK. Drug delivery systems, Totowa:Humana Press 2008.
16. Mrežna stranica: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/lijekovi/primjena-raspodjela-i-izlucivanje-lijekova> MSD i liječnički zbor, Medicinski priručnik za pacijente, Placebo Split 2014. (pristup 15. rujna 2021.)
17. Pravilnik o ispitivanju biorasploživosti i bioekvivalenciji lijekova, NN 124/97, mrežna stranica: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/1999_07_71_1305.html (pristup 15. rujna 2021.)

18. Chavda HV, Patel CN , Anand IS, Biopharmaceutics Classification System, Review article, Departments of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology, India 2009.
19. Md. Akhlaquer Rahman, Arshad Hussain, Md. Sarfaraj Hussain, Mohd. Aamir Mirza, and Zeenat Iqbal, Role of excipients in successful development of self-emulsifying/microemulsifying drug delivery system (SEDDS/SMEDDS), Faculty of Pharmacy, India 2012.
20. Mrežna stranica: https://www.pharmpress.com/files/docs/FTphyspharm_sample.pdf Surfactants, chapter 4. (pristup 15. rujna 2021.)
21. Torchilin VP. Structure and design of polymeric surfactant-based drug delivery systems, J. Contr Rel. 2001.
22. Lawrence MJ. Surfactant systems: their use in drug delivery, Chem Soc Rev. 1994.
23. Uchegbu IF., Vyas SP., Non-ionic surfactant based vesicles (niosomes) in drug delivery, Int J Pharm. 1998.
24. Sepideh Khoei, Morteza Yaghoobian, Chapter 6 - Niosomes: a novel approach in modern drug delivery systems, 2007.
25. Vuković R., Bogdanić G., Erceg Kuzmić A., Nomenklatura i terminologija polimera, IV. Kem Ind. 2005.
26. Malmsten M. Surfactants and polymers in drug delivery, NY, Marcel Dekker, 2002.
27. Swarbrick J., Boylan JC., Encyclopedia of pharmaceutical technology, NY, Marcel Dekker, 2001.
28. Mrežna stranica: [https://sphinx.sai.com/ptvol4/pdf_vol4/pt=64%20\(1354-1365\).pdf](https://sphinx.sai.com/ptvol4/pdf_vol4/pt=64%20(1354-1365).pdf), grupa autora, Basics and Potential Applications of Surfactants, India 2009. (pristup 15. rujna 2021.)

5. SIMBOLI

- A - površina tekućine (m^2)
- c - koncentracija otopljene tvari (mol m^{-3})
- M_r - molarna masa molekule (g mol^{-1})
- M_{rh} - molarna masa polarnog dijela molekule (g mol^{-1})
- T - temperatura (K)
- W - rad (N m)
-
- Γ - površinska koncentracija otopljene tvari (mol m^{-2})
- Θ - kontaktni kut močenja ($^\circ$)
- σ - površinska napetost (N m^{-1})