

## Primjena površinski aktivnih tvari u terapijskim sustavima

Darija Jurašin\*, Maja Dutour Sikirić

Institut "Ruđer Bošković", Zagreb

\*Darija Jurašin

Laboratorij za sintezu i procese samoorganizacije organskih molekula,

Zavod za fizičku kemiju, Institut „Ruđer Bošković“

Bijenička c. 54, 10 000 Zagreb, Hrvatska

Tel. 01 45 60 941 / e-mail: djurasin@irb.hr

Pregledni članak

UDK 544.7:615

Prispjelo: kolovoz 2010.

Površinski aktivne tvari (PAT) pokazuju posebna svojstva u vodenim otopinama – adsorpciju na granice faza i asocijaciju u supramolekulske strukture (micele, vezikule, tekući kristali). Takva svojstva posljedica su strukture molekula PAT koje sadrže dijelove s različitim afinitetima prema otapalu (hidrofilni i hidrofobni dio). Molekule lijekova često su površinski aktivne. Različite faze PAT pobuđuju zanimanje u farmaceutskim istraživanjima, bilo za pripravu nosača lijekova ili sustava za ciljanu isporuku. Oba načina štite tijelo od neželjenih nuspojava, a istovremeno postižu željenu koncentraciju lijeka na ciljanom mjestu u tijelu. Većina radova koji razmatraju upotrebu PAT u terapijskim sustavima istraživalo je njihovu primjenu kao nosača lijekova.

**Ključne riječi:** Površinski aktivne tvari, Terapijski sustavi; Farmaceutski pripravci

### 1. Površinski aktivne tvari (PAT)

**Površinski aktivne tvari (PAT) 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). Kada se popune granice faza monomeri PAT se asociiraju tj. samonakupljaju u volumenu otopine u supramolekulske strukture: **micele**, **vezikule** i **tekuće kristale**. Ta su svojstva uzrokovana strukturom molekula PAT koje se sastoje od polarne ili ionske skupine i hidrofobnoga alkilnog dijela (Slika 1.).

Uobičajena klasifikacija površinski aktivnih tvari temelji se na vrsti hidrofilnoga dijela molekule (**anionske**, **kationske**, **neionske** i **amfoterne PAT**), a daljnja podjela u podgrupe temelji se na vrsti hidrofobnoga dijela molekule. Hidrofobni lanci u molekulama PAT mogu biti različitih duljina i prirode. To mogu biti razgranati ili nerazgranati alkilni lanci (najčešće C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), zasićeni ili nezasićeni, fluorirani ili djelomično fluorirani ugljikovodični lanci, lanci koji sadrže atome silicija, benzenske jezgre itd. (1, 2).

U vodenim otopinama međudjelovanja su hidrofobnoga dijela molekula PAT i molekula vode slaba. Kooperativno djelovanje disperzijskih sila i vodikovih veza rezultira istiskivanjem hidrofobnih lanaca iz vode. S druge strane, međudjelovanja dipol-dipol ili ion-dipol između hidrofilne skupine i molekula vode jesu jaka, što rezultira njezinom solvatacijom (1). Zbog takve dualne prirode molekula PAT, njihove vodene otopine posjeduju posebna svojstva.

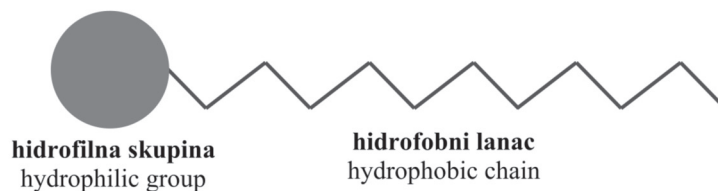
Smanjenje energije vodenih otopina PAT postiže se kristalizacijom ili taloženjem PAT iz otopine, adsorpcijom na površini otopina/zrak i/ili nastajanjem molekulskih asocijata ili micela koje ostaju u otopini kao termodinamički stabilne, dispergirane čestice, čija su svojstva različita od svojstava otopine monomera (Slika 2.) (1). Micele nastaju samo u koncentracijama većima od koncentracije karakteristične za pojedinu PAT, a koja se naziva **kritična micelizacijska koncentracija (cmc)** te u slučaju ionskih PAT, iznad karakteristične temperature koja se naziva **Krafftova temperatura (T<sub>K</sub>)**. Micele PAT mogu biti sferične, cilindrične (štipčaste), elipsoidne ili oblika diska.

Stigter je razvio model koji u opis micela uključuje električki dvosloj i njegovu ulogu u micelizaciji ionskih PAT. Prema tom modelu micela se sastoji od unutrašnjosti u kojoj je smješteno *n* alkilnih lanaca, a na čijoj se površini nalazi Sternov sloj *n* polarnih skupina, koji je djelomično neutraliziran s *α n* protuiona (Slika 3.). Ostatak protuiona smješten je u difuznom Gouy-Chapmanovom sloju (3).

### 1.2. Solubilizacija

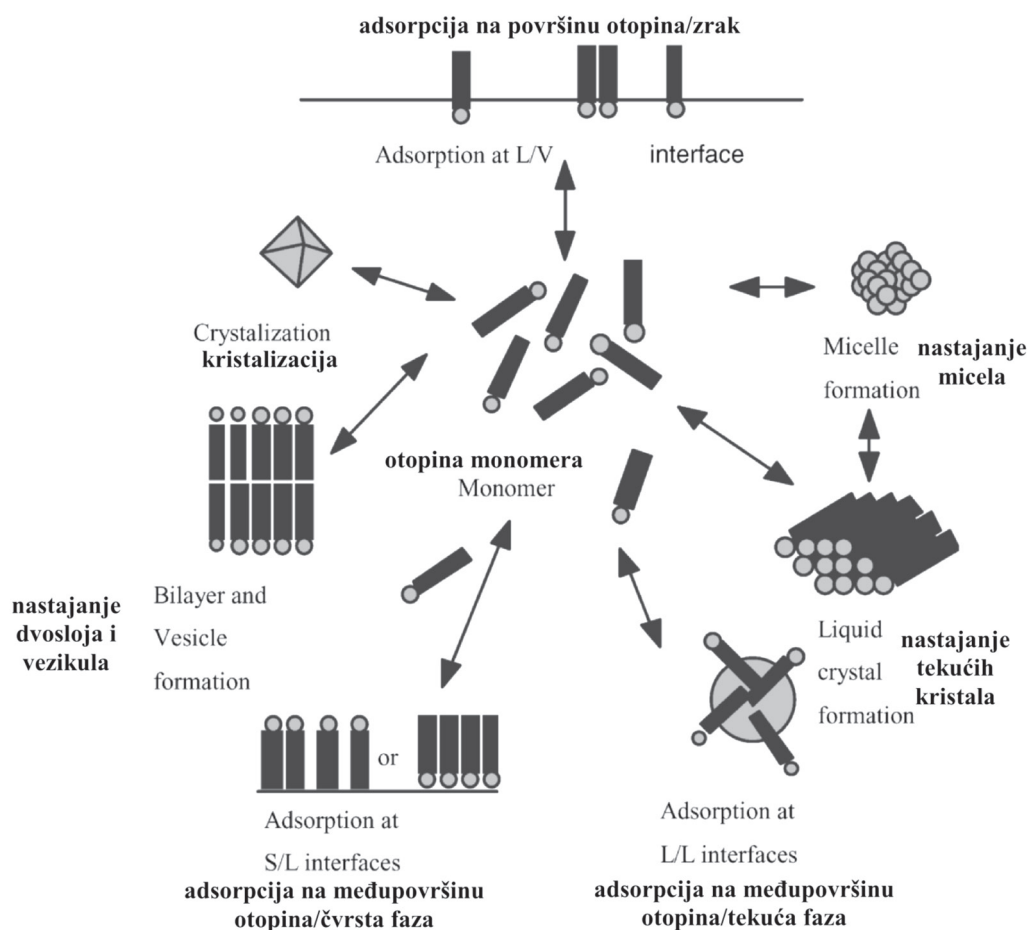
Jedno od najvažnijih primjena PAT koja je u izravnoj vezi s nastajanjem micela jest solubilizacija slabo topljivih tvari u micelama PAT. Solubilizacija se može definirati kao spontano otapanje tvari (tekućine, krutine ili plina) putem reverzibilne interakcije s micelama u otapalu, pri čemu nastaje stabilna izotropna otopina u kojoj je termodinamički aktivitet solubilizirane tvari smanjen. Iako se solubilizacijom mogu otapati tvari koje su i topljive i netopljive u nekom otapalu,

SLIKA 1.  
Shematski prikaz molekule površinski aktivne tvari  
FIGURE 1.  
Schematic representation of the surfactant molecule



SLIKA 2.  
Shematski prikaz mehanizama smanjenja površinske i međupovršinske energije u vodenim otopinama PAT. Konstruirano prema (1).  
FIGURE 2.

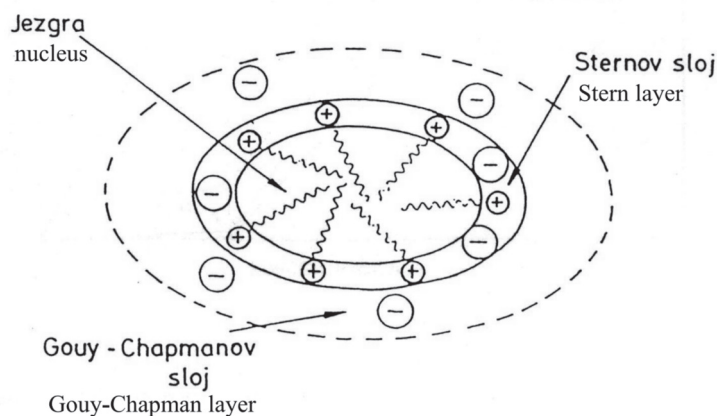
Modes of surfactant action for the reduction of surface and interfacial energies. After (1).



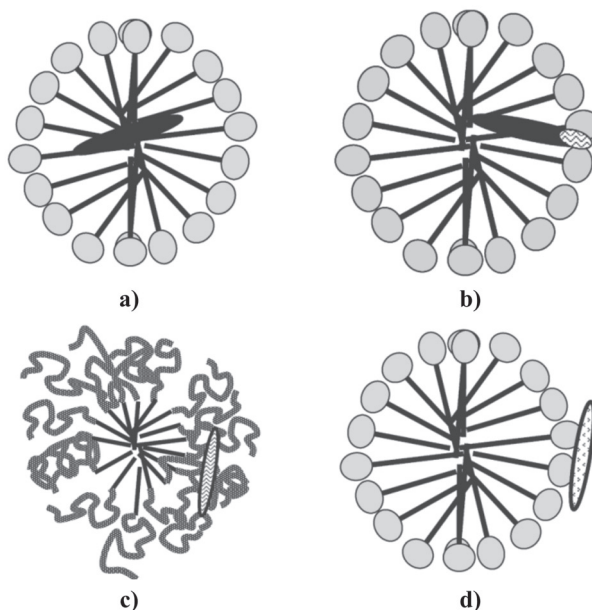
ona je značajna zato što omogućava otapanje tvari u otapalima u kojima u normalnim uvjetima nisu topljive. Npr. iako etilbenzen u normalnim uvjetima nije topljiv u vodi, gotovo 5g može se otopiti u 100 mL 0,3 M vodene otopine kalcijevoga haksadekanoata pri čemu nastaje bistra otopina. Solubilizirani se supstrat, ovisno o svojim strukturnim karakteristikama i svojstvima molekula PAT, može smjestiti na različita mjesta unutar micela (Slika 4.) (1).

Solubilizacija u vodenim medijima od velike je praktične primjene u područjima kao što je dizajniranje proizvoda koji sadrže sastojke koji su netopljivi u vodi, gdje se može izbjeći upotreba organskih otapala i kootapala, micelarna kataliza organskih reakcija, uklanjanje uljnih prljavština, polimerizacija u emulzijama gdje solubilizacija igra veliku ulogu kod inicijacije, itd (1).

SLIKA 3.  
Shematski prikaz sferične micelle kationske PAT. Konstruirano prema (3).  
FIGURE 3.  
Schematic representation of cationic spherical micelle. After (3).



SLIKA 4.  
Mjesto solubilizacije supstrata u micelama: a) u jezgri micelle, b) na međupovršini između jezgre micelle i hidrofilne ovojnice, c) u površinskom području neionske micelle, d) na površini ionske micelle. Konstruirano prema (1).  
FIGURE 4.  
Loci for the solubilization of substrates in micelles: a) micelle core, b) core-palisades interface, c) surface region (nonionics), d) on micelle surface (ionics). After (1).



Graf ovisnosti solubilizacije, odnosno topljivosti tvari koje su u normalnim uvjetima netopljive u nekom otapalu, o koncentraciji PAT pomoću koje se solubilizira, pokazuje nisku topljivost do kritične micelarne koncentracije nakon čega topljivost raste približno linearno s koncentracijom PAT (Slika 5.). To upućuje na to da je solubilizacija pojava vezana uz prisustvo micela budući da je neznatna pri koncentracijama nižim od kritične micelarne koncentracije (1).

## 2. Tekući kristali (LC, eng. *liquid crystals*)<sup>1</sup>

Osim plinskoga, tekućega i čvrstoga stanja tvari, postoje i takozvana međustanja (stakla, tekući kristali) koja se po svojim svojstvima nalaze između izotropne otopine i kristala. U izotropnoj otopini ne postoji uređenost na većim udaljenostima. U kristalu se strukturne jedinice periodično ponavljaju u sva tri smjera u prostoru, dok se u tekućim

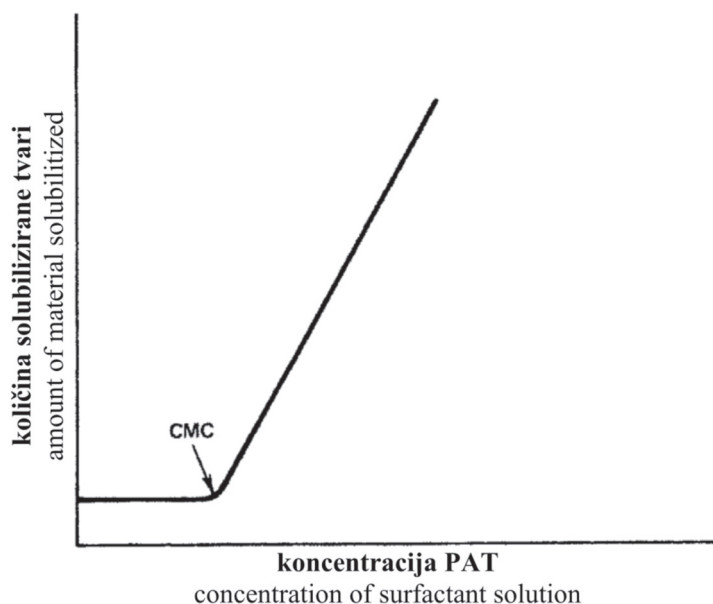
<sup>1</sup> U Vuković R. et al. Nomenklatura i terminologija polimera. IV. Kem Ind. 2005;54(12):513-48. kao hrvatski naziv za *liquid crystals* naveden je "kapljeviti kristali", ali budući da je naziv "tekući kristali" vrlo uobičajen i opće prihvaćen korišten je u ovom radu.

SLIKA 5.

Grafički prikaz ovisnosti količine solubilizirane tvari o koncentraciji PAT u volumenu otopine. Konstruirano prema (2).

FIGURE 5.

Plot of amount of material solubilized as a function of concentration of the surfactant in the bulk phase. After (2).

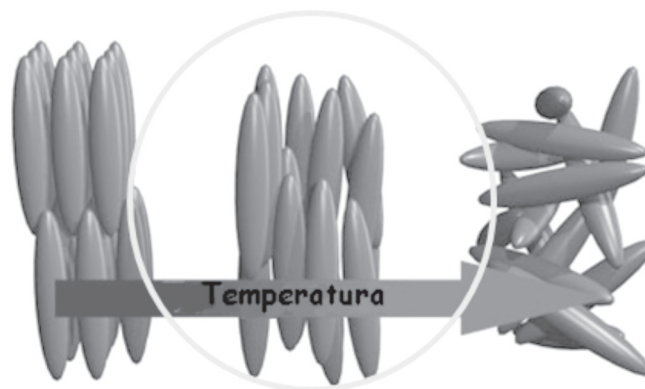


SLIKA 6.

Shematski prikaz prijelaza: kristal → tekući kristal → izotropna tekućina

FIGURE 6.

Schematic representation of transition: crystal → liquid crystal → isotropic liquid

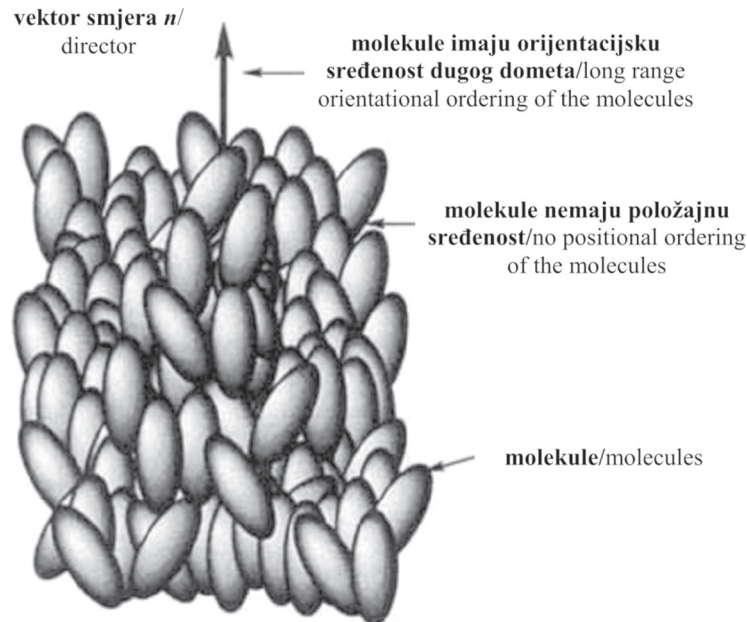


kristalima ponavljaju u jednom ili dva smjera. Stanje u kojem je stupanj molekulske sređenosti između idealne trodimenzijske sređenosti, položajne i orijentacijske sređenosti dugoga dosega kakvu nalazimo kod krutih kristala i molekulske nesređenosti svojstvene izotropnim kapljevinama, plinovima i amorfnim krutinama nazivamo **mezomorfno stanje** (grčki *mesos*, između). Iako pojam “mezomorfno stanje” ima znatno općenitije značenje nego “stanje tekućega kristala” ti se nazivi često rabe kao sinonimi (4).

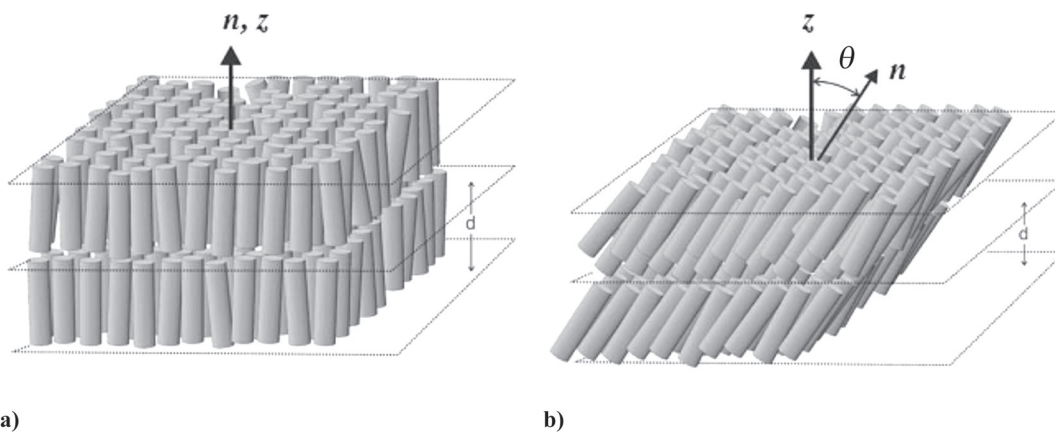
Mnogi spojevi imaju mezomorfna svojstva. Njih definiramo kao “orijentacijski uređene” tekućine (**anizotropne tekućine**) (5), a istovremeno posjeduju svojstva kristala (optička svojstva i svojstvo električne anizotropije) i tekućina (pokretljivost

molekula i fluidnost). Kako su njihova fizikalna svojstva i interval u kojem postoje smješteni između kristalnoga i tekućega stanja, ovo je stanje nazvano **mezofazom** ili fazom tekućih kristala, a definira se kao faza koja se pojavljuje u mezomorfnom stanju u određenom području temperature, tlaka ili koncentracije (4). Spojevi koji pokazuju mezofaze nazvani su **mezogenima** (kad je tip mezofaze poznat, može se rabiti preciznija terminologija, kao npr. nematogen, smektogen ili kiralni nematogen) (4). Primarni je čimbenik u formiranju faza tekućih kristala oblik molekula. Definirana su dva osnovna oblika mezogenih molekula: molekule u obliku štapića (štapičaste molekule) i molekule u obliku diska (diskolike molekule).

SLIKA 7.  
Shematski prikaz organiziranja molekula u jednoosnoj nematickoj fazi. Konstruirano prema (7).  
FIGURE 7.  
The structure of the nematic phase. After (7).



SLIKA 8.  
Shematski prikaz organiziranja molekula u a) smektičnoj mezofazi A (SmA), b) smektičnoj mezofazi C (SmC), n – vektor smjera, z – normala sloja,  $\theta$  – kut nagiba. Konstruirano prema (8).  
FIGURE 8.  
Structure of some calamitic mesophases, a) smectic A phase (SmA), b) smectic C phase (SmC), n – director, z – normal vector,  $\theta$  – tilt angle. After (8).



Smanjenje sredenosti molekula prilikom prijelaza iz kristala u tekućinu postiže se ili promjenom temperature ili otapanjem materijala u otapalu. Tekući kristali koji nastaju procesima grijanja/hlađenja pripadaju skupini **termotropnih tekućih kristala**, dok oni koji nastaju međudjelovanjem s otapalom čine skupinu **liotropnih tekućih kristala**. Glavni čimbenici koji utječu na strukturu termotropnih tekućih kristala jesu struktura molekule PAT i temperatura. Strukturu liotropnih tekućih kristala određuju svojstva i koncentracija molekula PAT te vrsta otapala. Vrsta liotropnoga tekućeg kristala

nastala pri određenoj koncentraciji PAT može se promijeniti promjenom temperature (6).

### 2.1. Termotropni tekući kristali

Grijanjem, kristal se tali u mezofazu (tekući kristal) koja se potom daljnim zagrijavanjem bistri u izotropnu tekućinu (Slika 6.).

Definirane su tri glavne vrste termotropnih tekućih kristala: **nematicki, kolesterički i smektički**.

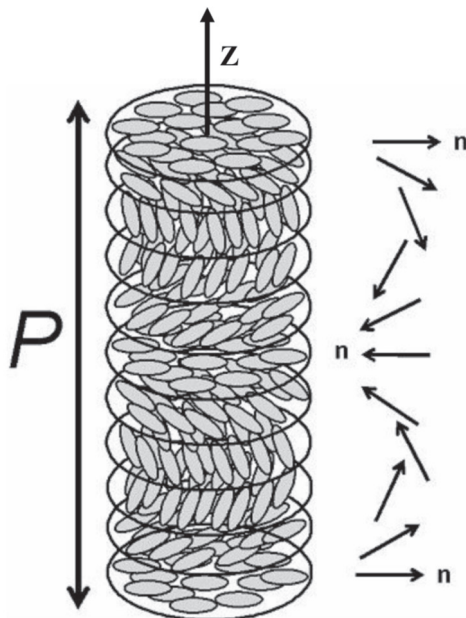


SLIKA 9.

Shematski prikaz strukture kiralne nematičke mezofaze. P predstavlja period ponavljanja jedinične zavojnice. Konstruirano prema (9).

FIGURE 9.

Helical structure of the chiral nematic phase, P represents pitch. After (9).



SLIKA 10.

Shematski prikaz organiziranja molekula u diskotičnoj nematičkoj mezofazi. Konstruirano prema (10).

FIGURE 10.

Schematic representation of the nematic phase of disk-like molecules. After (10).



**Nematička mezofaza** (preporučena oznaka N ili  $N_u$ ) predstavlja mezofazu štapićastih mezogena najnižega stupnja uređenosti. Štapićasti mezogeni međusobno su paralelno orijentirani u jednom preferiranom smjeru, odnosno molekule posjeduju samo orijentacijsko uređenje (4). Duga os molekule, kao i os duž koje su molekule orijentirane, naziva se vektor smjera (eng. *director*) i označava jediničnim vektorom  $n$  (Slika 7.).

U usporedbi s nematičkom mezofazom, **smektičke mezofaze** (preporučena oznaka Sm) pokazuju veći stupanj uređenosti (4). Karakterizirane su slojevitom strukturom u kojoj su molekule raspoređene po slojevima međusobno paralelno orijentirane. U usporedbi s privlačnim silama između molekula, privlačenja među slojevima bitno su slabija te slojevi mogu vrlo lako klizati jedan preko drugoga. S obzirom na orijentaciju

molekula u odnosu na ravninu slojeva i stupanj uređenosti unutar slojeva, do sada je okarakterizirano dvanaest različitih smektičkih faza. Iako se ukupan broj smektičkih mezofaza ne može specificirati, definirani su sljedeći tipovi: SmA, SmB, SmC, SmF i SmI (4).

Najjednostavnija od svih smektičkih mezofaza jest smektička mezofaza A (SmA) u kojoj su štapićaste molekule organizirane bez ikakve položajne središnjosti unutar slojeva, a štapići su smješteni paralelno u odnosu na normalu sloja koja se općenito označuje jediničnim vektorom  $z$  (Slika 8. a) (7).

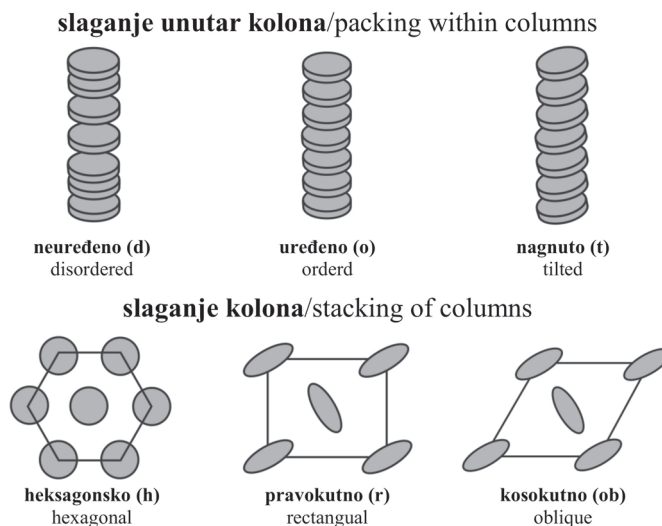
Uređeniju smektičnu strukturu predstavlja smektična mezofaza C (SmC) (Slika 8. b). Ona je analog smektičke mezofaze A koji uključuje približno paralelan poredak molekula unutar slojeva u kojima je vektor smjera  $n$  pod kutem u odnosu na okomicu sloja  $z$ , a centri mase molekula nemaju položajnu

SLIKA 11.

Shematski prikaz klasifikacije i nomenklature diskotičnih mezofaza u obliku kolona. Konstruirano prema (11).

FIGURE 11.

Schematic illustration of the classification and nomenclature of discotic liquid crystal phases. After (11).



sredenost dugoga dosega paralelnu na slojne ravnine. Kut između okomice sloja i vektora smjera  $\mathbf{n}$  jest kut nagiba (eng. *tilt angle*), označava se s  $\theta$  i u pravilu je temperaturno ovisan (7).

**Kolesterička mezofaza** ili **kiralna nematička mezofaza** (preporučena oznaka  $N^*$ ) sastoji se od niza nematičkih ravnina, čiji vektori smjera opisuju spiralu koju tvore kiralne, štapičaste ili diskolike molekule (Slika 9.). Uzduž osi Z dolazi do periodičnoga ponavljanja zavojite strukture, a period ponavljanja  $P$  odgovara zavoju lokalnoga vektora smjera  $\mathbf{n}$  za  $2\pi$  (4).

*Mezofaze s mezogenima oblika diska:*

**Diskotička nematička mezofaza** (preporučena oznaka  $N$ , ali se koristi i  $N_D$ ) u kojoj se diskolike molekule ili diskoliki dijelovi makromolekula nastoje poredati tako da su njihove simetrijske osi paralelne, a prostorna raspodjela centara masa je nasumična (Slika 10.). Odnosno, molekule imaju orijentacijsku sredenost dugoga dometa, ali ne i položajnu sredenost (4). Simetrija i struktura nematičke mezofaze nastale od diskolikih molekula jednaka je onoj koja nastaje od štapičastih molekula.

Mezofazu u obliku kolone možemo definirati kao mezofazu čije se molekule diskolikoga oblika, karakteristični dijelovi makromolekula diskolikoga oblika ili klinaste molekule grupiraju u kolone koje se paralelno slažu tvoreći dvodimenzijsku rešetku, ali bez pozicijskih suodnosa dugoga dosega uzduž kolona. Ovisno o stupnju sredenosti i slaganju molekula u kolone te simetriji dvodimenzijске rešetke, mezofaze oblika kolone mogu se podijeliti u tri glavne skupine: heksagonska, pravokutna i kosokutna (Slika 11.) (4).

Prema analogiji s mezofazama štapičastih molekula,

kolonske mezofaze se također mogu poredati u hijerarhiju s povećanjem stupnja uredenosti. Strukturalno najjednostavnija kolonska faza jest spomenuta nematička faza ( $N$ ). Ako se paralelno orijentirane kolone organiziraju u slojeve, formirana je lamelna kolonska faza ( $Col_L$ ). Do sada su poznate i faze s 2D heksagonskom ( $Col_h$ ), pravokutnom ( $Col_r$ ) i kosokutnom simetrijom ( $Col_{ob}$ ) (7).

Heksagonske mezofaze često se označavaju oznakama  $Col_{hd}$  ili  $Col_{hd}$ , gdje se  $h$  odnosi na heksagonsko,  $o$  i  $d$  odgovaraju području položajnih korelacija uzduž osi kolona:  $o$  razumijeva sredenost (eng. *orderd*), a  $d$  nesredenost (eng. *disordered*) (Slika 11.) (7).

## 2.2. Liotropni tekući kristali

Hoće li nastati liotropni tekući kristal, i kakve strukture, ovisi o međudjelovanjima unutar i između asociiranih molekula. Porastom koncentracije PAT jačaju međudjelovanja asocijata, pa sustav prelazi u stanje veće uredenosti. Struktura liotropnih tekućih kristala može biti **lamelna**, **heksagonska** ili **kubična**. Oblik asocijata prije nastajanja mezofaze određuje njezinu strukturu: sferične micide prelaze u kubičnu fazu, cilindrične u heksagonsku, a micide u obliku diska u lamelnu ili diskotičnu (Slika 12.) (6).

Lamelna faza ( $L_w$ ) sastoji se od dvosloja molekula PAT na čijoj se površini nalaze hidrofilne skupine (Slika 13. a). Dvosloji su odijeljeni slojem molekula vode. Debljina dvosloja molekula PAT manja je 10-30 % od dvostruke duljine alkilnih lanaca. Debljina sloja vode ovisi o koncentraciji PAT (13).

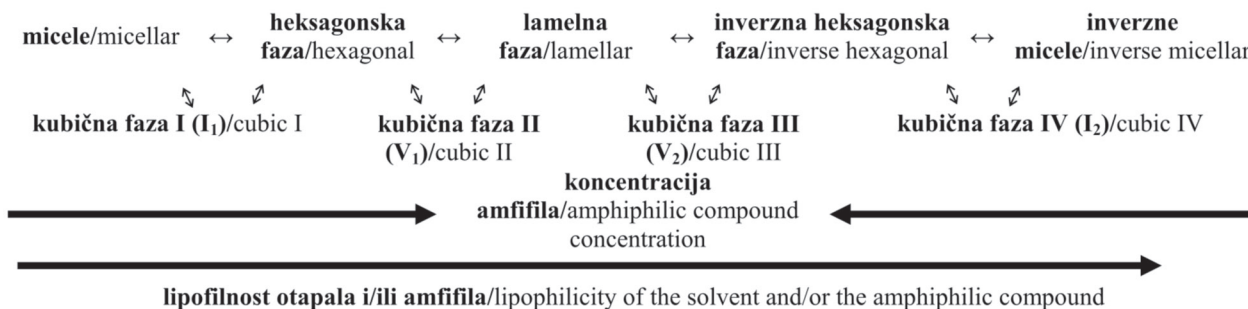
Asocijati molekula PAT u heksagonskim tekućim kristalima imaju, kako i samo ime kaže, heksagonski raspored. Dvije su vrste heksagonskih tekućih kristala: heksagonska faza ( $H_1$ )

SLIKA 12.

Raspon mogućih liotropskih mezofaza ovisno o koncentraciji amfifila (mezogena), lipofilnosti ili hidrofilnosti otapala i amfifila. U praksi se ne pojavljuju uvijek sve teoretski moguće mezofaze. Konstruirano prema (12).

FIGURE 12.

Possible range of lyotropic mesophases, depending on the mesogen concentration, the lipophilic or hydrophilic characteristics of the solvent, and the molecule itself. However, not all theoretically possible mesophases may occur in practice. After (12).

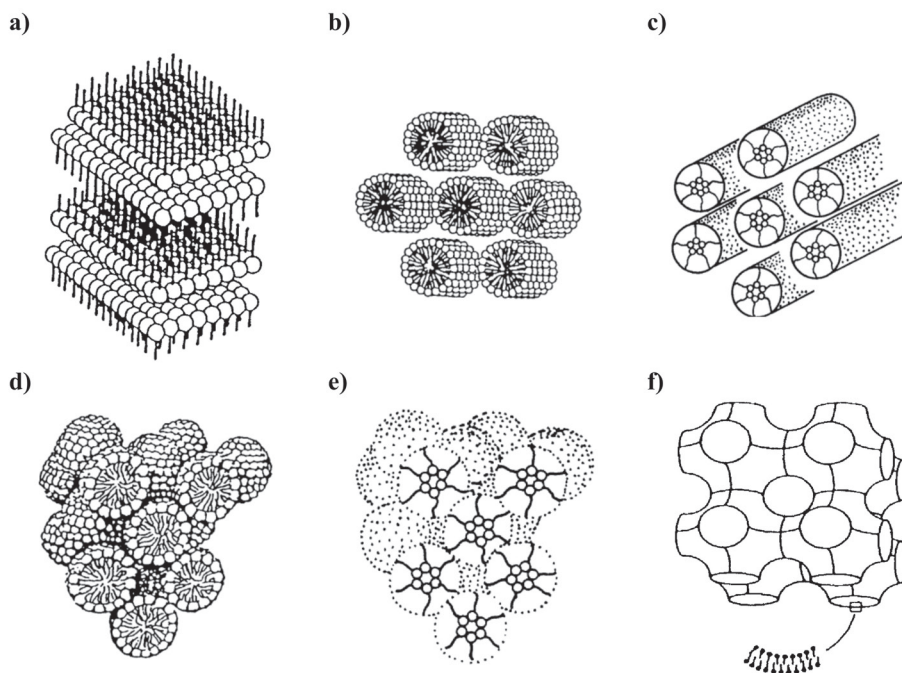


SLIKA 13.

Shematski prikaz struktura liotropnih tekućih kristala: a) lamelna, b) heksagonska, c) inverzna heksagonska, d) kubična, e) inverzna kubična, f) bikontinuirana. Konstruirano prema (12).

FIGURE 13.

Molecular structure of lyotropic liquid crystals: a) lamellar, b) hexagonal, c) inverse hexagonal, d) cubic, e) inverse cubic, f) bicontinuous. After (12).



i inverzna heksagonska faza ( $H_2$ ) (Slika 13. b i c).  $H_1$  faza sastoji se od heksagonske slagaline cilindričnih micela velike duljine. Promjer je cilindara 10-30 % manji od dvostruke duljine alkilnih lanaca molekula PAT. Razmak između cilindričnih micela u slagalini ovisi o količinama vode i PAT. Inverzna heksagonska faza u osnovi je jednaka heksagonskoj fazi, ali su cilindrične micelle inverzne. Heksagonski tekući kristali nastaju pri koncentracijama PAT nižim od onih pri kojima nastaju lamelni (13).

koncentracijama PAT. Kubična faza u kojoj micelle ( $I_1$ , kubična faza I) ili inverzne micelle ( $I_2$ , kubična faza IV) imaju kubični raspored (Slika 13. d i e) nastaju pri koncentracijama PAT pri kojima micelarna otopina prelazi u heksagonske liotropne kristale. Kubične faze koje se sastoje od velikih mreža neprekinutih kanala vode ili nepolarnih alkilnih lanaca nastaju pri koncentracijama pri kojima heksagonska mezofaza ( $V_1$ , kubična faza II) ili inverzna heksagonska mezofaza ( $V_2$ , kubična faza III) prelazi u lamelnu. Suprotno od diskontinuiranih kubičnih faza I i IV, takve se faze često nazivaju bikontinuirane (Slika 13. f) (13). U Tablici 1. dane

Kubični liotropni kristali pojavljuju se pri različitim



TABLICA 1.  
 Različite oznake faza tekućih kristala. Konstruirano prema (14).  
 TABLE 1.  
 Different Notations for Liquid Crystalline Phases. After (14).

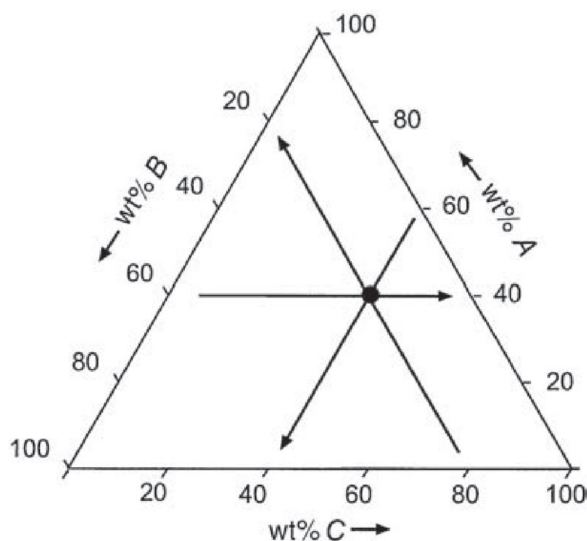
struktura faze/phase structure	oznaka/notation
lamelna/lamellar	lam, $L_a$ , D, G, urednija/neat
heksagonska/hexagonal	hex, $H_1$ , E, $M_1$ , srednja/middle
inverzna heksagonska/reversed hexagonal	rev hex, $H_2$ , F, $M_2$
kubična (normalne micelle)/cubic (normal micellar)	cub, $I_1$ , $S_{1c}$
kubična (inverzne micelle)/cubic (reversed micellar)	cub, $I_2$
kubična (normalna bikontinuirana)/cubic (normal bicontinuous)	cub, $I_1$ , $V_1$
kubična (inverzna bikontinuirana)/cubic (reversed bicontinuous)	cub, $I_2$ , $V_2$
micelle/micellar	mic, $L_1$ , S
inverzne micelle/reversed micellar	rev mic, $L_2$ , S

SLIKA 14.

Shematski prikaz ternarnoga faznog dijagrama. Sastav uzorka označen kružićem odgovara sastavu 40 wt% A, 20 wt% B i 40 wt% C. Konstruirano prema (14).

FIGURE 14.

Schematic illustration of a ternary phase diagram. The composition of the sample indicated with the filled circle corresponds to 40 wt% A, 20 wt% B, and 40 wt% C. After (14).

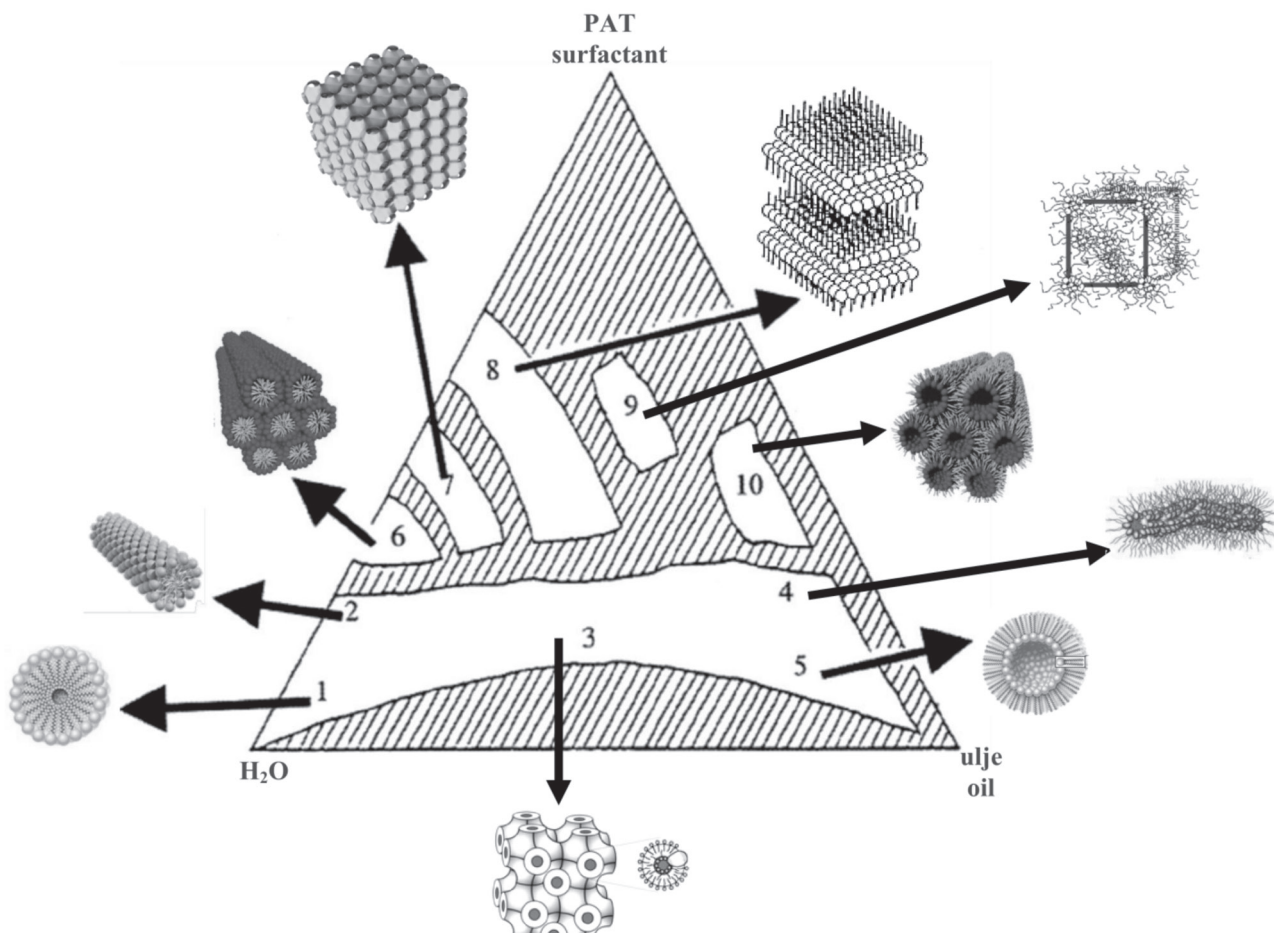


SLIKA 15.

Shematski prikaz faznoga dijagrama: PAT-H<sub>2</sub>O-ulje. 1. sferične micelle, 2. cilindrične micelle, 3. inverzna bikontinuirana kubična faza, 4. inverzne cilindrične micelle, 5. inverzne sferične micelle, 6. heksagonska faza, 7. bikontinuirana kubična faza, 8. lamelna faza, 9. inverzna kubična faza, 10. inverzna heksagonska faza. Osjenčana područja označavaju područje koegzistencije faza. Konstruirano prema (15).

FIGURE 15.

Schematic phase diagram of surfactant-water-oil system. 1. spherical micelles, 2. rod-like micelles, 3. irregular bicontinuous phase, 4. reverse rod-like micelles, 5. reverse spherical micelles, 6. hexagonal phase, 7. bicontinuous phase, 8. lamellar phase, 9. reverse cubic phase, 10. reverse hexagonal phase. After (15).



su različite oznake za faze tekućih kristala koje se susreću u literaturi.

### 2.3. Fazni dijagrami

Za opis faznoga ponašanja PAT koriste se fazni dijagrami. U najjednostavnijem slučaju PAT se miješa samo s jednim otapalom (uglavnom s vodom). Znači sustav sadržava dvije komponente i opisuje se binarnim faznim dijagramom koji prikazuje različite faze koje nastaju ovisno o sastavu i temperaturi sustava. U takvom faznom dijagramu na ordinati se nalazi temperatura, a na apscisi sastav tj. na jednom kraju apscise nalazi se čista PAT bez otapala, a na drugom čisto otapalo bez PAT (14).

U primjeni se često koriste ternarni sustavi koji uz PAT i

vodu sadrže i "ulje" (npr. solubilizirani lijek u terapijskim sustavima). Pri konstantnoj temperaturi svaki sustav PAT/voda/ulje pokazuje jedinstveni ternarni fazni dijagram. Svaka točka u ternarnom faznom dijagramu odgovara jedinstvenom sastavu (Slika 14.) (14).

Ternarni fazni dijagram valjan je jedino ako sustav sadrži tri komponente (PAT/voda/ulje) (Slika 15.), znači nije ispravan:

- ako je upotrijebljeno nekoliko PAT ili smjesa PAT,
- ako je korištena PAT polidisperzna i/ili heterogena,
- ako su dodane neke komponente u obliku soli ili drugih kootapala.

U takvim slučajevima potreban je multidimenzionalan fazni dijagram kako bi se u potpunosti opisao takav sustav, a

njegova izrada zahtijeva puno vremena. Zato se često jedan ili više parametara drže konstantnim i sustavno variraju, npr. koncentracija kootapala ili sastav smjese PAT (14).

### 3. Terapijski sustavi

Terapijski sustav ili sustav za prijenos lijekova (eng. *drug delivery system*) definira se kao farmaceutski pripravak koji omogućava uvođenje terapijske tvari tj. lijeka u tijelo te unaprjeđuje njenu učinkovitost i sigurnost kontrolom brzine, vremena i mjesta otpuštanja lijeka u tijelu. Proces uključuje primjenu terapijskoga proizvoda, otpuštanje aktivne tvari i naknadni prijenos aktivne tvari kroz biološke membrane do željenoga mjesta. Pojam terapijska tvar (lijek) također se odnosi i na tvar (eng. *agent*) koja može potaknuti *in vivo* proizvodnju aktivne terapijske tvari. Genska je terapija takav primjer i može se uklopiti i u osnovnu i u širu definiciju terapijskih sustava (16).

Terapijski je sustav poveznica između pacijenta i lijeka. To može biti pripravak lijeka koji se primjenjuje u terapijske svrhe ili nosač koji se koristi kako bi se lijek prenio, odnosno isporučio. Razlika između lijeka i nosača je važna, jer je ona kriterij za zakonsku kontrolu terapijskih sustava (16).

Kako bi se smanjila razgradnja i gubitak lijeka, spriječila štetne nuspojave, povećala bioraspoloživost i nakupljanje lijeka na željenom mjestu razvijaju se različiti terapijski sustavi.

#### 3.1. Osnovne karakteristike terapijskih sustava

Kod dizajniranja uspješnoga terapijskog sustava potrebno je uzeti u obzir brojne aspekte. Ovisno o načinu primjene, svojstvima lijeka, dostupnosti pokazatelja te mnogim drugim aspektima razvijene su različite strategije dizajniranja. Bez sumnje, najvažniji čimbenici različitih strategija jesu učinkovitost i sigurnost. Prvo, koncentracija lijeka mora biti dovoljno visoka na željenom mjestu kako bi se postigao terapijski učinak, a istovremeno koncentracija ne smije biti previsoka kako ne bi došlo do štetnih nuspojava. Za sigurnu i učinkovitu terapiju, koncentracija lijeka bi trebala biti konstantna unutar "terapijskoga prozora" tijekom vremena djelovanja (14).

#### Idealna svojstva terapijskih sustava (16):

1. povećana bioraspoloživost lijeka,
2. kontrolirana isporuka lijeka,
3. prijenos lijeka u nepromijenjenom obliku do ciljanog mjesta bez nakupljanja u ostalim tkivima,
4. stabilnost pri različitim fiziološkim uvjetima,
5. visoki stupanj disperzije,
6. primjenjivost na široki raspon lijekova,
7. jednostavna primjena na pacijentima,
8. siguran i pouzdan,
9. jeftin.

Cilj konstantne koncentracije lijeka, unutar "terapijskoga prozora", na željenom mjestu tijekom odgovarajućega

terapijskog vremena postavlja zahtjeve ne samo za lijek, nego i za farmaceutski pripravak (14).

#### Idealna su svojstva materijala za terapijske sustave (16):

1. strukturna kontrola veličine i oblika skladišnoga prostora lijeka ili tvari za dijagnostiku,
2. biokompatibilnost i netoksičnost,
3. spremnik nano veličine i/ili skelet s visokim kapacitetom ugradnje lijeka ili tvari za dijagnostiku,
4. mogućnost preinake skeleta i/ili površine materijala u svrhu prepoznavanja ciljane vrste stanica,
5. izostanak odziva imunološkoga sustava,
6. odgovarajuća stanična adhezija, endocitoza (proces unošenja makromolekula u stanicu kroz membranu) i prijenos unutar stanice kako bi se omogućila isporuka lijeka ili tvari za dijagnostiku u citoplazmi ili jezgri,
7. prihvatljiva bioeliminacija ili biorazgradnja,
8. kontrola brzine i početka otpuštanje lijeka,
9. izolacija i zaštita lijeka na molekularnoj razini od inaktivacije tijekom prijenosa do ciljanih stanica,
10. minimalna nespecifična svojstva vezanja stanica i proteina u krvi,
11. jednostavna i ponovljiva sinteza kliničke čistoće.

Terapijski bi sustavi prvenstveno trebali biti dizajnirani tako da se nakupljanje lijeka postigne na željenom mjestu, a koncentracija lijeka drugdje u tijelu trebala bi biti što je moguće niža. Razlog takvoga ciljanoga djelovanja jest u tome što visoka koncentracija lijeka u drugima tkivima i stanicama, koje nisu ciljane, može izazvati neželjene nuspojave. Tipičan je primjer kemoterapija gdje nakupljanje kemoterapijskih tvari u područjima koja nisu zahvaćena tumorom često izazivaju teške nuspojave, neke od njih ograničavaju doziranje te time ograničavaju i učinkovitost terapije. Nadalje, lijek bi trebao biti stabilan tijekom skladištenja i primjene, a farmaceutski pripravak dizajniran tako da je razgradnja minimalizirana. Nakon primjene i djelovanja lijeka, on se mora izravno izlučiti ili metabolizirati u bezopasne spojeve (14).

Postoje još mnogi drugi aspekti za razmatranje kod terapijskih sustava, npr. način primjene. Različiti načini primjene zahtijevaju različite terapijske sustave, prema tome različiti terapijski sustavi imaju primarnu primjenu unutar određenog načina primjene i unutar određenog tipa indikacija. Npr. kod oralne primjene i lijek i nosač lijeka moraju proći kroz želudac u kojemu je pH dosta nizak što može bitno utjecati na stabilnost i topljivost lijeka kao i na svojstva sustava koji služi kao nosač (14).

Lijekovi se mogu uvesti u ljudsko tijelo različitim anatomskim putevima (Tablica 2.). Mogu biti namijenjeni za sustavni učinak ili ciljati određene organe i bolesti. Izbor puta primjene ovisi o bolesti, željenom rezultatu, dostupnosti proizvoda, dobi bolesnika itd. Lijek se može primijeniti direktno na organ koji je zahvaćen bolešću ili se može primijeniti lijek sa sustavnim učinkom i ciljati bolesni organ (16).

Usporedba uobičajenih načina primjene lijekova dana je

TABLICA 2.  
 Klasifikacija različitih načina primjene za sustavne terapijske pripravke. Konstruirano prema (16).  
 TABLE 2.  
 A classification of various anatomical routes for systemic drug delivery. After (16).

<b>gastrointestinalni (GI) sustav/gastrointestinal system:</b>
oralna primjena/oral
rektalna primjena/rectal
<b>parenteralna primjena/parenteral:</b>
potkožna injekcija/subcutaneous injection
intramuskularna injekcija/intramuscular injection
intravenozna injekcija/intravenous injection
intraarterijska injekcija/intra-arterial injection
<b>primjena putem sluznice: bukalno (putem usne šupljine ili obraza) i kroz sluznicu ostatka gastrointestinalnoga trakta/transmucosal: buccal and through mucosa lining the rest of gastrointestinal tract:</b>
nazalna primjena/transnasal
<b>pulmonarna primjena/pulmonary:</b>
inhalacija/ inhalation
<b>transdermalna primjena/transdermal</b>
<b>intrakoštana infuzija/intra-osseous infusion</b>

u Tablici 3. Usljed različitih preinaka tehnika primjene, karakteristike opisane u tablici mogu se mijenjati. Npr. injekcija može biti bez igle te neće izazvati nelagodu kod pacijenta.

#### 4. Primjena PAT u terapijskim sustavima

Molekule lijekova su često amfifilne, prema tome i uglavnom površinski aktivne. Površinska aktivnost ovisi o molekularnoj strukturi, ravnoteži između elektrostatskih, hidrofobnih i van

der Waalsovih međudjelovanja kao i topljivosti lijeka. Budući da spomenuta ravnoteža ovisi o naboju i elektrostatskom zasjenjenju, površinska aktivnost, a često i topljivost lijeka ovisi o pH (14).

Uzevši u obzir površinsku aktivnost lijeka, za očekivati je da se djelovanje lijeka može barem djelomično pripisati površinskoj aktivnosti. U nekim slučajevima, npr. neuroleptici fenotiazini i lokalni anestetici, utvrđena je međusobna zavisnost između biološkoga učinka lijeka i njegove površinske aktivnosti.

TABLICA 3.  
 Usporedba uobičajenih načina primjene lijekova za sustavnu apsorpciju. Konstruirano prema (16).  
 TABLE 3.  
 Comparison of major routes of drug delivery for systemic absorption. After (16).

	oralno/oral	intravenozno /intravenous	intramuskularno/pot kožno intramuscular/ subcutaneous	nazalno/ transnasal	transdermalno/ transdermal	pulmonarno/ pulmonary
<b>isporuka u krvotok/delivery to blood circulation</b>	neizravno kroz GI trakt/indirect through GI tract	izravno/direct	neizravna apsorpcija iz tkiva/indirect absorption from tissues	neizravno/ indirect	neizravno/ indirect	neizravno/ indirect
<b>početak djelovanja/ onset of action</b>	polagano/slow	brzo/rapid	umjereno do brzo/moderate to rapid	brzo/rapid	umjereno do brzo/moderate to rapid	brzo/rapid
<b>bioraspoloživost/ bioavailability</b>	niska do visoka/low to high	visoka/ high	visoka/high	umjerena/moderate	niska/low	umjerena do visoka/moderate to high
<b>kontrola doziranja/ dose control</b>	umjerena/moderate	dobra/good	umjerena/moderate	umjerena do dobra/moderate to good	slaba/poor	umjerena do dobra/moderate to good
<b>način primjene/ administration</b>	samostalno/self	profesionalno osoblje/health professional	samostalno ili pomoću profesionalnoga osoblja/self or health professional	samostalno/self	samostalno/self	samostalno/self
<b>udobnost pacijenta/ patient convenience</b>	visoka/high	niska/low	niska/low	visoka/high	umjerena/moderate	visoka/high
<b>štetni učinak/ adverse effects</b>	smetnje GI trakta/ GI upset	akutne reakcije/acute reactions	akutne reakcije/acute reactions	beznačajan/ insignificant	nadraženost kože/ skin irritation	beznačajan/ insignificant
<b>upotrebljivo za proteine i peptide /use for proteins and peptides</b>	ne/no	da/yes	da/yes	da/yes	ne/no	da/yes



Općenito, međutim, površinska aktivnost lijeka može pridonositi njegovom biološkom djelovanju, ali odnos između površinske aktivnosti i biološkoga djelovanja manje je jednoznačan (14).

Također, lijekovi većih molekula, kao što su oligopeptidi i proteini, često su površinski aktivni. Apsorpcija takvih spojeva ovisi o osjetljivoj ravnoteži između brojnih čimbenika, kao što je molekulska težina, topljivost, samoorganizacija lijeka i međudjelovanja između lijeka i površine (14).

Usljed površinske aktivnosti lijeka, kao i utjecaja međupovršinskih međudjelovanja na strukturu i stabilnost koloidnih i samoorganizirajućih sustava, prisutnost lijeka često utječe na tip strukture koje nastaju u sustavima PAT kao i na njihovu stabilnost. To je od velike važnosti, budući da to znači da se svojstva lijeka moraju uzeti u obzir kod dizajniranja nosača lijekova, bez obzira na to je li nosač emulzija, mikroemulzija, micelarna otopina ili mezofaza tekućih kristala (14).

Više faza PAT pobuđuje zanimanje u farmaceutskim istraživanjima, bilo za pripremu nosača lijekova ili sustava za ciljanu isporuku. U prvoj primjeni sustavi PAT ne sudjeluju u bioraspodjeli lijekova, djelujući isključivo kao nosači. U drugom se slučaju sustavi PAT koriste za prijenos lijekova do željenoga tj. ciljanoga mjesta u tijelu i odlažu ga. Ciljana isporuka lijeka može imati dva oblika: "pasivno ciljanje" koje se zasniva na prirodnoj bioraspodjeli nosača ili "aktivno ciljanje" u kojem je nosač na neki način usmjeren do željenog mjesta, često se koriste liganadi za ciljanje koji se nalaze na površini nosača. Oba načina štite tijelo od bilo kakvih neželjenih nuspojava, a istovremeno postižu željenu koncentraciju lijeka na ciljanom mjestu u tijelu (17).

U većini radova koji razmatraju potencijal PAT u terapijskim sustavima istraživala se njihova primjena kao nosača lijekova. Npr. neionske micelle PAT koje su uvelike istraživane kao način dobivanja bistrice, stabilne otopine slabo topljivoga lijeka u vodi, pogodne su za intravenoznu i oralnu primjenu. Danas, sve se više istražuju brojni sustavi PAT, kao što su fosfolipidi (prirodne PAT) i vezikule neionskih PAT, kao sustavi za ciljanu isporuku (17).

#### 4.1. Izbor faze za terapijski sustav

Razumijevanje faznoga ponašanja PAT ključno je za njihovu učinkovitu primjenu u terapijskim sustavima. Npr. nakon unošenja u tijelo sustav PAT može, ovisno o načinu primjene, pretrpjeti veliko razrijeđenje. Ako se sustav PAT razrijedi ispod cmc, može doći do taloženja lijeka kojega prenosi. Taloženje može imati vrlo teške posljedice, posebno ako je lijek primijenjen intravenozno. Zato je idealno da cmc bude što je moguće niža kako bi se izbjegli takvi problemi. PAT koje tvore lamelne faze pri cmc, općenito to čine pri znatno nižoj koncentraciji negoli PAT koji prvotno tvore micelle. Budući da neionske PAT u pravilu imaju nižu cmc od ionskih PAT, one su pogodnije za upotrebu u terapijskim sustavima, posebno ako se istražuje micelarna otopina kao nosač lijeka. Slično tome,

ako je primijenjena koncentrirana otopina PAT, može doći do razrijeđenja koje je dovoljno da inducira fazni prijelaz, npr. iz heksagonske u micelarnu fazu. Budući da svaki tip asocijata ima drugačiji kapacitet prenošenja lijeka, takav fazni prijelaz može imati vrlo ozbiljne posljedice kao što je npr. neželjeno odlaganje doze unutar tijela. Kod upotrebe sustava PAT u terapijske svrhe treba uzeti u obzir i fazne prijelaze inducirane temperaturom budući da je normalna temperatura ljudskoga tijela u prosjeku 12 °C viša od okoline (17).

Poznavanje različitih bioloških PAT s kojima se asocijati PAT u farmaceutskom pripravku mogu susresti *in vivo* također je ključno jer one mogu izazvati promjenu ili čak razaranje asocijata. Npr. pokazalo se da micelle endogenih žučnih soli u tankom crijevu solubiliziraju oralno primijenjene liposome i na taj način oslobađaju bilo koji lijek topljiv u vodi koji se nalazi unutar liposoma (17).

Kod izbora faze za terapijski sustav potrebno je uzeti u obzir nekoliko čimbenika, pogotovo kako fizikalno-kemijska svojstva faze odgovaraju namijenjenoj primjeni. Npr. sustav PAT namijenjen za topikalnu primjenu (eng. *topical*, lokalna primjena farmaceutskoga pripravka na površini tijela kao što je koža i sluznica, npr. vaginalna, rektalna, okularna primjena ili primjena u uhu) mora biti dovoljno viskozno kako bi se pripravak mogao zadržati na površini kože, a istovremeno omogućiti lagano razmazivanje po površini kože. Ako se sustav koristi za intravenoznu primjenu mora imati dovoljno malu viskoznost da ne uzrokuje bol pri injektiranju. Drugi važni čimbenik koji se mora uzeti u obzir je kapacitet ugradnje lijeka. Micelarne otopine zbog niske koncentracije PAT imaju najmanji kapacitet ugradnje za razliku od kubičnih i drugih faza tekućih kristala koje u pravilu imaju veliki kapacitet. Poznato je također da toksičnost određene PAT ovisi o vrsti nastaloga asocijata. Npr. pokazano je da ista PAT ima znatno smanjenu toksičnost u vezikularnoj otopini nego u micelarnoj. U Tablici 4. dane su fizikalno-kemijske karakteristike bitne za farmaceutske pripravke zajedno s mogućom farmaceutskom primjenom nekih faza PAT. Navedena su prosječna svojstva svake faze iako varijacije u svakoj od navedenih faza mogu biti značajne. Npr. dok otopina sferičnih micela u pravilu ima malu viskoznost, otopina dugačkih štapićastih micela često pokazuje veliku viskoznost. Slično tome, kubična faza pokazuje veliki raspon čvrstoće, neki uzorci su čvrsti kao pleksiglas, dok su drugi dovoljno fleksibilni da mogu teći (17).

U razmatranju sustava PAT kao nosača lijekova važno je zapamtiti da asocijati PAT nisu inertni nosači te da lijek i drugi dodaci kao što su konzervansi, začini i arome (od velike važnosti ako se PAT primjenjuju oralno budući da nisu ugodnoga okusa) ovisno o prisutnoj količini mogu značajno utjecati na cmc, na tip i raspon asocijata koji nastaju. Fazna struktura PAT najviše je narušena u slučaju kada je i dodatak površinski aktivan (17).

#### 4.2. Izbor PAT

Poznato je da PAT pokazuju široki raspon bioloških, farmakoloških i toksikoloških utjecaja na čovjeka. Stoga

TABLICA 4.  
 Neka fizikalno-kemijska svojstva i potencijalna farmaceutska primjena faza PAT. Konstruirano prema (17).  
 TABLE 4.  
 Some physico-chemical properties and potential pharmaceutical applications of surfactants phase structure. After (17).

faza/phase	pojavnost/appearance	viskoznost/viscosity	kapacitet solubilizacije/solubilization capacity	koncentracija PAT/surfactant concentration	moguća uporaba/possible use
micelle/micelles	bistra, bez dvoloma/clear, non-birefringent	mala (faza najmanje viskoznosti)/low, least viscous phase	nizak - amfilini i nepolarni spojevi/low-amphiphilic and non-polar solutes	0-25%	rješenje za većinu načina primjene, zaštićta nepostojanih spojeva/solution for most routes of delivery, protection of labile compounds
kubična faza/cubic phase	bistra, bez dvoloma/clear, non-birefringent	velika (faza najveće viskoznosti)/very high, most viscous phase	visok - amfilini i nepolarni spojevi/high-amphiphilic and non-polar solutes, nizak - spojevi topljivi u vodi/low-water-soluble solutes	promjenjiva, u pravilu veća od 30%/varies, generally greater than 30%	viskozni pripravci s produženim otpuštanjem, intramuskularna, potkožna, oralna i topikalna primjena, zaštićta nepostojanih spojeva/viscous preparation for sustained release, intramuscular, subcutaneous, oral and topical, protection of labile compounds
heksagonska faza/hexagonal phase	bistra/mutna s dvolomom/clear/cloudy, birefringent	viskozna/viscous	visok - amfilini i nepolarni spojevi/high-amphiphilic and non-polar solutes, nizak - spojevi topljivi u vodi/low-water-soluble solutes	širok raspon/wide range	pripravci s produženim otpuštanjem, posebno topikalna primjena/ sustained release, particularly topical
lamelna faza/lamellar phase	bistra/mutna s dvolomom/clear/cloudy, birefringent	vrlo viskozna/fairly viscous	visok - amfilini i nepolarni spojevi/high-amphiphilic and non-polar solutes, nizak - spojevi topljivi u vodi/low-water-soluble solutes	širok raspon/wide range	pripravci s produženim otpuštanjem, posebno topikalna primjena/ sustained release, particularly topical
vezikule/vesicles	bistra/mutna s dvolomom/clear/cloudy, birefringent	malo viskozna/low viscosity	visok - amfilini i nepolarni spojevi/high-amphiphilic and non-polar solutes, nizak - spojevi topljivi u vodi/low-water-soluble solutes	prilično niska, u pravilu ispod 10 wt%/fairly low, generally less than 10 wt%	većina načina primjene osim oralnoga, zaštićta nepostojanih spojeva/most routes of administration except oral, protection of labile compounds
čvrsto stanje/solid	poput voska/waxy solid	čvrsta/stiff	nepoznato/not known	100 wt%	čvrste disperzije za oralnu upotrebu/solid dispersion for oral use

je toksičnost najvažniji čimbenik u izboru PAT ili smjese PAT. Nažalost, to svojstvo teško je procijeniti. Razloga za to je mnogo, ne manje važna je činjenica da je teško pronaći odgovarajuću mjeru toksičnosti posebno kod odabira novih PAT. Općenito, istraživanja akutnoga oralnog trovanja rutinski se provode na svim novim PAT bez obzira na njihovu namijenjenu primjenu. Iako su te informacije važne ne mogu zadovoljavajuće predvidjeti kroničnu toksičnost. Jedan od problema je i razumljiva nevoljnost farmaceutskih kompanija da načine sveobuhvatna istraživanja kronične toksičnosti zbog velikih troškova, koja su potrebna za pravu procjenu novih PAT u svrhu terapijskih sustava. S toksikološkoga stajališta, neionske PAT smatraju se najpogodnije za farmaceutske pripravke. Bez obzira na dostupnost velikoga broja različitih PAT u farmaceutskim pripravcima se uglavnom koriste one koje su već prethodno upotrebljavane čime se znatno ograničava razvoj novih farmaceutskih pripravaka baziranih na PAT (17).

### 4.3. Primjena micela u terapijskim sustavima

Micela kao nosači lijekova imaju nenadmašne prednosti - mogu solubilizirati slabo topljive lijekove i time povećati njihovu biorasploživost, mogu se zadržati u tijelu (u krvotoku) dovoljno dugo omogućavajući postupno nakupljanje lijeka na željenom mjestu, njihova veličina im omogućuje da se nakupljaju u dijelovima tijela s propusnim krvožilnim sustavom, mogu služiti za ciljanje određenoga mjesta pričvršćivanjem specifičnog liganda na vanjsku površinu, a mogu se jednostavno i ponovljivo pripremiti u velikim količinama. U micelarnoj formi, lijek (prije svega slabo topljivi lijek) dobro je zaštićen od moguće inaktivacije pod utjecajem biološkoga okruženja te ne izaziva neželjene nuspojave (18).

Vrlo je važno svojstvo micela njihova veličina koja u pravilu iznosi između 5 i 50-100 nm, pa se po veličini nalaze između nosača lijekova kao što su pojedinačne makromolekule (albumin, dekstran) koje su manje od 5 nm i nanočestica (liposomi, mikrokapsule) koje su veće od *cca* 50 nm. Uobičajena veličina micela u farmaceutskom pripravku iznosi 10 i 80 nm, optimalna cmc bi trebala biti veličine mmola, a kapacitet ugradnje za hidrofobne lijekove između 5 i 25 %wt (18).

Površina micela slabo je reaktivna s obzirom na komponente krvi i tkiva. Ta strukturna posebnost omogućava micelama da se zadrže u krvi (tkivu) relativno dugo bez da ih prepoznaju određeni proteini i/ili fagocitne stanice. Takva dugovječnost u krvotoku je iznimno važno svojstvo micela kao nosača lijekova.

Farmaceutski pripravci s dugotrajnim zadržavanjem u krvotoku su od velikoga interesa u biomedicinskim istraživanjima iz više razloga. Najvažniji su ovi (18):

- često je potrebno zadržati određeni farmaceutski pripravak u krvi dovoljno dugo, da bi se održala potrebna razina lijeka u krvotoku u produženim vremenskim intervalima

zbog bolje biorasploživosti lijeka. Dugo zadržavanje dijagnostičkih tvari u krvotoku je od primarne važnosti kod vizualizacije (eng. *imaging*) krvotoka. Farmaceutski pripravci s dugim zadržavanjem u krvotoku imaju važnu ulogu kod "zamjenske krvi ili umjetne krvi" (eng. *blood substitutes*), umjetni nosači kisika trebali bi biti prisutni u krvotoku dovoljno dugo da omoguće dovoljno vremena za uspostavljanje normalnih fizioloških mehanizama za proizvodnju krvnih stanica;

- mikročestice koje sadržavaju lijek i dugo se zadržavaju u krvotoku ili veliki makromolekularni agregati mogu se polagano nakupljati na patološkim mjestima (kao što su tumori, upalna područja ili područja zahvaćena nekrozom uslijed začepjenja lokalnoga dotoka krvi) i poboljšati prijenos lijekova do takvih područja;
- dugotrajnim zadržavanjem u krvotoku može se postići bolji učinak pri ciljanju jer se povećava ukupna količina ciljanih lijekova/nosača koja prolazi kroz željeno mjesto, a time i broj interakcija između ciljanoga lijeka i ciljanoga mjesta.

#### 4.3.1. Solubilizacija lijekova u micelama

Važno je svojstvo micela od posebne važnosti u farmaciji njihova sposobnost da povećaju topljivost teško topljivih tvari. Poznato je da micela neionski PAT (najčešće upotrebljavane u farmaciji) imaju anizotropnu raspodjelu vode unutar njihove strukture - koncentracija vode smanjuje se od površine prema jezgri micela. Uslijed te anizotropije, micela pokazuju gradijent polarnosti od jako hidratizirane površine do hidrofobne jezgre. Kao posljedica toga prostorni položaj određene solubilizirane tvari (lijeka) unutar micela ovisi o njezinoj polarnosti. U vodenim sustavima, nepolarne molekule smjestit će se u jezgru micela, polarne će se apsorbirati na površinu micela, a tvari srednje polarnosti raspodijelit će se duž molekula PAT (Slika 16.), (18).

Kapacitet ugradnje lijeka određene PAT ovisi o različitim čimbenicima kao što su kemijska struktura lijeka i PAT, polarnost lijeka, položaj lijeka unutar micela, temperatura, pH itd. Povećanje duljine hidrofobnoga područja molekule PAT olakšava solubilizaciju hidrofobnoga lijeka u jezgri micela. Istovremeno, povećanje jezgre micela smanjuje Laplaceov pritisak koji je rezultat zakrivljenosti međupovršine i također olakšava ugradnju hidrofobne tvari u jezgru micela (18).

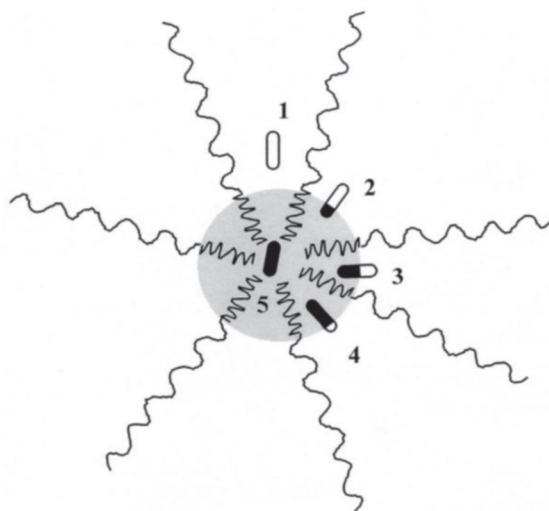
Općenito, PAT imaju veliku ulogu u suvremenoj farmaceutskoj biotehnologiji, budući da se široko koriste za kontrolu svojstava različitih oblika za doziranje lijekova kao što su kvašenje, stabilnost, biorasploživost itd (19). Važno je primijetiti da je potrebno uložiti određenu energiju u nastajanje liofobnih koloida, koji se koriste u farmaceutskim pripravcima te da su prilično termodinamički nestabilni i često stvaraju velike agregate. Istovremeno, liofilni koloidi, uključujući i micela, koji pri određenim uvjetima nastaju spontano, termodinamički su stabilniji u pogledu disocijacije i asocijacije. Prema A.V. Kabanovu i suradnicima (20), "idealni" samoorganizirajući sustav za terapijske svrhe trebao bi spontano nastati iz molekula lijeka, nosača i dijelova (liganda) za ciljanje, njegova veličina trebala bi biti oko 10

SLIKA 16.

Mjesto solubilizacije lijeka u micelama (crnom bojom naznačena su hidrofobna, a bijelom hidrofilna područja). 1- hidrofilni lijek topljiv u vodi u potpunosti se smješta u ovojnicu micela, 5- hidrofobni lijek netopljiv u vodi u potpunosti se smješta u jezgru micela. 2-4 molekule lijeka srednje polarnosti smjestit će se u miceli negdje između hidrofobne jezgre i hidrofilne ovojnice, tj. između slučaja 1 i 5. Konstruirano prema (18).

FIGURE 16.

Possible patterns of drug association with a micelle depending on the drug hydrophobicity (black color on a 'drug molecule' shows the hydrophobic area, white, the hydrophilic area). Completely water-soluble hydrophilic drug can only be adsorbed within the micelle corona compartment (case 1); while completely insoluble hydrophobic molecule can only be incorporated in the micelle core compartment (case 5). Drug molecules with intermediate hydrophobic/hydrophilic ratio will have intermediate positions within the micelle particle (cases 2 to 4). After (18).



nm kako bi se omogućilo prodiranje u različita tkiva pa čak i u stanice, trebao bi biti stabilan *in vivo* dovoljno dugo vrijeme te ne bi smio izazivati nikakve biološke reakcije. Također, trebao bi otpustiti slobodne molekule lijeka nakon kontakta s ciljanim tkivima ili stanicama, a dijelovi nosača trebali bi se lako odstraniti iz tijela nakon završetka terapijske funkcije.

#### 4.3.2. Biološka važnost micelizacije

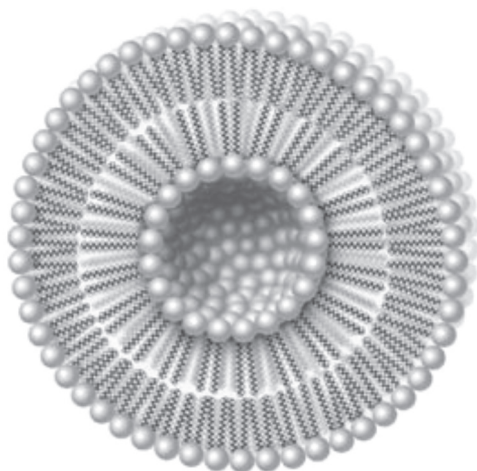
Micelizacija bioloških aktivnih tvari općeniti je fenomen, budući da se vjeruje da miješane micela žučnih lipida i masnih kiselina, prirodno prisutne u crijevima, koje organizam proizvodi kao posljedicu probave masti, solubiliziraju lipofilni lijek nakon oralne primjene i time mu povećavaju bioraspoloživost. S druge strane, micela PAT su široko korištene kao dodaci i nosači lijekova u mnogim područjima farmaceutске tehnologije i istraživanjima terapijskih sustava (18). Objavljene su mnoge publikacije u kojima su istraživani različiti načini primjene lijekova u micelarnim oblicima u smislu povećanja bioraspoloživosti i smanjenja štetnih nuspojava (21,22). U širem smislu, solubilizacija lijekova pomoću miješanih micela PAT može biti korisna za potrebe terapijskih sustava zbog povećane topljivosti lijekova teško topljivih u vodi, povećane permeabilnosti kroz fiziološke zapreke ili značajne promjene u bioraspodjeli lijeka. Upotreba posebnih amfifilnih molekula, kao što su PAT i njihove micela, može povećati vrijeme poluživota farmaceutskoga pripravka u krvotoku nakon intravenozne primjene.

Kao što je već spomenuto, miješane micela žučnih lipida i masnih kiselina, prirodno prisutne u crijevima, koje organizam proizvodi kao posljedicu probave masti, solubiliziraju lipofilni lijek nakon oralne primjene i time mu povećavaju bioraspoloživost. Micelarni oblik lijeka prenosi se kroz membranu sluznice crijeva u enterocit (apsorpcijske, epitelne stanice crijeva) gdje ulazi u biosintetički put lipoproteina i na kraju se otpušta u probavni limfni sustav ugrađen u mikročestice emulgirane masti (23). U ovom primjeru, miješane micela igraju ključnu ulogu u prijenosu lijeka kroz membranu sluznice. Zanimljivo je da miješane micela ne povećavaju samo bioraspoloživost lipofilnih lijekova (za pretpostaviti je da posjeduju afinitet prema hidrofobnoj jezgri micela) već i polarnih i makromolekulskih lijekova uključujući peptide i proteine. Ustanovljeno je da miješane micela masnih kiselina i sintetičkih PAT povećavaju gastrointestinalnu apsorpciju i limfotropni prijenos polarnih spojeva slabe apsorpcije (18).

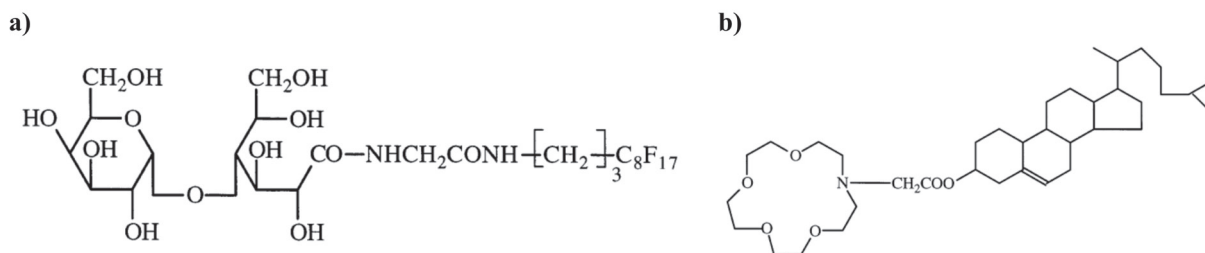
Izravnom primjenom u krvotok, miješane micela mogu znatno poboljšati djelovanje sedativa diazepama koji cilja receptore u mozgu. Objavljeno je da micelarni pripravak lijeka pokazuje bolje psihometrijske i psihofiziološke parametre kod ljudi u odnosu na uobičajeni nemicelarni pripravak nakon intramuskularne primjene (24). Druga grupa autora objavila je da micelarni oblik neuroleptika haloperidola solubiliziran u polioliolnoj PAT pokazuje povećanu učinkovitost kod miševa nakon primjene u tjelesnoj šupljini (25).



SLIKA 17.  
Shematski prikaz niosoma. Konstruirano prema (29).  
FIGURE 17.  
Schematic representation of a niosome. After (29).



SLIKA 18.  
Primjeri PAT koje mogu stvarati niosome a) fluorirana PAT, b) krunasti eter, derivat kolesterola (28).  
FIGURE 18.  
Vesicle forming a) fluorinated surfactant, b) crown ether surfactant, cholesteryl derivative (28).



Između ostalih amfilnih tvari koje tvore micelle, u farmaceutskoj industriji iznimno se široko primjenjuju PAT na osnovi oligoetilenglikola male molekulske mase, za otapanje lijekova koji su slabo topljivi ili netopljivi u vodi za parenteralnu i oralnu primjenu. Glavna je prednost tih spojeva mala toksičnost. Povećavanje bioraspoloživosti postiže se mehanizmom koji se čini blizak onome miješanih micela žučnih lipida i masnih kiselina spomenutih ranije: izravno se narušava membrana na kojoj dolazi do apsorpcije. Npr. Polisorbat 80 pri koncentraciji bliskoj cmc može povećati polarnost membrane na kojoj dolazi do apsorpcije i narušava tromi difuzijski sloj koji okružuje membranu (26).

Kao što je prethodno spomenuto micelle mogu služiti kao nosači lijekova, ali i kao nosači tvari za dijagnostiku. U tom slučaju micelle trebaju postići što je bolje moguće ciljanje, odnosno maksimalno moguće nakupljanje na ciljnom mjestu, dozvoljava se i povećano nespecifično nakupljanje (18).

Glavni nedostatak sustava miješanih micela građenih od PAT male molekulske mase jest termodinamička nestabilnost te disocijacija nakon razrijeđenja u vodi. *In vivo* to može dovesti do raspada micela u krvi odmah nakon primjene te taloženja

ugrađenoga lijeka ili njegova prijenosa na proteine plazme usred trenutalnoga razrijeđenja. Zato se kao nosači lijekova istražuju nove vrste PAT koje stvaraju stabilne micelle pri nižim cmc.

#### 4.3.3. Inverzne micelle

Moguća je upotreba otopina inverznih micela PAT u nepolarnim medijima kao nosača lijekova u proizvodnji terapijskih aerosolova za inhalaciju. Aerosolovi za inhalaciju jesu glavni oblik primjene lijekova u respiratornom traktu. Istraživanje upotrebe fosfolipida pokazalo je da je isporučena količina lijeka u inverznim micelama *in vitro* usporediva s onima u komercijalno dostupnim suspenzijama (27). Kapacitet ugradnje hidrofilnih lijekova u inverzne micelle ograničen je količinom vode koja je solubilizirana u jezgri micelle. Zamjenom vode s nekim nepolarnim otapalom, kao što je glicerol ili polioksietilen glikol, kapacitet ugradnje može se povećati. Druga je potencijalna primjena inverznih micela zaštita nepostojanih lijekova za oralnu, potkožnu i intramuskularnu primjenu (17).

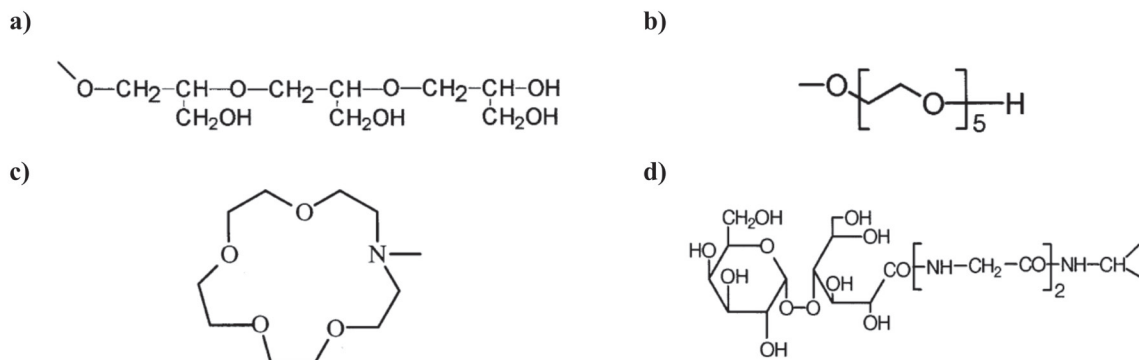


SLIKA 19.

Primjeri hidrofilnih polarnih skupina u molekulama PAT koje mogu stvarati niosome: a) glicerolna skupina, b) oksoetilenska skupina, c) krunasti eter, d) skupina sa šećerom (glukozom) i aminokiselinom (28).

FIGURE 19.

Hydrophilic head groups found in vesicle forming surfactants: a) glycerol head group, b) ethylene oxide head group, c) crown ether head group, d) sugar head groups + amino acid (28).



#### 4.4. Primjena niosoma u terapijskim sustavima

Samoorganizacijom **neionskih** amfifilnih molekula u vodi nastaju strukture zatvorenoga dvosloja (vezikule) ili **niosomi** u kojima su hidrofobni dijelovi molekule zaklonjeni, a hidrofilne skupine u maksimalnom kontaktu s vodom (Slika 17.), (28).

Organiziranje u zatvorene dvosloje rijetko je spontano, u pravilu je potrebno dovođenje energije (npr. miješanjem ili zagrijavanjem). Niosomi su po svojoj strukturi analogni fosfolipidnim vezikulama (liposomima) te mogu ugraditi molekule lijekova i služiti kao nosači (28).

Prednosti neionskih PAT, kao što su niske cijene, velika stabilnost i olakšano skladištenje, potakle su istraživanje tih spojeva kao alternative fosfolipidima. Prednosti su niosoma u isporuci lijeka: kemijska stabilnost, mogućnost uklapanja lipofilnih i hidrofilnih lijekova, niska toksičnost zbog neionske prirode komponenata, rukovanje sirovinom bez posebnih uvjeta i mjera opreza, poboljšana bioraspoloživost i produljeni učinak lijeka, biorazgradivost, biokompatibilnost i neimunogenost.

Hidrofobni lanac neionskih PAT koje tvore niosome može biti građen od jedne ili dvije alkilne ili fluoroalkilne skupine (Slika 18. a), a u nekim slučajevima i od steroidne skupine (Slika 18. b). Molekule mogu imati jedan ili više (tri) alkilnih lanaca, a u pravilu njihova duljina iznosi između dvanaest ( $C_{12}$ ) i osamnaest ( $C_{18}$ ) ugljikovih atoma. PAT strukture krunastih etera i dodatnom steroidnom  $C_{14}$  ili  $C_{16}$  alkilnom skupinom također stvaraju vezikule. Izbor hidrofilne skupine nije toliko ograničavajući kao izbor hidrofobne, tako da postoji veliki raspon mogućih hidrofilnih dijelova molekula koje stvaraju niosome (Slika 19.). Dva dijela molekule mogu biti povezana pomoću eterske, amidne ili esterske veze (28).

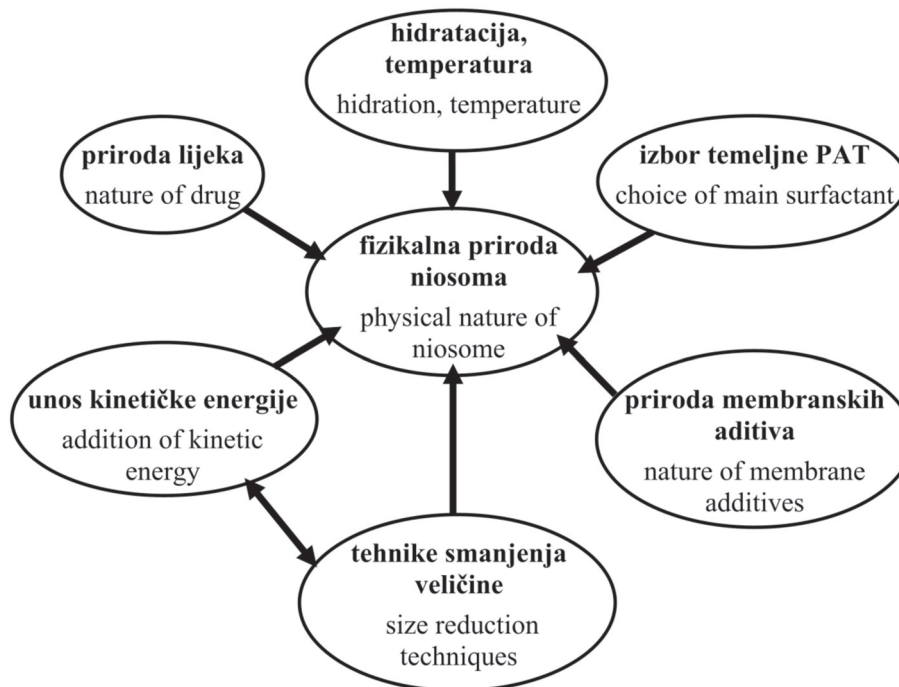
Prva objavljena istraživanja niosoma datiraju iz 70-tih godina prošloga stoljeća za potrebe kozmetičke industrije. Od tada se

istražuju i kao sustavi za ciljanu isporuku lijekova. Na Slici 20. prikazani su čimbenici koji utječu na fizikalno-kemijska svojstva niosoma. Očigledno je da svaki od tih čimbenika mora biti pažljivo kontroliran kod dizajniranja terapijskih pripravaka s niosomima (28).

Niosomi su veličine između 30 nm i 120 $\mu\text{m}$ . Često je potrebno stabilizirati njihovu površinu kako bi se spriječila agregacija, odnosno povećati njihovu koloidnu stabilnost. Molekule kao što su Solulan C24 (polioksietilen(24)-kolesteril-eter) i ionski spoj dicetil-fosfat koriste se kako bi sterički i elektrostatski stabilizirali niosome. Npr. niosomi Span 60 [2- [(2R,3S,4R)-3,4-dihidroksi-2-tetrahidrofuranil]-2-hidroksietil-oktadekanoat; ester sorbitana i stearinske kiseline] s anti-tumorskim lijekom doxorubicinom (DOX) sterički stabilizira Solulan C24. Niosomi priređeni uz dodatak Solulana C24 koji je topljiv u vodi, kao nosači lijekova pokazuju dugotrajno zadržavanje u krvi, nakupljaju se u tumorskim tkivima i povećavaju djelovanje lijeka. Niosomi Span 60 u koje je ugrađen lijek 5(6)-karboksifluorescein (CF) elektrostatski stabilizira dodatak dicetil-fosfata. Niosomi se često priređuju s manjim količinama kationskih ili drugih PAT (28).

Farmaceutski pripravak s niosomima često mora sadržavati različite dodatke, kao što su tvari, koji stvaraju membrane (engl. *membrane forming agents*) kako bi se pripremili stabilni niosomi željene permeabilnosti. Kolesterol je najčešće korišten dodatak u sustavima niosoma. Membranski dvosloj je uređena struktura i može se javljati u obliku gela ili lamelne faze tekućih kristala. Razlika između te dvije faze je u stupnju uređenosti, gel stanje je uređenije od lamelne faze LC. Kod svih sustava, tekući kristali javljaju se pri višim temperaturama od gela, odnosno toplina je pokretačka sila prijelaza iz gela u lamelnu fazu LC. Dodani kolesterol u sustavima liposoma i niosoma sprječava taj fazni prijelaz te nastaju niosomi manje propusnosti. Span 60 niosomi priređeni bez kolesterola stvaraju gel, a tek dodatkom kolesterola nastaje homogena disperzija niosoma. Čak i nakon dodavanja kolesterola fazni prijelaz PAT koja tvori niosome utječu na svojstva disperzije,

SLIKA 20.  
Shematski prikaz čimbenika koji utječu na fizikalno-kemijska svojstva niosoma. Konstruirano prema (28).  
FIGURE 20.  
Factors influencing niosome physical chemistry. After (28).



ponajviše na membransku permeabilnost, ali i na kapacitet ugradnje lijeka, krutost dvosloja, toksičnost itd (28).

Nastajanje vezikula zahtijeva dovođenje nekog oblika energije, pa se sve eksperimentalne metode priređivanja niosoma sastoje od hidratacije smjese PAT i lipida pri povišenoj temperaturi nakon čega slijedi smanjivanje veličine kako bi nastala koloidna disperzija. Nakon toga neugrađeni lijek odvaja se od niosoma s ugrađenim lijekom centrifugiranjem, gel filtracijom ili dijalizom. Stabilna disperzija niosoma mora imati konstantnu veličinu čestica i konstantnu razinu ugrađenoga lijeka. Ne smije doći do taloženja membranskih sastojaka, koji uglavnom nisu topljivi u vodenim medijima. U idealnim uvjetima trebali bi se uskladištiti u suhom obliku, a nakon rehidratacije trebali bi pokazivati disperzne karakteristike slične originalnoj disperziji (28).

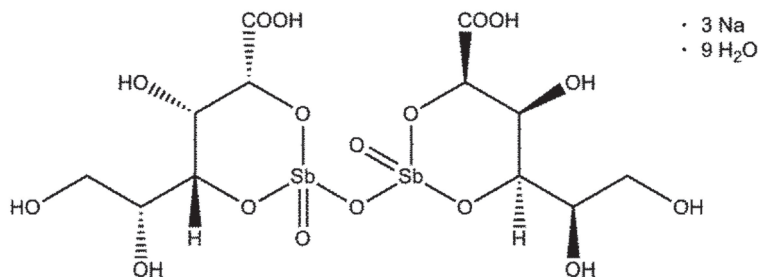
Jedna od prvih bolesti za koju su se pripravci s niosomima pokazali iznimno pogodni jest parazitska bolest *leishmaniasis* koja se liječi spojevima antimona (30). Intravenozna primjena niosoma  $C_{16}G_3$  (triheksadecil-glicil-eter) koji sadrže 20-30% kolesterola s lijekom, natrijevim stiboglukonatom (Slika 21.), rezultirala je višom razinom antimona od one nakon primjene lijeka u otopini. Pokazalo se da je natrijev stiboglukonat u niosomskom obliku učinkovitiji od "slobodnoga" lijeka. Pronađeno je da nema značajnije promjene u učinkovitosti pripravka ako se za priređivanje niosoma koriste slične neionske PAT, tj. drugi alkilni eteri ili esteri glicerola, pod uvjetom da je doza antimona u mješevima viša od 40  $\mu$ g. Dokazano smanjenje parazitskoga djelovanja u jetri nakon

primjene specifičnoga farmaceutskog pripravka s niosomima i određenom dozom lijeka može se pripisati brzom unosu pripravka u jetru nakon intravenozne primjene. Ali zbog neuspjeha pripravka da iskorijeni parazite u slezeni i koštanoj srži dolazi do ponovnoga vraćanja bolesti, što je dovelo do zaključka da je potrebno pronaći pripravak koji će isporučiti lijek u koštanu srž i slezenu. Niosomi kao nosači lijeka priređeni od polioksietilenskih PAT,  $C_{16}EO_2$ ,  $C_{16}EO_4$  i  $C_{16}EO_6$  (heksadecilni eteri poli-2,4- ili 6-oksietilena) te poliglicerolnih etera PAT  $C_{18}G_3$  (trioktadecil-glicil-eter) suzbili su parazitsko djelovanje u slezeni. Niosomi  $C_{16}EO_6$  također su suzbili širenje bolesti u koštanoj srži. Svi niosomi koji su kasnije istraživani kao nosači lijekova kod liječenja *leishmaniasis* osim osnovne PAT sadrže 40% kolesterola i 10% dicetil-fosfata (28).

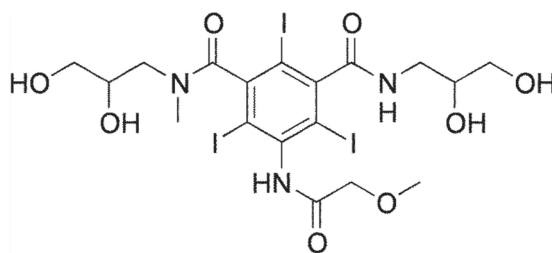
Još jedan primjer upotrebe niosoma u liječenju zaraznih bolesti jest ugradnja lijeka protiv tuberkuloze Rifampicina. Rifampicin, ugrađen u niosome Span 85 (triester sorbitana i oleinskih kiselina) veličine od 8-15  $\mu$ m, nakuplja se u plućima miševa te se time unaprjeđuje terapija (32).

Niosomi su se pokazali i kao pogodni nosači anti-tumorskih lijekova kao što je metotrexat i doxorubicin (DOX). Ugradnjom metotrexata u niosome  $C_{16}G_3$  s udjelom kolesterola od 47,5 ili 30%, veličine 100 nm, nakon oralne ili intravenozne primjene dolazi do porasta razine lijeka u jetri, a nakon intravenozne primjene i u serumu, u usporedbi s lijekom primjenjenim u otopini. Nakon primjene doxorubicina ugrađenoga u  $C_{16}G_3$  niosome, veličine 850 nm, dolazi do povećanja razine lijeka u tumorskim tkivima, serumu i plućima, ali ne i u jetri miševa.

SLIKA 21.  
Molekulska struktura natrijevoga stibogluconata (31)  
FIGURE 21.  
Chemical structure of sodium stibogluconate (31)



SLIKA 22.  
Molekulska struktura iopromida (33)  
FIGURE 22.  
Chemical structure of iopromide (33)



Ugradnjom doxorubicina u Span 60 niosome, veličine 240 nm, dolazi do povećanja razine lijeka u tumorskim tkivima, plazmi i jetri. Korisno je primijetiti da dolazi i do malog snižavanja razine lijeka u srcu upotrebom niosoma, a do znatnijega snižavanja dolazi upotrebom niosoma bez kolesterola. Budući da se ciljanom isporukom lijekova treba što je moguće više smanjiti toksičnost, a povećati terapijska svojstva, sustavi s niosomima pokazuju potencijal u kemoterapiji (28).

Niosomi se mogu koristiti i kao nosači za dijagnostičke tvari. Ugradnjom iopromida (1-*N*,3-*N*-bis(2,3-dihidroksipropil)-2,4,6-trijod-5-(2-metoksiacetamido)-1-*N*-metilbenzen-1,3-dikarboksamid, kontrastno sredstvo, Slika 22.) u niosome C<sub>16</sub>G<sub>3</sub> i C<sub>16</sub>C<sub>12</sub>G<sub>7</sub> koji sadržavaju kolesterol i stearylamin, dolazi do njegovoga nakupljanja u bubrezima nakon intravenozne primjene (34). Ciljana isporuka dijagnostičke tvari u bubrege pripisuje se pozitivnom naboju na površini niosoma. Viša koncentracija iopromida pronađena je nakon ugradnje u C<sub>16</sub>G<sub>3</sub> niosome, koji tvore manje fluidan dvosloj od C<sub>16</sub>C<sub>12</sub>G<sub>7</sub> niosoma. Iako se pomoću niosoma povećala neprozirnost kontrastne tvari, nije postignuta dovoljno visoka razina ugradnje za kliničku primjenu (28).

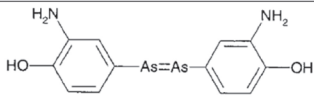
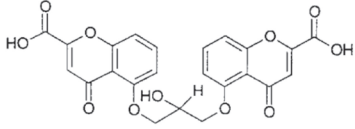
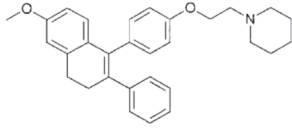
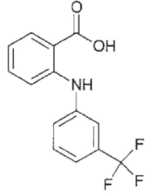
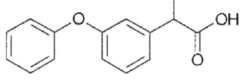
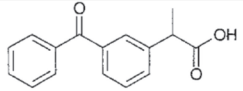
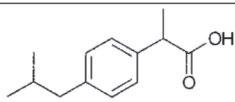
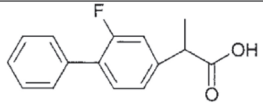
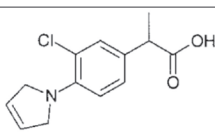
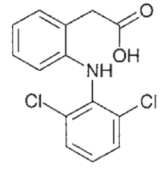
Pripravci koji sadrže niosome kao nosače lijekova primjenom na koži pokazuju povećanu isporuku lijeka kroz rožnati sloj kože iako on predstavlja prilično nepropusnu prepreku (35). Male vezikule (100 nm) opažene su između prva dva sloja ljudskih korneocita 48 sati nakon inkubacije s niosomima koji

su priređeni iz etera dodecilmoga alkohola i polioksietilena uz dodatak kolesterola (36). Budući da je gornji sloj labavo pakiran, prodiranje niosoma je moguće. U istom istraživanju utvrđena je prisutnost vezikularnih struktura u dubljim, nepristupačnijim područjima kože, što je objašnjeno reorganizacijom membrane niosoma u pojedinačne monomere koji su se ponovno samoorganizirali u dubljim slojevima kože. Iz toga slijedi da je prijenos hidrofobnih i amfifilnih lijekova pomoću niosoma transdermalno moguć, ali zahtijeva doze visoke koncentracije (28).

Sustavi s niosomima uspješni su u primjeni lipofilnih i hidrofilnih lijekova u oku. Poboljšanje bioraspodivnosti hidrofilnih lijekova uklopljenih u niosome (npr. timololmaleat, dihidrostreptomycin-sulfat, ciklopentolat) objašnjava se povećanjem permeabilnosti rožnice utjecajem PAT koji izgrađuju te nanosustave. Neionske PAT imaju ulogu promotora apsorpcije učinkom na mucinski sloj i slabljenjem čvrstih međustaničnih veza epitela rožnice. Istodobno ne izazivaju iritaciju oka, što je u skladu sa smanjenjem iritacijskoga potencijala PAT: kationske > anionske > neionske (37).

Postoji još mnoštvo primjera mogućih upotreba niosoma kao nosača lijekova, budući da pokazuju korisna svojstva u prijenosu protuupalnih lijekova, lijekova za liječenje zaraznih bolesti, kemoterapijskih tvari itd. Dokazano je da sustavi niosoma ciljaju određeno područje anatomije sisavca i mogu se iskoristiti u dijagnostičke svrhe. Za potpuno shvaćanje

TABLICA 5.  
 Primjeri lijekova za koje je dokazan termotropni ili liotropni mezomorfizam. Konstruirano prema (12).  
 TABLE 5.  
 Liquid Crystalline Drug Substances. After (12).

lijek/drug	tip mezofaze/crystal type	molekulska struktura/molecular structure
arsfenamin/arsphenamine	nematička/nematic	
dinatrijev kromoglikat/disodium cromoglycate	nematička, heksagonska/nematic, hexagonal	
nafoksidin klorid/nafoxidin HCl	heksagonska, kubična lamelna/hexagonal, cubic, lamellar	
dietilamonijev- flufenamat/diethylammonium flufenamate	lamelna/lamellar	
NSAID* soli/NSAID salts		
fenoprofen/fenoprofen	lamelna/lamellar	
ketoprofen/ketoprofen	lamelna/lamellar	
ibuprofen/ibuprofen	lamelna/lamellar	
flurbiprofen/flurbiprofen	lamelna/lamellar	
pirprofen/pirprofen	lamelna/lamellar	
diklofenak/diclofenac	lamelna/lamellar	

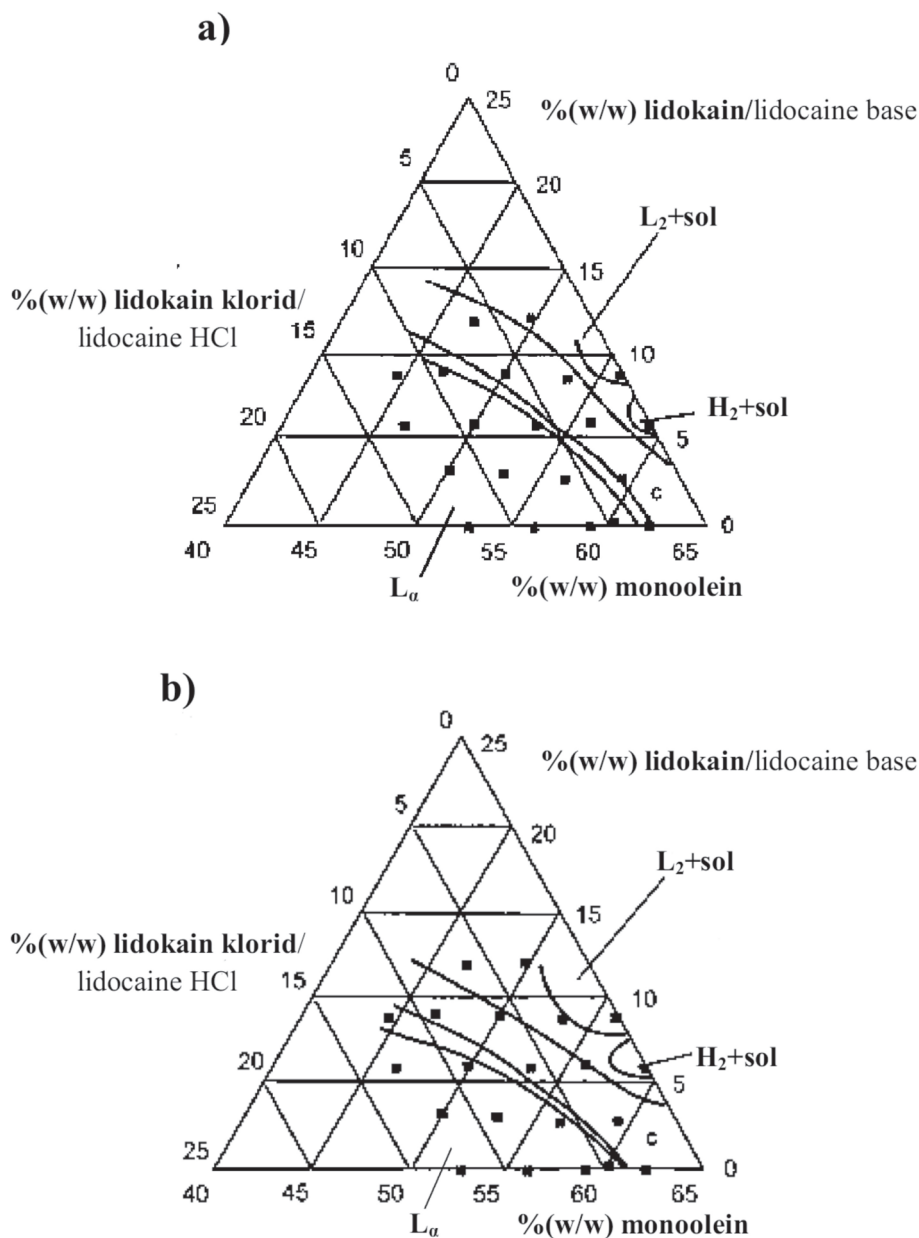
\*NSAID, eng. *nonsteroidal anti-inflammatory drugs* - nesteroidni protuupalni lijekovi.

SLIKA 23.

Fazni dijagrami za sustav lidokain/lidokain klorid/monoolein s 35% vode pri temperaturi: a) 20°C, b) tjelesnoj temperaturi, 37°C. Konstruirano prema (14).

FIGURE 23.

Phase diagrams for the system lidocaine base/lidocaine-HCl/monoolein at 35% water at : a) 20°C, b) body temperature, 37°C. After (14).



potencijala tih sustava potrebna su sustavna istraživanja stabilnosti, toksičnosti, molekularnih faktora odgovornih za ciljanje itd. (28).

#### 4.5. Primjena tekućih kristala u terapijskim sustavima

##### 4.5.1. Lijekovi sa svojstvima tekućih kristala

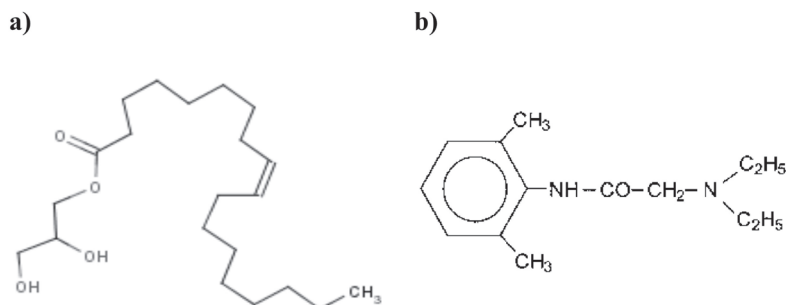
Termotropne i/ili liotropne mezofaze tekućih kristala ljekovitih tvari mogu reagirati s mezomorfnim pripravcima kao i sa strukturama tekućih kristala u ljudskom organizmu.

U Tablici 5. dani su primjeri lijekova za koje je dokazan termotropni ili liotropni mezomorfizam (12).

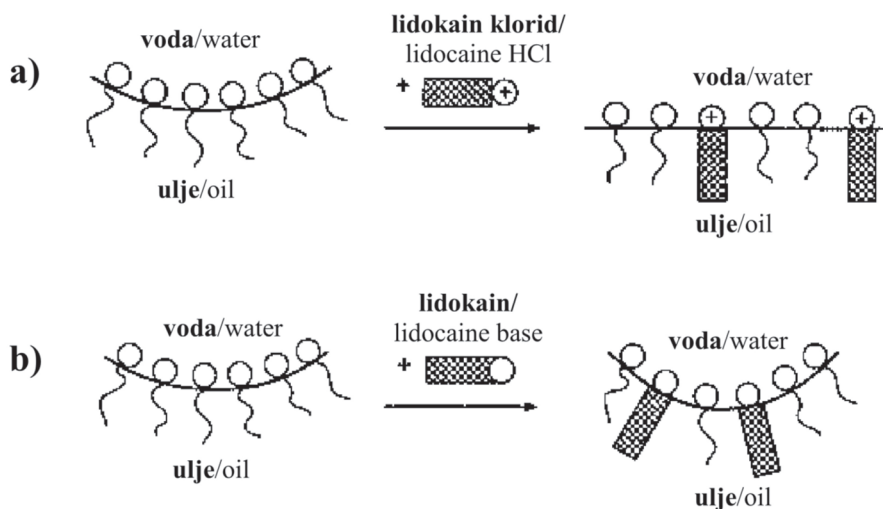
Arsfenamin, prvi lijek kojem je dokazan termotropni mezomorfizam, koristio se u praksi pod imenom Salvarsan tijekom prve polovice 19. stoljeća. Taj je lijek djelotvoran protiv mikroorganizama i bio je prva terapija za venerične bolesti. Danas je zamijenjen antibioticima s manje štetnim nuspojavama. Arsfenamin je tipični predstavnik termotropnoga mezogena (38).



SLIKA 24.  
Kemijaska struktura a) monooleina (40) i b) lidokaina (14).  
FIGURE 24.  
Chemical structure of a) monoolein (40) and b) lidocaine (14).



SLIKA 25.  
Shematski prikaz utjecaja lidokain klorida i lidokaina na slaganje monooleina. Konstruirano prema (14).  
FIGURE 25.  
Schematic illustration of the effects of lidocaine base and lidocaine-HCl on the packing of monoolein. After (14).



Isto vrijedi i za dinatrijev kromoglikat (DNCG) zbog njegovog simetričnog razmještaja atoma. On također tvori termotropne, a i liotropne mezofaze u prisutnosti vode (39). Mikroprah DNCG primijenjen na sluznicu nosa ili bronhija apsorbira vodu iz dišnog trakta kojega karakterizira relativno velika vlažnost. Prvo dolazi do prijelaza u liotropsku mezofazu, a zatim u otopinu ovisno o dostupnoj količini vode.

DNCG služi kao stabilizator mastocita (eng. *mast-cell*). Mastociti se nalaze u sluznici dišnog trakta i djeluju otpuštanjem histamina u dodiru s alergenom, pod uvjetom da je pacijent biosenzibiliziran. Zbog stabilizacije mastocita, DNCG djeluje kao profilaktik protiv alergijskih reakcija povezanih s astmom i alergijskim rinitisom (eng. *hay fever*), (12).

U praksi se jednako često koriste nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID). Najpoznatiji predstavnici jesu derivati arilnih octenih kiselina kao npr. diklofenak i derivati arilne propionske kiseline kao npr. ibuprofen. Budući da oba lijeka

imaju kisela svojstva, disociraju prilikom otapanja te mogu stvarati soli s amfifilnim svojstvima. Zajedno s odgovarajućim protuionima te amfifilne organske kiseline mogu stvarati liotropne mezofaze s vodom čak i pri sobnoj ili tjelesnoj temperaturi (12).

#### 4.5.2. Mezofaze tekućih kristala u terapijskim sustavima

Tekući kristali imaju mnogo korisnih svojstava za primjenu u terapijskim sustavima. Kao prvo, omogućavaju solubilizaciju lijeka te se pravim izborom samoorganizirajuće strukture i lijekovi topljivi u vodi i oni topljivi u ulju mogu ugraditi u prilično visokim koncentracijama. To omogućava povećanje topljivosti lijeka, smanjenje razgradnje lijeka te kontrolu brzine otpuštanja lijeka. Drugo, tekući kristali često pokazuju prilično veliku viskoznost što također pruža razne mogućnosti u slučajevima kada lijek mora biti lokalno primijenjen, npr. intramuskularno, na koži ili zubnoj šupljini (14).

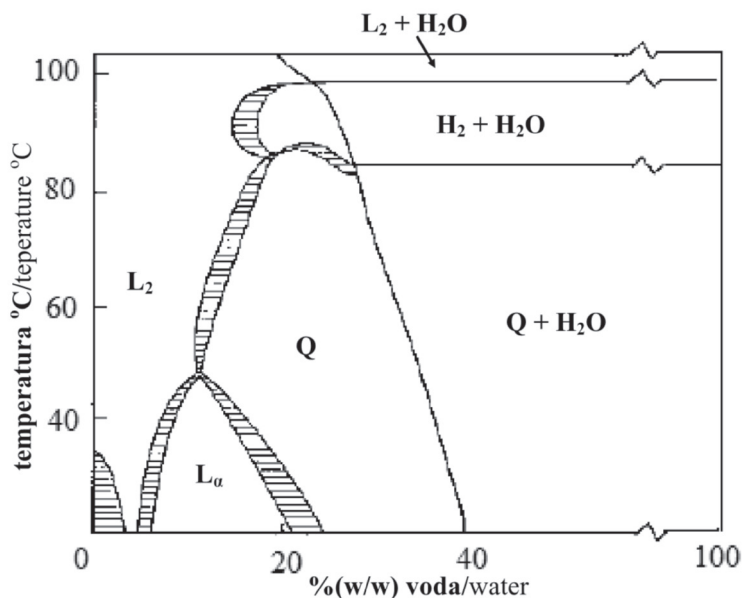
Prisutnost lijeka u sustavu može utjecati na strukture koje

SLIKA 26.

Binarni fazni dijagram sustava monoolein/voda.  $L_2$ -inverzne micelle,  $L_\alpha$ -lamelna faza, Q- bikontinuirana kubična faza,  $H_2$ - inverzna heksagonska faza. Konstruirano prema (14).

FIGURE 26.

Binary phase diagram for the monoolein/water system.  $L_2$ -reversed micellar phase,  $L_\alpha$ -lamellar phase, Q-bicontinuous cubic phase,  $H_2$ -reversed hexagonal phase. After (14).



nastaju u tekućim kristalima PAT ili blok kopolimera. Lijek može biti prisutan u vodenoj fazi, solubiliziran u hidrofobnoj jezgri ili može biti prisutan na međupovršini ulje/voda zajedno s molekulama PAT. Kako će lijek utjecati na strukturu faze tekućih kristala, ovisi o mjestu njegove ugradnje. Npr. ako je lijek nabijen, jako topljiv u vodi i nije površinski aktivan, ponaša se u osnovi kao sol i zato zasjenjuje elektrostatske interakcije u sustavima ionskih PAT. Ako je lijek hidrofoban i slabo topljiv u vodi, ponaša se kao ulje, smješta se u unutrašnjost asocijata PAT pri čemu nastaju strukture povećane zakrivljenosti prema vodi (14).

Ilustracija navedenoga vidljiva je na Slici 23. koja prikazuje utjecaj lokalnih anestetika lidokaina i lidokain klorida na faze koje nastaju u sustavu monoolein/voda. Kemijska struktura monooleina prikazana je na Slici 24. a. Iz kemijske strukture lidokaina vidljivo je da se radi o amfifilnoj molekuli (Slika 24. b) te je za očekivati da će se nakupljati u slojevima monooleina. Lidokain uzrokuje prijelaz iz kubične faze (koja je lagano zakrivljena prema vodi) u inverznu heksagonsku i zatim prema fazi inverznih micela, dok lidokain klorid izaziva prijelaz iz kubične u lamelnu fazu. Iz toga slijedi da dodatak lidokain klorida u sustavu monoolein/voda rezultira time da se lijek smješta u slojeve monooleina gdje naboj molekula lijeka uzrokuje odbojna međudjelovanja (Slika 25. a). To uzrokuje da se u sustavu maksimalizira udaljenost između naboja pa kubična faza (lagana zakrivljenost prema vodi) prelazi u lamelnu fazu. U slučaju lidokaina, ne dovodi se nikakav naboj u sloj monooleina (Slika 25. b) te je zato utjecaj na međudjelovanje ionskih skupina molekula mali, a istovremeno se povećava hidrofobni volumen. To izaziva prijelaz prema

strukturama veće zakrivljenosti prema vodi (odnosno prijelaz: kubična faza → inverzna heksagonska faza → inverzne micelle), (14).

Bez obzira na prirodu lijeka i PAT, općenito je pravilo da lijek doista utječe na fazno ponašanje i strukture koje nastaju u sustavima PAT. Stoga je u razvoju farmaceutskih pripravaka koji koriste tekuće kristale kao terapijske sustave važno da sustavi PAT budu podešeni tako da pokazuju željena svojstva u prisutnosti lijeka. To se može postići npr. mijenjanjem prirode PAT, koncentracije PAT, pH ili nekoga drugog parametra (14). Tekući kristali često pokazuju veliku viskoznost i čvrstoću te ih je teško pripremiti i njima manipulirati u praksi. Na primjer, teško ih je miješati, primjena je složena (npr. intramuskularna injekcija gustoga pripravka), (ne)prihvatanje od strane pacijenata (oralna primjena pripravka u obliku gela (eng. *gel-like*). Zato *in situ* prijelaz iz stanja male viskoznosti u željeno stanje velike viskoznosti tekućih kristala nakon primjene lijeka ima najveću važnost u primjeni tekućih kristala kao terapijskih sustava. Postoji nekoliko parametara koji mogu potaknuti taj prijelaz *in situ* nakon primjene (14):

- temperatura (temperatura tijela je viša od temperature skladištenja pripravka),
- razrjeđenje (pripravak je često u dodiru sa suviškom vode nakon primjene),
- sol (fiziološka koncentracija elektrolita može zasjeniti elektrostatske interakcije u samom pripravku),
- pH (fiziološki pH na mjestu primjene može se iskoristiti tako da ili smanji ili poveća elektrostatske interakcije),
- koncentracija kalcijevih iona (snažno vezanje  $Ca^{2+}$  iona

TABLICA 6.

Tvari koje su uspješno ugrađene u kubičnu fazu tekućih kristala koja nastaje u sustavu monoolein/voda. Konstruirano prema (14).

TABLE 6.

Substances Successfully Incorporated into the Cubic Liquid Crystalline Phase Formed in the Monoolein/Water System. After (14).

spoj/compound	$M_w$	wt%
natrijev klorid/sodium chloride	58	0,9
lidokain/lidocaine	270	5
gramicidin/gramicidin	1141	6
desmopresin/desmopressin	1069	4
inzulin/insulin	6000	4
albumin iz goveđega seruma/bovine serum albumin	67000	18

na karboksilne skupine može se iskoristiti kako bi se promijenila elektrostatska međudjelovanja nakon primjene).

#### 4.5.2.1. Fazni prijelaz induciran temperaturom

Od svih navedenih mehanizama prijelaza u terapijskim sustavima najčešće se koristi fazni prijelaz induciran temperaturom. Postoje mnogi sustava koji se temelje na tekućim kristalima, a i drugi sustavi (npr. polimer-PAT sustavi) koji pokazuju povećanje viskoznosti uslijed temperaturom induciranoga faznog prijelaza (14).

Jedan od primjera takvoga sustava je monoolein/voda sustav (Slika 26.). Fazni dijagram toga binarnog sustava pokazuje lamelnu fazu ( $L_a$ ) koja može prijeći u bikontinuiranu kubičnu fazu (Q) porastom temperature pri određenom sastavu sustava. Budući da je kubična faza puno viskoznija od lamelne, izraženo je povećanje viskoznosti uslijed temperaturom induciranoga faznog prijelaza (14). Situacija postaje znatno složenija u prisustvu lijeka.

Drugi primjer sustava koji pokazuje povećanje viskoznosti uslijed temperaturom induciranoga faznog prijelaza jest sustav Pluronic F127/voda. To je također dobar primjer koji pokazuje kako se podešavanjem svojstava može postići željena svojstva pripravka. Sustav pokazuje veliko povećanje elastičnosti s porastom temperature zbog prijelaza iz micelarne otopine u kubičnu fazu tekućih kristala (djelomično neuređenu). Temperatura prijelaza ovisi o koncentraciji polimera, ali se može kontrolirati i dodatkom drugoga PEO/PPO kopolimera

i mijenjanjem sastava pri konstantnoj ukupnoj koncentraciji polimera. Naravno, dodatak lijeka će također utjecati na temperaturu prijelaza (14).

#### 4.5.2.2. Fazni prijelaz induciran razrjeđenjem

Drugi način da se potakne fazni prijelaz tekućih kristala u terapijskim sustavima *in situ* je razrjeđenje. Budući da suvišak vode često okružuje pripravak nakon primjene, dolazi do razrjeđenja. To se može iskoristiti kako bi se postiglo *in situ* nastajanje čvrstih faza tekućih kristala u svrhu terapijskih sustava. Kao i kod faznih prijelaza induciranih temperaturom, fazni prijelazi inducirani razrjeđenjem široko su primjenjivi i mogu se koristiti za različite načine primjene. S druge strane, sol i pH inducirani prijelazi više su ovisni o mjestu i načinu primjene (14).

U sustavu monoolein/voda moguć je fazni prijelaz induciran razrjeđenjem (Slika 26.). Pri malim udjelima vode u sustavu nastaju inverzne micelle ( $L_2$ ). Razrjeđenjem, tj. povećanjem udjela vode, nastaje kubična faza (Q) preko lamelne faze ( $L_a$ ). S obzirom na veliku čvrstoću kubične faze, u sustavu dolazi do značajnoga povećanja viskoznosti jednostavnim razrjeđivanjem. Nadalje, kubična faza je u ravnoteži pri suvišku vode, što znači da se daljnjim razrjeđenjem neće rastopiti i time je zanimljiva za kontrolirano otpuštanje ili skladištenje lijeka (14).

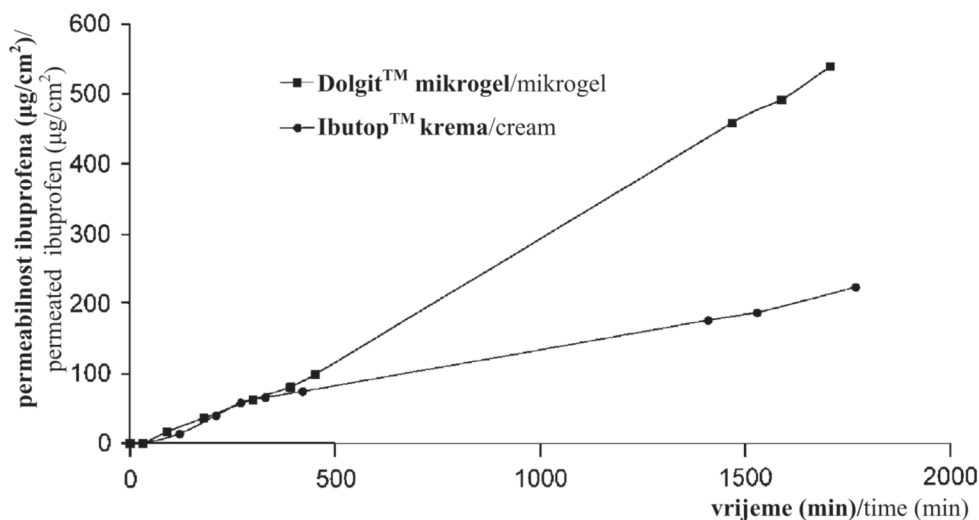
Solubilizacija lijekova u fazama tekućih kristala ima slične prednosti kao i solubilizacija u micelarnim sustavima. Kao i

SLIKA 27.

Grafički prikaz ovisnosti permeabilnosti ibuprofena o vremenu kroz izolirani humani rožnati sloj za različite farmaceutske pripravke. Konstruirano prema (12).

FIGURE 27.

Permeability of ibuprofen from different formulations via excised human stratum corneum. After (12).



u micelnim sustavima, brzina otpuštanja iz pripravka koji sadrži lijek solubiliziran u fazi tekućih kristala ovisi o tome gdje je molekula lijeka smještena u samoorganizirajućoj strukturi, odnosno je li smještena u hidrofobnoj domeni, vodenoj domeni ili u sloju PAT. Za faze tekućih kristala zakrivljenost prema ulju (diskretne kubične ili heksagonske faze), povećanjem raspodjele lijeka u hidrofobnoj domeni (domenama), što se postiže npr. pomoću hidrofobne preinake lijeka, rezultira smanjenjem brzine otpuštanja. U kontinuiranim uljnim sustavima odvija se suprotan proces (14).

Značajno svojstvo mnogih faza tekućih kristala jest njihova sposobnost da mogu ugraditi prilično velike količine molekula u rasponu od vrlo hidrofilnih do vrlo hidrofobnih te od vrlo malih do vrlo velikih. Tablica 6. pokazuje nekoliko tvari koje su uspješno ugrađene u kubičnu fazu tekućih kristala koje nastaju u sustavu monoolein/voda (14).

Tekući kristali su zanimljivi i sa stajališta odsutnosti otpuštanja "lijeka". To je slučaj kod nekih snažnih enzima, koji ako nisu učinkovito imobilizirani mogu izazvati štetne nuspojave. Iako ugradnja takvih farmaceutski snažnih proteina u tekuće kristale još nije detaljno istraživana, zanimljivo je naglasiti da takvi sustavi imaju sposobnost solubilizacije proteina. Primjeri proteina koji su uspješno ugrađeni u tekuće kristale (kubična faza): lizozim,  $\alpha$ -laktalbumin, pepsin,  $\alpha$ -kimotripsin, ureaza, albumin iz govedega seruma, citokrom *c* itd (14).

Osim poboljšane učinkovitosti solubilizacije teško topljivih lijekova, što rezultira kontroliranim i produženim otpuštanjem lijeka nakon primjene, razlog pronalaženja lijekova koji se solubiliziraju u fazama tekućih kristala jest povećanje njihove kemijske stabilnosti. Zaštitna svojstva takvih sustava čine ih zanimljivim npr. kod oralne primjene tvari koje su osjetljive na kiselinom kataliziranu hidrolizu ili oralna

primjena proteinskih i peptidnih lijekova koji bez takve zaštite imaju vrlo ograničenu bioraspodjeljivost prvenstveno zbog proteolitičkoga raspadanja. Kod takvih sustava mora se osigurati da PAT ili blok kopolimeri koji se koriste za tekuće kristale ne izazivaju nikakav štetni gubitak aktivnosti peptida/proteina zbog konformacijskih promjena uzrokovanih vezanjem PAT (14).

#### 4.5.3. Gelovi PAT

Upotreba monofaznih sustava liotropnih tekućih kristala relativno je rijetka i ograničena na gelove. Niz polarnih PAT (npr. etoksilni masni alkoholi) jesu hidratizirani u prisutnosti vode pri čemu nastaju sferične i elipsoidne micelle. Pri visokim koncentracijama PAT ti su asocijati gusto pakirani i zato su identificirani kao kubične mezofaze tekućih kristala (12).

Takvi su gelovi optički transparentni. Mehaničkim miješanjem njihova elastična svojstva postaju očigledna. Lipofilne komponente se solubiliziraju zajedno s aktivnim tvarima u hidratiziranoj asocijaciji PAT. Međutim, solubilizirajući kapacitet lipofilnih komponenata je ograničen. Nakon što se postigne maksimalni solubilizacijski kapacitet, suvišak lipofilne komponente se dispergira kap po kap u tekući kristal. Takvi sustavi su bijeli u skladu s promjenom u indeksu loma na međupovršini između kontinuirane faze tekućih kristala i dispergirane uljne faze. Dispergirane kapljice su mehanički stabilizirane zato što su kubične ili heksagonske mezofaze tekućih kristala otporne na veliko naprezanje u točki tečenja (točki plastičnosti), (12).

Gelovi s mikrostrukturom kubičnih tekućih kristala koriste se u komercijalnim pripravcima, posebno u NSAID pripravcima. Primjeri s njemačkoga tržišta jesu Contrheum Gel Forte

N<sup>TM</sup>, Trauma-Dolgit Gel<sup>TM</sup> i Dolgit Mikrogel<sup>TM</sup>. Visoka koncentracija PAT u takvim gelovima potrebna je da bi se osigurala mikrostruktura tekućih kristala te također da bi se utjecalo na mikrostrukturu lipida rožnatoga sloja (lat. *stratum corneum*) kože kako bi se povećala permeabilnost. Povećana permeabilnost postiže se i alkoholom koji je i dio pripravka. Slika 27. prikazuje rezultate istraživanja permeabilnosti ibuprofena na izoliranom humanom rožnatom sloju (ispitivanja *ex vivo*). Pokazalo se da je količina ibuprofena koja prodire kroz izolirane stanice humanoga rožnatog sloja u vremenu i površini znatno veća za Dolgit<sup>TM</sup> Mikrogel nego za vodenu micelarnu otopinu lijeka. Iako tekući pripravci mogu imati relativno velike brzine prodiranja, komercijalni pripravci su značajno učinkovitiji budući da visoke koncentracije PAT i alkohola omogućavaju veliku permeabilnost (12).

Gel PAT s mikrostrukturom tekućih kristala koji sadržava antimikotik bifonazole uveden je 1995. godine na njemačkom tržištu kao Bifomyk<sup>TM</sup> Gel. I u antifungicidnoj kožnoj terapiji poželjno je imati poboljšano prodiranje aktivne tvari. S obzirom da strukture tekućih kristala nastaju pri relativno visokom koncentracijama PAT, pozitivan učinak poboljšanoga prodiranja mora se razmotriti zajedno s potencijalnim nadraživanjem kože. Cilj je što više smanjiti nadraživanje kože i osigurati što veće prodiranje aktivne tvari. Budući da hifa (lat. *hyphae*), stanice gljivica, prodiru duboku u slojeve epiderme, vrlo je važno poboljšati prodiranje antimikotika. To vrijedi i za NSAID pripravke koji moraju prodrjeti kroz nekoliko slojeva epiderme da bi došli do mišića i vezivnoga tkiva (12).

#### 4.5.4. Tekući kristali u terapijskim mastima i kremama

Obično je koncentracija PAT u kremama i mastima značajno niža negoli u gelovima PAT. Ljekovite su masti polučvrsti pripravci, gelovi plastičnih svojstava za liječenje i njegu kože i sluznica. Ljekovite supstancije mogu biti u podlozi otopljene (masti otopine), suspendirane (masti supenzije) ili emulgirane (masti emulzije). Masti su nevodeni preparati, dok se kreme dobivaju iz masti dodavanjem vode. Mikrostruktura masti i krema može se sastojati od tekućih kristala sve dok mrežu ili matricu tekućih kristala tvore amfifilne molekule. U slučaju matrice tekućih kristala sustav se lakše deformira smicanjem. Pod djelovanjem smicanja takvi pripravci pokazuju plastično i tiksotropno ponašanje. Kako bi nastala matrica tekućih kristala odabiru se molekule PAT koje stvaraju liotropne tekuće kristale pri sobnoj temperaturi. Najbolje je da tekuće kristale stvaraju lamelne strukture koje mogu solubilizirati velike količine sastojaka i proširuju se kroz cijeli pripravak kao umrežena matrica. Suprotno tome, masti koje sadrže dugolančane masne alkohole, kao što su cetilni i/ili steartilni alkoholi, imaju kristalnu strukturu pri sobnoj temperaturi (41).

Takozvana  $\alpha$  faza masnih alkohola jest termotropna smektična B mezofaza s heksagonskim uređenjem molekula unutar dvosloja. Prvotno nastaje taljenjem tijekom proizvodnoga procesa te se transformira u kristalnu modifikaciju tijekom hlađenja. Međutim, kristalizacija matrice gela može se izbjeći ako se  $\alpha$  faza održava stabilnom tijekom hlađenja na sobnu

temperaturu. To se može postići kombinacijom prikladnih PAT, kao što je miristolni ili laurilni alkohol i kolesterol, čija smjesa daje tekući kristal lamelne strukture pri sobnoj temperaturi. Uslijed snižavanja točke taljenja smanjuje se temperatura prijelaza iz kristala u tekući kristal kao i temperatura prijelaza iz tekućega kristala u izotropnu otopinu. Zbog toga se mikrostruktura tekućega kristala dobiva na sobnoj temperaturi (12).

Prisutnost polarnih skupina u molekulama PAT omogućava dodavanje vode kako bi nastala krema iz masti. Ovisno o tome ima li PAT ili smjesa PAT jaki ili slabi polarni karakter, dobivaju se kreme tipa ulje/voda ili voda/ulje. Kreme tipa voda/ulje nastaju u sustavima koji su jedino stabilizirani sa slabo polarnom PAT kao što su masni alkoholi, kolesterol, gliceril-monostearat ili esteri masnih kiselina i sorbitana. PAT i/ili smjese PAT apsorbiraju se na međupovršini između dispergirane vodene i kontinuirane lipofilne faze. Ako je koncentracija mezogenih molekula dovoljno visoka da nastaje njihova vlastita faza tekućih kristala, molekule PAT se apsorbiraju čak i u više slojeva. Uz smanjenje površinske napetosti i/ili površinske energije, međupovršina tekućih kristala mehanički stabilizira kapljice emulzije (12).

PAT kao što su npr. sulfonirani masni alkoholi mogu se hidratizirati u većoj mjeri od samih masnih alkohola i tako stabiliziraju ulje/voda emulzije. Kombinacija anionske i neionske PAT pokazala se posebno uspješnom budući da se elektrostatska odbijanja između molekula ionske PAT na međupovršini smanjuju dodatkom neionskih molekula što pridonosi stabilnosti emulzije. Kombinacija cetilnoga/stearilnoga sulfata (Lanette E) i cetilnoga/stearilnoga alkohola (Lanette O) koja daje emulzificirajuću kombinaciju odgovarajućih alkohola i sulfata (Lanette N), primjer je toga pristupa. Polarna su svojstva te smjese PAT dominantna i nastaju kreme tipa ulje/voda. Suprotno sustavima voda/ulje, stabilizirajući utjecaj smjese PAT uglavnom nije posljedica adsorpcije na međupovršini. Umjesto toga, smjesa PAT je vrlo hidratizirana i stvara lamelnu mrežu koja je dispergirana kroz kontinuiranu vodenu fazu, a dispergirani lipofilni sastojci su imobilizirani unutar mreže gela. Međutim, matrica hidratiziranoga gela nije kristalna na sobnoj temperaturi kao odgovarajuće kreme tipa voda/ulje s cetilnim/stearilnim alkoholom, već je u  $\alpha$  fazi koja pripada termotropnoj smektičnoj mezofazi i jako nalikuje na liotropnu mezofazu s lamelnom strukturom (12).

Analogno, matrice gela lamelnih tekućih kristala mogu sadržavati neionske mezogene kao što su kombinacija cetilnoga/stearilnoga alkohola i etoksiliranih masnih alkohola ukoliko su lipofilna i hidrofилna svojstva molekula PAT više manje uravnotežena tako da pogoduju nastajanju lamelnih struktura (12).

#### 4.5.5. Tekući kristali u pripravcima s produženim otpuštanjem

Liječenje kroničnih bolesti zahtijeva ponavljano doziranje lijeka. U slučaju kada aktivna tvar, tj. lijek ima kratko vrijeme

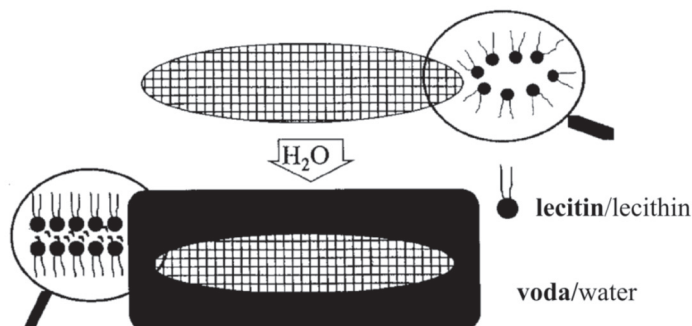


SLIKA 28.

Primjena inducirane promjene otopine inverznih micela u tekući kristal u dodiru s vodenim medijem. Konstruirano prema (12).

FIGURE 28.

Application induced transformation of a reverse micellar solution into a liquid crystal on contact with aqueous media. After (12).



biološkoga poluživota, lijek se mora primijeniti nekoliko puta dnevno u kratkim razmacima. Kako bi se smanjila učestalost primjene, razvijeni su pripravci s produženim otpuštanjem. Za tu svrhu su pogodni pripravci s tekućim kristalima jer smanjuju difuziju lijeka za faktor od 10 do 1000 u usporedbi s tekućim pripravcima kao što su razne otopine. Faktor ovisi o tekućem kristalu (12).

Produženo otpuštanje lijeka iz dispergiranih sustava kao što su emulzije i suspenzije može se postići apsorpcijom odgovarajućih mezogenih molekula na međupovršinu. Ljekovita tvar koja tvori unutarnju fazu ili je sadržana u dispergiranoj fazi, ne može lagano proći kroz tekuće kristale na međupovršini, zato sporo difundira u kontinuiranu fazu, a zatim u organizam kroz mjesto primjene pripravka. Produženo otpuštanje lijeka je posebno naglašeno u slučaju tekućih kristala multilamelne strukture na međupovršini (12).

Sljedeća mogućnost jest stvaranje tekućih kristala u dodiru s tjelesnim tekućinama na mjestu primjene. Prvotno primijenjena otopina lijeka reagira s tjelesnim tekućinama kao što su plazma, suze ili kožni lipidi te podliježe faznoj promjeni u jedno- ili višefaznom sustavu tekućih kristala. Npr. uljna otopina inverznih micela fosfolipida (prirodne PAT), koje solubiliziraju lijek prelaze u tekuće kristale lamelne strukture apsorpcijom vode kada se primijene na sluznici (Slika 28.). Tekući kristali kontroliraju otpuštanje lijeka zato što je difuzija unutar faze tekućih kristala najsporija, a time i stupanj koji određuje brzinu otpuštanja lijeka. Taj se princip može primijeniti za oftalmološku primjenu kao i za nazalnu, rektalnu i vaginalnu, parenteralnu podkožnu primjenu itd. Međutim, oralna primjena takvih otopina inverznih micela, izravno ili u obliku želatinoznih kapsula, nije preporučljiva budući da je produženo otpuštanje lijeka ograničeno pojedinačnim razlikama u probavi pacijenata, tj. količinom i sastavom probavnih tekućina kao i sposobnošću emulzifikacije i solubilizacije u smislu probavne apsorpcije (12).

Kemoterapeutski metronidazol pokazao se učinkovit kod liječenja jastučića desni (eng. *gum pockets*) zahvaćenih

paradontozom. Kristalni predlijek (farmakološko inertni oblik aktivnoga lijeka koji podliježe promjeni izazvanoj kemijskom ili enzimskom reakcijom *in vivo* kako bi došlo do terapijskoga učinka) metronidazol-benzoat, koji oslobađa aktivni metronidazol otapanjem i hidrolizom, suspendiran je u oleogelu (Elyzol™ Dentalgel). Oleogel se sastoji od gliceril-monooleata i sezamovoga ulja, koji su imobilizirani unutar matrične strukture PAT. Pripravak se tali na tjelesnoj temperaturi i ravnomjerno širi preko unutrašnje površine jastučića desni. Rastaljeni sustav apsorbira vodu i prelazi u inverznu heksagonsku fazu. Ta struktura tekućih kristala posjeduje veliku viskoznost. Rezultirajući sustav dobro prianja na površinu sluznice i sporo otpušta aktivnu tvar (42).

#### 4.5.6. Tekući kristali u kozmetici

Tekući kristali se uglavnom koriste u dekorativnoj kozmetici. Kolesterički tekući kristali su posebno pogodni zbog svoje široke palete boja. Koriste se u lakovima za nokte, sjenilima za oči i ruževima. Struktura tih termotropnih tekućih kristala mijenja se uslijed tjelesne temperature rezultirajući željenom bojom. U posljednje vrijeme takvi termotropni kolesterički tekući kristali se koriste u kozmetici za njegu tijela gdje su dispergirani u hidrogelu. Ovisno o načinu primjene, odnosno o tome da li se disperzija postiže miješanjem ili raspršavanjem sprejem, obojane čestice tekućih kristala su statistički raspodijeljene u gelu (Estée Lauder Time Zone Moisture Recharging Complex) ili lokalno koncentrirane (Vichy Restructure Contour des Yeux) kako bi se postigao željeni učinak (12).

## 5. Zaključak

Više faza PAT pobuđuje zanimanje u farmaceutskim istraživanjima, bilo za pripremu nosača lijekova, ili sustava za ciljanu isporuku. U prvoj primjeni sustavi PAT ne sudjeluju u bioraspodjeli lijekova, djelujući isključivo kao nosači. U drugom se slučaju sustavi PAT koriste za prijenos lijekova do željenoga tj. ciljanoga mjesta u tijelu te ga odlažu. Ciljana isporuka lijeka može imati dva oblika: "pasivno ciljanje"

koje se zasniva na prirodnoj bioraspodjeli nosača ili "aktivno ciljanje" u kojem je nosač na neki način usmjeren do željenog mjesta, pri čemu se često koriste liganadi za ciljanje koji se nalaze na površini nosača. Oba načina štite tijelo od neželjenih nuspojava, a istovremeno postižu željenu koncentraciju lijeka na ciljnom mjestu u tijelu (10). Za pripremu terapijskih sustava mogu se koristiti različite faze PAT. Micele kao nosači lijekova imaju nenadmašne prednosti - mogu solubilizirati slabo topljive lijekove i time povećati njihovu bioraspoloživost, mogu se zadržati u tijelu (u krvotoku) dovoljno dugo omogućavajući postupno nakupljanje lijeka na željenom mjestu, njihova veličina im omogućuje da se nakupljaju u dijelovima tijela s propusnim krvžilnim sustavom, mogu služiti za ciljanje određenoga mjesta pričvršćivanjem specifičnoga liganda na vanjsku površinu, a mogu se jednostavno i ponovljivo pripremiti u velikim količinama. U micelarnoj formi dobro je zaštićen lijek (prvenstveno slabo topljivi lijek) od moguće inaktivacije pod utjecajem biološkoga okruženja te ne izaziva neželjene nuspojave (18). Vezikule fosfolipida (prirodne PAT) i vezikule neionskih PAT koriste se kao sustavi za ciljanu isporuku (17). Prednosti neionskih PAT nad fosfolipidima, kao što su niske cijene, velika stabilnost i olakšana skladištenja, potakle su istraživanje tih spojeva kao alternative fosfolipidima. Prednosti niosoma u isporuci lijeka su ove: kemijska stabilnost, mogućnost uklapanja lipofilnih i hidrofilnih lijekova, niska toksičnost zbog neionske prirode komponenata, rukovanje sirovinom bez posebnih uvjeta i mjera opreza, poboljšana bioraspoloživost i produljeni učinak lijeka, biorazgradivost, biokompatibilnost i neimunogenost. Tekući kristali također imaju mnogo korisnih svojstava za primjenu u terapijskim sustavima. Kao prvo, omogućavaju solubilizaciju lijeka te se s pravim izborom samoorganizirajuće strukture i lijekovi topljivi u vodi i oni topljivi u ulju mogu ugraditi u prilično visokim koncentracijama. To omogućava povećanje topljivosti lijeka, smanjenje razgradnje lijeka te kontrolu brzine otpuštanja lijeka. Drugo, tekući kristali često pokazuju prilično veliku viskoznost što također pruža razne mogućnosti u slučajevima kada lijek mora biti lokalno primijenjen, npr. intramuskularno, na koži ili zubnoj šupljini (14). Danas PAT imaju i veliku ulogu u suvremenoj farmaceutskoj biotehnologiji, budući da se široko koriste za kontrolu svojstava različitih oblika za doziranje lijekova kao što je kvašenje, stabilnost, bioraspoloživost itd (19).

Budući da su molekule lijekova često amfifilne, prema tome i uglavnom površinski aktivne, prisutnost lijeka često utječe na tip strukture koja nastaje u sustavima PAT kao i na njihovu stabilnost. To je od velike važnosti, budući da to znači da se svojstva lijeka moraju uzeti u obzir kod dizajniranja nosača lijekova u kojima se koriste PAT, bez obzira na to da li je nosač emulzija, mikroemulzija, micelarna otopina ili mezofaza tekućih kristala (14).

Sinteza i istraživanja faznih ponašanja novih generacija PAT s poboljšanim svojstvima sasvim će sigurno doprinijeti većoj upotrebi PAT u osmišljavanju i pripremi novih terapijskih sustava.

## LITERATURA

1. Meyers D. Surfactant science and technology. 3. izd. Hoboken: John Wiley & Sons; 2006.
2. Rosen MJ. Surfactants and interfacial phenomena. Hoboken: John Wiley & Sons; 2004.
3. Stigter D. On the adsorption of counterions at the surface of detergent micelles. *J Phys Chem.* 1964;68:3603-11. cit. prema Sikirić M. Utjecaj poveznika na fizičko-kemijska svojstva asimetričnih dimernih surfaktanata (disertacija). Zagreb: PMF Sveučilišta u Zagrebu; 2002.
4. Vuković R, Bogdanić G, Erceg Kuzmić A. Nomenklatura i terminologija polimera, IV. *Kem Ind.* 2005;54(12):513-48.
5. Saeva FD. Liquid Crystals: The fourth state of matter. New York: Marcel Dekker; 1979. cit. prema Sikirić M. Utjecaj poveznika na fizičko-kemijska svojstva asimetričnih dimernih surfaktanata (disertacija). Zagreb: PMF Sveučilišta u Zagrebu; 2002.
6. Sikirić M. Utjecaj poveznika na fizičko-kemijska svojstva asimetričnih dimernih surfaktanata (disertacija). Zagreb: PMF Sveučilišta u Zagrebu; 2002.
7. Demus D, Goodby J, Gray GW, Spiess HW, Vill V. Handbook of liquid crystals. Weinheim: Wiley-VCH; 1998. str. 6.
8. Beginn U. Thermotropic columnar mesophases from N-H...O, and N...H-O hydrogen bond supramolecular mesogenes. *Prog Polym Sci.* 2003;28:1049-105.
9. Dostupno na URL: <http://tfy.tkk.fi/kurssit/Tfy-3.363/lectures/lecture09a.pdf>
10. Dostupno na URL: <http://ocw.mit.edu/NR/rdonlyres/Materials-Science-and-Engineering/3-012Fall-2005/4E24DFDF-9631-4A7F-8AD9-2B120A055BDC/0/lec24b.pdf>
11. Hamley IW. Introduction to soft matter-revised edition, synthetic and biological self-assembling materials. Chichester: John Wiley & Sons; 2007. str. 233.
12. Swarbrick J, Boylan JC. Encyclopedia of pharmaceutical technology. Vol. 20. New York: Marcel Dekker; 2001.
13. Collings PJ, Hird M. Introduction to liquid crystals, chemistry and physics. London: Taylor & Francis; 1997.
14. Malmsten M. Surfactants and polymers in drug delivery. New York: Marcel Dekker; 2002.
15. Zhang JZ, Wang Z, Liu J, Chen S, Liu G. Self-assembled nanostructures. New York: Kluwer Academic Publishers; 2003. str. 19.
16. Jain KK. Drug delivery systems. Totowa: Humana Press; 2008.
17. Lawrence MJ. Surfactant systems: their use in drug delivery. *Chem Soc Rev.* 1994;23:417-24.
18. Torchilin VP. Structure and design of polymeric surfactant-based drug delivery systems. *J Contr Rel.* 2001;73:137-72.
19. Martin A. Physical Pharmacy. 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1993. cit. prema Torchilin VP. Structure and design of polymeric surfactant-based drug delivery systems. *J Contr Rel.* 2001;73:137-72.
20. Kabanov AV, Batrakova EV, Melik-Nubarov NS, Fedoseev NA, Dorodnich TY, Alakhov VY, Chekhonin VP, Nazarova IR, Kabanov VA. A new class of drug carriers; micelle poly(oxyethylene)-poly(oxypropylene) block copolymers as microcontainers for drug targeting from blood to brain. *J Contr Rel.* 1992;22:141-58. cit. prema Torchilin VP. Structure and design of polymeric surfactant-based drug delivery systems. *J Contr Rel.* 2001;73:137-72.
21. Trubetskoy VS, Torchilin VP. Use of polyoxyethylene-lipid conjugates as long-circulating carriers for delivery of therapeutic and diagnostic agents. *Adv Drug Deliv Rev.* 1995;16:311-20. cit. prema Torchilin VP. Structure and design of polymeric surfactant-based drug delivery systems. *J Contr Rel.* 2001;73:137-72.
22. Kwon GS, Kataoka K. Block copolymer micelles as long-circulating drug vehicles. *Adv Drug Deliv Rev.* 1995;16:295-309. cit. prema Torchilin VP. Structure and design of polymeric surfactant-based drug delivery systems. *J Contr Rel.* 2001;73:137-72.

23. Charman WN. Lipid vehicle and formulation effects on intestinal lymphatic drug transport. U: Charman WN, Stella VJ, urednici. *Lymphatic transport of drugs*. Boca Raton: CRC Press; 1992 cit. prema Torchilin VP. Structure and design of polymeric surfactant-based drug delivery systems. *J Contr Rel*. 2001;73:137-72.
24. Saletu B, Anderer P, Knisperger K, Grunberger J, Sieghar W. Comparative bioavailability studies with a new mixed-micelles solution of diazepam utilizing radioreceptor assay, psychometry and EEG brain mapping. *Int Clin Psychopharmacol*. 1988;3:287-323. cit. prema Torchilin VP. Structure and design of polymeric surfactant-based drug delivery systems. *J Contr Rel*. 2001;73:137-72.
25. Kabanov AV, Chekhonin VP, Alakhov VY, Batrakova EV, Lebedev AS, Melik-Nubarov NS, i sur. The neuroleptic activity of haloperidol increases after its solubilization in surfactant micelles. *FEBS Lett*. 1989;258:343-5. cit. prema Torchilin VP. Structure and design of polymeric surfactant-based drug delivery systems. *J Contr Rel*. 2001;73:137-72.
26. Martinez-Coscolla A, Miralles-Loyola E, Garrigues TM, Sirvent MD, Salinas E, Casabo VG. Studies on the reliability of novel absorption-lipophilicity approach to interpret the effects of the synthetic surfactants on drug and xenobiotics absorption. *Drug Res*. 1993;43:699-705. cit. prema Torchilin VP. Structure and design of polymeric surfactant-based drug delivery systems. *J Contr Rel*. 2001;73:137-72.
27. Evans RE, Farr SJ. The development of novel, pressurised aerosols formulated as solutions. *J Biopharm Sci*. 1992;3:33-40. cit. prema Lawrence MJ. *Surfactant systems: Their use in drug delivery*. Chem Soc Rev. 1994;23:417-24.
28. Uchegbu IF, Vyas SP. Non-ionic surfactant based vesicles (niosomes) in drug delivery. *Int J Pharm*. 1998;172:33-70.
29. Dostupno na URL: <http://cache.eb.com/eb/image?id=96837&rendTypeld=4>
30. Baillie AJ, Coombs GH, Dolan TF, Laurie J. Non-ionic surfactant vesicles, niosomes, as a delivery system for the anti-leishmanial drug, sodium stibogluconate. *Pharm Pharmacol*. 1986;38:502-5. cit. prema Uchegbu IF, Vyas SP. Non-ionic surfactant based vesicles (niosomes) in drug delivery. *Int J Pharm*. 1998;172:33-70.
31. Dostupno na URL: [http://en.wikipedia.org/wiki/Sodium\\_stibogluconate](http://en.wikipedia.org/wiki/Sodium_stibogluconate)
32. Jain CP, Vyas SP. Preparation and characterisation of niosomes containing rifampicin for lung targeting. *J Microencap*. 1995;12:401-7. cit. prema Uchegbu IF, Vyas SP. Non-ionic surfactant based vesicles (niosomes) in drug delivery. *Int J Pharm*. 1998;172:33-70.
33. Dostupno na URL: <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Iopromide.png>
34. Erdogan S, Ozer AY, Ercan MT, Eryilmaz M, Hincal AA. In-vivo studies on iopromide radiopaque niosomes. *STP Pharma Sci*. 1996;6:87-93. cit. prema Uchegbu IF, Vyas SP. Non-ionic surfactant based vesicles (niosomes) in drug delivery. *Int J Pharm*. 1998;172:33-70.
35. Vanhal D, Vanrensen A, Devringer T, Junginger H, Bouwstra J. Diffusion of estradiol from non-ionic surfactant vesicles through human stratum-corneum in-vitro. *STP Pharma Sci*. 1996;6:72-8. cit. prema Uchegbu IF, Vyas SP. Non-ionic surfactant based vesicles (niosomes) in drug delivery. *Int J Pharm*. 1998;172:33-70.
36. Junginger HE, Hofland HEJ, Bouwstra JA. Liposomes and niosomes: interactions with human skin. *Cosmet Toilet*. 1991;106:45-50. cit. prema Uchegbu IF, Vyas SP. Non-ionic surfactant based vesicles (niosomes) in drug delivery. *Int J Pharm*. 1998;172:33-70.
37. Pepić I. Nanosustavi poloksamera 407 i kitozana za oftamološku primjenu (disertacija). Zagreb: FBF Sveučilišta u Zagrebu; 2009.
38. Freundlich H, Stern R, Zocher H. The colloidal chemistry of arsphenamine and neoarsphenamine. *Biochem Z*. 1923;138:307-17. cit. prema Swarbrick J, Boylan JC. *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. Vol. 20. New York: Marcel Dekker; 2001.
39. Hartshorne NH, Woodart GD. Mesomorphism in the system disodium chromoglycate-water. *Mol Cryst Liq Cryst*. 1973;23:343-68. cit. prema Swarbrick J, Boylan JC. *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, Vol. 20. New York: Marcel Dekker; 2001.
40. Dostupno na URL: <http://ctd.mdibl.org/detail.go?type=chem&acc=C005953>
41. Führer C, Junginger H, Friberg S. Structural studies of ointments. Part 1: X-ray structure studies on the hydrophilic ointment DAB 7. *J Soc Cosmet Chem*. 1978;29:703-16. cit. prema Swarbrick J, Boylan JC. *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. Vol. 20. New York: Marcel Dekker; 2001.
42. Müller-Goymann CC. *Anwendung lyotroper Flüssigkristalle in Pharmazie und Medizin*. U: Stegemeyer H, urednik. *Lyotrope Flüssigkristalle: Grundlagen, Entwicklung, Anwendung*. Darmstadt: Steinkopf Verlag; 1999. str. 141. cit. prema Swarbrick J, Boylan JC. *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. Vol. 20. New York: Marcel Dekker; 2001.

## APPLICATION OF SURFACTANTS IN DRUG DELIVERY SYSTEMS

Darija Jurašin\*, Maja Dutour Sikirić  
Ruđer Bošković Institute, Zagreb

\*Darija Jurašin

Laboratory for Organic Molecules Synthesis and Selfassembly Processes  
Division of Physical Chemistry, Ruđer Bošković Institute  
Bijenička c. 54, 10 000 Zagreb, Croatia  
Tel. 01 45 60 941 / e-mail: djurasin@irb.hr

Review

### ABSTRACT

Surfactants exhibit specific properties in water solutions – adsorption at interfaces and aggregation in different supramolecular structures (micelles, vesicles, liquid crystals). Such properties are consequence of the fact that surfactant molecule contains both hydrophilic and hydrophobic parts. Drug molecules themselves often behave as surfactants. Different surfactant phases are of interest in pharmacy, either for preparation of drug vehicles/carriers or targeting systems. Both of them protect body from unwanted side effects, while at the same time the optimal drug concentration is achieved at targeted site. Most of the work done in this field deals with surfactants as drug vehicles.

**Key words:** Surface-active agents; Drug delivery systems; Pharmaceutical preparations