

# Emulgiranje v mikroporoznih membranskih sistemih

## Emulsification in microporous membrane systems

Alenka Zvonar, Pegi Ahlin Grabnar, Julijana Kristl

**Povzetek:** Emulgiranje v mikroporoznih membranskih sistemih je nova metoda, ki omogoča nadzorovano izdelavo emulzij ter trdnih delcev mikro- in nanometrskih velikosti. Osnova procesa je potiskanje notranje faze skozi mikropore membrane v zunanjo fazo, pri čemer nastane emulzija z ozko porazdelitvijo velikosti kapljic. Uporabnost metode je široka, saj lahko emulgirane kapljice nadalje izpostavimo sekundarnim procesom, kot so polimerizacija, odparevanje, liofilizacija, strjevanje itd. in tako izdelamo različne trdne delce. Ker v zadnjem času posvečajo veliko pozornosti razvoju ustreznih dostavnih sistemov za proteinske učinkovine, velja omeniti, da so blagi procesni pogoji emulgiranja v mikroporoznih membranskih sistemih zelo primerni tudi za vgrajevanje le-teh v napredne dostavne sisteme, kot so nanodelci, mikrodelci in multiple emulzije.

**Ključne besede:** membransko emulgiranje, mikrokanalno emulgiranje, emulzije, tvorba kapljic

**Abstract:** Emulsification using microporous membrane systems is a new method that enables controlled production of emulsions and solid micro- and nanoparticles. In a membrane emulsification process, one phase is dispersed into the other phase by being pressed through the pores of a membrane. As a result an emulsion with a narrow droplet size distribution is formed. The method enables the production of a variety of structured particulate materials by means of sequential secondary processes in the emulsified droplets, such as polymerization, evaporation, freeze-drying, solidification, etc. Recently, there has been an increasing interest in a development of appropriate protein drug delivery systems. Due to mild process conditions of emulsification using microporous membrane systems, the technique is perspective for formulation of advanced delivery systems with proteins such as nanoparticles, microparticles and double emulsions.

**Keywords:** membrane emulsification, microchannel emulsification, emulsion, droplet formation

## 1 Uvod

Po klasični definiciji so emulzije heterogeni disperzni sistemi ene tekočine v drugi v obliki kapljic, večjih od 1  $\mu\text{m}$ . Tekočini se med seboj ne mešata, kemično ne reagirata in tvorita sami malo obstojen sistem, z izborom ustreznega emulgatorja, stabilizatorja in tehnološkega postopka pa nastanejo stabilne emulzije [1].

Farmacevtskim in kemijskim tehnologom so znani klasični postopki emulgiranja, ki vključujejo uporabo raznovrstnih mešal, rotor-stator sistemov in homogenizatorjev pod visokim tlakom. Pogosta omejitev tovrstnega emulgiranja je nezadosten izkoristek energije, slab nadzor velikosti ter porazdelitve velikosti kapljic dispergirane faze in neprimernost postopka za sestavine, ki so občutljive na strižno obremenitev [2]. Emulzije imajo pomembno vlogo tako na področju farmacije in kozmetologije kot tudi v prehrabi in drugih industrijah, zato so skupaj s postopki njihove izdelave predmet številnih znanstvenih in razvojnih raziskav. V članku je kot alternativna metoda za izdelavo emulzij predstavljeno emulgiranje v mikroporoznih sistemih, ki ima pred klasičnimi postopki emulgiranja več prednosti; omogoča nam nadzor nad velikostjo in porazdelitvijo velikosti kapljic, manjšo porabo energije ter manjšo strižno obremenitev komponent in uporabo nižjih koncentracij emulgatorja. Poleg tega je postopek ponovljiv in zanesljiv

ter omogoča tako serijsko kot tudi kontinuirano proizvodnjo, katere kapaciteto je mogoče enostavno povečati [3].

Bralec lahko najde tovrstno vsebino v strokovni literaturi pod izrazom membransko emulgiranje ali emulgiranje v mikroporoznih sistemih (angl. membrane emulsification, cross-flow membrane emulsification, emulsification using microporous systems, emulsification using a membrane contractor).

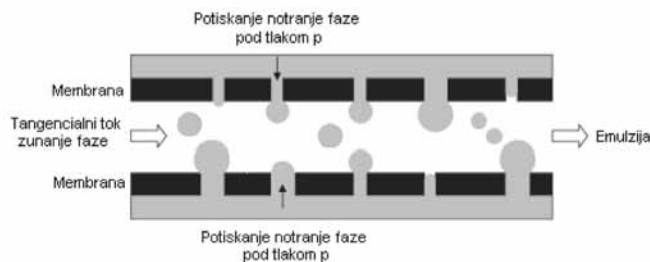
## 2 Emulgiranje v mikroporoznih membranskih sistemih

Emulgiranje v mikroporoznih membranskih sistemih je relativno nova metoda emulgiranja, ki omogoča izdelavo monodisperznih emulzij že ob relativno nizkem vnosu energije. Bistvo procesa je potiskanje notranje faze skozi pore membrane v zunanjo fazo emulzije. Do nastanka emulzije pride, ko se novo nastale kapljice notranje faze ločijo od površine membrane pod vplivom tangencialnega gibanja zunanje faze (slika 1). Zaradi preproste izvedbe in primernosti za izdelavo emulzij z ozko porazdelitvijo velikosti kapljic je metoda zelo atraktivna. Pomembna prednost metode je dejstvo, da velikosti kapljic prvenstveno nadzorujemo z izbiro vrste membrane in ne s turbulentnim

Preglednica 1: Mikroporozne membrane, ki jih uporabljajo za membransko (ali mikrokanalno) emulgiranje [9].

Table 1: Microporous membranes used for membrane (or microchannel) emulsification [9].

Ogrodje sistema mikroporoznih membran	Oblika membrane	Premer por [μm]	Hidrofilnost/hidrofobnost
Shirasu porozno steklo (SPG)	Cevasta	0.1-1.8	Hidrofilna
α-Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ali cirkonijev oksid	Cevasta	0.2-3	Hidrofilna
Sol-gel porozno steklo	Ploščata	0.6	Hidrofilna
Nerjaveče jeklo z lasersko zvrtnimi porami	Cevasta	100-150	Hidrofilna
Polipropilen	Votlo vlakno	0.4	Hidrofilna
Poliamid	Votlo vlakno	10 nm	Hidrofilna
Politetrafluoroetilen (PTFE)	Ploščata	0.5-5	Hidrofilna/hidrofobna
Polikarbonat	Ploščata	0.6-10	Hidrofilna
Celulozni acetat	Celuloščata	0.2-3	Hidrofilna
Silikon-nitridna mikrosita	Ploščata	7	Hidrofilna
Silikonska membrana z mikrokanali	Ploščata	10-17	Hidrofilna



Slika 1: Mehanizem nastanka emulzije v mikroporoznih sistemih.

Figure 1: Mechanism of emulsion formation using microporous systems.

mešanjem faz. Vrste in lastnosti membran, ki jih uporabljajo v procesu emulgiranja, so prikazane v preglednici 1.

V okviru emulgiranja z uporabo membran ločimo dva pristopa za izdelavo emulzij. Pri prvem, imenovanem *direktno membransko emulgiranje*, potiskamo notranjo fazo pod nizkim tlakom skozi pore membrane v zunanjo fazo. Na izhodni strani por nastajajo kapljice, ki se po dosegu ustrezne velikosti ločijo od površine membrane (slika 1). Zaradi težnje po čim nižji medpovršinski napetosti zavzamejo rastoče kapljice čim manjšo površino in so sferičnih oblik [2, 4]. V drugem primeru potiskamo skozi membrano predhodno izdelano grobo emulzijo, zato govorimo o *membranskem emulgiranju pred-emulzij* oziroma *membranskem homogeniziranju*. Glavni cilj slednjega je zmanjšanje in poenotenje velikosti kapljic notranje faze. Z izbiro membrane ustrezne močljivosti lahko poleg zmanjšanja kapljic dosežemo tudi inverzijo faz, kar omogoča izdelavo emulzij z zelo visoko vsebnostjo dispergirane faze [5].

Membranskemu emulgiranju sorodna metoda je *emulgiranje v sistemu membran z mikrokanali*. Osnovni mehanizem nastanka emulzije, tj. potiskanje notranje faze skozi membrano v zunanjo fazo, je pri obeh metodah enak, razlikujeta pa se po vrsti membrane. Kot je razvidno iz imena metode, se tu uporabljajo posebne membrane z mikrokanali. Končni deli mikrokanalov so izrazito nesferičnih oblik, zato so nastajajoče kapljice sprva prisiljene zavzeti podolgovato diskasto obliko. Nato se z izkoriščanjem medfazne napetosti kot gonilne sile spontano transformirajo v sferične kapljice, ki tvorijo monodisperzno emulzijo [6].

### 3 Teoretični model za napovedovanje velikosti kapljic

Proces tvorbe kapljice v splošnem obsega dve stopnji; rast kapljice in ločitev kapljice od površine membrane. Poenostavljen model sil, ki delujejo na rastočo kapljico, vključuje *kapilarno silo*, *silo vleka*, *silo vzgona* in *inercijsko silo* (slika 2). Do ločitve kapljice od površine membrane pride, ko je vsota nanjo delujočih sil enaka nič.

Omenjen model je poenostavitev kompleksnega modelnega sistema, zato ne vključuje vpliva dejavnikov, kot so oblika kapljice, sprememba medfazne napetosti med rastjo kapljice, oblika pore oz. kapilare, ki tudi lahko vplivajo na proces tvorbe kapljice.

*Sila vleka*,  $F_p$ , je posledica toka zunanje faze vzporedno s površino membrane. Zaradi lažjega računanja predpostavimo, da je kapljica idealno okrogla in leži na površini membrane. Delovanje toka tekočine na kroglo lahko opišemo z:

$$F_1 = k_x (6\pi R_k \mu V_d) = 10.205\pi R_k^2 \tau_w \quad (1)$$

kjer je  $R_k$  polmer kapljice,  $V_d$  nemotena hitrost tangencialnega toka (m/s),  $k_x$  popravek zaradi stene pore (za eno samo kapljico, ki se dotika neprepustne stene, znaša 1.7) in  $\tau_w$  strižna napetost (N/m<sup>2</sup>); strižna napetost  $\tau_w$  v enačbi 1 lahko izračunamo iz korelacije faktorja trenja:

$$f = \frac{2\tau_w}{V_w^2 \rho} = \begin{cases} 16/R_e \\ 0.0792R_e^{-1/4} \end{cases} \quad (2)$$

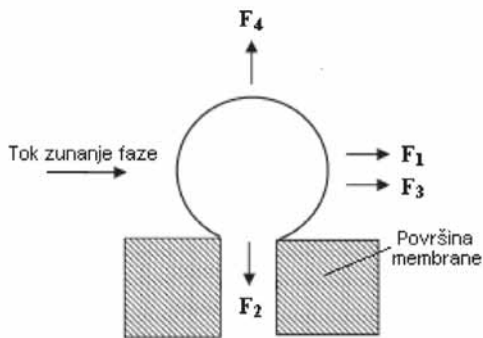
kjer je  $f$  faktor trenja,  $V_w$  hitrost tangencialnega toka (m/s),  $\rho$  gostota zunanje faze (kg/m<sup>3</sup>) in  $R_e$  Reynold-ovo število, ki je definirano kot:

$$R_e = \frac{\rho V_w D_p}{\mu} \quad (3)$$

kjer je  $D_p$  premer pore membrane (m) in  $\mu$  viskoznost zunanje faze (Pas).

*Sila medfazne napetosti*,  $F_2$ , je glavna sila, ki zadržuje kapljico na površini membrane. Izračunamo jo po naslednji enačbi:

$$F_2 = 2\pi r R_p \quad (4)$$



Slika 2: Sile, ki delujejo na nastajajočo kapljico na površini membrane;  $F_1$  - s tokom zunanje faze povzročena tangencialna sila vleka,  $F_2$  - kapilarna sila povzročena z medfazno napetostjo,  $F_3$  - sila vzgona in  $F_4$  - inercialna sila, ki je posledica toka notranje faze skozi pore membrane.

Figure 2: Forces acting on a forming droplet at the surface of the membrane;  $F_1$  - the tangential drag force produced by continuous phase flow,  $F_2$  - the capillary force caused by the interfacial tension,  $F_3$  - the buoyant force and  $F_4$  - the inertial force associated with a mass of the fluid flowing out from the opening of the pore.

kjer je  $\gamma$  medfazna napetost olje/voda (N/m) in  $R_p$  polmer pore (m).

Sila vzgona,  $F_3$ , je posledica različnih gostot obeh faz in jo izračunamo iz naslednje enačbe:

$$F_3 = \frac{4}{3} \pi R_k^3 (\rho - \rho_0) g \quad (5)$$

kjer je  $\rho_0$  gostota notranje faze (npr. olja) ( $\text{kg/m}^3$ ).

Ker predpostavljamo, da je kapljica tik pred ločitvijo od membrane okrogle oblike, lahko njeno velikost ocenimo iz navorne ravnotežne enačbe:

$$(F_1 + F_3)h = F_2 R_p \quad (6)$$

kjer je  $h$  približno enak polmeru kapljice  $R_k$ .

Enačba 6 opisuje velikost rastoče kapljice v idealnih pogojih, ko predpostavimo, da je kapljica idealno okrogla. V realnosti po koncu stopnje rasti ne pride takoj do popolne ločitve kapljice od membrane, temveč le-ta kratek čas še ostane v stiku z njeno površino. Končna velikost kapljice je odvisna od njenega volumna v trenutku popolne ločitve od membrane; slednjega lahko izračunamo iz naslednje enačbe:

$$V_k = V_r + Q t_l \quad (7)$$

kjer je  $V_k$  končni volumen kapljice ( $\text{m}^3$ ),  $V_r$  volumen rastoče kapljice ( $\text{m}^3$ ),  $Q$  pretok notranje faze skozi pore membrane ( $\text{m}^3/\text{s}$ ) in  $t_l$  trajanje stopnje ločevanja kapljice od membrane (s).

Pri visoki strižni hitrosti zunanje faze poteče ločitev kapljice od membrane zelo hitro, zato lahko v tem primeru prispevek  $t_l$  zanemarimo. Poleg tega za membransko emulgiranje velja, da je pretok notranje faze skozi pore nizek. Zato predpostavimo, da je končna velikost kapljice enaka njeni velikosti tik pred ločitvijo od membrane in jo torej lahko ocenimo s pomočjo enačbe 6 [7].

## 4 Parametri, ki vplivajo na učinkovitost emulgiranja

Na lastnosti izdelka lahko vplivamo z izborom procesnih parametrov, ki jih delimo na parametre membrane, parametre postopka in parametre materialov.

### 4.1 Parametri membrane

Pomembni parametri membrane, ki vplivajo na proces so:

- *Povprečni premer membranskih por* večinoma pogojuje velikost nastalih kapljic. V raziskavah so dokazali linearno odvisnost velikosti kapljic ( $D_k$ ) od premera por membrane ( $D_p$ ):

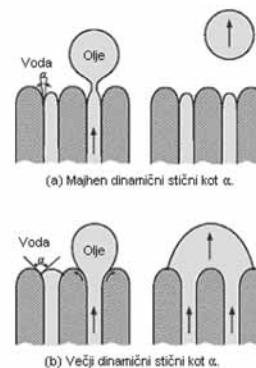
$$D_k (m) = k \cdot D_p; \quad k = 2-10.$$

- *Oblika por membrane* vpliva na končno velikost kapljic ter odvisnost procesa emulgiranja od transmembranskega tlaka in hitrosti tangencialnega toka.

- *Močljivost membrane* vpliva na velikost dinamičnega stičnega kota med površino membrane in zunanjo fazo. Za nastanek emulzije je potrebno, da zunanja faza moči površino membrane, zato naj bi bil stični kot manjši od  $90^\circ$ . Notranja faza po pravilu ne sme močiti membranskih por, zato se za pripravo O/V emulzij uporabljajo hidrofilne membrane, za pripravo V/O emulzij pa hidrofobne. Na sliki 3 je prikazana primerjava med tvorbo kapljice notranje faze pri uporabi membrane z ustrezno in neustrezno močljivostjo.

- *Poroznost membrane* vpliva na razdalje med sosednjimi porami in posledično na obseg koalescence kapljic; le-ta je večji pri bolj poroznih membranah.

- *Debelina membrane* oz. dolžina por pri določenem transmembranskem tlaku predstavlja enega izmed dejavnikov, ki vplivajo na hitrost pretoka notranje faze in s tem hitrost tvorbe kapljic. Pri tankih membranah je pretok skozi pore večji, zato kapljice nastajajo hitreje. Če hitrost tvorbe kapljic preseže hitrost difuzije in adsorpcije molekul emulgatorja na novonastale mejne površine, je medfazna napetost visoka in posledično nastanejo večje kapljice. Le-te se tudi zlahka zlijejo, saj mejne površine niso stabilizirane z ustreznim emulgatorskim filmom [4, 8].



Slika 3: Nastanek kapljice pri uporabi membrane z ustrezno (a) in neustrezno (b) močljivostjo.

Figure 3: Droplet formation by using a membrane with an appropriate (a) and inappropriate (b) wettability.

## 4.2 Parametri postopka

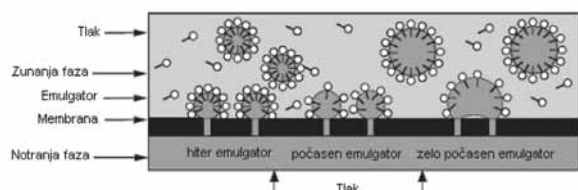
Na lastnosti izdelka lahko vplivamo tudi z izbiro ustreznih parametrov postopka:

- *Hitrost zunanje faze* in z njo povezana strižna obremenitev por je odgovorna za odplavljanje novo nastalih kapljic s površine membrane; običajna hitrost tangencialnega toka je med 0,8 in 8 m/s. Z večanjem hitrosti toka zunanje faze se velikost kapljic manjša do neke mejne vrednosti.
- *Transmembranski tlak* nadzoruje pretok notranje faze skozi membrano. Pri membranah z velikostjo por od 0,2 do 0,8  $\mu\text{m}$  je za tvorbo O/V emulzij potreben tlak med 20 in 500 kPa.
- *Temperatura* je lahko zelo pomemben procesni parameter, saj vpliva tako na viskoznost obeh faz kot tudi na naravo emulgatorja (temperatura inverzije faz, topnost, idr.) [3, 8].
- *Uravnavanje hidrodinamskih pogojev ob membranski površini* z vibriranjem, mešanjem ali rotiranjem [9, 10].

## 4.3 Parametri materialov

Z izbiro ustreznih sestavin lahko v veliki meri vplivamo na lastnosti nastale emulzije.

- *Viskoznost faz* vpliva na hitrost pretoka zunanje in notranje faze, velikost strižne obremenitve ter velikost nastalih kapljic.
- *Vrsta emulgatorja* v veliki meri vpliva na velikost nastalih kapljic. Uporaba ti. »hitrih emulgatorjev«, kot je natrijev lavrilsulfat, omogoča nastanek manjših kapljic, saj molekule emulgatorja hitro zasedejo novonastale mejne površine in s tem znižajo medfazno napetost ter stabilizirajo nastajajoče kapljice (slika 4) [11].
- *pH vrednost* sestavin emulzije lahko vpliva na lastnosti površine membrane. V odvisnosti od pH se lahko površina membrane nabije negativno ali pozitivno. Naboj membrane lahko močno vpliva na adsorpcijo površinsko aktivnih snovi ter s tem na hidrofilnost/hidrofobnost površine membrane [3, 8].

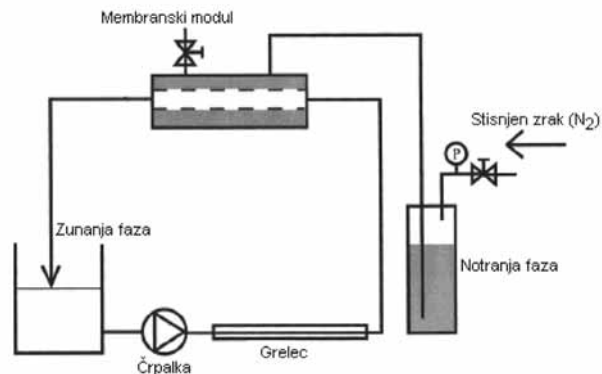


Slika 4: Vpliv lastnosti emulgatorja na velikost kapljic.  
Figure 4: The influence of the type of emulsifier on droplet size.

## 5 Naprave za emulgiranje v mikroporoznih sistemih

Naprave za emulgiranje z uporabo membran lahko v grobem razdelimo v dve skupini: (1) naprave za kontinuirano in polkontinuirano proizvodnjo (slika 5) in (2) naprave za serijsko proizvodnjo (slika 6) [12]. Po velikosti so membranski moduli primerni tako za raziskovalno delo v laboratoriju kot tudi za industrijsko proizvodnjo.

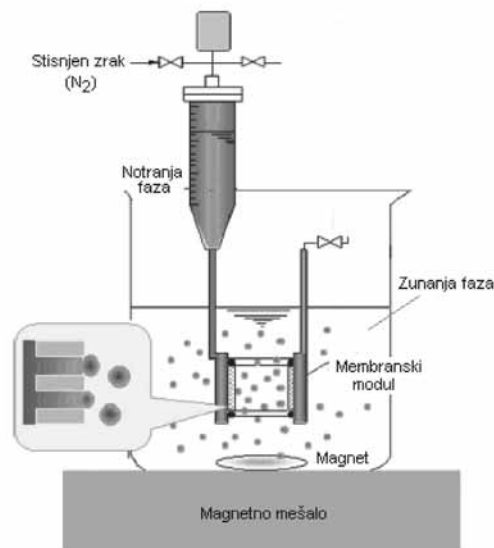
Pri kontinuiranem in polkontinuiranem direktnem membranskem emulgiranju zunanjo fazo črpamo skozi membranski modul z mem-



Slika 5: Shema naprave za kontinuirano membransko emulgiranje prikazuje membranski modul s cevasto membrano, črpalko, grelec ter vsebnika za zunanjo in notranjo fazo.

Figure 5: Schematic picture of a membrane emulsification apparatus appropriate for continuous process. The system incorporates a tubular microfiltration membrane, a pump, a heat exchanger and containers for continuous and to be dispersed phase.

brano. Zunanja faza se tako pretaka vzporedno s površino membrane in pri tem odnaša novonastale kapljice notranje faze. Tako nastala emulzija zapusti membranski modul; če želimo povečati vsebnost notranje faze celoten postopek večkrat ponovimo. Pri serijski proizvodnji je membranski modul potopljen v zunanjo fazo, ki jo ohranjamo v gibanju s pomočjo mešala. Do nastanka emulzije pride, ko notranjo fazo potisnemo skozi membrano v zunanjo fazo [12].



Slika 6: Shema naprave za serijsko membransko emulgiranje.  
Figure 6: Schematic picture of a device for batch membrane emulsification.

Aparature za membransko emulgiranje predemulzij so konstrukcijsko dokaj preproste. Groba predemulzija je shranjena v vsebniku nad membrano; slednja mora biti dovolj čvrsta, da prenese tlak, ki je potreben za potisk grobe emulzije skozi njene pore. Zaradi slabe

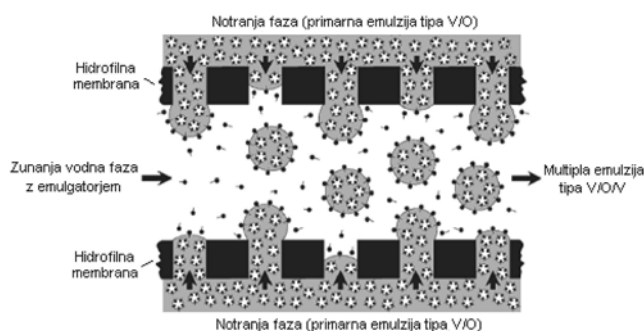


mehanske odpornosti nekaterih tipov membran, podnje pogosto vstavimo podporno plast, ki prepreči razpokanje membran. Nastalo fino emulzijo zbiramo v drugem vsebniku, ki se nahaja pod membrano [12].

## 6 Produkti emulgiranja v mikroporoznih sistemih

### 6.1 Primarni in sekundarni produkti

Med t.i. primarne produkte emulgiranja v sistemih mikroporoznih membran uvrščamo *enostavne emulzije* obeh tipov (O/V in V/O), v nekaterih primerih pa tudi *multiple emulzije*. Enostavne emulzije so pogosto končni produkt emulgiranja, včasih pa so le vmesna stopnja v izdelavi multiplih emulzij in t.i. sekundarnih produktov emulgiranja [9].



Slika 7: Shema tvorbe multiple emulzije (V/O/V) v sistemu mikroporoznih membran. Notranjo fazo predstavlja enostavna emulzija. Puščice prikazujejo smer toka tekočine.

Figure 7: Schematic drawing of the production of a double emulsion (W/O/W) by membrane emulsification with a simple emulsion as dispersed phase. The arrows represent the direction of the fluid flow.

Pogoji emulgiranja v sistemih mikroporoznih membran so zelo ugodni za izdelavo monodisperznih multiplih emulzij. V prvi stopnji izdelamo primarno emulzijo (s klasičnimi postopki ali membranskim emulgiranjem). Slednje nato v drugi stopnji uporabimo kot notranjo fazo, ki jo skozi membrano potisnemo v zunanjo fazo multiple emulzije (slika 7). Tu pridejo do izraza prednosti blagih pogojev membranskega emulgiranja, ki zmanjšajo verjetnost razpada kapljic multiple emulzije [2].

Metoda emulgiranja v sistemih mikroporoznih membran si utira pot na mnoga področja uporabe, saj lahko z izpostavitvijo emulgiranih kapljic sledečim sekundarnim procesom, kot so polimerizacija, zmrzovanje, odparevanje, liofiliziranje, strjevanje, kristalizacija, denaturacija itd., izdelamo delce raznovrstnih struktur in velikosti. V literaturi pod izrazom sekundarni produkti zasledimo dostavne sisteme za zdravilne učinkovine, kot so klasične multiple emulzije [2, 13], emulzije tipa E/O/V (E-etanol) [14], S/O/V emulzije (S-trdno, angl.: solid) [15], trdni lipidni mikro- in nanodelci [16, 17], albuminski mikrodelci [18, 19] ter polimerni mikro- in nanodelci [20, 21, 22]. Med sekundarne produkte prištevamo tudi mikro- in nanodelce SiO<sub>2</sub> [23] ipd.

### 6.2 Napredni dostavni sistemi

Metoda emulgiranja v sistemih mikroporoznih membran je združljiva tudi z nekaterimi metodami izdelave naprednih dostavnih sistemov kot so nanodelci in multiple emulzije.

Leta 2000 so T. Nakashima in sodelavci s postopkom direktnega membranskega emulgiranja s sledečim emulgiranjem predemulzij izdelali stabilno multiple emulzijo tipa V/O/V z antitumorno učinkovino (epirubicin) vgrajeno v notranjo vodno fazo. V okviru kliničnih poskusov so multiple emulzijo dostavili v jetra z direktnim injiciranjem v jeterno arterijo. Rezultati študije kažejo, da multiple emulzija z epirubicinom povzroči zmanjšanje jetrnega tumorja in izkazuje manj neželenih stranskih učinkov kot sama učinkovina [24].

Toorisaka in sodelavci so izdelali S/O/V disperzijo za peroralen vnos inzulina. V prvi stopnji so z rotor-stator homogenizatorjem izdelali grobo predemulzijo, pri čemer so suspenzijo tipa S/O (s površinsko aktivno snovjo prekrit inzulini v sojinem olju) združili z vodno raztopino hidrofilne površinske aktivne snovi, natrijevega holata in D-glukoze. Za homogeniziranje tako izdelane grobe S/O/V disperzije so uporabili metodo membranskega emulgiranja predemulzij, pri čemer so uporabili SPG membrano s povprečno velikostjo por 1,1 μm. Pri podganah je disperzija S/O/V po peroralnem vnosu izzvala dolgotrajen hipoglikemičen učinek, kar je verjetno posledica s površinsko aktivno snovjo povzročene pretvorbe inzulina v lipofilni kompleks in homogenosti kapljic S/O disperzije [15].

C. Charcosset in H. Fessi sta v letu 2005 kombinirala postopek membranskega emulgiranja z metodo difuzije topila, metodo medfazne polimerizacije ter metodo vročega homogeniziranja in izdelala polimerne ter trdne lipidne nanodelce (ND) [17, 22].

Metodo difuzije topila sta izvedla s postopkom direktnega membranskega emulgiranja; pri tem je notranjo fazo predstavljal raztopina polimera in učinkovine v organskem topilu, zunanjo fazo pa vodna raztopina emulgatorja. Pri uporabi membrane z velikostjo por 1000 Da so nastali delci velikosti 260 nm [22]. Mehanizem nastanka ND izdelanih z omenjeno metodo je desolvatacija ogrodnega polimera in posledično obarjanje, ki poteče po dispergiranju raztopine polimera v netopilo.

Pri izdelavi ND z metodo medfazne polimerizacije je notranjo fazo predstavljal raztopina monomera v organskem topilu, ki je lahko vsebovala tudi olje in/ali učinkovino. Le-to so skozi membrano potiskali v zunanjo vodno fazo z raztopljenima komonomerom in stabilizatorjem. Pri uporabi membrane z velikostjo por 1000 Da so tudi tu nastali delci velikosti 260 nm [22]. Izdelava ND z metodo medfazne polimerizacije temelji na uporabi dveh monomerov, od katerih je eden topen v organski, drugi pa v vodni fazi. Po dispergiranju organske faze v vodno fazo in sledeči polimerizaciji na medfazi, iz primarne emulzije tipa O/V nastanejo ND.

Za izdelavo trdnih lipidnih ND sta metodo membranskega emulgiranja kombinirala z metodo vročega homogeniziranja; pri tem je dispergirajočo organsko fazo predstavljal talina lipida, kontinuirano fazo pa vodna raztopina stabilizatorja. Ker tako izdelane emulzije ni bilo potrebno homogenizirati, sta jo le ohladila na sobno temperaturo; pri tem so nastali manj kot 200 nm veliki trdni lipidni ND z ozko porazdelitvijo velikosti [17]. Mehanizem nastanka ND z metodo vroče-

ga homogeniziranja vključuje izdelavo predemulzije tipa O/V pri temperaturi, ki je višja od tališča uporabljenega lipida. Sledi zmanjšanje in poenotenje velikosti kapljic emulzije s homogeniziranjem pod visokim tlakom ter ohlajanje emulzije na sobno temperaturo, pri čemer se oblikujejo trdni lipidni nanodelci [25].

### 7 Sklep

Postopek emulgiranja v mikroporoznih membranskih sistemih je v zadnjih letih predmet obširnih raziskav, saj predstavlja velik potencial v proizvodnji tekočih emulzij in disperzij trdnih delcev mikro- in nanometrskih velikosti. Proces je zanesljiv in ga je mogoče uporabiti v laboratorijskem in industrijskem merilu. Kapaciteto proizvodnje lahko namreč enostavno povečamo z uporabo večjega števila osnovnih enot (to je membranskih ali mikrokanalnih modulov), ki jih uporabljajo v laboratorijskem merilu.

Postopek je prvenstveno razvit za izdelavo enostavnih in multiplih emulzij, hkrati pa ga je mogoče prilagoditi tudi za izdelavo t.i. sekundarnih produktov. Z vključitvijo mikroporoznih sistemov v procese, kot so npr. polimerizacija, obarjanje in kristalizacija, so do danes uspešno izdelali mnogo različnih trdnih delcev. Medsebojno kombiniranje različnih metod je zelo perspektivno zlasti za izdelavo naprednih dostavnih sistemov kot so polimerni in trdni lipidni nanodelci. Ker je metoda nova, razen modelne učinkovine vitamina E, še ni podatkov o vgrajevanju učinkovin v ND. V zadnjem času raziskovalci posvečamo veliko pozornosti razvoju dostavnih sistemov za proteinske učinkovine biotehnološkega izvora. Glede na naše izkušnje [26, 27] smo prepričani, da se bodo blagi procesni pogoji emulgiranja v mikroporoznih membranskih sistemih izkazali kot zelo primerni tudi za oblikovanje naprednih dostavnih sistemov s temi učinkovinami.

### 8 Literatura

1. Eccleston GM. Emulsions. In: Swarabick J, Boylan JC. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Vol. 5. New York: Marcel Dekker, 1992: 137-188.
2. Van der Graaf S, Schroën CGPH, Boom RM. Preparation of double emulsions by membrane emulsification-a review. J Memb Sci 2005; 251: 7-15.
3. [www.emulsionsystems.com/html/technology/technology.html](http://www.emulsionsystems.com/html/technology/technology.html)
4. Joscelyne SM, Trägårdh G. Membrane emulsification-a literature review. J Memb Sci 2000; 169: 107-117.
5. Vladisavljević GT, Shimizu M, Nakashima T. Preparation of monodisperse multiple emulsions at high production rates by multi-stage premix membrane emulsification. J Memb Sci 2004; 244: 97-106.
6. Sugiura S, Nakajima M, Oda T in sod. Effect of interfacial tension on the dynamic behavior of droplet formation during microchannel emulsification. J Colloid Interface Sci 2004; 269: 178-185.
7. [www.chemsoc.org/exemplarchem/entries/2004/loughborough\\_leong+tham/leong+tham/Frames/04%20-%20Home.htm](http://www.chemsoc.org/exemplarchem/entries/2004/loughborough_leong+tham/leong+tham/Frames/04%20-%20Home.htm)
8. Gijssbertsen-Abrahamse AJ, Van der Padt A, Boom RM. Status of cross flow membrane emulsification and outlook for industrial application. J Memb Sci 2004; 230: 149-159.
9. Vladisavljević GT, Williams RA. Recent developments in manufacturing emulsions and particulate products using membranes. Adv Colloid Interface Sci 2005; 113: 1-20.
10. Aryanti N, Williams RA, Hou R. Performance of rotating membrane emulsification for o/w production. Desalination 2006; 200: 572-574.
11. Schröder V, Behrend O, Schubert H. Effect of dynamic interfacial tension on the emulsification process using microporous ceramic membranes. J Colloid Interface Sci 1998; 202: 334-340.
12. Lambrich U, Schubert H. Emulsification using microporous systems. J Memb Sci 2005; 257: 76-84.
13. Jaitely V, Sakthivel T, Magee G. Formulation of oil in oil emulsions: potential drug reservoirs for slow release. J Drug Del Sci Tech 2004; 14 (2): 113-117.
14. Nakajima M, Nabetani H, Ichikawa S et al. Functional emulsions, US Patent 6,538,019; 2003.
15. Toorisaka E, Ono H, Arimori K et al. Hypoglycemic effect of surfactant-coated insulin solubilized in a novel solid-in-oil-in-water (S/O/W) emulsion. Int J Pharm 2003; 252: 271-274.
16. Sugiura S, Nakajima M, Tong J et al. Preparation of monodispersed solid lipid microspheres using a microchannel emulsification technique J Colloid Interface Sci 2000; 227: 95-103.
17. Charcosset C, El-Harati A, Fessi H. Preparation of solid lipid nanoparticles using a membrane contractor. J Control Release 2005; 108: 112-120.
18. el-Mahdy M, Ibrahim ES, Safwat S et al. Effects of preparation conditions on the monodispersity of albumin microspheres. J Microencapsul 1998; 15(5): 661-673.
19. Muramatsu N, Nakauchi K. A novel method to prepare monodisperse microparticles. J Microencapsul 1998; 15(6):715-723.
20. Wang LY, Gu YH, Zhou QZ et al. Preparation and characterisation of uniform-sized chitosan microspheres containing insulin by membrane emulsification and a two-step solidification process. Colloids Surf B Biointerfaces 2006; 50: 126-135.
21. Liu R, Ma G, Meng FT et al. Preparation of uniform-sized PLA microcapsules by combining Shirasu porous glass membrane emulsification technique and multiple emulsion-solvent evaporation method. J Control Release 2005; 103: 31-43.
22. Charcosset C, Fessi H. Preparation of nanoparticles with a membrane contractor. J Memb Sci 2005; 266: 115-120.
23. Kandori K, Kishi K, Ishikawa T. Preparation of uniform silica hydrogel particles by SPG filter emulsification method. Colloids Surf 1992; 62: 259-262.
24. Nakashima T, Shimizu M, Kukizaki M. Particle control of emulsion by membrane emulsification and its application. Adv Drug Deliv Rev 2000; 45: 47-56.
25. Mehnert W, Mäder K. Solid lipid nanoparticles. Production, characterization and application. Adv Drug Deliv Rev 2001; 47: 165-196.
26. Cegnar M, Kos J, Kristl J. Cystatin incorporated in poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles: development and fundamental studies on preservation of its activity. Eur J Ph Sci 2004; 5 (22): 357-364.
27. Cegnar M, Kos J, Kristl J. Oblikovanje nanodelcev s proteini. Farm Vestn 2003; 54: 37-46.