



Софийски университет „Св. Климент Охридски“  
Факултет по химия и фармация  
Катедра Фармацевтична и приложна органична химия

---

Искра Зарева Колева



**Оптимизиране на условията за получаване  
на полимерни частици, натоварени  
с евгенол и куркумин**



**АВТОРЕФЕРАТ**

на дисертация, представена за присъждане на образователна и  
научна степен „Доктор“

Професионално направление 7.3 Фармация,  
Фармацевтична химия и фармацевтичен анализ

Научен ръководител: **доц. Христо Цачев, дф**

**София, 2025**

**Обобщена информация за дисертацията:**

- ❖ Дисертацията съдържа 115 страници, 60 фигури и 21 таблици.
- ❖ Цитирани са 145 литературни източника.
- ❖ Дисертацията се основава на 2 публикации, върху които са забелязани 3 цитата.

*Защитата на дисертационния труд ще се състои на .....2025 г. от ..... часа в Заседателната зала на Факултет по химия и фармация на Софийски университет „Св. Климент Охридски“.*

*Материалите по защитата са на разположение в Деканата на ФХФ, СУ „Св. Климент Охридски“, бул „Джеймс Баучер“ № 1.*

## Съдържание

I. Увод .....	3
II. Цели и задачи на дисертационния труд .....	4
III. Резултати и дискусия .....	5
3.1 Частици натоварени с евгенол .....	5
3.2 Частици натоварени с куркумин .....	11
3.3 Частици натоварени едновременно с евгенол и куркумин .....	17
3.4 Дискусия .....	27
3.4.1 Експериментални резултати .....	27
3.4.2 Зелени технологии и оптимизация на процеса .....	31
3.4.3 Устойчивост в производството .....	32
IV. Обобщение и изводи .....	34
V. Научни приноси на дисертационния труд .....	35
VI. Цитирана литература .....	37

## I. Увод

Евгенолът и куркуминът са природни съединения, които проявяват антиоксидантна, антибактериална, противовъзпалителна и противотуморна активност. Малката им водоразтворимост обаче ограничава бионаличността им. Съществуват различни подходи за подобряване на разтворимостта, като например промяна на структурата на веществото чрез образуване на сол или чрез включване в комплекси, мицели от повърхностноактивни вещества и/или полимери. Амфибилни полимери като Soluplus® и Lutrol F 127 са много подходящи кандидати за тази цел, тъй като са водоразтворими и са одобрени за фармацевтична употреба.

Цел на настоящия дисертационен труд е подобряване на водоразтворимостта на евгенол и куркумин чрез включването им в полимерите Soluplus® и Lutrol F 127. Натоварените полимерни частици са получени чрез разпръсквателно сушене, което представлява едностъпков процес, използван и в индустрията. Съставът на частиците е оптимизиран чрез добавяне на *мио*-инозитол и колоиден силициев диоксид.

Количеството на натоварения евгенол в получените частици под формата на прахове е оценено с помощта на UV/VIS спектроскопия. Морфологията на частиците в твърдо състояние е изследвана чрез сканираща електронна микроскопия, а размерът на частиците във воден разтвор и зета потенциала са определени чрез динамично светоразсейване. Прахообразните форми са охарактеризирани и с помощта на инфрачервена спектроскопия с преобразуване на Фурие, ядрено-магнитен резонанс, сканираща електронна микроскопия и диференциална сканираща калориметрия.

## II. Цели и задачи на дисертационния труд

Основната цел на дисертационния труд е да се повиши водоразтворимостта на евгенол и куркумин чрез натоварването им в полимерите Soluplus® и Lutrol F 127 с помощта на метода разпръсквателно сушене. Като разтворител за дисперсиите за разпръсквателно сушене е избрана водата, която е възможно най-зеленият разтворител.

За да бъде изпълнена тази цел, бяха поставени следните задачи:

1. Оптимизиране на състава на входящите за разпръсквателно сушене дисперсии.
2. Оптимизиране на състава на частиците чрез добавяне на *мио*-инозитол и колоиден силициев диоксид (Aerosil® 200) с цел да се проучи как това ще повлияе на морфологията, размера на получените частици и реологичните свойства на прахообразните форми (прахове/състави).
3. Определяне на ефективността на натоварване – количественото съдържание на активните вещества в получените частици с UV/VIS спектроскопия.
4. Охарактеризиране на получените прахове с помощта на сканираща електронна микроскопия (SEM), инфрачервена спектроскопия с преобразуване на Фурие (FTIR), ядрено-магнитен резонанс (NMR), диференциална сканираща калориметрия (DSC) и рентгенова дифракция (XRD).
5. Определяне на размера на частиците и зета потенциала на получените прахове във воден разтвор чрез динамично светоразсейване (DLS).

### III. Резултати и дискусия

Имената на съставите включват следните букви **E** (евгенол), **C** (куркумин), **S** (Soluplus®), **L** (Lutrol F 127), **I** (*мио*-инозитол) и **A** (Aerosil® 200). Обозначенията също така съдържат процента на масите на куркумин (C) – **1%**, **5%** и **10%** или/и евгенол (E) – **5%**, **10%**, **15%** и **20%** по отношение на масата на Soluplus®, които са използвани за приготвянето на входящите дисперсии за разпръсквателно сушене.

#### 3.1 Частици натоварени с евгенол

##### 3.1.1 Морфология на частиците

Получените прахообразни форми, наричани накратко прахове, са с бял цвят и еднороден външен вид (Фигура 1). Въпреки това се наблюдава известна агрегация на частиците, поради техните хигроскопични свойства, която е много по-слабо изразена, когато в състава е включен Lutrol F 127. Праховете, съдържащи *мио*-инозитол и Aerosil® 200, също са по-малко склонни към образуване на агрегати. Добивът на праховете варира от 12 до 60% (Таблица 1).



**Фигура 1.** Външен вид на избрани прахообразни форми.

Морфологията на получените прахове е изследвана с помощта на сканираща електронна микроскопия (SEM). SEM изображенията на избрани проби показват, че след изсушаване размерът на частиците е намален драстично, като се наблюдават частици с различна форма и размер (Фигура 2). Например, частиците на изходните Soluplus® и Lutrol F 127 са от порядъка на съответно 300  $\mu\text{m}$  и 500  $\mu\text{m}$ , докато при получените прахове, включително ненатоварен Soluplus®, който е преминал през разпръсквателно сушене, размерът на частиците е приблизително около 10  $\mu\text{m}$ , като най-малките частици са приблизително 2  $\mu\text{m}$  (Фигура 2).

**Таблица 1.** Обобщение на съдържанието на евгенол (E) и Soluplus® (S) във входящите за разпръсквателно сушене дисперсии, входяща и изходяща температури по време на процеса на разпръсквателно сушене, добив и ефективност на натоварване на евгенола (EE).

Състав	E, g	S, % w/v	Входяща/изходяща температури <sup>a</sup> , °C	Добив, %	EE ± SD, %
5%E-S	0.202	10.0	70/30	47.1	98.2 ± 1.9
5%E-S	0.202	4.0	70/30	44.8	87.0 ± 1.3
5%E-S	0.204	10.0	80/42	46.2	97.9 ± 1.8
10%E-S	0.402	10.0	70/30	45.9	92.7 ± 1.4
10%E-S-80 °C	0.401	10.0	80/41	47.1	90.9 ± 2.5
10%E-S	0.403	4.0	80/41	45.3	83.6 ± 2.4
10%E-S-I	0.401	10.0	80/41	56.1	89.9 ± 2.8
10%E-S-2I	0.401	10.0	80/41	60.4	89.3 ± 1.9
10%E-S-L	0.400	10.0	80/41	24.4	80.9 ± 1.5
15%E-S-70 °C	0.602	10.0	70/31	44.1	90.9 ± 2.1 <sup>b</sup>
15%E-S-70 °C	0.602	4.0	70/31	43.9	82.9 ± 1.1
15%E-S-80 °C	0.602	10.0	80/42	45.2	89.0 ± 2.4
15%E-S-90 °C	0.602	10.0	90/45	44.9	88.6 ± 1.8
15%E-S-A	0.602	10.0	80/41	47.8	90.0 ± 0.9
15%E-S-I	0.602	10.0	80/41	55.4	89.4 ± 1.1
15%E-S-2I	0.602	10.0	80/41	59.9	89.1 ± 1.6
15%E-S-I-A	0.601	10.0	80/41	56.2	90.6 ± 0.8
15%E-S-2I-A	0.602	10.0	80/41	60.2	89.7 ± 1.5
15%E-S-L	0.603	10.0	70/31	25.8	84.1 ± 1.8
15%E-S-L-A	0.602	10.0	70/31	29.6	86.8 ± 1.6
15%E-S-L-I	0.601	10.0	70/31	39.1	83.7 ± 1.0
15%E-S-L-2I	0.602	10.0	70/31	43.9	84.9 ± 1.8
15%E-S-L-I-A	0.602	10.0	70/31	40.5	84.1 ± 1.6
15%E-S-L-2I-A	0.601	10.0	70/31	44.6	83.1 ± 1.5
20%E-S	0.800	10.0	80/42	43.4	76.3 ± 1.5
20%E-S	0.800	6.7	80/42	37.0	76.0 ± 2.9
20%E-S <sup>c</sup>	0.800	6.7	80/48	12.2	10.9 ± 1.5

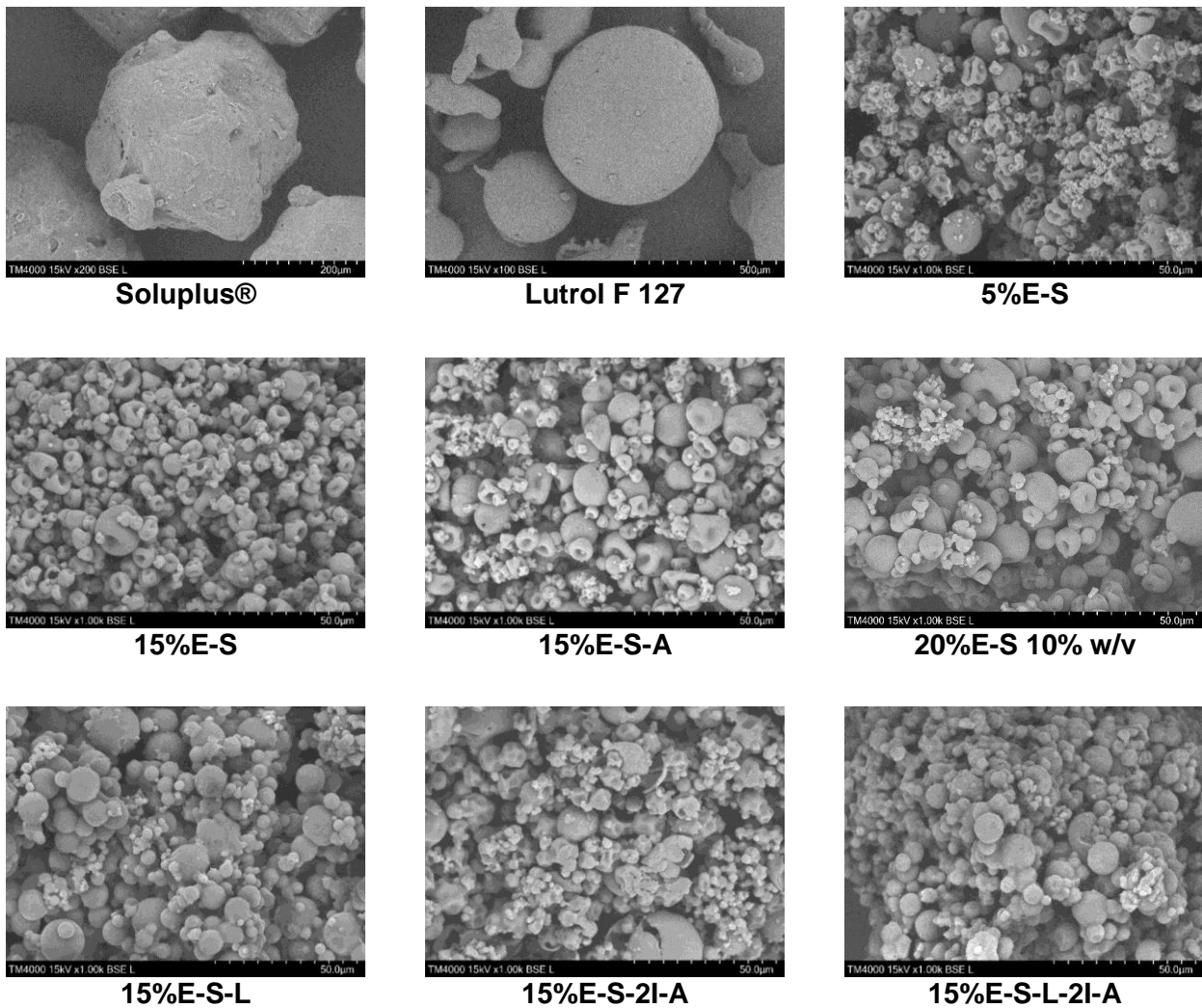
<sup>a</sup> Вариацията в изходящата температура е ± 2°C

<sup>b</sup> Проведени за шест измервания

<sup>c</sup> Прахът е получен от дисперсия смес вода/етанол 2:1

В някои случаи се наблюдават единични частици дори под 1 µm. Средният размер на частиците варира в диапазона 3.79 – 6.70 µm. SEM снимките показват различни по големина микрочастици, които се характеризират със сферична форма и изразена вдлъбнатост. Тази морфология показва, че частиците са по-скоро кухи и се

свиват при изпаряване на разтворителя поради силите на деформация. Морфологията на частиците натоварени с различно количество евгенол – 5, 10 и 15 % е подобна, като се наблюдава деформиране на частиците, поради изпаряването на водата по време на процеса на разпръсквателно сушене и най-вероятно частиците са кухи. Изглежда, че добавянето на *мио*-инозитол и Aerosil® 200 не променя драстично морфологията, докато присъствието на Lutrol F 127 води до по-добре дефинирана и сферична форма на частиците (Фигура 2). Все пак трябва да се отбележи, че при състава 15%E-S-A се наблюдава в по-малка степен деформация на частиците (Фигура 2).



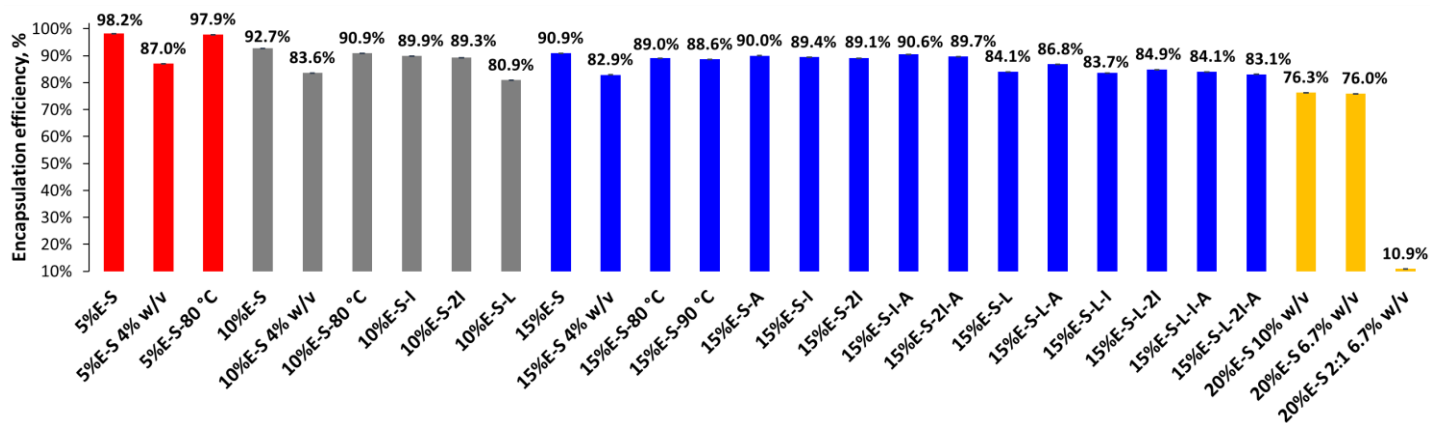
**Фигура 2.** SEM изображения на Soluplus®, Lutrol F 127 и избрани прахообразни форми, съдържащи Soluplus®, Lutrol F 127, *мио*-инозитол и Aerosil® 200.

### 3.1.2 Количествен анализ

Количеството на натоварения евгенол в получените частици беше оценено с помощта на UV/VIS спектроскопия. На фигура 3 и в таблица 1 са представени получените резултати за количеството на натоварения евгенол в полимерната матрица. Като цяло, количеството на евгенола в дисперсиите използвани за разпръсквателното сушене, както и съотношението между твърдите вещества и водата са от решаващо значение за ефективността на натоварване. Ефективността на натоварване е най-висока (97.9 – 98.2 %) за прахообразните форми, които съдържат 5% евгенол (около 0.2 g) по отношение на масата на Soluplus®. Въпреки това, ефективността на натоварване за съставите 10%E-S и 15%E-S, получени от дисперсии със съотношение твърди вещества към вода 1:10 също е задоволителна и е в диапазона от 89.3 – 92.7%. В случая на пробите, получени от по-разредени разтвори – твърди вещества към вода = 1:25 (4% w/v), ефективността на натоварване се понижава с около 11%, 9% и 8% съответно за 5%E-S, 10%E-S и 15%E-S състави. Вариациите на входящата/изходящата температури на разпръсквателното сушене не влияят значително върху ефективността на натоварване. Например, на прахообразни форми 15%E-S, получени при 70/30, 80/41 и 90/45 °C температури на входа/изхода на разпръсквателната сушилка, съответните ефективности на натоварване са 90.9%, 89.0% и 88.6%, като разликите са сравними със стойностите на стандартните отклонения, които са около 2%. Въпреки че ефективността на натоварване за съставите с 15% евгенол е по-ниска – около 90%, общото количество на натоварения евгенол е по-голямо в сравнение с други частици, получени при други проучвания. Например, натоварването с евгенол е 0.065 g/g общо твърди вещества при използване на соев лецитин и суроватъчен протеин [1], а за получените състави в настоящото изследване е около 0.130 g/g общо количество полимери. Ефективността на натоварване на прахообразните форми, получени от дисперсии, съдържащи 20% евгенол, показва, че около 76% от евгенола е успешно уловен от полимера (Фигура 3). Този резултат обаче е по-добър по отношение на ефективността на натоварване на 15%E-S състава, тъй като общата маса на уловения евгенол е с 61 mg по-висока и всъщност съответства на 15% маса на евгенола спрямо масата на полимера. Ефективността на натоварване на праха, получен от дисперсията, съдържаща съотношение вода/етанол 2:1, е само 11%. Трябва да се отбележи, че въпреки че в хранващата дисперсия за разпръсквателно сушене не бе наблюдавано утаяване, по време на процеса на получаване на частиците, по циклонния сепаратор бе полепнало значително количество полимер.

В случая на частиците, които съдържат Lutrol F 127, количеството на натоварения евгенол е по-ниско, ~84%, най-вероятно защото по време на процеса на

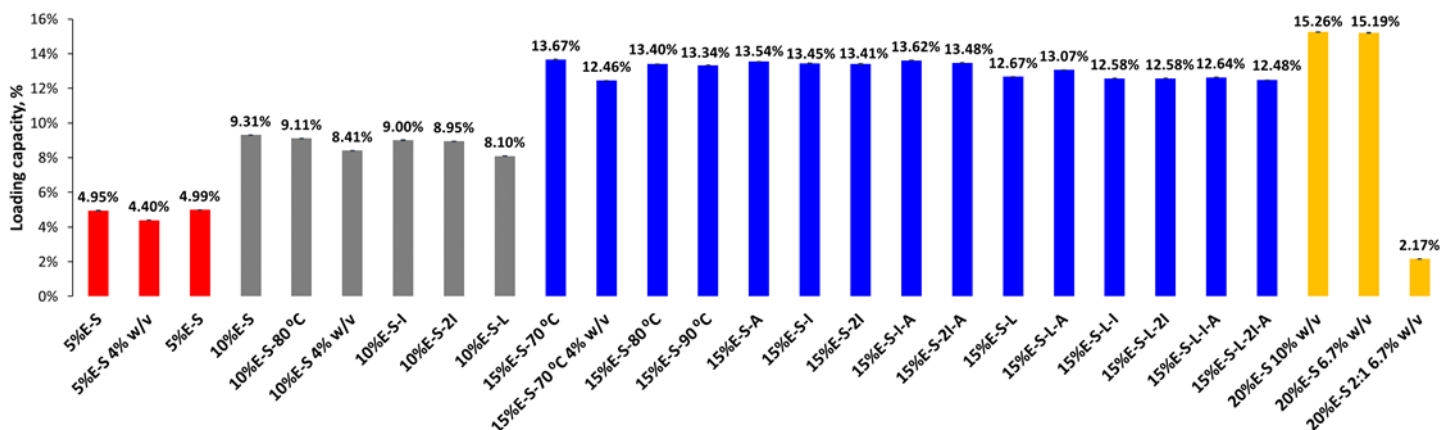
разпръсквателно сушене поради по-ниската температура на топене на Lutrol F 127 (~ 56 °C) част от евгенола се освобождава и остава в сушилната камера, както и в циклонния сепаратор. Същото важи и за добива, който е понижен до 30-40%, докато за пробите без Lutrol F 127, добивът е около 60 %. Добавянето на *мио*-инозитол не променя ефективността на натоварване, тъй като за съставите без Lutrol F 127 тя е в диапазона 89.1-90.6%.



**Фигура 3.** Графично представяне на ефективността на натоварване на евгенол в получените прахове, показана и в Таблица 1. Съставите с различни количества евгенол с цел по-голяма яснота са изразени с различни цветове: червено – 5%, светло сив – 10%, синьо – 15% евгенол и жълто – 20% евгенол.

За всеки състав са направени по три анализа, като е взимано от различни места на получените прахове. Стандартните отклонения на ефективностите на натоварване варират от 0.8 до 2.9 % (Таблица 1), което предполага, че евгенолът е сравнително равномерно разпределен в получените частици.

Капацитетът на натоварване дава оценка на максималното количество активно вещество, което може да бъде включено в дадена система за доставяне на лекарства, като например наночастици, микрочастици или други носители. Той е ключов фактор при разработването на ефективни фармацевтични форми, тъй като влияе върху стабилността, бионаличността и скоростта на освобождаване на лекарственото вещество. Капацитетът на натоварване на получените прахове е от 2.2% до 15.3% за 20% E-S прахове, получени от дисперсии съответно със съотношение вода/етанол 2:1 (6.7% w/v Soluplus®) и само вода (10% w/v Soluplus®) – фигура 4.



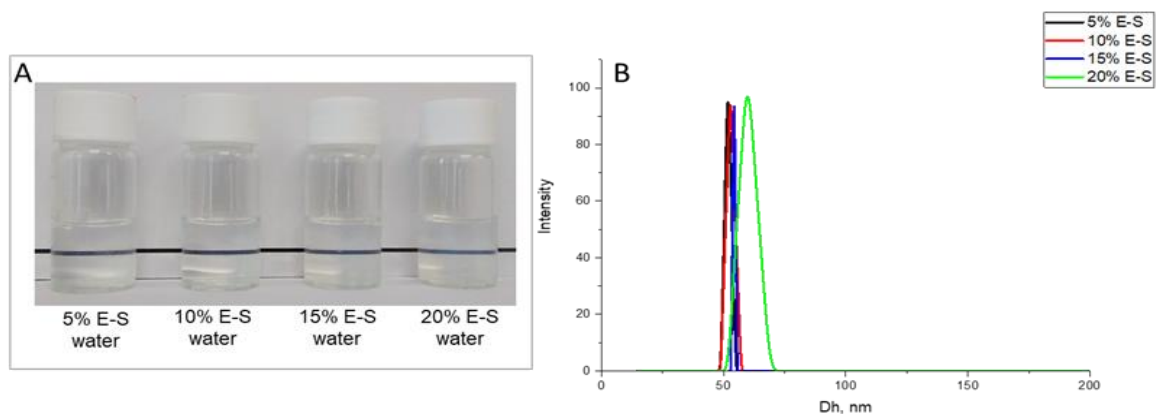
**Фигура 4.** Капацитет на натоварване на евгенол в получените прахове. Съставите с различни количества евгенол с цел по-голяма яснота са изразени с различни цветове: червено – 5%, светло сив – 10%, синьо – 15% евгенол и жълто – 20% евгенол.

### 3.1.3 Размер на частиците във воден разтвор

Хидродинамичният диаметър на частиците с различни проценти на евгенол – 5%, 10%, 15% и 20% във воден разтвор при 10 % w/v Soluplus® е съответно 51±3 nm, 52±3 nm, 54±2 nm и 59±3 nm (Таблица 2 и Фигура 5). Не се наблюдава значителна разлика в размера на частиците с увеличаване на количеството евгенол в съставите.

**Таблица 2.** Съотношение на разтворителите и концентрация на Soluplus® (S) във входящите за разпръсквателно сушене дисперсии, хидродинамичен диаметър (Dh), индекс на дисперсност (DI) и зета потенциал ( $\zeta$ ) на водните разтвори на избрани прахове. Концентрацията на измерените разтвори е 1 mg/mL.

Състав	H <sub>2</sub> O:EtOH	S, % w/v	Dh ± SD, nm	DI	$\zeta$ ± SD, mV
5%E-S	1:0	10.0	51±3	0.04±0.011	-4.6±0.7
10%E-S	1:0	10.0	52±3	0.09±0.008	-4.5±1.2
15%E-S	1:0	10.0	54±2	0.04±0.024	-4.3±1.6
20%E-S	1:0	10.0	59±3	0.10±0.011	-5.7±0.9
20%E-S	1:0	6.7	56±2	0.09±0.018	-4.9±1.1
20%E-S	2:1	6.7	108±6	0.10±0.012	-2.9±1.8

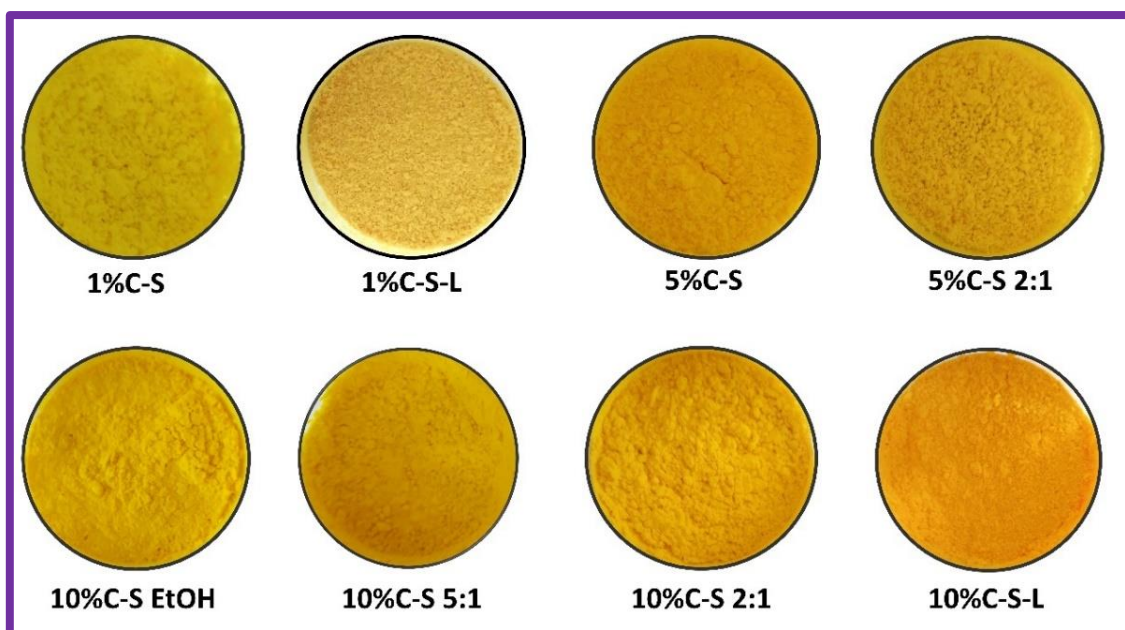


**Фигура 5.** Снимки (А) и хидродинамичен диаметър (В) на водни разтвори на прахове, съдържащи евгенол – 5%E-S, 15%E-S и 20%E-S, получени от дисперсии с концентрация на Soluplus® 10 % w/v.

### 3.2 Частици натоварени с куркумин

#### 3.2.1 Морфология на частиците

На фигура 6 са показани избрани прахове съдържащи 1% куркумин по отношение на масата на полимерите. При праха, съдържащ 1% куркумин и само Soluplus®, наименуван 1%C-S, се наблюдава агрегация на частиците, като цветът на получения прах е жълт, докато на изходния куркумин е по-оранжев (Фигура 6). При състава със съотношение 4:1 на Soluplus® към Lutrol F 127, означен като 1%C-S-L, визуално в много по-малка степен се наблюдава слепване на частиците и те са по-фини, като отново цветът на получения прах е жълт. Добивът на частиците варира от 19.2% за състав 1%C-S-L до 56.6 % за 10%C-S, получен от дисперсия със съотношение вода/етанол 2:1. Прахът, получен от нестабилна водна дисперсия, съдържаща 10% куркумин, е с добив от 25.2 %, а на този получен от чист разтвор на етанол със същото количество куркумин значително се увеличава до 52.5 %. Важно е да се отбележи, че намаляването на концентрацията на Soluplus® води до увеличаване на добива до над 50%. Прахове, приготвени при същото съотношение вода/етанол (2:1), но при различни концентрации на куркумин, показват значителна разлика в добива на крайния продукт. Добивът на прахообразните форми получени от дисперсии с концентрация 3.3 % w/v на Soluplus® е два пъти по-висок в сравнение с по-концентрирания разтвор (6.7 % w/v).



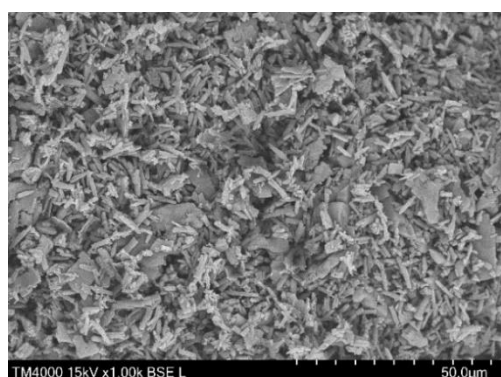
**Фигура 6.** Външен вид на избрани прахообразни форми.

**Таблица 3.** Обобщение на съдържанието на куркумин (C) и Soluplus® (S), обем и съотношение на разтворителите във входящите за разпръсквателно сушене дисперсии, добив и ефективност на натоварване (ЕЕ) на получените прахообразни форми.

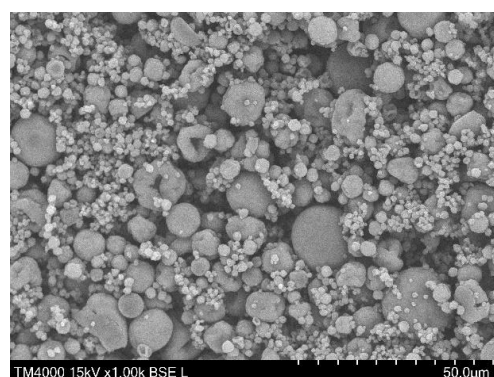
Състав	C, g	S, g	S, % w/v	H <sub>2</sub> O:EtOH	H <sub>2</sub> O+EtOH, mL	добив, %	ЕЕ%
S	0.000	4	6.7	1:0	60.0	27.1	
1%C-S	0.040	4	6.7	1:0	60.0	26.4	96.1 ± 2.0
1%C-S-L	0.040	4	6.7	1:0	60.0	19.2	85.8 ± 1.8
1%C-S-I	0.040	4	6.7	1:0	60.0	36.7	95.8 ± 2.1
5%C-S	0.200	4	6.7	1:0	60.0	22.5	–
5%C-S	0.200	4	6.7	2:1	60.0	24.7	97.8 ± 4.0
10%C-S	0.400	4	6.7	1:0	60.0	25.2	–
10%C-S	0.400	4	6.7	0:1	60.0	52.5	93.5 ± 1.7
10%C-S	0.400	4	6.7	2:1	60.0	31.8	96.1 ± 2.0
10%C-S	0.400	4	3.3	2:1	120.0	56.6	97.8 ± 4.0
10%C-S	0.400	4	3.3	5:1	120.0	52.5	98.4 ± 2.5
10%C-S-L	0.400	3.2	3.3	5:1	120.0	30.7	87.4 ± 2.1

Частиците на изходния куркумин имат пръчковидна форма, а при натоварените полимерни частици се наблюдава сферична форма, като аналогично на праховете, съдържащи евгенол, при голяма част от частиците се наблюдава деформиране, поради

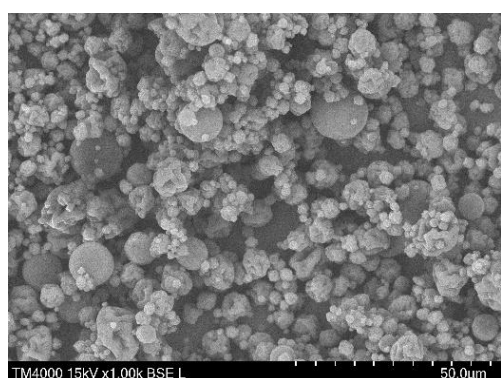
изпаряването на водата по време на процеса на получаване на частиците (Фигура 7). Също като при евгенол-съдържащите прахообразни форми, добавянето на Lutrol F 127 в състава намалява деформацията на частиците (10%C-S-L, Фигура 7).



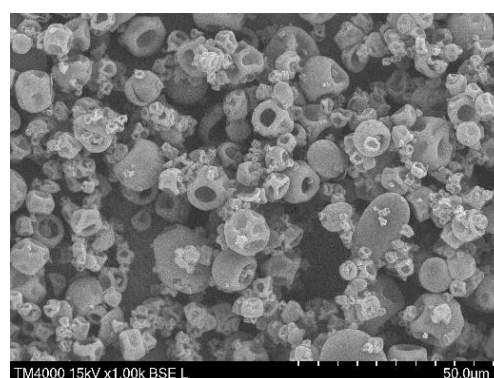
**Куркумин**



**10%C-S-L**



**10%C-S 2:1 3.3% w/v**

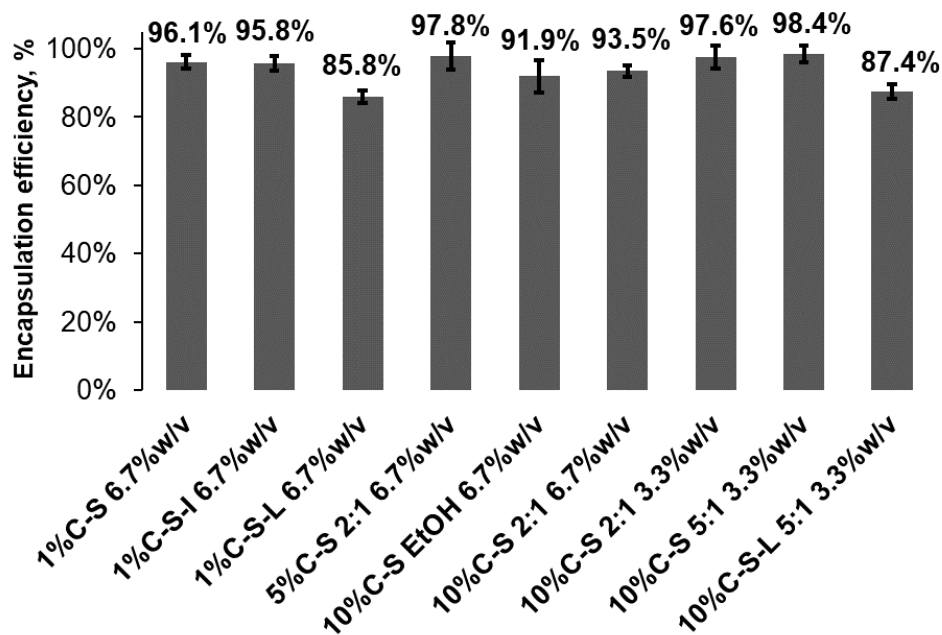


**10%C-S 5:1 3.3% w/v**

**Фигура 7.** SEM изображения на прахообразни форми с куркумин.

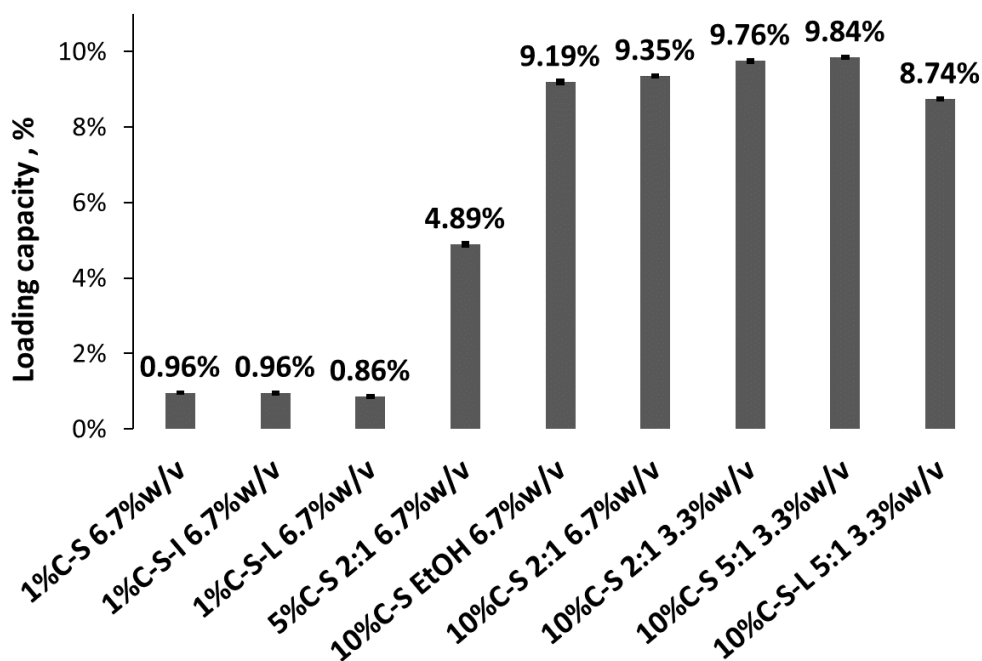
### 3.2.2 Количествен анализ

Ефективността на натоварване на куркумина, варира от 85.8% до 98.4% съответно за 1%C-S-L (получен от водна дисперсия) и 10%C-S (получен от дисперсия със съотношение вода/етанол 5:1) (Фигура 8). Ефективността на натоварване на прахообразната форма 10%C-S, получена от етанолов разтвор (6.7% w/v), е 91.9%, и е по-ниска с 1.6% от на праха получен от дисперсия със съотношение вода/етанол 2:1 (6.7% w/v). Ефективността на натоварване в случая на 1%C-S прах, получен от воден разтвор, е 96.1%, а за 10%C-S прах, получен от два пъти по-концентрирана дисперсия (6.7% w/v вода/етанол 2:1), 93.5%, е по-ниска с 4.1% в сравнение с тази, получена от 3.3% w/v дисперсия вода/етанол 2:1. Подобно на евгенол-съдържащите прахообразни форми, ефективността на натоварване на куркумина, когато в състава присъства Lutrol 127 е по-ниска. Например, на 1%C-S-L е по-ниска с 10.3% спрямо 1%C-S, а на 10%C-S-L – с 11% спрямо 10%C-S, получен от дисперсия със съотношение вода/етанол 5:1.



**Фигура 8.** Графично представяне на ефективността на натоварване на куркумин в получените прахове, показана и в Таблица 3.

Капацитетът на натоварване на куркумина е в диапазона от 0.86 – 9.84% и е най-висок в случая на праха 10% C-S, получен от дисперсия със съотношение вода/етанол 5:1 (Фигура 9).

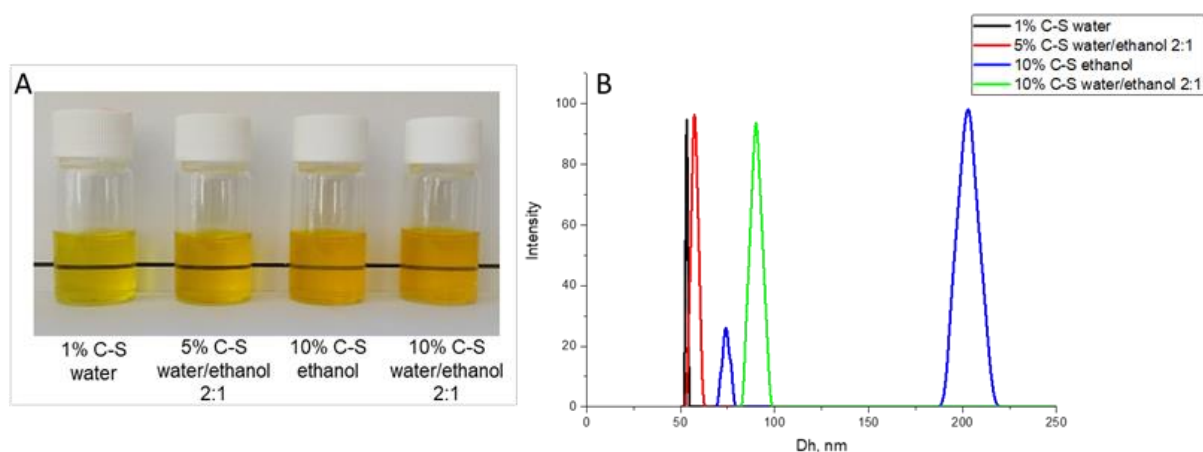


**Фигура 9.** Капацитет на натоварване на куркумин в получените прахове.

### 3.2.3 Размер на частиците във воден разтвор

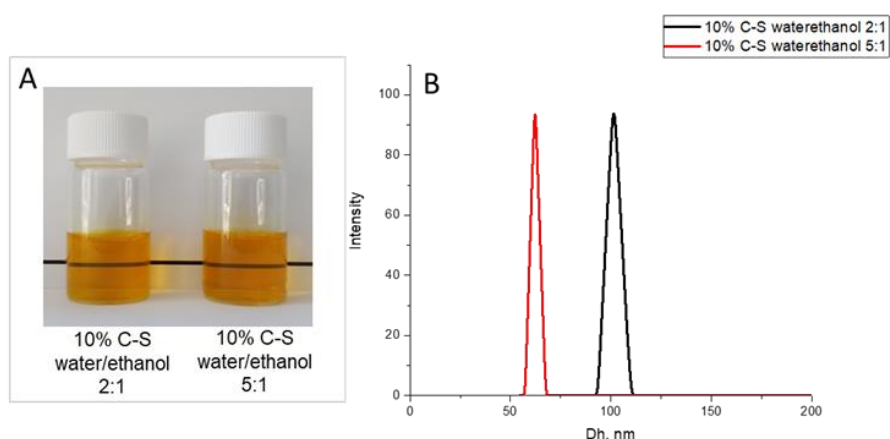
Получените прахове с натоварен в Soluplus® куркумин са разтворени в дестилирана вода (1 mg/ml) и пробите са охарактеризирани чрез динамично и електрофоретично разсейване на светлината (Таблица 4). След разтваряне във вода размерът на частиците на състав 1%C-S е 53 nm и имат отрицателен зета потенциал от -3.8 mV. Съответните параметри на ненатоварения прах от Soluplus® са 54 nm и -3.0 mV. Прахът с 5 % куркумин, приготвен от изходен воден разтвор, има добив от около 22 % и след разтваряне във вода се образува утайка от куркумин. Този резултат ясно показва, че при тези условия, малко водоразтворимият куркумин не е напълно натоварен в полимера, което води до образуването на утайка с малка разтворимост във вода. За състава 5%C-S, получен от дисперсия със съотношение вода/етанол 2:1, се наблюдават стабилни колоидни частици, чиито среден хидродинамичен диаметър е 57 nm (Фигура 10).

Прахът, получен от нестабилна водна дисперсия съдържаща 10 % куркумин образува утайка след разтварянето му във вода. За прахобразната форма 10%C-S, получена от етанолов разтвор е характерно бимодално разпределение на частиците, с Dh съответно 74 nm и 204 nm. Праховете, получени от смес вода/етанол, показват мономодално разпределение на частиците със среден хидродинамичен диаметър от 90 nm.



**Фигура 10.** Снимки (A) и хидродинамичен диаметър (B) на водни разтвори на прахове, съдържащи куркумин – 1%C-S, 5%C-S и 10%-S, получени от дисперсии с концентрация 6.7 % w/v Soluplus® и разтворители съответно само вода, смес вода/етанол в съотношение 2:1 и само етанол.

Всички прахове, получени от смес вода/етанол (2:1 и 5:1), образуват стабилни колоидни дисперсии. Размерът на частиците при съотношение вода/етанол 2:1 е приблизително 100 nm, докато за праховете, получени при съотношение вода/етанол 5:1, средният хидродинамичен диаметър на колоидните частици намалява до 62 nm (Фигура 11). Разликата в размера на наночастиците е незначителна при прахообразните форми получени от дисперсии с две различни концентрации на полимера – 6.7 и 3.3 % w/v, но при едно и също отношение вода/етанол 2:1, съответно 90 nm сравнено с 100 nm (Таблица 4 и Фигури 10 и 11).



**Фигура 11.** Снимки (А) и хидродинамичен диаметър (В) на водни разтвори на прахове съдържащи куркумин – 10%С-S, получени от дисперсии с концентрация на Soluplus® 3.3 % w/v и различно съотношение вода/етанол (2:1 и 5:1).

**Таблица 4.** Съотношение на разтворителите и концентрация на Soluplus® (S) във входящите за разпръсквателно сушене дисперсии, хидродинамичен диаметър (Dh), индекс на дисперсност (DI) и зета потенциал ( $\zeta$ ) на водните разтвори на избрани прахове. Концентрацията на измерените разтвори е 1 mg/mL.

Състав	H <sub>2</sub> O:EtOH	S, % w/v	D <sub>h</sub> ±SD, nm	DI	$\zeta$ ±SD, mV
S	1:0	6.7	54±2	0.06±0.011	-3.00±0.8
1%С-S	1:0	6.7	53±2	0.09±0.023	-3.80±1.1
5%С-S	1:0	6.7	образува се утайка		
5%С-S	2:1	6.7	57±1	0.07±0.034	-4.17±1.3
10%С-S	1:0	6.7	образува се утайка		
10%С-S	0:1	6.7	74, 204±2	0.24±0.025	-5.25±1.8
10%С-S	2:1	6.7	90 ± 1	0.10±0.022	-6.50±1.5
10%С-S	2:1	3.3	100 ± 3	0.18±0.006	-2.26±1.4
10%С-S	5:1	3.3	62 ± 1	0.08±0.043	-5.70±1.9

### 3.3 Частици натоварени едновременно с евгенол и куркумин

Бяха приготвени двукомпонентни прахообразни форми, съдържащи куркумин и евгенол от дисперсии, съдържащи 5 % и 10 % куркумин и 5 %, 10 %, 15 % и 20 % евгенол по отношение на масата на полимера. Концентрацията на полимера във входящите за разпръсквателно сушене дисперсии на всички изследвани състави е 3.3%, с общ обем на разтворителите 120 mL при две съотношения вода/етанол – 2:1 и 5:1.

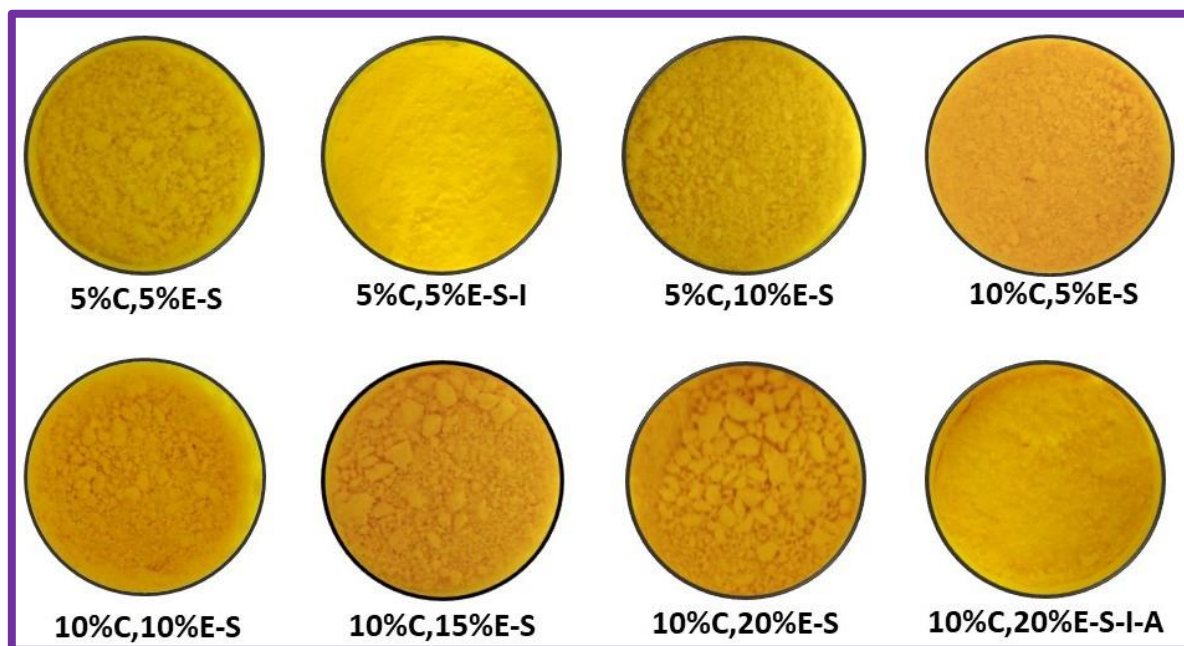
Добивът на праховете варира между 28.7 % и 37.9 % за съставите без *мио*-инозитол и намалява с увеличаване на съдържанието на евгенол във входящите за разпръсквателно сушене дисперсии (Таблица 5). *Мيو*-инозитолът повишава добива с от около 20 % до 40 %. Например, при състав 10%C,20%E-S-I е постигнат добив от 59.1 %.

**Таблица 5.** Обобщение на съдържанието на куркумин (C), евгенол (E) и Soluplus® (S), обем и съотношение на разтворителите във входящите за разпръсквателно сушене дисперсии, добив и ефективност на натоварване (EE) на получените прахообразни форми.

Състав	C, g	E, g	S, g	S, % w/v	H <sub>2</sub> O:EtOH	H <sub>2</sub> O+EtOH, mL	Добив, %	EE%±SD куркумин	EE%±SD евгенол
5%C,5%E-S	0.200	0.200	4	3.3	2:1	120.0	41.4	97.2 ± 2.6	93.6 ± 2.0
5%C,10%E-S	0.200	0.400	4	3.3	2:1	120.0	37.0	96.9 ± 3.0	86.2 ± 4.2
5%C,20%E-S	0.200	0.800	4	3.3	2:1	120.0	23.4	96.2 ± 0.5	83.4 ± 1.7
10%C,5%E-S	0.400	0.200	4	3.3	2:1	120.0	49.0	97.1 ± 3.9	91.5 ± 3.5
10%C,10%E-S	0.400	0.400	4	3.3	2:1	120.0	46.2	95.9 ± 1.3	83.3 ± 0.8
10%C,15%E-S	0.400	0.600	4	3.3	2:1	120.0	36.7	95.8 ± 4.0	82.7 ± 3.4
10%C,20%E-S	0.400	0.800	4	3.3	2:1	120.0	28.7	96.1 ± 2.2	79.9 ± 3.0
10%C,20%E-S	0.400	0.800	4	3.3	5:1	120.0	37.9	96.5 ± 2.3	79.8 ± 2.7
5%C,5%E-S-I	0.200	0.200	4	3.3	5:1	120.0	57.0	96.0 ± 3.0	91.5 ± 3.3
10%C,15%E-S-I	0.400	0.600	4	3.3	5:1	120.0	58.5	89.7 ± 4.0	81.2 ± 2.9
10%C,20%E-S-I-A	0.400	0.800	4	3.3	5:1	120.0	56.3	93.3 ± 3.9	72.4 ± 4.6
10%C,20%E-S-I	0.400	0.800	4	3.3	2:1	120.0	59.1	88.9 ± 3.4	96.5 ± 3.6
10%C,20%E-S-I-A	0.400	0.800	4	3.3	2:1	120.0	55.7	93.3 ± 1.2	74.4 ± 3.9

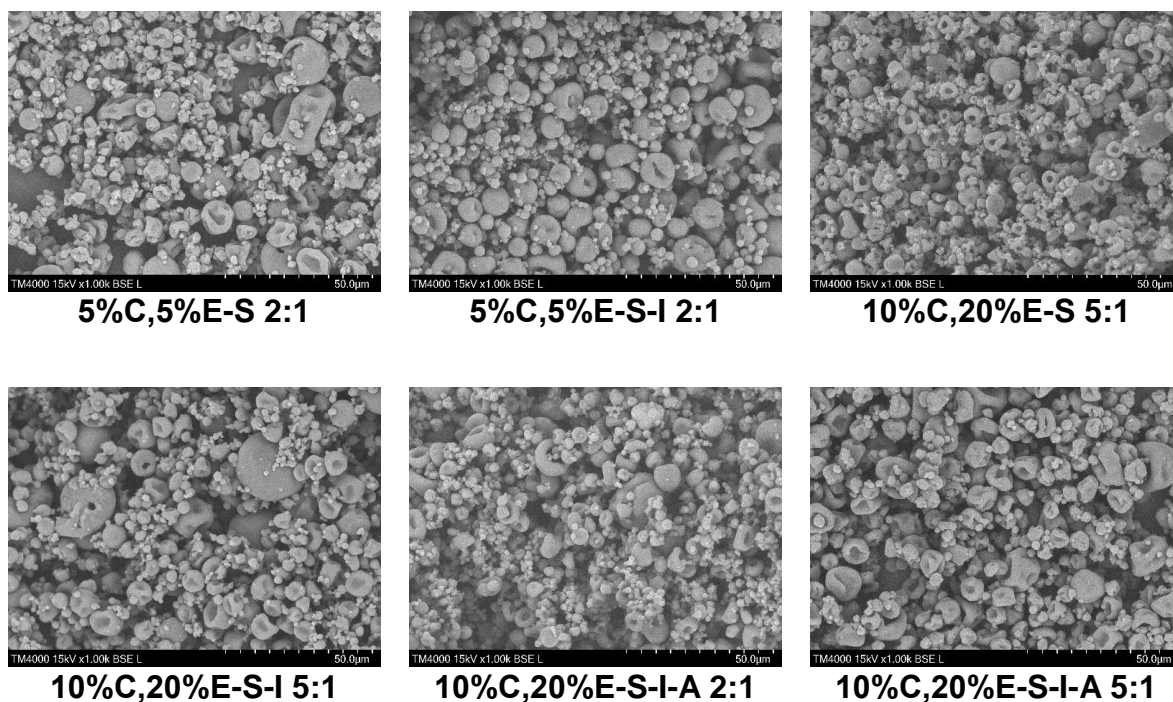
### 3.3.1 Морфология на частиците

Външният вид на избрани двукомпонентни състави е показан на фигура 12. Те са с жълт цвят, също като съдържащите само куркумин прахове. Увеличаването на съдържанието на евгенол води до агрегиране (слепване) на частиците – сравнете 5%С,5%Е-С и 10%С,20%Е-С прахове. Подобно на натоварените само с евгенол частици, *мио*-инозитолът намалява степента на агрегация и праховете са по-фини с подобрена реология.

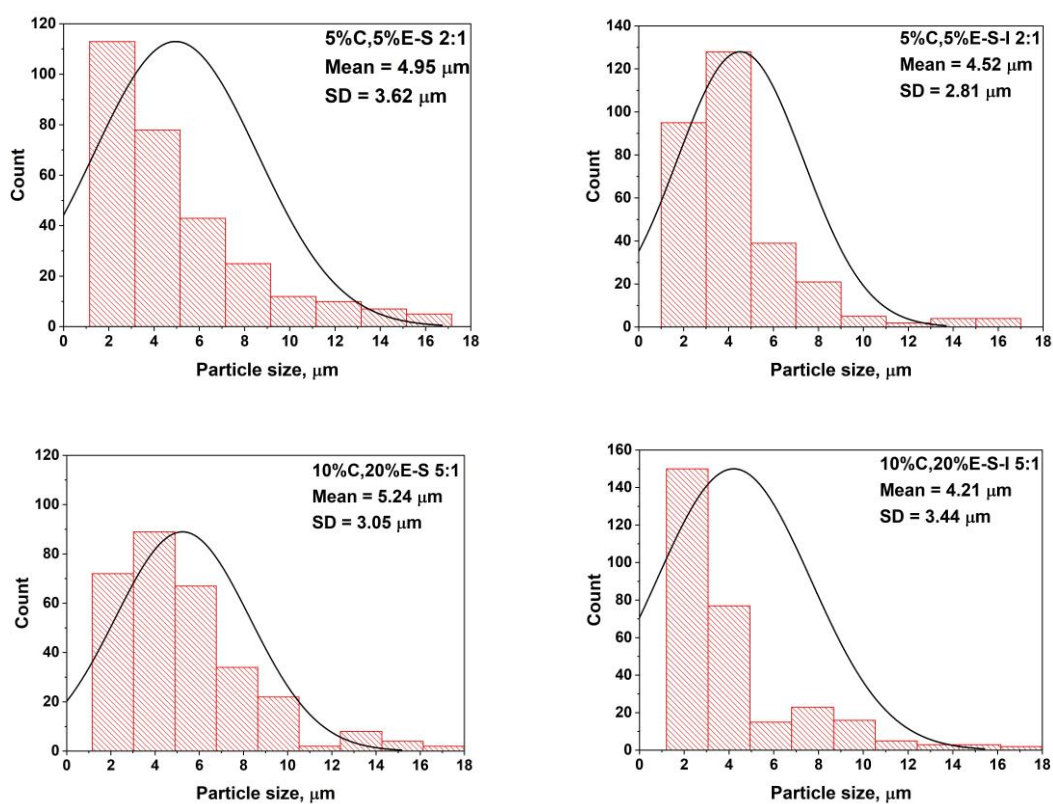


**Фигура 12.** Външен вид на избрани двукомпонентни прахообразни форми.

Морфологията на праховете е подобна на тази на монокомпонентните състави и отново се наблюдава деформация на частиците (Фигура 13). Добавянето на *мио*-инозитол намалява деформацията и колапсът на частиците, докато присъствието на Aerosil® 200 не изглежда да променя допълнително морфологията им. Не се наблюдава съществена разлика между частиците получени от изходни дисперсии със съотношение вода/етанол 2:1 и 5:1. Средният размер на частиците на избрани състави варира от 4.21  $\mu\text{m}$  до 5.24  $\mu\text{m}$  (Фигура 14) и подобно на монокомпонентните състави с куркумин и евгенол е около 5  $\mu\text{m}$ .



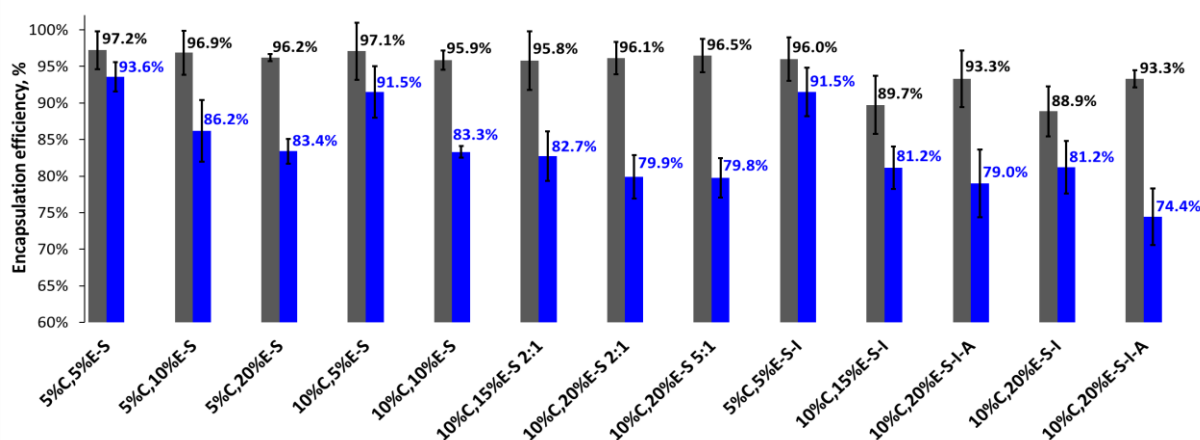
**Фигура 13.** SEM изображения на избрани двукомпонентни прахообразни форми.



**Фигура 14.** Разпределение на размера на частиците на избрани прахове. Показани са средната стойност на диаметъра на частиците (Mean) и стандартното отклонение (SD).

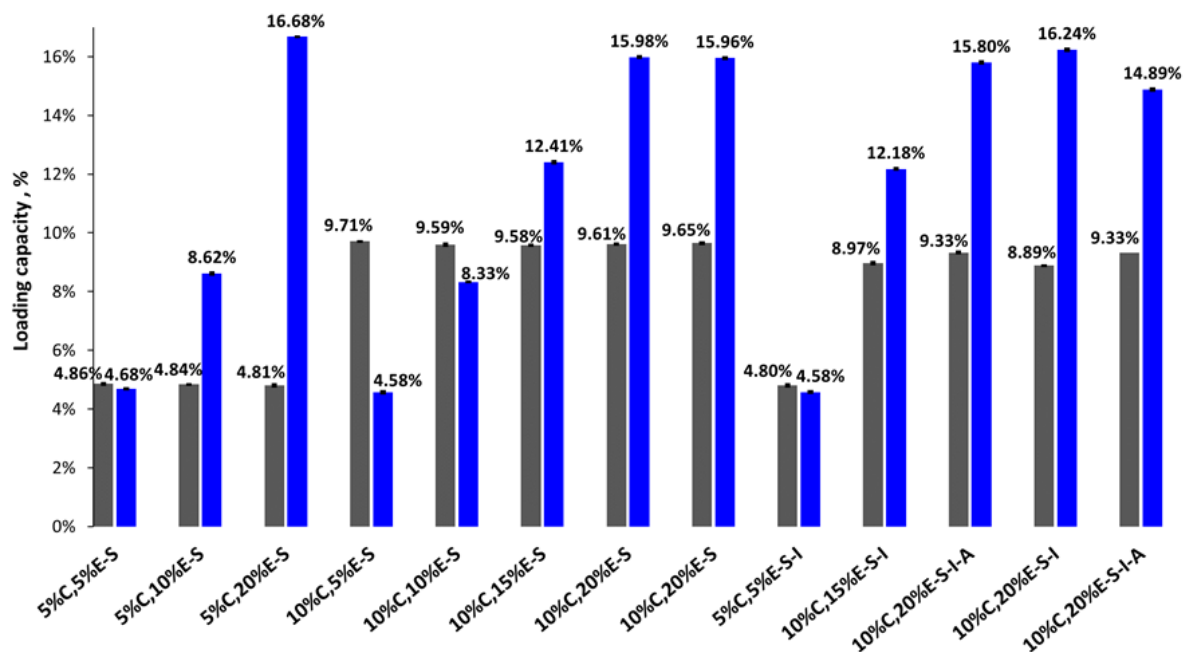
### 3.3.2 Количествен анализ

При повечето от двукомпонентните прахообразни форми ефективността на натоварване на куркумин е приблизително около 95 %, а тази на евгенол е над 80% (Фигура 15 и Таблица 5). Най-висока ефективност на натоварване на куркумин и евгенол е установена за състав 5%С,5Е-S, съответно 97.2 % и 93.6 %. Като цяло, както може да се очаква, натоварването на евгенол е по-високо (~90%) в праховете, получени от дисперсии, съдържащи 5% евгенол по отношение на масата на Soluplus®, в сравнение с тези, приготвени от дисперсии с по-висока концентрация на евгенол от 20 % (ЕЕ ~80 %).



**Фигура 15.** Ефективност на натоварване на куркумин и евгенол в двукомпонентните състави. Резултатите за евгенол са показани в синьо, а за куркумин в тъмно сиво. Стойностите, заедно със стандартното им отклонение са показани и в таблица 5.

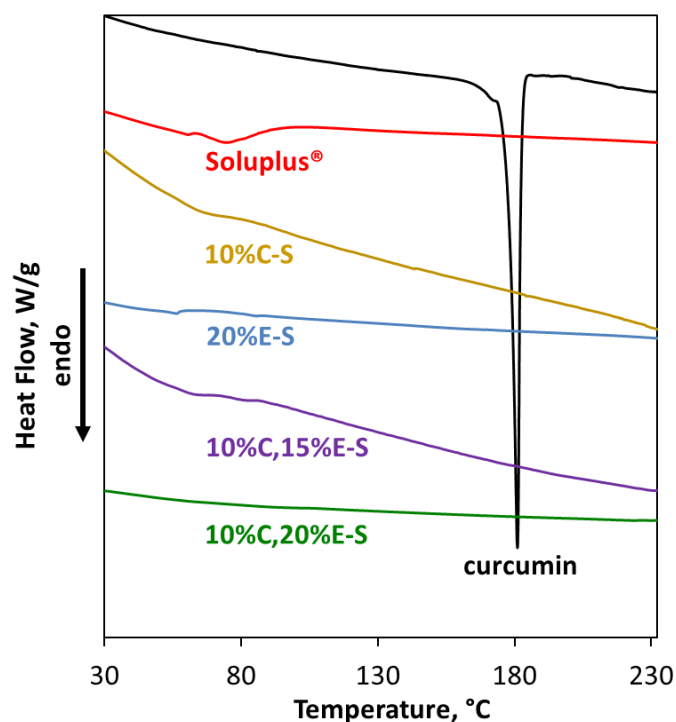
Капацитетът на натоварване на евгенола, очаквано, в повечето случаи е по-висок в сравнение с този на куркумина, поради по-високата му концентрация в дисперсиите за разпръсквателно сушене (Фигура 16). Капацитетът на натоварване на куркумина варира от 4.80% до 9.71% съответно за 5%С,5%Е-S-I и 10%С,5%Е-S, а този на евгенола е в диапазона 4.58% – 16.68% съответно за 10%С,5%Е-S/5%С,5%Е-S-I и 5%С, 20%Е-S.



**Фигура 16.** Капацитет на натоварване на двукомпонентни състави с куркумин и евгенол. Резултатите за евгенола са показани в синьо, а за куркумина – в тъмно сиво.

### 3.3.3 DSC анализ

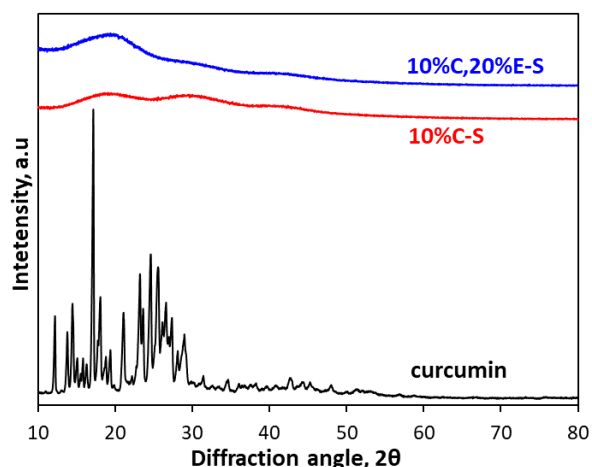
Анализът с диференциална сканираща калориметрия (DSC) беше използван за оценка на термичното поведение на чистия куркумин, Soluplus® и избрани прахове (Фигура 17). В DSC кривата на куркумина се наблюдава остър ендотермичен пик при 181 °C, съответстващ на неговата температура на топене. Също както при мононатоварените прахове с куркумин, при двукомпонентните липсва пикът при 181 °C, който съответства на топенето на куркумина (Фигура 17). Това е индикация, че той е в аморфно състояние. Липсата на характерния пик за фазовия преход на куркумина може също да означава, че той е вграден в полимерната матрица. В термограмата на чистия Soluplus® широкият пик при 64.9-75.2 °C съответства на встъпяването на полимера (T<sub>g</sub>) и е в съгласие с посочената в техническата информация на BASF стойност от ~70 °C [2].



**Фигура 17.** DSC термограми на куркумин, Soluplus® и избрани двукомпонентни състави – 10%C,15%E-S и 10%C,20%E-S, получени съответно от дисперсии в съотношение вода/етанол 2:1 и 5:1.

### 3.3.4 Рентгеноструктурен анализ

Беше използвана рентгенова дифракция за изследване на кристалната трансформация на куркумина преди и след натоварване в получените прахове. Рентгеновите дифрактограми на чистия куркумин, моно- (10%C-S) и дву- (10%C,20%E-S) натоварени прахове са показани на Фигура 18. В дифрактограмата на чистия куркумин се виждат много на брой, добре дефинирани остри характерни дифракционни пикове между  $10^\circ$  и  $30^\circ$ , което показва, че за него е характерна кристална структура. Липсата на такива добре дефинирани пикове в дифрактограмите на моно-(10%C-S) и двукомпонентните (10%C,20%E-S) прахообразни форми показва успешна аморфизация на натоварения куркумин. Очаква се аморфното състояние да увеличи разтворимостта във вода и бионаличността на куркумина. Тези резултати са в съответствие с DSC анализа.



**Фигура 18.** Рентгенови дифрактограми на чист куркумин (черна линия) и прах, натоварен с куркумин (10%C-S) (червена линия) и двукомпонентен прах с куркумин и евгенол (10%C,20%E-S) (синя линия).

### 3.3.5 Загуба при сушене

Загубата при сушене е изпитване, което предоставя информация за съдържанието на влага и летливи вещества в дадена проба. Тя бе определена за получените прахове чрез нагряване при 60 °C и 105 °C до постоянна маса (Таблица 6). Трябва да се има предвид, че тъй като евгенолът е летлив, част от него се изпарява по време на нагряването, особено при по-високата температура, както се вижда от получените за него стойности – 0.49 % и 1.95 % съответно при 60 °C и 105 °C. При нагряване при 60 °C при куркумина не се наблюдава загуба на маса, а при сушене при 105 °C загубата е 1.89%. За сравнение съответните стойности за Soluplus® са 0.00 % и 2.34 %. Аналогично на монокомпонентните прахообразни форми, на избрани двукомпонентни състави загубата при сушене при 60 °C и 105 °C е съответно около 2% и 4% (Таблица 6).

**Таблица 6.** Загуба при сушене определена при 60 °C и 105 °C.

Състав <sup>a</sup>	Загуба при сушене, %	
	60 °C	105 °C
Soluplus®	0.00	2.34
евгенол	0.49	1.95
куркумин	0.00	1.89
10%C,20%E-S 2:1	1.86	3.78
5%C,5%E-S 2:1	1.42	3.59
5%C,5%E-S-I 5:1	1.78	3.48
10%C,20%E-S-I 5:1	1.53	3.64

<sup>a</sup> Съотношение вода/етанол в дисперсията за разпръсквателно сушене.

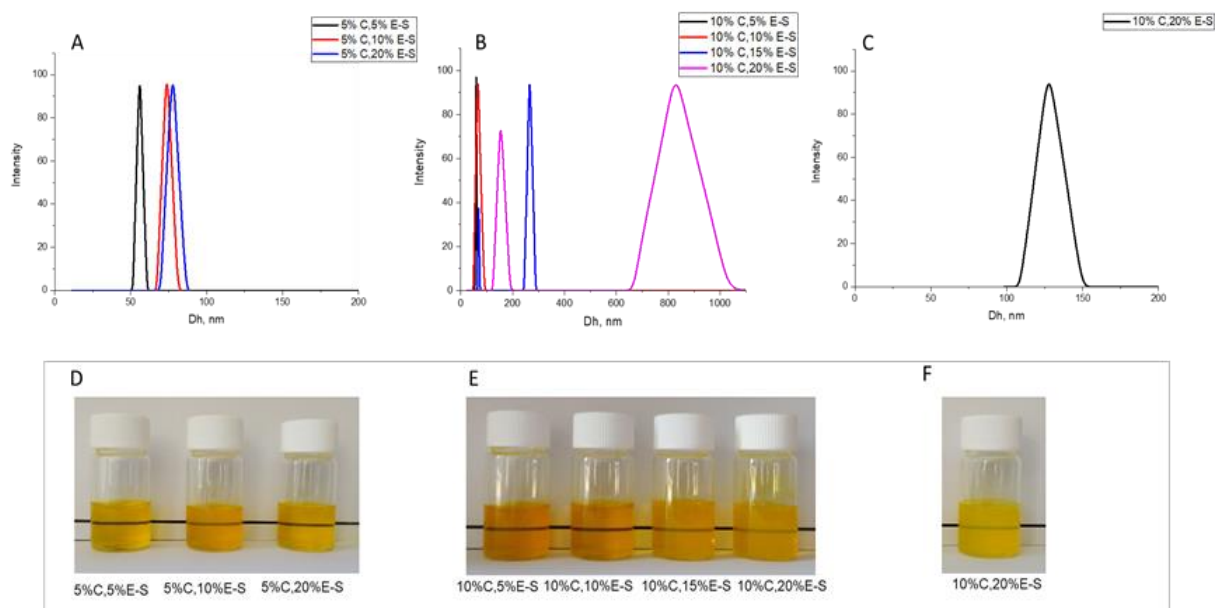
### 3.3.6 Размер на частиците във воден разтвор

Получените двукомпонентни състави са разтворени в дестилирана вода, като не се наблюдава образуването на утайка, и са измерени размера на частиците и зета потенциала. Резултатите са показани в таблица 7.

За съставите, съдържащи 5 % куркумин, се наблюдава увеличаване на размера на частиците с увеличаване на съдържанието на евгенол. Средният хидродинамичен диаметър на частиците, натоварени с 5 % куркумин и 5 % евгенол, е 56 nm, а при 5%C, 10%E-S и 5%C,20%E-S размерът се увеличава съответно до 76 nm и 78 nm (Фигура 19, А).

Съставите, съдържащи 10% куркумин (Фигура 19, В), показват незначителен ефект върху размера на частиците в сравнение с праховете с 5 % и 10 % евгенол. Размерите са подобни на съответните на колоидните разтвори на праховете с 5 % куркумин – 5%C,5%E-S и 5%C,10%E-S. Увеличаването на количеството евгенол до 15 % и 20 % води до увеличаване на размера на частиците и появата на втори пик при 260 nm и 800 nm, което показва наличието на по-големи частици/агрегати. Вероятно е при тези условия (съотношение вода/етанол) по-голямо количество от активните вещества по време на процеса на разпръсквателно сушене да са останали извън матрицата на Soluplus®, което след разтварянето на праховете е довело до нестабилен колоиден разтвор.

Резултатите за праха 10%C,20%E-S, който получен от съотношение вода/етанол 5:1 показват, че промяната на съотношението на разтворителите води до образуването на стабилни колоидни разтвори без утаяване след разтваряне на праха във водна среда. Частиците имат мономодално разпределение на размера и среден хидродинамичен диаметър от 127 nm (Фигура 19, С). Снимки на всички разтвори са представени на Фигура 19 (D, E, F).

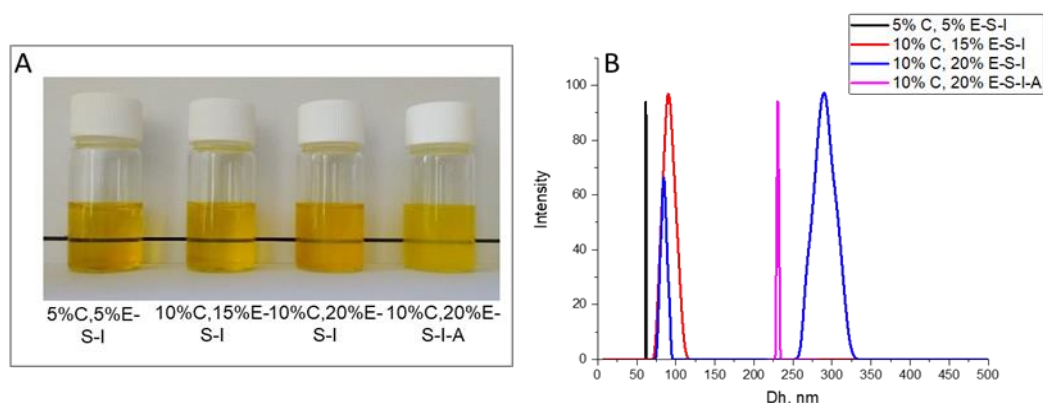


**Фигура 19.** Хидродинамичен диаметър и снимки на водни разтвори на двукомпонентни прахообразни форми с куркумин и евгенол, съдържащи (A, D) 5% куркумин и различни количества евгенол (5%, 10% и 20%), (B, E) 10% куркумин и различни количества евгенол (5%, 10%, 15% и 20%), приготвени от дисперсии със съотношение вода/етанол 2:1 и (C, F) 10% куркумин и 20% евгенол (10%C, 20%E-S), приготвени при съотношение вода/етанол 5:1.

**Таблица 7.** Хидродинамичен диаметър (Dh), индекс на дисперсност (DI) и зета потенциал ( $\zeta$ ) на водните разтвори на двукомпонентните прахообразни форми. Концентрацията на измерените разтвори е 1 mg/mL.

Състав	Dh $\pm$ SD, nm	$\zeta$ $\pm$ SD, mV	DI $\pm$ SD
5%C,5%E-S	56 $\pm$ 3	-2.4 $\pm$ 1.7	0.08 $\pm$ 0.008
5%C,10%E-S	73 $\pm$ 2	-3.2 $\pm$ 1.4	0.12 $\pm$ 0.008
5%C,20%E-S	78 $\pm$ 1	-7.2 $\pm$ 0.7	0.13 $\pm$ 0.015
10%C,5%E-S	60 $\pm$ 3	-4.1 $\pm$ 1.1	0.07 $\pm$ 0.017
10%C,10%E-S	66 $\pm$ 2	-5.4 $\pm$ 1.3	0.14 $\pm$ 0.011
10%C,15%E-S	69, 265 $\pm$ 4	-7.7 $\pm$ 1.5	0.24 $\pm$ 0.017
10%C,20%E-S	152,828 $\pm$ 3	-9.6 $\pm$ 1.8	0.27 $\pm$ 0.016
10%C,20%E-S	127 $\pm$ 2	-6.9 $\pm$ 1.8	0.16 $\pm$ 0.029
5%C,5%E-S-I	61 $\pm$ 3	-6.7 $\pm$ 1.6	0.14 $\pm$ 0.018
10%C,15%E-S-I	89 $\pm$ 3	-12.5 $\pm$ 2.1	0.20 $\pm$ 0.010
10%C,20%E-S-I-A	132, 373, 1235 $\pm$ 6	-17.7 $\pm$ 2.3	0.273 $\pm$ 0.009
10%C,20%E-S-I	84, 292 $\pm$ 5	-8.8 $\pm$ 2.4	0.275 $\pm$ 0.013
10%C,20%E-S-I-A	230 $\pm$ 2	-15.4 $\pm$ 1.9	0.225 $\pm$ 0.040

За да се потисне слепването на частиците и да се подобрят реологичните характеристики на праховете, в състава бяха включени *мио*-инозитол и Aerosil® 200. Това води до по-голям среден хидродинамичен диаметър с от 61 до 230 nm. При прахообразна форма 5%C,5%E-S-I Dh леко се увеличава с 5 nm в сравнение с 5%C,5%E-S и разпределението на размера остава тясно. Съставите с по-високо количество куркумин и евгенол показват по-значително увеличение на Dh (до 103 nm) и в някои случаи разпределението става би- или мултимодално (10%C-S, 20%E-S-I и 10%C, 20%E-S-I-A) (Фигура 20).

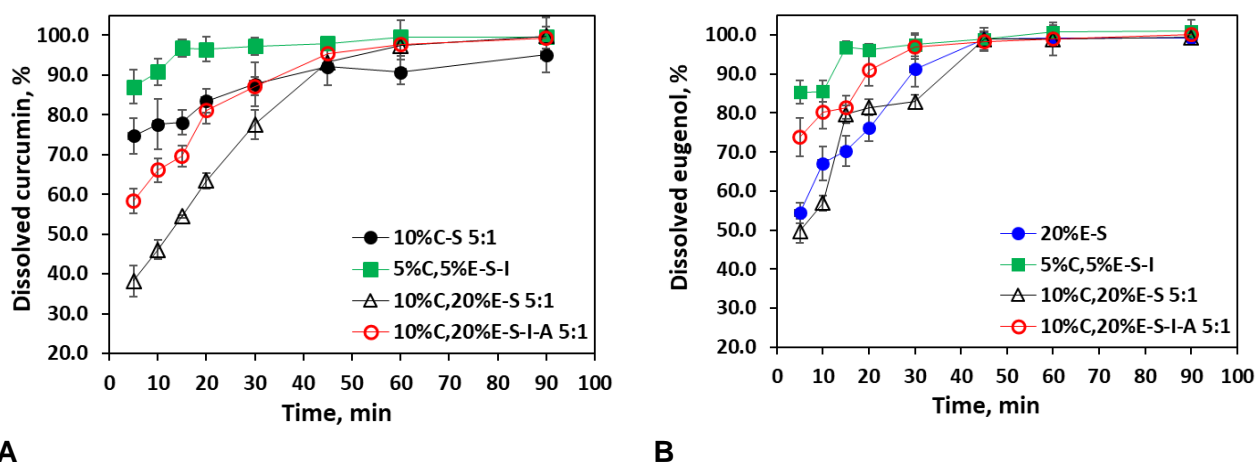


**Фигура 20.** Снимки (A) и хидродинамичен диаметър (B) на водни разтвори на двуконпонентни прахообразни форми с куркумин и евгенол, съдържащи *мио*-инозитол и/или Aerosil® 200.

### 3.3.7 Скорост на разтваряне

Скоростта на разтваряне във вода на избрани прахове – 20%E-S (получен от водна дисперсия), 10%C-S, 10%C,20%E-S, 10%C,20%E-S-I-A (получени от вода/етанол 5:1) и 5%C,5%E-S-I (вода/етанол 2:1) беше оценена чрез тест за степен разтваряне (Фигура 21). Тъй като потенциалното приложение на праховете е като инстантни напитки, т.е. преди прием да се разтварят в чаша вода, също както при монокомпонентните прахообразни състави с евгенол, изследването бе проведено при температура 25°C. Скоростта на разтваряне на праховете се определя от скоростта на разтваряне на микрочастиците Soluplus®, тъй като във водна среда евгенолът и куркуминът остават вътре в полимерните наночастици. Най-висока скорост на разтваряне се наблюдава в случая на 5%C,5%E-S-I прах, тъй като на 5-та минута е разтворен над 85% куркумин. За другите изследвани състави – 10%C-S, 10%C,20%E-S-I и 10%C,20%E-S в същата минута се разтварят съответно 74.5%, 58.3% и 38.2%

куркумин. Резултатите за евгенола са подобни, тъй като на 5-та минута са разтворени съответно 85.3%, 73.8%, 54.4% и 49.7% от 5%C,5%E-S-I, 10%C,20%E-S-I, 20%E-S и 10%C,20%E-S.



**Фигура 21.** Профили на разтваряне на куркумин и евгенол от избрани прахове във вода при 25 °C и скорост на разбъркване 100 rpm. Данните са представени като средна стойност ± стандартно отклонение, като са изследвани три съда, n = 3.

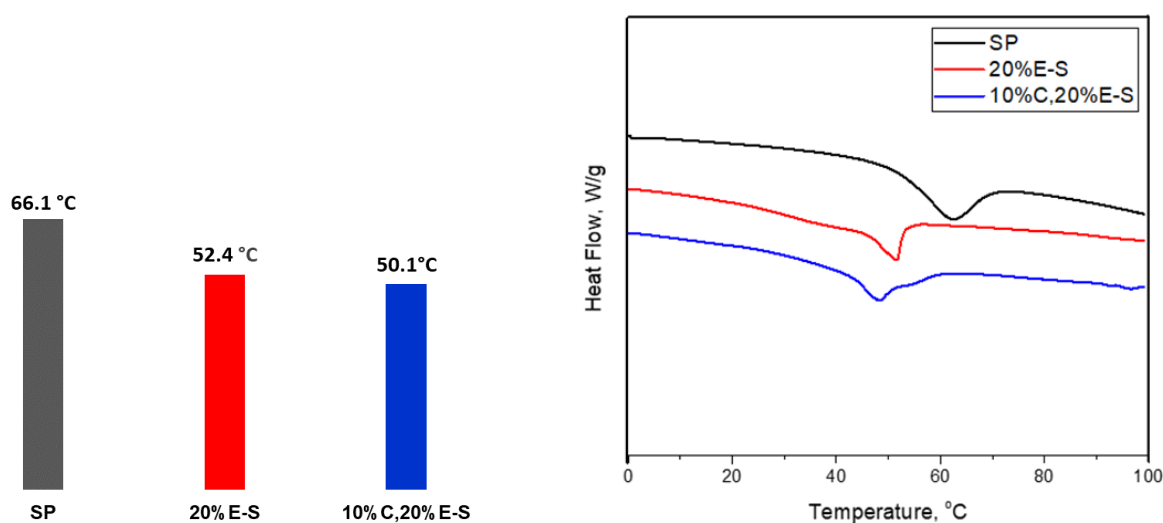
### 3.4 Дискусия

#### 3.4.1 Експериментални резултати

Водоразтворими прахове на основата на Soluplus® със сравнително високо съдържание на куркумин и евгенол бяха успешно получени чрез метода на разпръсквателно сушене. Въпреки че водата е предпочитана като разтворител, за получаването на стабилни изходни разтвори за разпръсквателно сушене на съставите, съдържащи над 1 % куркумин, бе използвана смес вода/етанол. За да се оптимизират условията за получаване на праховете, първоначално беше изследван поотделно потенциалът на мицелите на Soluplus® да натоварват двете активни вещества – куркумин и евгенол.

Добивът за съставите, натоварени с евгенол, варира от 37.0 % до 47.1 %, когато се използва само вода като разтворител за входящите за разпръсквателно сушене дисперсии. В случая на смес от вода и етанол, неочаквано добивът беше драстично намален до 12.2 % (EE = 11 %), поради факта, че огромно количество частици останаха върху циклонния сепаратор на апарата за разпръсквателно сушене. Беше установено, че T<sub>g</sub> на праховете съдържащи евгенол (20%E-S и 10%C,20%E-S) са значително

отместени към по-ниски стойности в сравнение с чистия Soluplus® (Фигура 22). Това отместване може да е знак за изразено взаимодействие между евгенола и полимерните макромолекули, което води до пластифициращ ефект. Такова пластифициране е в съответствие с установените принципи на полимерната наука, при което включването на малки, нелетливи молекули обикновено подобрява мобилността на полимерната верига, което води до понижена  $T_g$  и повишена аморфна гъвкавост. Този ефект вероятно допринася за подобряването на профилите на разтваряне и повишаването на стабилността на натоварените биоактивни вещества във водни разтвори.



**Фигура 22.** DSC термограми и сравнение между температурата на встъпяване ( $T_g$ ) на чистия Soluplus® и избрани прахове, съдържащи евгенол (20%E-S и 10%C,20%E-S).

От друга страна, температурата на изхода на апарата за разпръсквателно сушене (изходящата температура) е различна, когато вода, вода/етанол и етанол се използват като разтворители. Увеличаването на фракцията на етанол в изходния разтвор води до повишаване на температурата на изхода от  $41 \pm 2$  до  $48 \pm 2$  °C. Тъй като праховете, съдържащи евгенол, притежават  $T_g$ , близка до изходящата температура, това ги прави по-податливи на залепване, включително по стените на циклонния сепаратор. Все пак трябва да се отбележи, че това са лабораторни експерименти и в индустриални условия добивът може да се увеличи значително.

Средният хидродинамичен диаметър на натоварените с евгенол прахове (5%-S, 10%-S, 15%-S и 20%-S прахове, Таблица 2) е около 54 nm, практически същият като този на 1% куркумин-съдържащ прах – 53 nm. Той е много подобен на съответния

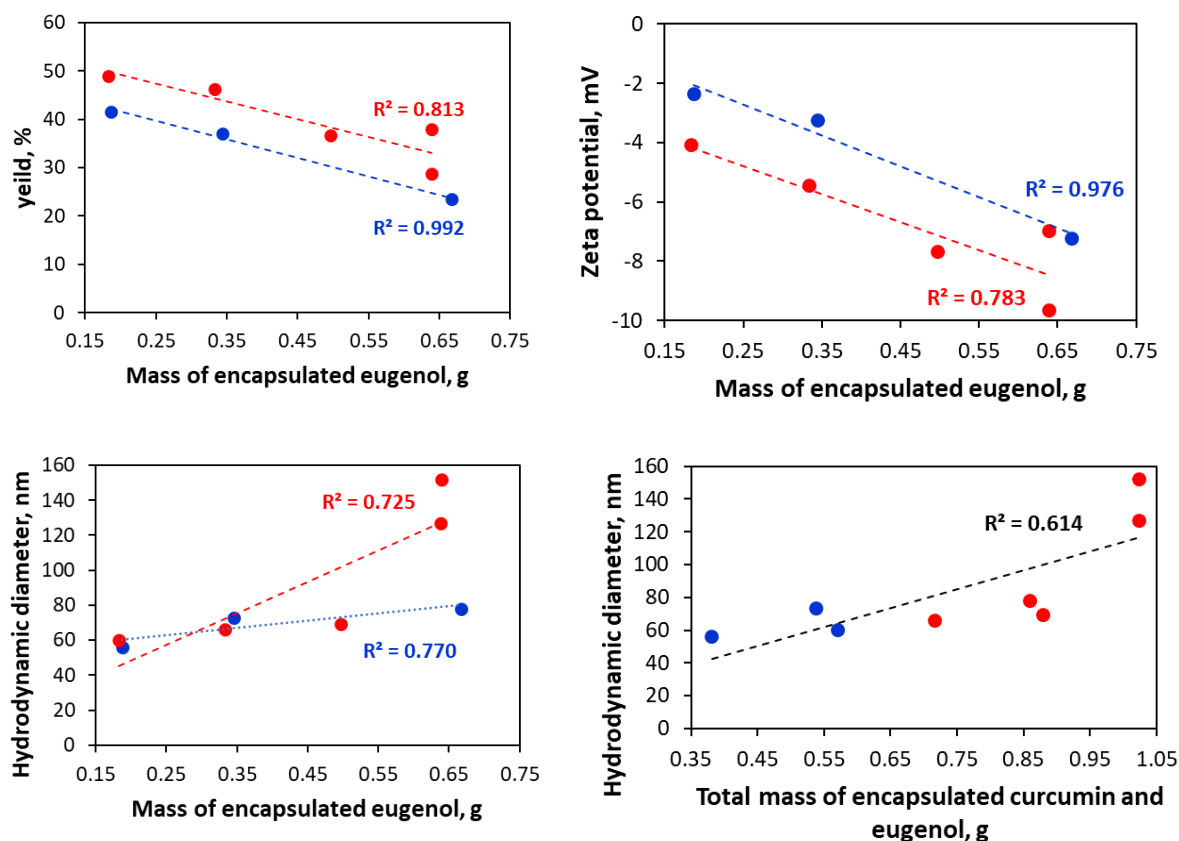
диаметър на ненатоварения преминал през разпръсквателно сушене Soluplus®, който също е 54 nm, и на диаметъра, докладван от Kamal и съавтори за куркумин-SEDDS Soluplus® –  $54.33 \pm 0.85$  nm [3]. Размерът на мононатоварените с куркумин прахове се увеличава с увеличаването на съдържанието на куркумин, което най-вероятно се дължи на по-голямото количество куркумин в мицелните ядра на Soluplus®, което води до тяхното разширяване (Таблица 4). Въпреки това,  $D_h$  във воден разтвор на 10% C-S прахове, получени от дисперсии, съдържащи различни съотношения вода/етанол, варира значително, което означава различен брой молекули куркумин в отделните/единичните мицели – съответно 100 nm сравнено с 62 nm (Таблица 4).

Наблюдаваното увеличение на размера на частиците при добавяне на етанол към водни дисперсии на Soluplus® може да се отдаде на намалената солватация на хидрофилните полиетиленгликолови сегменти на Soluplus®. По-малката полярност на сместа от разтворители вероятно понижава критичната концентрация за мицелообразуване (CMC) на Soluplus®, улеснявайки засиленото агрегиране на мицели и образуването на по-големи колоидни частици. Тази интерпретация е в съответствие с предишни проучвания, съобщаващи за зависимо от разтворителя поведение на агрегация на амфибилни полимерни системи [4,5].

Също така, добивът се увеличава с намаляването на концентрацията на полимера – от 26.4 % до 56.6 %. Обикновено по-високата концентрация на твърдо вещество във входящите за разпръсквателно сушене дисперсии води до увеличаване на добива, но в случая на праховете, съдържащи куркумин, е точно обратното и разреждането на дисперсията до 3.3 % w/v подобрява добива. Беше наблюдавано, че по-концентрираните дисперсии водят до повече загуби в апарата, включително по тръбичката по която постъпват в апарата.

В случая на двукомпонентните прахообразни съставите, добивът и зета потенциалът намаляват с увеличаване на съдържанието на евгенол (Фигура 23, Таблица 7). По-ниският добив се дължи на това, че по време на процеса на разпръсквателно сушене известно количество от частиците се задържа върху циклонния сепаратор на апарата, но не толкова, колкото в случая на монокомпонентната прахообразна форма с евгенол, получена от съотношение вода/етанол 2:1. Тъй като активните вещества са включени в мицелите на Soluplus®, размерът на частиците във воден разтвор се увеличава с общата маса на куркумин и евгенол в съставите (Фигура 23). *Мио*-инозитол и Aerosil® 200 увеличават размера на частиците във воден разтвор, като в случая с Aerosil® 200 се наблюдават значително

по-големи агрегати. Това може да се дължи на образуването на водородни връзки между мицелите и вторичните агрегати.



**Фигура 23.** Корелация между добив, хидродинамичен диаметър, зета потенциал и маса на натоварения евгенол и между хидродинамичен диаметър и общата маса на натоварените куркумин и евгенол в двукомпонентните състави. Праховете, съдържащи *мио*-инозитол и Aerosil® 200 не са включени. Сериите със състави, означени с 5%С, са показани в синьо, а тези с 10%С – в червено.

*Мио*-инозитолът също така увеличава добива от 23.4% (5%С,20%Е-С) – 49 % (10%С,5%Е-С) до почти 60 %, тъй като стабилизира образуването на праховите частици. Въпреки че дори в случаите на състави, съдържащи *мио*-инозитол, добивът не надвишава 60 %, което може да не изглежда задоволителен добив, трябва да се отбележи, че тези резултати са получени в лабораторни условия и чрез използване на малко количество от веществата. Въпреки че в повечето случаи не се наблюдава значително полепване на полимера върху сушилната камера и циклонния сепаратор на апарата за разпръсквателно сушене, винаги има известни загуби.

Сравнявайки SEM снимките на праховете и DLS измерванията, може да се забележи, че размерът на частиците в твърдо състояние ( $\mu\text{m}$ ) драстично се различава

от размера на частиците във воден разтвор (nm), тъй като мицелите се образуват във вода, докато прахообразните частици се образуват чрез изпаряване на разтворителя(ите), което води до по-големи агрегати, в които куркуминът и евгенолът са заобиколени от полимера.

Значителната разлика в поведението на мононатоварените прахове с куркумин в сравнение с двунатоварените, съдържащи голямо количество евгенол, се дължи на агрегацията на частиците (вижте на фигура 12 външния вид на праховете), което води до по-бавно разтваряне. *Мио*-инозитолът потиска агрегацията на частиците и е много разтворим във вода, като по този начин ускорява разтварянето на праховете.

Според резултатите за капацитета на натоварване, за предпочитане по отношение на общото съдържание на евгенол са двукомпонентните прахообразни форми, съдържащи по-висока концентрация на евгенол в захранващата дисперсия за разпръсквателно сушене, като прахообразна форма 10%C,20%E-S-I може да бъде избрана като оптимална. Въпреки това, капацитетът на натоварване на куркумина в този случай не е най-високият – 8.89%, но този резултат е задоволителен.

#### 3.4.2 Зелени технологии и оптимизация на процеса

В сравнение с алтернативни подходи за натоварване, като кристализация чрез антиразтворител, лиофилизация или натоварване в матрици на основата на протеини или въглехидрати (напр. циклодекстрини, малтодекстрин, гума арабика), методът на разпръсквателно сушене, използващ Soluplus®, предлага значителни предимства, включително по-висок капацитет на натоварване (до 10 % куркумин и 16 % евгенол) и бърза скорост на разтваряне. Докато методите на лиофилизация осигуряват подобна висока ефективност на натоварване, разпръсквателното сушене е по-изгодно поради бързото време за обработка, мащабируемост за промишлено приложение и минимално използване на органични разтворители, което е в съответствие с принципите на зелената технология. Докато етанолът беше използван в избрани състави за подобряване на разтворимостта на куркумин при по-високи натоварвания, прахообразните форми 1%C-S и 20%E-S бяха успешно приготвени с помощта на вода като единствен разтворител. Тези системи, работещи само с вода, са пример за подход без разтворители, като по този начин елиминират необходимостта от възстановяване на органични разтворители, намаляват свързаните с процеса емисии и понижават производствените разходи – ключови предимства както от регулаторна, така и от екологична гледна точка [6,7].

Бяха идентифицирани и разгледани няколко предизвикателства, присъщи на сушенето на водни дисперсии съдържащи хидрофобни съединения. Първо, Soluplus® проявява термопластично поведение, омеква и става лепкав при повишени входни температури (над 100°C), което може да доведе до коалесценция на частиците и отлагане по стените на разпръсквателната сушилня. Този проблем беше смекчен чрез използване на относително ниска температура на входа от 80°C и поддържане на ниски температури на изхода (41–48°C), които са съвместими с чувствителните към температура активни вещества [8,9]. Второ, високата летливост на евгенола създава риск от загуба по време на сушене, следователно, ниската работна температура и кратките времена на престой са критични за задържане на съединението в полимерната матрица. Трето, контролът на остатъчната влага е от съществено значение за постигане на оптимални реологични характеристики. Прекомерната влага може да доведе до пластифицирани, кохезивни прахове с лоши свойства за работа, а пък прекомерното изсушаване може да предизвика електростатични взаимодействия и агломерация на частиците [10-12].

За да се преодолеят тези противоположни фактори, концентрацията на полимера, съотношението на разтворителя и условията на сушене бяха внимателно настроени. Получените прахове демонстрират достатъчно ниски нива на влага (~ 2 – 4%), за да поддържат стабилност и благоприятно реологично поведение, като същевременно се избягва прекомерна крехкост или хигроскопичност. Освен това, добавянето на миоинозитол допринесе не само за структурирането на праха и хидрофилизацията, но също така подобри морфологията и диспергируемостта чрез намаляване на агрегацията на частиците и действа като инхибитор на рекристализацията [13,14].

### *3.4.3 Устойчивост в производството*

Тези резултати са в съответствие с принципите на екологично съобразното разработване на фармацевтични продукти, където разпръсквателното сушене на водна основа е получило признание като екологично устойчива алтернатива на техниките за натоварване с интензивно използване на разтворители [6,7]. Въпреки че Soluplus® се използва широко за подобряване на разтворимостта, приложението му представлява предизвикателство поради своята термопластична природа. Според Homayouni и съавтори [8], провеждането на разпръсквателно сушене на Soluplus® над температурата на встъкляване (~70°C) може да доведе до адхезия към повърхността на сушилната камера и намален добив на продукта. Използването на ниски входящи

температури в настоящото изследване е в съответствие с предишни препоръки за чувствителни към температура полимери и биоактивни вещества [9].

Евгенолът, който е летливо етерично масло с температура на кипене около 254°C, е склонен към частично изпаряване по време на процесите на сушене [10]. Въпреки това, бе наблюдавано, че намаляването на температурата на сушене и минимизирането на времето на престой ефективно запазва съдържанието на евгенол, както се отразява във високата ефективност на натоварване (>90%) в избрани прахове.

Контролът на влагата също е критичен фактор за ефективността на фитохимични прахове получени чрез разпръсквателно сушене. Shishir и съавтори [12] посочват, че обикновено се изискват нива на остатъчна вода под 5%, за да се осигури стабилност на праха и да се избегне лепкавост или слепване. Доказано е, че добавянето на помощни вещества с ниско молекулно тегло като инозитол подобрява диспергируемостта на праха и инхибира рекристализацията, особено в матрици, които не съдържат захари или протеини [13,14].

По този начин стратегията за получаване на частици, възприета в дисертацията, не само постига високоефективно натоварване, но го прави с помощта на минимално количество органичен разтворител и индустриално приложим процес, напълно съвместим с нарастващото търсене на по-екологични нутрацевтични и фармацевтични производства.

#### IV. Обобщение и изводи

1. Получени са полимерни микрочастици чрез разпръсквателно сушене, натоварени с евгенол и куркумин с цел подобряване на водоразтворимостта им. Получените прахообразни форми са водоразтворими и не се наблюдава утаяване във воден разтвор, което потвърждава успешното изпълнение на задачата.
2. Количеството на куркумина (1 %, 5 % и 10 %) и евгенола (5 %, 10 %, 15 % и 20 %) беше варирано, за да се постигнат моно- и двукомпонентни водоразтворими прахообразни форми с максимално количество активни вещества. Праховете, съдържащи по-високо съдържание на куркумин – 5 % и 10 %, бяха получени от смеси вода/етанол (съотношение 2:1 и 5:1 v/v), докато съставите с евгенол и 1% куркумин са получени от водни дисперсии.
3. Съставът на частиците е оптимизиран чрез добавяне на колоиден SiO<sub>2</sub> (Aerosil® 200) и *мио*-инозитол – биологично активно съединение, което може да изпълнява ролята не само на помощно вещество, но и на активно вещество.
4. Микрочастиците са охарактеризирани с различни спектроскопски, термични и други методи като UV/VIS, FTIR, NMR, SEM, XRD и DSC. Размерът на частиците във воден разтвор и индексът на дисперсност са измерени с динамично светоразсейване. Резултатите показват, че във вода размерът на частиците на праховете, съдържащи евгенол, е около 55 nm; на праховете, съдържащи куркумин, е в интервала 55 – 100 nm, а на двукомпонентните състави от 56 до 152 nm. Добавянето на Aerosil® 200 и *мио*-инозитол води до увеличаване на размера на частиците с от 10 nm до над 100 nm, най-вероятно поради образуването на водородни връзки между мицелите и вторичните агрегати.

При праховете, съдържащи само евгенол, най-висока ефективност на натоварване от 98.2% ± 1.9 е постигната за съставите с 5 % евгенол по отношение на масата на Soluplus®. Наличието на Lutrol F 127 в съставите води до по-изразена сферична форма на частиците, но значително намалява добива до ~ 40 % и ефективността на натоварване до ~ 84 %.

При двукомпонентните прахообразни форми най-висока ефективност на натоварване – 97 % за куркумин и 93 % за евгенол е уставена за състава, съдържащ по 5 % от двете активни вещества. Тестовете за разтваряне показаха

бързо освобождаване от прахобразната форма, съдържаща 5% куркумин, 5% евгенол и мио-инозитол (>85 % за 5 минути), докато съставите с по-високо съдържание на активните вещества показват по-бавно разтваряне (до 45 минути).

DSC кривите и рентгеноструктурният анализ предполагат, че куркуминът е в аморфно състояние и е включен в полимерната матрица.

Получените прахообразни форми могат да намерят практическо приложение като хранителни добавки под формата на разтворими напитки и капсули, а също така могат да имат и потенциално терапевтично действие, поради антиоксидантите, антибактериални, противовъзпалителни и противотуморни свойства на евгенола и куркумина. По-нататъшни изследвания, включително подробни фармакокинетични оценки, сравнения на бионаличността със съществуващи системи за доставяне и тестове за стабилност при различни условия на съхранение, ще бъдат от решаващо значение за пълното установяване на клиничната и търговската приложимост.

## V. Научни приноси на дисертационния труд

- За първи път в литературата са получени полимерни частици на Soluplus® натоварени с евгенол и едновременно с евгенол и куркумин чрез метода на разпръсквателно сушене.
- Чрез използване на водни или водно-етанолови дисперсии, бе постигнато високо съдържание на биоактивните вещества – до 10% w/w куркумин и 16% w/w евгенол (спрямо масата на полимера), като същевременно бе сведено до минимум използването на органични разтворители.
- Подобрени са реологичните свойства и скоростта на разтваряне на праховете чрез добавянето на *мио*-инозитол.
- Използван е екологично щадящ метод за натоварване на активните вещества, подходящ за доставяне на малко водоразтворими фитохимични вещества с потенциални приложения като перорални хранителни добавки и фармацевтични лекарствени форми.

## Списък на научните публикации по дисертацията

1. I. Z. Koleva\*, C. T. Tzachev, Efficient Improvement of Eugenol Water Solubility by Spray Drying Encapsulation in Soluplus® and Lutrol F 127. *Pharmaceuticals* **2024**, 17, 1156. <https://doi.org/10.3390/ph17091156>

Q1, IF = 4.3; Забелязани 3 цитата (по SCOPUS, без автоцитати); 30 точки

2. I. Z. Koleva\*, K. Kamenova, P. D. Petrov, C. T. Tzachev, Water-Soluble Formulations of Curcumin and Eugenol Produced by Spray Drying. *Pharmaceuticals* **2025**, 18, 944. <https://doi.org/10.3390/ph18070944>

Q1, IF = 4.3; 15 точки

\*Автор за кореспонденция

Общо точки съгласно минималните национални изисквания по група показатели Г\*:

**45 точки**

Минимални национални изисквания по група показатели Г: 30 точки

\*Таблицы 1 и 2 от Област 7. Здравеопазване и спорт в Приложение към чл. 1а, ал. 1, от Правилника за прилагане на ЗРАСБ.

**Част от изследванията в дисертацията са представени с устен доклад на следната международна конференция:**

Humboldt Kolleg "Human and artificial intelligence in science and society", 12-15 September 2024, Sofia, Bulgaria, [Iskra Z. Koleva](#) and Christo T. Tzachev, Encapsulation of eugenol by spray drying using Soluplus® and Lutrol F 127 as solid carriers.

## VI. Цитирана литература

- [1] E. Talón, A.-M. Lampi, M. Vargas, A. Chiralt, K. Jouppila, C. González-Martínez, Encapsulation of eugenol by spray-drying using whey protein isolate or lecithin: Release kinetics, antioxidant and antimicrobial properties, *Food Chemistry*, **2019**, 295, 588–598.
- [2] BASF. Soluplus-Technical Information; The BASF Chemical Company-Pharma Ingredients and Services, Limburgerhof, Germany, 2010. (03\_90801e-06). <https://pharma.basf.com/products/soluplus>
- [3] M. M. Kamal, A. Salawi, M. Lam, A. Nokhodchi, A. Abu-Fayyad, K. A. El Sayed, S. Nazzal, Development and characterization of curcumin-loaded solid self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) by spray drying using Soluplus® as solid carrier, *Powder Technology*, 2020, 369, 137-145. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2020.05.023>
- [4] J. F. Alopaeus, E. Hagesather, I. Tho, Micellisation Mechanism and Behaviour of Soluplus–Furosemide Micelles: Preformulation Studies of an Oral Nanocarrier-Based System. *Pharmaceuticals* **2019**, 12, 15. <https://doi.org/10.3390/ph12010015>
- [5] L. Magid, Solvent Effects on Amphiphilic Aggregation. In *Solution Chemistry of Surfactants*; Ed. K.L. Mittal, Springer: Boston, MA, USA, **1979**.
- [6] A. Gharsallaoui, G. Roudaut, O. Chambin, A. Voilley, R. Saurel, Applications of spray-drying in microencapsulation of food ingredients: An overview. *Food Res. Int.* **2007**, 40, 1107–1121. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2007.07.004>
- [7] H. Majeed, Y.-Y. Bian, B. Ali, A. Jamil, U. Majeed, Q. F. Khan, K. J. Iqbal, C. F. Shoemaker, Z. Fang, Essential oil encapsulations: Uses, procedures, and trends. *RSC Adv.* **2015**, 5, 58449–58463. DOI:10.1039/C5RA06556A
- [8] A. Homayouni, F. Sadeghi, A. Nokhodchi, J. Varshosaz, H. A. Garekani, Preparation and Characterization of Celecoxib Dispersions in Soluplus®: Comparison of Spray Drying and Conventional Methods. *Iran. J. Pharm. Res.* **2015**, 14, 35–50.
- [9] Z. Fang, B. Bhandari, Spray Drying of Bioactives. In *Engineering Foods for Bioactives Stability and Delivery*; Roos, Y., Livney, Y., Eds.; Food Engineering Series; Springer: New York, NY, USA, **2017**. DOI:10.1007/978-1-4939-6595-3\_10
- [10] D. S. Shah, K.K. Moravkar, D.K. Jha, V. Lonkar, P.D. Amin, S.S. Chalik, A concise summary of powder processing methodologies for flow enhancement. *Heliyon* **2023**, 9, e16498. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e16498
- [11] G. Rowley, L.A. Mackin, The effect of moisture sorption on electrostatic charging of selected pharmaceutical excipient powders. *Powder Technol.* **2003**, 135–136, 50–58.
- [12] M. R. I. Shishir, W. Chen, Trends of spray drying: A critical review on drying of fruit and vegetable juices. *TIFS* **2017**, 65, 49-67. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2017.05.006>
- [13] K. Huyge, K. Van Reeth, T. De Beer, W.J.M. Landman, J. H. H. van Eck, J. P. Remon, C. Vervaeet Suitability of differently formulated dry powder Newcastle disease vaccines for mass vaccination of poultry. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2012**, 80 (3), 649-656. DOI: 10.1016/j.ejpb.2011.11.018
- [14] J. T. Pinto, E. Faulhammer, J. Dieplinger, M. Dekner, C. Makert, M. Nieder, A. Paudel, Progress in spray-drying of protein pharmaceuticals: Literature analysis of trends in formulation and process attributes. *Dry. Technol.* **2021**, 39, 1415–1446. DOI: 10.1080/07373937.2021.1903032