

| | |
|---|-----------|
| SAĪSINĀJUMI UN APZĪMĒJUMI | 9 |
| IEVADS | 11 |
| LITERATŪRAS APSKATS | 14 |
| 1. KONTROLĒTAS ZĀĻU PIEGĀDES SISTĒMU IZVEIDOŠANA | 14 |
| 1.1. Mikrodaļiņu iedalījums pēc to morfoloģijas | 14 |
| 1.2. Mikrokapsulu pagatavošanas tehnoloģijas | 15 |
| 1.2.1. Organiskās fāzes atdalīšana (koacervācija) | 15 |
| 1.2.2. Žāvēšana izsmidzinot | 17 |
| 1.2.3. Emulgēšanas jeb šķīdinātāja iztvaicēšanas/ekstrakcijas metodes | 18 |
| 1.3. Šķīdinātāja izvēle | 24 |
| 1.4. Organiskā šķīdinātāja aizvadīšana | 26 |
| 1.4.1. Organiskā šķīdinātāja aizvadīšana iztvaicējot | 26 |
| 1.4.2. Organiskā šķīdinātāja aizvadīšana ekstrahējot | 26 |
| 1.5. Emulgatora izvēle un stabilas emulsijas izveide | 26 |
| 1.6. Polimēru sistēmas izvēle | 28 |
| 1.6.1. Ūdenī šķīstoši polimēri | 28 |
| 1.6.2. Bioloģiski stabilie polimēri | 29 |
| 1.6.3. Bionoārdāmie polimēri | 30 |
| 2. MIKROKAPSULU ĪPAŠĪBU NOVĒRTĒŠANA | 32 |
| 3. MILDONĀTA ANALĪZES METODES | 34 |
| LITERATŪRAS APSKATA KOPSAVILKUMS | 36 |
| EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA | 37 |
| 4. MIKROIEKAPSULĒŠANAS PROCESA SASTĀVDAĻU IZVĒLE | 37 |
| 4.1. Matricas polimērs | 37 |
| 4.2. Matricas polimēra šķīdinātājs | 37 |
| 4.3. Emulgators | 38 |
| 4.4. Farmaceutiski aktīvā viela | 38 |
| 5. MIKROKAPSULU PAGATAVOŠANA | 38 |
| 5.1. PHB/mildronāta mikrosfēru pagatavošana, izmantojot hloroformu kā dispersās fāzes šķīdinātāju | 38 |

| | |
|---|-----------|
| 5.2. PHB/mildronāta mikrosfēru pagatavošana, izmantojot metilēnhlorīdu kā dispersās fāzes šķīdinātāju | 38 |
| 5.3. PLA/mildronāta mikrokapsulu pagatavošana | 39 |
| 5.4. PS/mildronāta mikrokapsulu pagatavošana | 39 |
| 5.5. PLA/karnitīna un PLA/ γ -butirobotaiņa mikrokapsulu pagatavošana | 39 |
| 5.6. Polikaprolaktona/mildronāta mikrokapsulu pagatavošana | 39 |
| 6. MIKROKAPSULU ĪPAŠĪBU NOVĒRTĒŠANA | 40 |
| 6.1. Kopējā mildronāta daudzuma noteikšana | 40 |
| 6.2. Mildronāta un polimēra mijiedarbības novērtēšana | 40 |
| 6.2.1. Diferenciāli skenējošā kalorimetrija | 40 |
| 6.2.2. Rentgenstaru difraktometrija | 40 |
| 6.3. Mikrokapsulu morfoloģijas novērtēšana | 41 |
| 6.4. Mikrokapsulu granulometriskā sastāva novērtēšana | 41 |
| 6.5. Mikroiekapsulēto preparātu un mildronāta higroskopiskuma novērtēšana | 41 |
| 6.6. Mildronāta atbrīvošanās ātruma no pagatavotajām mikrokapsulām novērtēšana <i>in vitro</i> | 41 |
| 6.7. Mikrokapsulu biopieejamības pētījumi | 42 |
| 6.7.1. Dzīvnieki | 42 |
| 6.7.2. Savienojumi un devas | 42 |
| 6.7.3. Metode | 42 |
| REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒŠANA | 44 |
| 7. MIKROIEKAPSULĒŠANAS TEHNOLOĢIJAS IZSTRĀDE | 44 |
| 7.1. PHB/mildronāta mikrosfēras | 44 |
| 7.1.1. Stabīlas emulsijas pagatavošana | 44 |
| 7.1.2. Mikroiekapsulēšanas procesa parametru izvēle | 45 |
| 7.2. PLA/mildronāta un PS/mildronāta mikrokapsulas | 48 |
| 8. MILDRONĀTA SATURA UN IEKAPSULĒŠANAS EFEKTIVITĀTES NOTEIKŠANA MIKROIEKAPSULĒTAJOS PREPARĀTOS | 50 |
| 8.1. Mildronāta satura un iekapsulēšanas efektivitātes noteikšana PHB/mildronāta preparātos | 51 |
| 8.2. Mildronāta satura un iekapsulēšanas efektivitātes noteikšana PS/mildronāta preparātos | 52 |
| 8.3. Mildronāta satura un iekapsulēšanas efektivitātes noteikšana PLA/mildronāta preparātos | 54 |
| 9. MIKROIEKAPSULĒŠANAS PROCESA ATKĀRTOJAMĪBAS NOVĒRTĒŠANA | 57 |

| | |
|--|-----------|
| 9.1. Mikroiekapsulēšanas procesa atkārtojamības novērtēšana PHB/mildronāta preparātos | 57 |
| 9.2. Mikroiekapsulēšanas procesa atkārtojamības novērtēšana PS/mildronāta preparātos | 57 |
| 9.3. Mikroiekapsulēšanas procesa atkārtojamības novērtēšana PLA/mildronāta preparātos | 59 |
| 10. MILDRONĀTA UN POLIMĒRA SAVSTARPĒJĀS MIJIEDARBĪBAS NOVĒRTĒŠANA | 59 |
| 10.1. Diferenciāli skenējošā kalorimetrija | 59 |
| 10.1.1. <i>PHB/mildronāta mikrosfēras</i> | 59 |
| 10.1.2. <i>PLA/mildronāta un PS/mildronāta mikrokapsulas</i> | 61 |
| 10.2. Pulveru rentgenstaru difraktometrija | 63 |
| 10.2.1. <i>PHB/mildronāta mikrosfēras</i> | 63 |
| 10.2.2. <i>PS/mildronāta mikrokapsulas</i> | 66 |
| 10.2.3. <i>PLA/mildronāta mikrokapsulas</i> | 67 |
| 10.3. Skenējošā elektronu mikroskopija | 68 |
| 10.3.1. <i>PHB/mildronāta mikrosfēras</i> | 68 |
| 10.3.2. <i>PS/mildronāta mikrokapsulas</i> | 69 |
| 10.3.3. <i>PLA/mildronāta mikrokapsulas</i> | 70 |
| 11. MIKROIEKAPSULĒTO PREPARĀTU UN MILDRONĀTA HIGROSKOPISKUMA NOVĒRTĒŠANA | 71 |
| 12. PHB/MILDRONĀTA MIKROIEKAPSULĒŠANAS PROCESA PARAMETRU MAIŅAS IETEKME UZ IEGŪTO PREPARĀTU ĪPAŠĪBĀM | 73 |
| 12.1. Sekundārā un kopējā mildronāta daudzuma noteikšana mikrokapsulās | 73 |
| 12.2. Mildronāta iekapsulēšanas efektivitātes novērtēšana iegūtajos produktos | 74 |
| 12.3. Mikrosfēru granulometriskā sastāva novērtēšana | 75 |
| 12.4. Mikrokapsulu morfoloģijas novērtēšana | 76 |
| 13. PHB/MILDRONĀTA MIKROKAPSULU IEGŪŠANAS METODES MODIFICĒŠANA PALĒNINĀTAS MILDRONĀTA IZDALĪŠANĀS ZĀĻU PIEGĀDES SISTĒMAS IZVEIDEI | 77 |
| 13.1. Mildronāta atbrīvošanās ātruma novērtēšana no PHB/mildronāta preparātiem <i>in vitro</i> | 77 |
| 13.2. Mikrosfēru pārklājuma izveide un mildronāta atbrīvošanās kinētikas pārbaude | 78 |
| 13.3. CoQ ₁₀ pārklājuma biezuma ietekme uz mildronāta izdalīšanās kinētiku | 80 |
| 14. MILDRONĀTA IZDALĪŠANĀS NO PS/MILDRONĀTA UN PLA/MILDRONĀTA MIKROKAPSULĀM <i>IN VITRO</i> ŠĶĪŠANAS TESTOS | 82 |
| 14.1. PS/mildronāta mikrokapsulas | 82 |

| | |
|--|------------|
| 14.2. PLA/mildronāta mikroapsulas | 83 |
| 15. PS/MILDRONĀTA UN PLA/MILDRONĀTA MIKROIEKAPSULĒŠANAS PROCESA PARAMETRU MAIŅAS IETEKME UZ IEGŪTO PREPARĀTU ĪPAŠĪBĀM | 84 |
| 15.1. Iekšējās ūdens fāzes ietekme uz mikroapsulu īpašībām | 84 |
| 15.1.1. <i>Aktīvās vielas daudzuma maiņa iekšējā ūdens fāzē</i> | 84 |
| 15.1.2. <i>Iekšējās ūdens fāzes tilpuma maiņa</i> | 89 |
| 15.2. Organiskā šķīdinātāja ekstrakcijas procesa parametru izvērtēšana | 91 |
| 15.2.1. <i>Ekstrakcijai nepieciešamais ūdens daudzums</i> | 91 |
| 15.2.2. <i>Maisīšanas ātruma ekstrakcijas laikā ietekme uz iegūto preparātu īpašībām</i> | 94 |
| 15.2.3. <i>Ekstrakcijas procesa laika ietekme uz mikroieksulēšanas procesu</i> | 96 |
| 15.3. Ārējās ūdens fāzes ietekme uz mikroapsulu īpašībām | 99 |
| 15.3.1. <i>Polivinilspirta koncentrācija</i> | 99 |
| 15.3.2. <i>Polivinilspirta molekulas</i> | 100 |
| 15.4. Organiskās fāzes tilpuma ietekme uz mikroapsulu īpašībām | 102 |
| 15.5. Izstrādātās mikroieksulēšanas metodes vispārīgums | 104 |
| 15.5.1. <i>Emulgatora veida maiņa</i> | 104 |
| 15.5.2. <i>Karnitīna un γ-butirobetaīna iekapsulēšana, izmantojot izstrādāto metodi</i> | 108 |
| 15.5.3. <i>Matricas polimēra maiņa</i> | 110 |
| 16. MIKROIEKAPSULĒTA MILDRONĀTA BIOPIEEJAMĪBAS PĒTĪJUMI | 112 |
| SECINĀJUMI | 116 |
| CONCLUSIONS | 117 |
| IZMANTOTĀ LITERATŪRA | 118 |
| PIELIKUMI | 129 |