

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ ΖΕΛΑΤΙΝΗΣ ΜΕ ΕΓΚΛΕΙΣΜΟ ΝΑΤΡΙΟΥΧΟΥ ΔΙΚΛΟΦΑΙΝΑΚΗΣ ΓΙΑ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Ε. Τσαρούχη¹, Α. Κωλέττη^{1,2}, Π. Μπαρμπαλέξης^{2,3,#}, Α. Ασημοπούλου^{1,2*}

¹Τμήμα Χημικών Μηχανικών, ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

²Κέντρο Αριστείας Φυσικών Προϊόντων (NatPro-AUTH) ΚΕΔΕΚ ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

³Τμήμα Φαρμακευτικής, ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

(*adreana@eng.auth.gr) (#pbarm@pharm.auth.gr)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νατριούχος δικλοφαινάκη (sodium 2-[2-92,6-dichloroanilino]phenyl]acetate) ανήκει στην κατηγορία των Μη Στεροειδών Αντιφλεγμονωδών Φαρμάκων (ΜΣΑΦ) και χορηγείται για την αντιμετώπιση χρόνιων παθήσεων, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η οστεοαρθρίτιδα, καθώς και για την αντιμετώπιση χρόνιων πόνων. Παρόλο που τα ΜΣΑΦ αποτελούν μία από τις πιο συχνά συνταγογραφούμενες κατηγορίες δραστικών ουσιών, η χρόνια χρήση τους έχει συνδεθεί με ποικίλες παρενέργειες, όπως γαστρεντερικά και καρδιαγγειακά νοσήματα ^[1]. Τα τελευταία χρόνια, το ενδιαφέρον και οι προσπάθειες της επιστημονικής κοινότητας σχετικά με τη χορήγηση των ΜΣΑΦ, έχει στραφεί στην αντιμετώπιση των διαφόρων παρενεργειών που προκαλούν. Ένας τρόπος που έχει προταθεί για να μειωθούν οι παρενέργειες, είναι ο εγκλεισμός των συγκεκριμένων δραστικών ουσιών σε συστήματα βραδείας αποδέσμευσης για ενδοφλέβια χορήγηση. Με αυτόν τον τρόπο αποφεύγονται οι ερεθισμοί του στομάχου, ενώ επιτυγχάνεται η βραδεία αποδέσμευση της δραστικής ουσίας, αντιμετωπίζοντας το πρόβλημα του μικρού χρόνου ημιζωής του φαρμάκου στο πλάσμα του αίματος ^[2]. Ένα τέτοιο σύστημα που έχει δοκιμαστεί για τον εγκλεισμό ΜΣΑΦ, και το οποίο εμφανίζει ελπιδοφόρα αποτελέσματα, είναι τα νανοσωματίδια ζελατίνης. Η ζελατίνη είναι ένα βιοδιασπώμενο φυσικό πολυμερές το οποίο χρησιμοποιείται ευρέως στην παρασκευή νανοφορέων, αφού παρουσιάζει πολλά πλεονεκτήματα όπως χαμηλό κόστος, βιοσυμβατότητα, βιοαποικοδομησιμότητα και χαμηλή τοξικότητα ^[3].

Στόχος της παρούσας εργασίας ήταν η σύγκριση δύο τεχνικών: (α) της νανοκατακρήμνισης και (β) της διαλυτοποίησης δύο σταδίων, ώστε να βρεθεί η καταλληλότερη για την ανάπτυξη νανοσωματιδίων ζελατίνης βραδείας αποδέσμευσης για ενδοφλέβια χορήγηση της νατριούχος δικλοφαινάκης. Για το σκοπό αυτό, παρασκευάστηκαν νανοσωματίδια ζελατίνης με τις δύο αυτές τεχνικές. Μελετήθηκε η επίδραση του είδους της ζελατίνης (ζελατίνη τύπου Α ή Β), του αριθμού bloom (150 ή 225) και του οργανικού διαλύτη (ακετόνη ή αιθανόλη), στο μέγεθος των παραγόμενων σωματιδίων, στο ζ-δυναμικό τους, καθώς και στην αποτελεσματικότητα εγκλεισμού της δραστικής ουσίας. Επιπρόσθετα, στην τεχνική της νανοκατακρήμνισης μελετήθηκε και η επίδραση του είδους του επιφανειοδραστικού (poloxamer 188 ή 407) στις ανωτέρω παραμέτρους. Το μέσο μέγεθος των νανοσωματιδίων ήταν μικρότερο από 300 nm και στις δύο τεχνικές με ικανοποιητικές αποδόσεις εγκλεισμού. Με βάση τα αποτελέσματα επιλέχθηκαν οι καταλληλότερες συνθήκες παρασκευής και βελτιστοποιήθηκε η διαδικασία παρασκευής και για τις δύο τεχνικές. Επιπλέον, μελετήθηκε η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας από τον φορέα, καθώς και η σταθερότητα των συνθέσεων.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ) αποτελούν μία ευρεία κατηγορία φαρμακευτικών ουσιών οι οποίες χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση αρκετών παθήσεων όπως χρόνιοι πόνοι, ρευματοειδής αρθρίτιδα, ασθένειες των συνδετικών ιστών, οστεοαρθρίτιδα/αρθροπάθειες, μυοσκελετικοί τραυματισμοί κ.α. ^[1]. Στην κατηγορία των ΜΣΑΦ ανήκουν φαρμακευτικές ουσίες με διαφορετική χημική δομή, όπως παράγωγα σαλικυλικού οξέος,

παράγωγα προπιονικού οξέος, ετερο-αρυλο παράγωγα οξικού οξέος κ.α., οι οποίες όμως εμφανίζουν παρόμοια φαρμακολογική δράση. Οι φαρμακευτικές αυτές ουσίες αναστέλλουν, κυρίως, τη δράση των δύο ισομερών του ενζύμου της κυκλοοξυγενάσης (COX-1 και COX-2), οδηγώντας στην αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών, με αποτέλεσμα τη μείωση ή/και την υποχώρηση της φλεγμονής και του πόνου [1, 4]. Το άλας της νατριούχου δικλοφαινάκης (Diclofenac Sodium, DCL, $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$) ανήκει στην κατηγορία των ΜΣΑΦ, είναι ετερο-αρυλο παράγωγο του οξικού οξέος και χορηγείται για την αντιμετώπιση φλεγμονών, πόνου αλλά και πυρετού. Η φαρμακολογική του δράση οφείλεται στην ικανότητα αναστολής κυρίως της COX-2 [5] και χρησιμοποιείται ως δραστική ουσία σε διάφορα εμπορικά φαρμακευτικά σκευάσματα όπως το voltaren® και το voltarol®.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, τα ΜΣΑΦ χρησιμοποιούνται ευρέως, όμως η χρόνια χρήση τους έχει συσχετιστεί με αρκετές παρενέργειες, όπως γαστρεντερικά προβλήματα που μπορεί να οδηγήσουν ακόμα και σε πεπτικά έλκη και αιμορραγίες, καρδιαγγειακά προβλήματα αλλά και ρινικά και αλλεργικά επεισόδια [1, 5]. Τα τελευταία χρόνια οι ερευνητικές προσπάθειες γύρω από τα ΜΣΑΦ έχουν στραφεί κυρίως στην αντιμετώπιση των παρενεργειών που προκαλεί η χρόνια χρήση τους. Για την αντιμετώπιση των γαστρεντερικών παρενεργειών που προκαλούν, έχουν προταθεί διάφορες φαρμακοτεχνικές προσεγγίσεις όπως η χρήση φορέων ελεγχόμενης αποδέσμευσης και εντερικών σκευασμάτων με γαστροπροστασία, ώστε να μειώνεται ο ερεθισμός του στομάχου. Μία άλλη προσέγγιση είναι παρεντερική χορήγηση της φαρμακευτικής ουσίας μέσω ενδοφλέβιων ενέσεων. Με τον τρόπο αυτό αποφεύγονται οι ερεθισμοί του στομάχου, όμως ο χαμηλός χρόνος ημιζωής της δραστικής ένωσης στο πλάσμα του αίματος οδηγεί στην ανάγκη πολλαπλών ενέσεων σε μία μέρα ώστε να διατηρείται η συγκέντρωσή της στο επιθυμητό θεραπευτικό επίπεδο [2]. Η χρήση πολυμερικών νανοσωματιδίων για ενδοφλέβια χορήγηση από βιοαποικοδομήσιμα υλικά εμφανίζει ελπιδοφόρα αποτελέσματα στην αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος, καθώς ο φορέας απελευθερώνει με αργό ρυθμό τη δραστική ουσία στο αίμα επιτυγχάνοντας τη διατήρηση της συγκέντρωσής της στο επιθυμητό επίπεδο.

Πολυμερικοί φαρμακευτικοί νανοφορείς έχουν παρασκευαστεί από διάφορα βιοδιασπώμενα πολυμερή, τόσο φυσικά όσο και συνθετικά, όπως για παράδειγμα ζελατίνη, πολυσακχαρίτες, άμυλο, πολυ(λακτικό) και/ή πολυ(γλυκολικό) οξύ κ.α. Η ζελατίνη είναι μίγμα πρωτεϊνικών κλασμάτων τα οποία παραλαμβάνονται είτε από μερική όξινη είτε από αλκαλική υδρόλυση ζωικού κολλαγόνου και αποτελεί ένα από τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα πολυμερή στην παρασκευή νανοφορέων καθώς εμφανίζει αρκετά πλεονεκτήματα [3].

Στην παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε παρασκευή πολυμερικών νανοσωματιδίων ζελατίνης με εγκλεισμένη τη δραστική ουσία νατριούχο δικλοφαινάκη χρησιμοποιώντας δύο διαφορετικές τεχνικές: (i) νανοκατακρήμνιση και (ii) διαλυτοποίηση δύο σταδίων. Στόχος ήταν η σύγκριση των δύο τεχνικών, ώστε να βρεθεί η καταλληλότερη για την παρασκευή φορέων με τα επιθυμητά χαρακτηριστικά, μελετώντας παράλληλα την επίδραση: (i) του είδους της ζελατίνης και του αριθμού bloom, (ii) του οργανικού διαλύτη και (iii) του είδους του επιφανειοδραστικού στην αποτελεσματικότητα εγκλεισμού της νατριούχου δικλοφαινάκης στο φορέα, καθώς και στο μέσο μέγεθος των σωματιδίων.

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. ΥΛΙΚΑ

Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκε ζελατίνη τύπου A (Bloom 115, Bloom 225) από δέρμα χοίρου και ζελατίνη τύπου B (Bloom 115, Bloom 225) από δέρμα βοοειδούς (Italgelatine, Italy), Poloxamer 407 και Poloxamer 188 (BASF, Germany). Το διάλυμα γλυτεραλδεΐδης 20%, το phosphate buffer saline και η τρυψίνη προμηθεύτηκαν από την εταιρεία Sigma-Aldrich (Germany). Οι διαλύτες αιθανόλη και ακετόνη αγοράστηκαν από την εταιρεία Honeywell (United States), και

το τολουένιο από την εταιρεία Carlo-Lab Reagenti (Italy). Η δραστική ουσία νατριούχος δικλοφαινάκη ήταν ευγενική χορηγία της εταιρείας Rontis (Hellas).

Β. ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ

Νανοκατακρήμιση

Σε 10 mL υδατικού διαλύματος καυστικού νατρίου με pH 8 διαλυτοποιούνται 0,0125 g νατριούχου δικλοφαινάκης σε θερμοκρασία 50 °C και στη συνέχεια προστίθενται 0,125 g ζελατίνης. Στη συνέχεια, το υδατικό διάλυμα ενσταλάζεται σε 100 mL διαλύτη (ακετόνη ή αιθανόλη) με 4% επιφανειοδραστικό (Poloxamer 188 ή Poloxamer 407), υπό συνεχή μαγνητική ανάδευση, ώστε να πραγματοποιηθεί ο σχηματισμός των σωματιδίων. Ακολουθεί η προσθήκη 2,8 mL διαλύματος γλουταραλδεΐδης 2% υπό ψύξη και το αιώρημα αφήνεται σε ολονύκτια ανάδευση υπό ψύξη. Ο διαχωρισμός των σωματιδίων από το διαλύτη πραγματοποιείται με φυγοκέντριση (8000 rpm για 8 min, PrO-research, Centrifurion Scientific Ltd) και στη συνέχεια τα σωματίδια πλένονται διαδοχικά τρεις φορές με τολουένιο και δύο με ακετόνη και παραλαμβάνονται τα στερεά νανοσωματίδια.

Διαλυτοποίηση δύο σταδίων

Σε 10 mL υδατικού διαλύματος καυστικού νατρίου με pH 8 διαλυτοποιούνται 0,1250 g ζελατίνης σε θερμοκρασία 50 °C και στο διάλυμα προστίθενται 10 mL ακετόνης, ώστε να κατακρημνιστεί η ζελατίνη μεγάλου μοριακού βάρους, η οποία και συλλέγεται. Στη συνέχεια η ζελατίνη μεγάλου μοριακού βάρους επαναδιαλυτοποιείται σε 10 mL υδατικού διαλύματος καυστικού νατρίου με 0,0125 g νατριούχου δικλοφαινάκης. Ακολουθεί ενστάλαξη 30 mL οργανικού διαλύτη (ακετόνη ή αιθανόλη) υπό συνεχή μαγνητική ανάδευση και στη συνέχεια προσθήκη 2,5 mL διαλύματος γλουταραλδεΐδης 2% υπό ψύξη. Το αιώρημα αφήνεται σε ολονύκτια ανάδευση υπό ψύξη. Τέλος, γίνεται ο διαχωρισμός των στερεών σωματιδίων από το διάλυμα και ο καθαρισμός τους.

Γ. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ

Για την εύρεση της κατανομής μεγέθους των σωματιδίων χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της δυναμικής σκέδασης του φωτός (dynamic light scattering) σε Zetasizer Nano series ZS90 (Malvern Instruments). Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και σε γωνία σκέδασης 90°. Τα δείγματα μετρήθηκαν αμέσως μετά την παρασκευή τους, αφού πρώτα πραγματοποιήθηκε κατάλληλη αραιώση με απιονισμένο νερό.

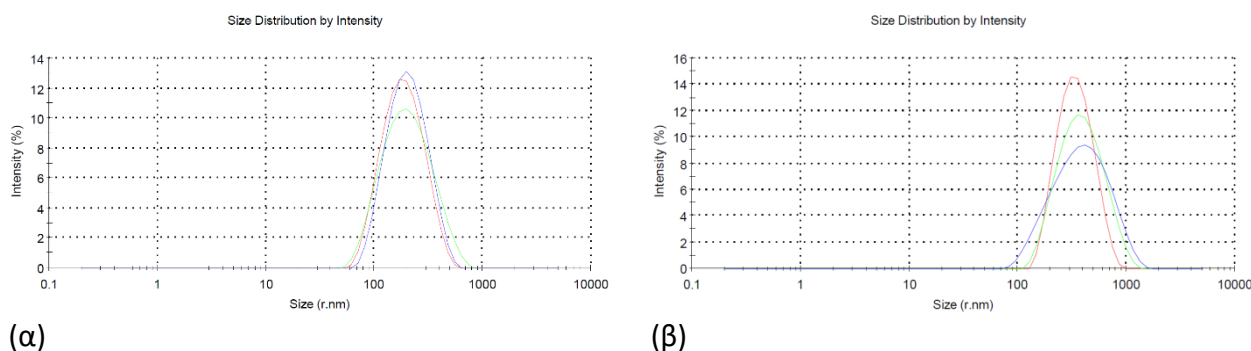
Για τον υπολογισμό του ποσοστού εγκλεισμού της δραστικής ουσίας στο φορέα, ζυγίζονται 5 mg σωματιδίων και προστίθενται σε 5 mL υδατικού διαλύματος phosphate buffer saline. Το διάλυμα αναδεύεται έως ότου τα σωματίδια επαναιωρηθούν. Στη συνέχεια, προστίθενται 2,5 mg τρυψίνης και συνεχίζεται η ανάδευση για 24 h, ώστε τελικά να προκύψει ένα διαυγές διάλυμα. Ακολουθεί αραιώση του διαλύματος με επιπλέον 20 mL PBS. Ο προσδιορισμός της φαρμακευτικής ουσίας πραγματοποιείται με μέτρηση της απορρόφησης του δείγματος σε φασματοφωτόμετρο U-1900 (HITACHI, Japan) στα 275 nm. Η συγκέντρωση της νατριούχου δικλοφαινάκης προκύπτει από πρότυπη καμπύλη βαθμονόμησης. Η καμπύλη προέκυψε από τη μέτρηση διαλυμάτων γνωστής συγκέντρωσης δικλοφαινάκης σε PBS. Η απόδοση εγκλεισμού προκύπτει με βάση τη σχέση (1).

$$\text{Encapsulation efficiency (EE\%)} = \frac{\text{μάζα DCL που εγκλείστηκε} / \text{μάζα σωματιδίων}}{\text{αρχική μάζα DCL} / \text{μάζα ζελατίνης}} \times 100 \quad (1)$$

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

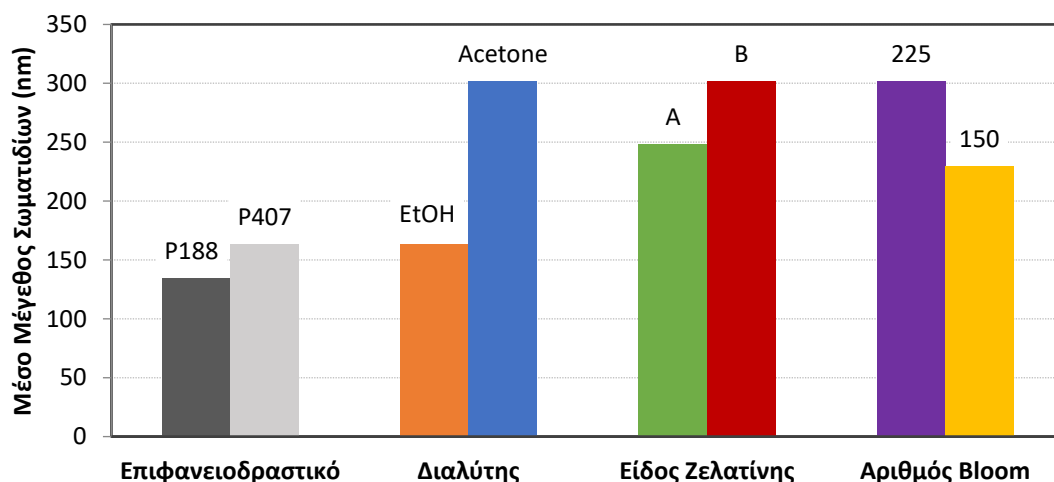
Στην παρούσα εργασία μελετήθηκε η παρασκευή πολυμερικών νανοσωματιδίων ζελατίνης με εγκλεισμένη τη δραστική ουσία DCL, χρησιμοποιώντας δύο διαφορετικές τεχνικές. Η σύγκριση των δύο τεχνικών βασίστηκε στην αποτίμηση του μέσου μεγέθους των παραγόμενων σωματιδίων, καθώς και στην ικανότητα εγκλεισμού της φαρμακευτικής ουσίας στο φορέα, μελετώντας την επίδραση του είδους της ζελατίνης και του αριθμού bloom, του οργανικού διαλύτη και του είδους του επιφανειοδραστικού.

Το μέσο μέγεθος των σωματιδίων που παρασκευάστηκαν με την τεχνική της νανοκατακρήμισης κυμαινόταν 135-302 nm, ενώ με την τεχνική της διαλυτοποίησης δύο σταδίων παρασκευάστηκαν φορείς με μέσο μέγεθος από 133-195 nm. Το είδος του διαλύτη φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά το μέγεθος των παραγόμενων σωματιδίων που παρασκευάστηκαν με την τεχνική της νανοκατακρήμισης, καθώς τα σωματίδια που παρασκευάστηκαν με τη χρήση ακετόνης εμφανίζουν αυξημένο μέσο μέγεθος (έως και 45,8%) συγκρινόμενα με τα αντίστοιχα σωματίδια που παρασκευάστηκαν με αιθανόλη.



Σχήμα 1. Ενδεικτική κατανομή μεγέθους σωματιδίων σε διαλύτη (α) αιθανόλη και (β) ακετόνη.

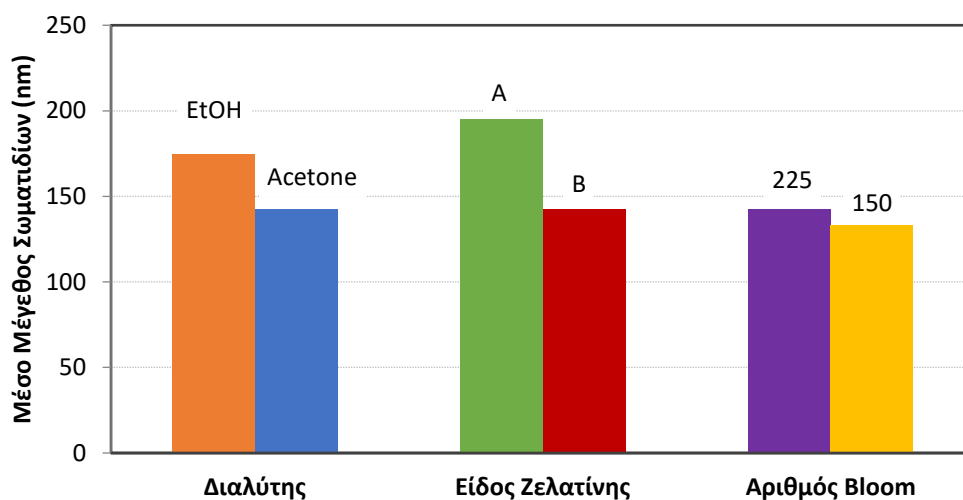
Το είδος της ζελατίνης δείχνει να επηρεάζει το μέγεθος των σωματιδίων. Τα δείγματα στα οποία χρησιμοποιήθηκε ζελατίνη τύπου B (bloom number 225) εμφανίζουν μεγαλύτερο μέσο μέγεθος κατά 17,7% σε σχέση με τα δείγματα που παρασκευάστηκαν χρησιμοποιώντας ζελατίνη τύπου A. Επιπλέον, σημαντική παράμετρο αποτελεί και ο αριθμός bloom, καθώς τα δείγματα με χαμηλότερο bloom number χαρακτηρίζονται από σωματίδια με μικρότερο μέσο μέγεθος (κατά 24%). Τέλος, και το είδος του επιφανειοδραστικού που χρησιμοποιήθηκε επηρεάζει το μέγεθος των σωματιδίων καθώς, ανεξάρτητα από το είδος της ζελατίνης και του διαλύτη που χρησιμοποιείται, οι παρασκευές με roloxamer 188 εμφανίζουν μικρότερο μέσο μέγεθος. Στο διάγραμμα του σχήματος 2 παρουσιάζονται οι επιδράσεις των παραγόντων που μελετήθηκαν στο μέσο μέγεθος των σωματιδίων που παρασκευάστηκαν με την τεχνική της νανοκατακρήμισης.



Σχήμα 2. Επίδραση παραμέτρων στο μέσο μέγεθος των σωματιδίων που παρασκευάστηκαν με την τεχνική της νανοκατακρήμισης.

Τα σωματίδια που παρασκευάστηκαν με την τεχνική της διαλυτοποίησης δύο σταδίων εμφάνισαν μέσο μέγεθος που κυμαίνεται από 133 έως 194 nm. Στην περίπτωση αυτή, φαίνεται ότι η παρασκευή φορέων με διαλύτη ακετόνη οδηγεί στη δημιουργία μικρότερων σε μέγεθος σωματιδίων έως και 18%. Τα δείγματα στα οποία χρησιμοποιήθηκε ζελατίνη τύπου B

χαρακτηρίζονται από μικρότερο μέσο μέγεθος (έως και 26,9%) σε σχέση με αντίστοιχα που παρασκευάστηκαν με ζελατίνη τύπου A. Επιπλέον, με τη χρήση αυτής της τεχνικής ο αριθμός bloom φαίνεται να επηρεάζει λιγότερο το μέσο μέγεθος σε σχέση με τις υπόλοιπες παραμέτρους, αφού τα σωματίδια που παρασκευάστηκαν με ζελατίνη με αριθμό bloom 150 εμφανίζουν αύξηση στο μέγεθός τους έως 6%.



Σχήμα 3. Επίδραση παραμέτρων στο μέσο μέγεθος των σωματιδίων που παρασκευάστηκαν με την τεχνική της διαλυτοποίησης δύο σταδίων.

Η ικανότητα εγκλεισμού της δραστικής ουσίας στο φορέα φαίνεται να επηρεάζεται σημαντικά τόσο από τη μέθοδο παρασκευής, όσο και από τις επιμέρους παραμέτρους που μελετήθηκαν. Γενικά, το ποσοστό εγκλεισμού με την τεχνική της νανοκατακρήμνισης ήταν μεγαλύτερο σε σχέση με αυτό της διαλυτοποίησης δύο σταδίων. Το ποσοστό εγκλεισμού της DCL στα σωματίδια που παρασκευάστηκαν με την τεχνική της νανοκατακρήμνισης χρησιμοποιώντας διαλύτη ακετόνη ήταν υψηλότερο κατά 60,5% σε σχέση με τους φορείς που παρασκευάστηκαν με αιθανόλη. Το είδος της ζελατίνης (τύπος A ή B) και ο αριθμός bloom φαίνεται να επηρεάζουν λιγότερο την ικανότητα εγκλεισμού της φαρμακευτικής ουσίας στο φορέα, καθώς τα δείγματα με ζελατίνη τύπου B εμφάνισαν αύξηση στο ποσοστό εγκλεισμού κατά 3% και αυτά με αριθμό bloom 150 αύξηση κατά 2,6%. Η χρήση του επιφανειοδραστικού roloxamer 188 ευνοεί τη δέσμευση της δραστικής ουσίας στον φορέα, αυξάνοντάς την κατά 19%. Η αποτελεσματικότητα εγκλεισμού της δραστικής στα σωματίδια που παρασκευάστηκαν με την τεχνική της διαλυτοποίησης δύο σταδίων βρέθηκε ότι επηρεάζεται κυρίως από το είδος του οργανικού διαλύτη, η χρήση της αιθανόλης ευνόησε την ενθυλάκωση της δραστικής ουσίας (αύξηση 31,8%). Αντίθετα, με την τεχνική της νανοκατακρήμνισης το είδος της ζελατίνης και ο αριθμός bloom φαίνεται να επηρεάζουν την ικανότητα του φορέα να εγκλείει τη δραστική. Οι φορείς που παρασκευάστηκαν με ζελατίνη B περιείχαν έως και 18,3% περισσότερη δραστική ουσία σε σχέση με αυτούς που παρασκευάστηκαν με ζελατίνη A, αλλά και τα δείγματα με αριθμό bloom 225 εμφάνισαν αύξηση στο ποσοστό εγκλεισμού κατά 26%.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Πολυμερικοί νανοφορείς ζελατίνης με εγκλεισμένη νατριούχο δικλοφαινάκη παρασκευάστηκαν επιτυχώς τόσο με τη χρήση της τεχνικής της νανοκατακρήμνισης όσο και της διαλυτοποίησης των δύο σταδίων. Και με τις δύο τεχνικές σχηματίστηκαν σωματίδια με μέσο μέγεθος μικρότερο από 302 nm και ο εγκλεισμός της δραστικής ουσίας κυμάνθηκε από 12,8% έως 34,3%. Συμπερασματικά, παρασκευάζοντας σωματίδια με την τεχνική της διαλυτοποίησης δύο σταδίων επιτυγχάνεται μικρότερο μέσο μέγεθος σωματιδίων, ενώ με την τεχνική της νανοκατακρήμνισης επιτυγχάνεται μεγαλύτερο ποσοστό εγκλεισμού. Οι παράμετροι που επηρεάζουν σημαντικά το μέγεθος των

σωματιδίων ανεξάρτητα από την τεχνική που χρησιμοποιήθηκε είναι το είδος του διαλύτη και το είδος της ζελατίνης. Αντίθετα, το ποσοστό εγκλεισμού της φαρμακευτικής ουσίας στο φορέα φαίνεται να εξαρτάται περισσότερο από το είδος του διαλύτη παρά από το είδος της ζελατίνης που χρησιμοποιείται.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] J. Naesdal, K. Brown. Drug Saf. 29(2) (2006) 119-132.
- [2] N. Butoescu, O. Jordan, E. Doelker. Eur. J. Pharm. Biopharm. 73(2) (2009) 205-218.
- [3] C. Farrugia, M. Groves. J. Pharm. Pharmacol. 51 (1999) 643-649.
- [4] S. Bacchi, P. Palumbo, A. Sponta, M.F. Coppolino. Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem. 11 (2012) 52-64.
- [5] R. Altman, B. Bosch, K. Brune, P. Patrignani, C. Young. Drugs. 75 (2015) 854-877.