

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MARUŠA BUČAR

**MAGISTRSKA NALOGA**

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2017

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta *za farmacijo*



MARUŠA BUČAR

**PRIPRAVA TRDNIH DISPERZIJ NAPROKSENA Z  
MEZOPOROZNIM SILICIJEVIM DIOKSIDOM PRI POVIŠANI  
TEMPERATURI**

**NAPROXEN AND MESOPOROUS SILICA SOLID DISPERSIONS  
PREPARATION AT INCREASED TEMPERATURE**

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2017

*Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani, na katedri za Farmaceutsko tehnologijo, pod mentorstvom prof. dr. Odonu Planinška, mag. farm.*

### **Zahvala**

*Rada bi se zahvalila prof. dr. Odonu Planinšku, mag. farm. za njegov trud, strokovno pomoč in vse pogovore, ki so mi omogočili lažje in prijetnejše opravljanje raziskovalnega dela.*

*Rada pa bi se zahvalila še svoji družini, boljši polovici Juriju in vsem prijateljem, ki ste v času študija z menoj stiskali zobe, švicali v CTK-ju, držali pesti, se smejali in mi stali ob strani.*

*Hvala tudi Fakulteti za farmacijo, ki me je pred leti sprejela in mi omogočila izobraževanje na nivoju.*

*Hvala vam!*

### **Izjava**

*Izjavljam, da je magistrska naloga rezultat mojega samostojnega dela v laboratoriju pod mentorstvom prof. dr. Odonu Planinška, mag. farm. in somentorstvomizr. prof. dr. Gregorja Malija.*

*Ljubljana, 2017*

*Maruša Bučar*

*Predsednik komisije: prof. dr. Marko Anderluh mag. farm.*

*Član komisije:izr. prof. dr. Damjan Janeš mag. farm.*

# KAZALO

<b>KAZALO</b> .....	<b>II</b>
<b>KAZALO SLIK</b> .....	<b>V</b>
<b>KAZALO PREGLEDNIC</b> .....	<b>VI</b>
<b>POVZETEK</b> .....	<b>VIII</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>X</b>
<b>SEZNAM OKRAJŠAV</b> .....	<b>XII</b>
<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1. TOPNOST .....	1
1.2. TRDNE DISPERZIJE.....	4
1.2.1. Definicija in razdelitev trdnih disperzij.....	4
1.2.2. Mehanizmi povečevanja topnosti in raztapljanja .....	6
1.2.3. Fizikalna stabilnost trdnih disperzij, ki vsebujejo amorfno obliko zdravilne učinkovine .....	7
1.2.4. Slabosti trdnih disperzij.....	8
1.3. POROZNI MATERIALI ZA IZDELAVO TRDNIH DISPERZIJ .....	8
1.4. SILICIJEV DIOKSID.....	9
1.4.1. Postopek izdelave silicijevega dioksida .....	10
1.5. NETRADICIONALNE TRDNE DISPERZIJE.....	11
<b>2. NAMEN DELA</b> .....	<b>13</b>
<b>3. MATERIALI IN OPREMA</b> .....	<b>14</b>
3.1. MATERIALI .....	14
3.1.1. Naproksen .....	14
3.1.2. Parateck SLC .....	16
3.1.3 Syloid .....	17
3.1.3.1. Syloid 244FP .....	17
3.1.3.2. Syloid AL-1FP.....	18
3.1.4. Neusilin US2 .....	19
3.2. NAPRAVE.....	20
<b>4. METODE DELA</b> .....	<b>21</b>
4.1. PRIPRAVA FIZIKALNIH ZMESI .....	21

4.2. IZDELAVA TRDNIH DISPERZIJ .....	21
4.3. SEGREVANJE VZORCEV Z INFRARDEČIM GRELNİKOM .....	21
4.4. DIFERENČNA DINAMIČNA KALORIMETERIJA .....	22
4.5. MORFOLOGIJA DELCEV .....	22
4.6. RENTGENSKA PRAŠKOVNA DIFRAKCIJA .....	22
4.8. JEDRSKA MAGNETNA REZONANCA.....	23
<b>5. REZULTATI IN RAZPRAVA.....</b>	<b>24</b>
5.1. UGOTOVITEV TALILNE ENTALPIJE IN TALIŠČA NAPROKSENA .....	24
5.2. PROUČEVANJE TERMIČNIH LASTNOSTI FIZIKALNE ZMESI PARTECK SLC Z RAZLIČNIMI DELEŽI NAPROKSENA .....	25
5.2.1. Vpliv homogenosti na talilno entalpijo naproksena.....	27
5.3. IZDELAVA TRDNE DISPERZIJE NAPROKSENA IN PARTECK-A SLC Z UPORABO TOPIL.....	28
5.3.1. Vpliv topil na lastnosti trdnih disperzij .....	28
5.3.2. Izdelava trdne disperzije naproksena in Parteck-a SLC z uporabo izopropanola .....	30
5.4. IZDELAVA TRDNE DISPERZIJE NAPROKSENA IN PARTECK-A SLC S SEGREVANJEM.....	31
5.5. PROUČEVANJE TERMIČNIH LASTNOSTI FIZIKALNIH ZMESI DRUGIH POMOŽNIH SNOVI Z RAZLIČNIMI DELEŽI NAPROKSENA .....	31
5.6. IZDELAVA TRDNIH DISPERZIJ NAPROKSENA IN DRUGIH POMOŽNIH SNOVI Z UPORABO TOPILA .....	33
5.7. IZDELAVA TRDNIH DISPERZIJ NAPROKSENA Z DRUGIMI POMOŽNIMI SNOVMI PRI POVIŠANI TEMPERATURI.....	35
5.8. IZDELAVA TRDNIH DISPERZIJ DRUGIH ZDRAVILNIH UČINKOVIN S PARTECK-OM SLC S SEGREVANJAM.....	36
5.8.1. UGOTOVITEV TEMPERATURE TALIŠČA ZDRAVILNIH UČINKOVIN	36
5.8.2. Proučevanje termičnih lastnosti fizikalne zmesi Parteck SLC z različnimi deleži zdravilnih učinkovin.....	36
5.8.3. Izdelava trdnih disperzij pri temperaturah tališča zdravilnih učinkovin s segrevanjem.....	37
5.8.4. Vpliv temperature pri izdelavi trdnih disperzij zdravilnih učinkovin in Parteck SLC s segrevanjem.....	38

5.9. ANALIZA VZORCEV Z RENTGENSKO PRAŠKOVNO DIFRAKCIJO .....	39
5.10. REZULTATI ANALIZE VZORCA Z JEDRSKO MAGNETNO REZONANCO ....	41
<b>6. SKLEP .....</b>	<b>43</b>
<b>7. VIRI .....</b>	<b>45</b>

# KAZALO SLIK

Slika 1: Biofarmaceutski sistem klasifikacije zdravilnih učinkovin (8).....	3
Slika 2: Pregled metod povečevanja topnosti.....	4
Slika 3: Shematski prikaz treh različnih ureditev molekul ZU znotraj TD in njihov vpliv na hitrost raztapljanja (19). ....	7
Slika 4: Prikaz sinteze silike s sol-gel postopkom (30). ....	10
Slika 5: Elektronsko mikroskopska slika delcev naproksena pri tisočkratni povečavi. ....	15
Slika 6: Elektronsko mikroskopska slika delcev Pardeck SLC pri tisočkratni povečavi. ....	17
Slika 7: Elektronsko mikroskopska slika delcev Syloida 244FP pri dva tisočkratni povečavi. ....	18
Slika 8: Prečni prerez delca Syloid 244FP (39).....	18
Slika 9: Elektronsko mikroskopska slika delcev Syloida AL-1FP pri tisočkratni povečavi. ....	19
Slika 10: Elektronsko mikroskopska slika delcev Neusilin pri dva tisočkratni povečavi. ...	20
Slika 11: DSC graf čistega naproksena. ....	24
Slika 12: Graf talilne entalpije FZ naproksena in Pardeck-a SLC. ....	26
Slika 13: Difraktogrami fizikalnih zmesi in trdnih disperzij naproksena in Pardeck-a SLC različnih masnih razmerij. ....	40
Slika 14: $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ CPMAS in $^1\text{H}$ MAS NMR spektri vzorcev čistega naproksena, 40-odstotne fizikalne zmesi naproksena, 40-odstotne trdne disperzije naproksena in 10-odstotne trdne disperzije naproksena. ....	41

# KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Opredelitev različnih topnosti snovi po Evropski farmakopeji (Ph. Eur.).....	2
Preglednica II: Podskupine trdnih disperzij in njihove lastnosti (14). .....	5
Preglednica III: Kemijske lastnosti naproksena. ....	15
Preglednica IV: Talilne entalpije FZ različnih masnih razmerjih naproksena in Pardeck-a SLC, štirikratno zaporedno segrevanje. ....	25
Preglednica V: Teoretične vrednosti talilnih entalpij različnih masnih deležev naproksena, preračunanih glede na talilno entalpijo 100 % naproksena.....	25
Preglednica VI: Rezultati meritev, kjer smo naprej natehtali ZU in nato PS.....	27
Preglednica VII: Rezultati meritev, kjer smo najprej natehtali PS in nato ZU. ....	27
Preglednica VIII: Talilna entalpija naproksena po izdelavi TD iz raztopine s končno 50-odstotno masno vsebnostjo naproksena (štiri zaporedna segrevanja).....	29
Preglednica IX: Vrednosti talilnih entalpij TD izdelanih z uporabo dioksana in izopropanola pri 80 °C s končno 50-odstotno masno vsebnostjo naproksena (štiri zaporedna segrevanja). ....	29
Preglednica X: Trdne disperzije naproksena in Pardeck-a SLC izdelane s pomočjo izopropanola.....	30
Preglednica XI: Trdne disperzije naproksena in Pardeck-a SLC izdelane s segrevanjem. ...	31
Preglednica XII: Fizikalna zmes Syloid 244FP in naproksena. ....	32
Preglednica XIII: Fizikalna zmes Syloid AL-1FP in naproksena. ....	32
Preglednica XIV: Fizikalna zmes Neusilina in naproksena. ....	32
Preglednica XV: Talilne entalpije taljenja naproksena v trdnih disperzijah naproksena in Syloida 244FP (štiri zaporedna segrevanja).....	33
Preglednica XVI: Talilne entalpije taljenja naproksena v trdnih disperzijah naproksena in Syloida AL-1FP (štiri zaporedna segrevanja). ....	34
Preglednica XVII: Talilne entalpije taljenja naproksena v trdnih disperzijah naproksena in Neusilina (štiri zaporedna segrevanja). ....	34
Preglednica XVIII: Trdne disperzije s 30 % naproksena in P, izdelane s segrevanjem.....	35
Preglednica XIX: Trdne disperzije izdelane s segrevanjem ploščic FZ.....	35
Preglednica XX: Temperature tališča ZU iz literature in zmerjene z DSC-jem. ....	36
Preglednica XXI: Termična analiza fizikalnih zmesi ZU in Pardeck-a SLC. ....	37



Preglednica XXII: Talilne entalpije trdnih disperzij ZU in Pardeck-a SLC, izdelanih s segrevanjem pri temperaturah tališča ZU.....	37
Preglednica XXIII: Vpliv temperature izdelave TD s segrevanjem na talilne entalpije TD ZU in Pardeck-a SLC.....	38

# POVZETEK

Za doseganje učinka morajo zdravilne učinkovine v farmacevtskih oblikah za peroralno aplikacijo ustrezati določenim kriterijem. Eden izmed njih je tudi topnost, ki je pri večini zdravilnih učinkovin slaba. Izboljšujemo jo na različne načine. Pripravimo lahko amorfnost učinkovino, katere neravnotežna topnost je višja od ravnotežne. Stabilnost amorfnega stanja izboljšujemo z uporabo pomožnih snovi, ki zvišujejo temperaturo steklastega prehoda oziroma tvorijo interakcije med snovmi. Med različnimi metodami amorfizacije in stabilizacije amorfnega stanja v zadnjem obdobju veliko proučujejo metode izdelave trdnih disperzij z impregnacijo mezoporoznih nosilcev z učinkovino.

V magistrski nalogi smo trdne disperzije naproksena izdelovali na dva različna načina: z odparevanjem topila pri znižanem tlaku in s segrevanjem pri povišani temperaturi. Kot modelno zdravilno učinkovino smo uporabili naproksen, kot pomožne snovi pa mezoporozni silicijev dioksid različnih proizvajalcev (Parteck SLC, Neusilin, Syloid 244FP in Syloid AL-1FP), z različnimi fizikalno-kemijskimi lastnostmi (nasipna gostota, velikost delcev, velikost por ter specifična površina). Trdne disperzije so vsebovale 10 %, 20 %, 30 %, 40 % in 50 % naproksena. Učinkovitost vgradnje učinkovine v pore in njeno fizikalno stanje smo preverjali z diferenčno dinamično kalorimetrijo in rentgensko praškovno analizo. Za primerjavo uspešnosti vgradnje in smiselnosti izdelave trdnih disperzij smo izdelali tudi fizikalne zmesi z enakimi masnim razmerji komponent. Pri izdelavi trdnih disperzij s segrevanjem smo s spreminjanjem parametrov ugotavljali vpliv homogenosti zmesi, temperature in časa segrevanja na uspešnost impregnacije por. Prav tako pa smo ugotavljali, kako izboljššan stik med komponentama v zmesi vpliva na uspešnost impregnacije. Izvedli smo dve seriji meritev, kjer smo pri eni uporabili vzorce v obliki prahu, ki smo jih samo natresli v posodico, pri drugi pa smo vzorce stisnili v ploščice.

Rezultati so pokazali, da je najboljša pomožna snov Parteck SLC, saj smo z njim izdelali trdne disperzije z največjim deležem naproksena v amorfnem stanju, to je 40 % naproksena. Poleg tega smo ugotovili, da večji delež amorfnega naproksena v disperziji dobimo z metodo odparevanja topila pri znižanem tlaku. Ugotovili smo, da je pri izdelavi trdnih disperzij s segrevanjem zelo pomembna homogenost zmesi.

Vpliv temperature in časa segrevanja na uspešnost impregnacije por z učinkovino, pa je bil pri različnih pomožnih snoveh različen. Dober stik med komponentama je pomemben, vendar rezultati, kjer smo izdelovali trdne disperzije s segrevanjem zmesi stisnjene v ploščico, niso dajali znatno boljših rezultatov. Uspešnost impregnacije por z naproksenom smo proučevali še z analizo fizikalnih zmesi in trdnih disperzij s praškovno rentgensko analizo in jedrsko magnetno resonanco. Ugotovili smo, da z jedrsko magnetno resonanco v trdnem ne moremo oceniti uspešnost impregnacije. Rezultati rentgenske praškovne difrakcije vzorcev so pokazali slabo ujemanje z rezultati DSC analize, na podlagi česar lahko zaključimo, da tudi z njo ne moremo potrditi uspešne impregnacije por.

Ključne besede: trdne disperzije, naproksen, mezoporozni silicijev dioksid, amorfizacija učinkovin

# ABSTRACT

To achieve an impact, the active ingredients in oral pharmaceutical forms must meet certain requirements. One of those requirements is solubility, and solubility of the majority of active ingredients is low. Solubility can be improved in various ways; for example, by manufacturing an amorphous active ingredient with higher metastable solubility than equilibrium solubility. Stability of the amorphous state can be improved by the usage of excipients which raise the temperature of the glass transition, or form interactions between substances. There are various methods of amorphisation and stabilisation of the amorphous state, and recently, a lot of research has been done about methods of solid dispersions manufacture by impregnation of mesoporous carriers with an active ingredient.

For the purposes of this Master's Thesis, solid dispersions of naproxen were manufactured by the use of two different methods: evaporation of the solvents at reduced pressure and heating at elevated temperatures. Naproxen was used as the model active ingredient, and mesoporous silicon dioxide of different producers (Parreck SLC, Neusilin, Syloid 244FP and Syloid AL-1FP), which vary in bulk density, the size of the particles, pore size and specific surface area, were used as excipients. Solid dispersions were manufactured with 10, 20, 30, 40 and 50 percent by mass of the model active ingredient naproxen. The efficiency of integration of naproxen into the pores of different excipients and its physical state were tested with the use of differential dynamic calorimeter and X-ray powder analysis. For the comparison of the efficiency of integration and reasonableness of the production of solid dispersions, physical mixtures with the same mass ratio of the components were manufactured. During the manufacture of solid dispersions by heating, the parameters were being changed to determine the influence of homogeneity, temperature and heating time on the efficiency of pore impregnation. We have also tried to determine how improved contact between the two components in the sample mixture influences the success of impregnation. Two series of measurements were conducted; first, the samples in powder form were freely put into the container, next, the samples were compressed into small tiles.

The results have revealed Parreck SLC as the best excipient, since solid dispersions with the highest naproxen percentage in an amorphous state, that is 40% of naproxen, were

manufactured with its use. We have determined that solid dispersions manufactured by evaporation of the solvents at reduced pressure present better results. We have also determined that homogeneity of the mixture in the manufacture of solid dispersions by heating is very important.

The influence of temperature and heating time varied with the use of different excipients. Good contact between the components is important, but the manufacture of solid dispersions by heating the compressed mixture did not bring about much better results. The efficiency of pore impregnation with naproxen has also been researched with the analysis of physical mixtures and solid dispersions by X-ray powder analysis and nuclear magnetic resonance. We have come to a conclusion that the success of impregnation cannot be evaluated by nuclear magnetic resonance. The results of the X-ray powder diffraction did not match the results of the DCS analysis, and on the basis of that we can conclude that the DSC analysis cannot be used to reaffirm the successful pore impregnation either.

Key words: solid dispersions, naproxen, mesoporous silicon dioxide, amorphisation of active ingredients

# SEZNAM OKRAJŠAV

ZU – zdravilna učinkovina

FDA – Ameriška agencija za hrano in zdravila

BCS – biofarmacevtski klasifikacijski sistem

TD – trdne disperzije

FO – farmacevtske oblike

PS – pomožna snov

FZ – fizikalna zmes

DSC – diferenčna dinamična kalorimetrija

NMR – jedrska magnetna resonanca

XRPD – rentgenska praškovna difrakcija

# 1. UVOD

Peroralna zdravila so največkrat predpisana oblika zdravil zaradi svojega preprostega jemanja in dobre compliance pacientov, ob enem pa tudi preproste in cenovno ugodne tehnologije izdelave ter ustrezne stabilnosti samih oblik. Za doseg učinka peroralnih farmacevtskih oblik je pomembna dobra biološka uporabnost, ki je odvisna od različnih dejavnikov. Eden izmed njih je topnost zdravilne učinkovine (ZU) (1).

## 1.1.TOPNOST

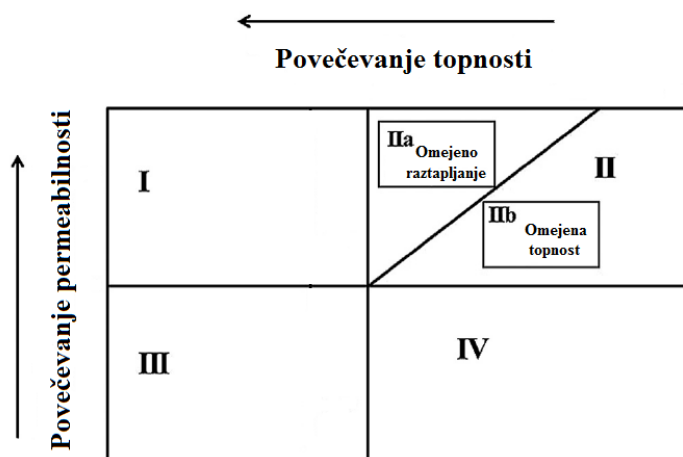
Topnost je lastnost spojine, imenovane topljenec, ki je v trdnem, tekočem ali plinastem stanju in se raztaplja v trdnem, tekočem ali plinastem topilu do homogene raztopine. Topnost spojine je odvisna od vrste topila, temperature in tlaka. Obseg topnosti spojine v specifičnem topilu določa saturacijska koncentracija, ki označuje točko, pri kateri kljub dodajanju topljenca ne moremo doseči večje koncentracije raztopine (2). Po smernicah Ameriške agencije za hrano in zdravila (angl. Food and Drug Administration – FDA) je snov zelo lahko topna takrat, ko je njen največji odmerek topen v 250 ml ali manj vodnega medija v pH območju 1-7,5 pri 37,5 °C (3). Termin netopno uporabimo takrat, ko je snov težko ali zelo težko topna (4). Poenostavljena definicija topnosti predstavlja maksimalno ravnotežno količino topljenca, ki se lahko raztopi v količini topila pri specifičnih pogojih (5). Upoštevajoč to definicijo so Ameriška Farmakopeja (USP), Britanska Farmakopeja (BP) in Evropska Farmakopeja (Ph. Eur.) sestavili kriterij topnosti za spojine, kot ga prikazuje Preglednica I, kjer je topnost definirana glede na to, kolikšen delež topila potrebujemo, da se raztopi delež topljenca (6,7).

*Preglednica I: Opredelitev različnih topnosti snovi po Evropski farmakopeji (Ph. Eur.).*

<b>Opis topnosti snovi</b>	<b>Delež topila potrebnega na delež topljenca</b>
Zelo lahko topen	Manj kot 1
Lahko topen	Od 1 do 10
Topen	Od 10 do 30
Zmerno topen	Od 30 do 100
Težko topen	Od 100 do 1000
Zelo težko topen	Od 1000 do 10000
Skoraj netopen	10000 ali več

Leta 1995 je bil oblikovan sistem za farmacevtske aktivne sestavine zdravil, imenovan Biofarmaceutski klasifikacijski sistem (v nadaljevanju BCS), ki ZU deli v štiri skupine glede na njihovo topnost in permeabilnost, kot prikazuje Slika 1. Za dobro permeabilno učinkovino se smatra tista, ki se v človeškem telesu absorbira v več kot 90 %. BCS nam omogoča predpostavljjanje, ali bo imela ZU nizko biološko učinkovitost in ali je ta vezana na topnost, permeabilnost ali oboje. V prvi razred sodijo ZU, ki so lahko topne in dobro permeabilne; v drugem razredu so ZU, ki so težko topne, a dobro permeabilne; v tretjem razredu so ZU, ki so slabo permeabilne, a lahko topne; v četrtem razredu pa sta tako topnost kot tudi permeabilnost ZU slabi. Kasneje je prišlo do modifikacije tega sistema ter dodatne razdelitve drugega razreda na dva podrazreda, in sicer 2a in 2b. V razred 2a sodijo tiste, kjer je omejitveni dejavnik absorpcije proces raztapljanja, v razredu 2b pa je to topnost (8).





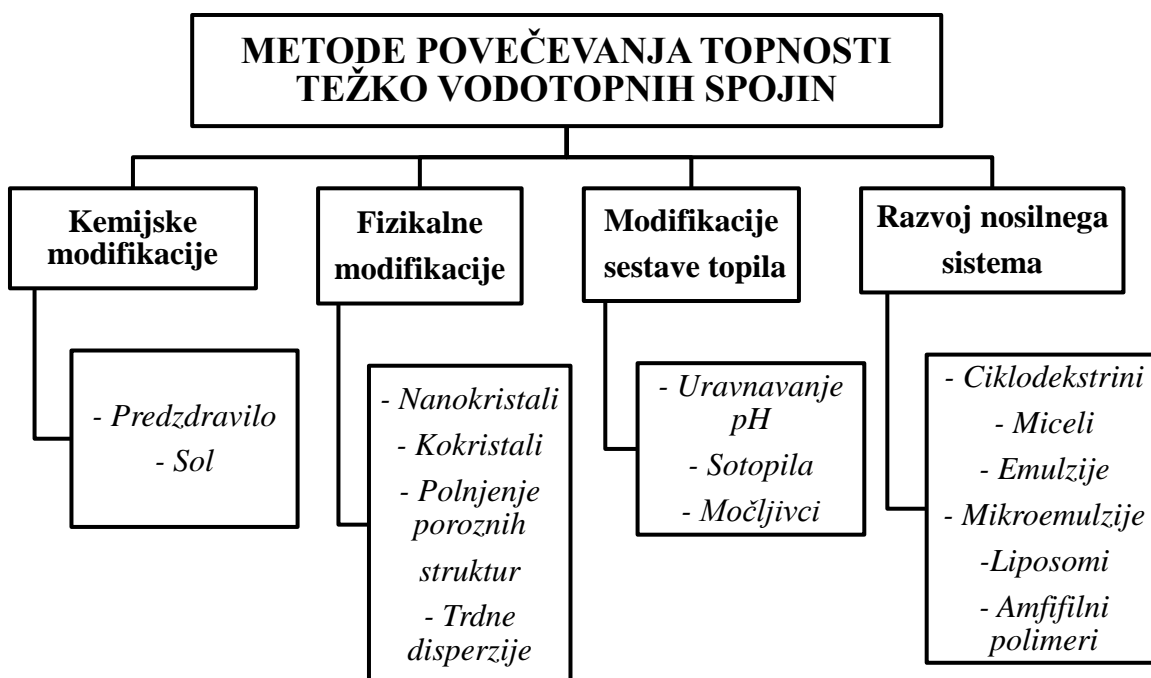
Slika 1: Biofarmaceutski sistem klasifikacije zdravilnih učinkovin (8).

Poleg topnosti spojine je pomembna tudi hitrost raztapljanja spojine, ki jo opisuje modificirana Noyes-Whitney-jeva enačba:

$$\frac{dW}{dt} = \frac{D \cdot A \cdot (C_s - C)}{L} \quad \text{(Enačba 1)}$$

Iz enačbe 1 lahko sklepamo, da je hitrost raztapljanja ( $dW/dt$ ) odvisna od površine delca, ki je na voljo za raztapljanje ( $A$ ), difuzijskega koeficienta ( $D$ ), topnosti spojine v mediju ( $c_s$ ), koncentracije spojine ob času  $t$  ( $c$ ) in debeline difuzijske plasti v stiku s površino delca, ki se raztaplja ( $L$ ). S spreminjanjem teh parametrov lahko povečamo hitrost raztapljanja tako, da povečamo površino delca, ki je na voljo za raztapljanje, izboljšamo omočenje delca ali zmanjšamo debelino difuzne plasti (9). Parameter  $c_s$  pogosto enačimo z neravnotežno topnostjo, ki je za amorfne snovi višja v primerjavi z najbolj stabilno kristalno obliko snovi.

Razviti so bili različni postopki, s katerimi lahko izboljšamo topnost slabo topnih in raztapljajočih se ZU (10). Postopki, s katerimi povečujemo topnost težko vodotopnih spojin, so predstavljeni na Sliki 2.



Slika 2: Pregled metod povečevanja topnosti.

Možne so kemijske modifikacije težko vodotopnih snovi, kjer lahko tvorimo predzdravilo ali sol. Med fizikalne modifikacije sodijo nanokristali, kokristali, polnjenje poroznih struktur in trdne disperzije. Preko modifikacije sestave topila lahko povečamo raztapljanje ZU z uravnavanjem pH, uporabo sotopil in močil. Najnovejša veja metod povečevanja topnosti temelji na razvoju nosilnih sistemov, ki omogočajo hitrejše raztapljanje. Sem sodijo ciklodekstrini, miceli, emulzije, mikroemulzije, liposomi in amfifilni polimeri (10).

## 1.2. TRDNE DISPERZIJE

### 1.2.1. Definicija in razdelitev trdnih disperzij

Prvotna definicija trdne disperzije (v nadaljevanju TD) definira kot disperzijo ene ali večih aktivnih spojin v inertnem nosilcu oziroma ogrodju, ki je v trdnem agregatnem stanju (11). TD delimo na 6 podskupin: evtektične zmesi, trdne amorfne suspenzije, trdne raztopine, steklaste suspenzije, steklaste amorfne suspenzije in steklaste raztopine. Podskupine se med seboj razlikujejo glede na fizikalno stanje ZU in nosilca. ZU je lahko suspendirana v nosilcu kot amorfni ali kristalni delci, ki so med seboj fazno ločeni ali pa kot homogena molekulska zmes ZU in nosilca. Pri tem je nosilec lahko v kristalni ali amorfni obliki (12). Tiste TD, ki vsebujejo amorfne delce ZU ali kjer je ta molekulsko dispergirana, imenujemo

amorfne TD, steklaste TD pa imenujemo v primeru, ko je nosilec v amorfni obliki. V primerih, ko je ZU molekulsko dispergirana v kristalnem nosilcu, to imenujemo trdna raztopina, ko je nosilec amorfen pa to imenujemo steklasta raztopina. V preglednici II so povzete lastnosti posameznih podskupin TD (13).

*Preglednica II: Podskupine trdnih disperzij in njihove lastnosti (14).*

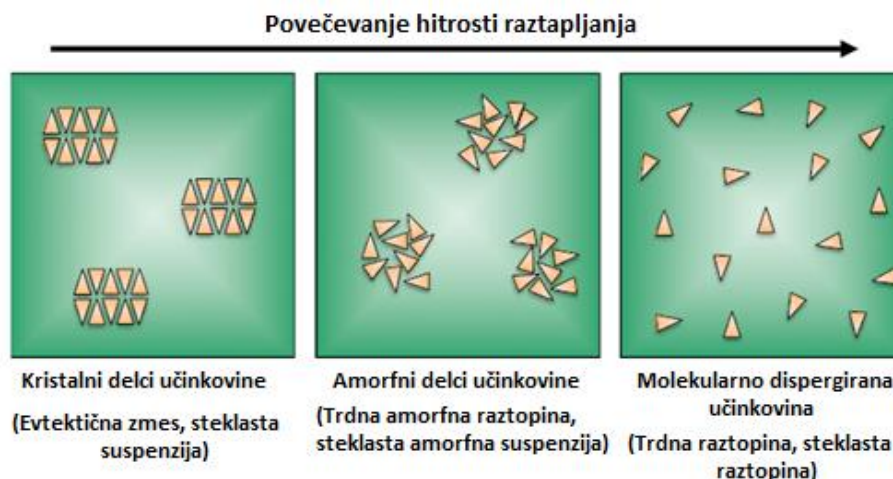
Tip	Trdne disperzije	Učinkovina	Nosilni sistem	Število faz	Fizikalna stabilnost
1	Evtetična zmes	Kristalni delci	Kristalen	2	Stabilno
2	Trdna amorfna suspenzija	Amorfni delci	Kristalen	2	Nestabilno, nevarnost kristalizacije
3	Trdna raztopina	Molekulsko dispergirani	Kristalen	1	Stabilno (pod topnostjo kristalov), nestabilno (nad topnostjo kristalov), nevarnost kristalizacije
4	Steklasta suspenzija	Kristalni delci	Amorfen	2	Stabilno
5	Steklasta amorfna suspenzija	Amorfni delci	Amorfen	2	Nestabilno, nevarnost kristalizacije
6	Steklasta raztopina	Molekulsko dispergirani	Amorfen	1	Nestabilno, nevarnost separacije faz in kristalizacije

### 1.2.2. Mehanizmi povečevanja topnosti in raztapljanja

S pomočjo trdnih disperzij lahko izboljšamo topnost spojine preko večih mehanizmov:

1. Zmanjšanje velikosti delcev, izboljšanje močenja in solubilizacija: V primerih, ko je ZU molekulsko dispergirana v ogrodju, to pomeni, da so velikosti delcev zmanjšane na velikost ene same molekule. Z zmanjšanjem velikosti delca povečamo njegovo specifično površino, ki je na voljo za raztapljanje. Z uporabo zelo visoko vodotopnih nosilcev lahko izboljšamo močenje, saj pride do hitrega vstopa vode med delce oziroma v pore nosilca (15). Solubilizacija se izboljša z dodajanjem površinsko aktivnih snovi (16).
2. Uporaba ZU v amornem stanju: Amorfne oblike ZU imajo za razliko od kristalnih oblik neurejeno molekulsko mrežo in nedefinirano molekulsko konfiguracijo. To pomeni, da je moč intermolekulskih interakcij amorfne snovi v trdni fazi nižja kot pri kristalni, kar pomeni hitrejše raztapljanje amorfne oblike (17).
3. Vzdrževanje prenasičenosti po raztopitvi FO: Po raztopitvi iz FO, ki vsebuje visoko energijsko polimorfno ali amorfno učinkovino, pride do doseganja koncentracij v raztopinah, ki so prenasičene glede na nasičeno topnost stabilne kristalne oblike. Doseganje prenasičenosti nam omogoča zagotavljanje visokih koncentracij raztopljene ZU in ustvarjanje raztopin ZU, ki imajo povečano termodinamsko aktivnost. Kljub temu da je prenasičenost raztopine z vidika velikega obsega absorpcije prednost, so te hkrati tudi zelo nestabilne in imajo večjo verjetnost oboritve (18).

Glede na veliko razliko v topnosti amornih in kristalnih ZU se različni tipi disperzij raztapljajo različno hitro, kar shematsko prikazuje Slika 3. V splošnem velja, da TD, ki vsebujejo amorfno ZU, izkazujejo mnogo večjo hitrost raztapljanja, kot tiste, kjer je ZU kristalna (12). Glede na to lahko razdelimo TD v tri skupine (19):



*Slika 3: Shematski prikaz treh različnih ureditev molekul ZU znotraj TD in njihov vpliv na hitrost raztapljanja (19).*

### 1.2.3. Fizikalna stabilnost trdnih disperzij, ki vsebujejo amorfno obliko zdravilne učinkovine

Fizikalna stabilnost amorfnih TD je nepredvidljiva, saj obstaja velika verjetnost, da se bo amorfna ZU s časoma pretvorila v bolj stabilno, a manj topno kristalno obliko. S tem pride do izgube povečane topnosti in zmanjšanja biološke uporabnosti ZU. Do pretvorbe v kristalno obliko pride zaradi termodinamskih učinkov, saj imata amorfna in kristalna oblika različni prosti energiji (prosta energija je vrednost notranja energija sistema minus energija, ki je sistem ne more uporabiti za delo), kot tudi zaradi kinetičnih učinkov, kjer je pomembno, kakšna je možnost za mobilnost molekul v trdnem stanju (20).

Dobro poznavanje procesa kristalizacije je omogočilo tudi razvoj načinov, s katerimi lahko le-to inhibiramo:

- z zmanjševanjem molekulske mobilnosti tako, da zvišujemo lokalno viskoznost v ogrodju TD
- z generiranjem intermolekulskih povezav med polimeri in ZU, ki prav tako omejujejo gibanje molekul
- s preprečevanjem nukleacije kristalov

Učinkovitost inhibicije kristalizacije je močno povezano s težnjo ZU po kristalizaciji in lastnostmi formulacije. Pomembna sta tako nosilec kot razmerje ZU/nosilec, saj povečevanje deleža ZU pomeni zmanjšanje količine nosilca, ki je na voljo za stabilizacijo

ZU z visoko energijo v amorfnem stanju. V primeru velikega deleža ZU obstaja tudi nevarnost, da pride do ločitve faz TD in s tem povečanja njene nestabilnosti. Na stabilnost vplivajo tudi neformulacijski faktorji, kot so proces izdelave TD ter prisotnost vlage in mehčal (21).

#### 1.2.4. Slabosti trdnih disperzij

Kljub dobremu potencialu TD je registriranih zdravil v tej obliki na trgu relativno malo. To je posledica kompleksnega zagotavljanja stabilnosti ZU, nezmožnosti izdelave TD z uporabo konvencionalnih proizvodnih metod, kot so denimo granuliranje, stiskanje in oblaganje, pa tudi pomanjkanja analiznih metod, ki bi potrdile ponovljivost med serijami in s tem zagotovile ustrezno kakovost končne farmacevtske oblike (22).

### 1.3. POROZNI MATERIALI ZA IZDELAVO TRDNIH DISPERZIJ

Porozne materiale po IUPAC-u glede na premer por delimo v tri skupine: mikroporozne (premer por manjši od 2 nm), mezoporozne (premer por med 2 in 50 nm) ter makroporozne (premer por večji od 50 nm). Velikost por je pomembna, saj je od njih odvisno, kako se bo snov sorbirala (23). Pri makroporoznih materialih so pore že preširoke in sorpcijski efekt ni izrazit, saj deluje podobno kot na ravnih površinah. Ravno nasprotno je pri mikroporah, kjer pride do prekrivanja/izničevanja adsorpcijskega potenciala zaradi izredne bližine nasprotnih si sten por. Interakcije med mikroporoznim materialom in adsorbirano molekulo so ustrezno večje glede na širino por. Ker je moč interakcij tako velika, pride do napolnitve por tudi pri zelo nizkem tlaku, kjer je omejen privzem molekul posledica dostopnosti do volumna por in ne pomanjkanja specifične površine (24). Pri mezoporoznih delcih adsorpcijski potencial ne prevladuje v sredici pore, zato je tukaj adsorpcija posledica privlačnih sil med molekulami in steno ter interakcijami med molekulami adsorbenta. Te interakcije vodijo do spontane kapilarne kondenzacije ali polnjenja por s karakteristično histerezo zanko.

$$\ln\left(\frac{p}{p_0}\right) = \frac{2 \cdot \gamma \cdot V}{r_k \cdot R \cdot T} \cos(\theta) \quad \text{(Enačba 2)}$$

Kapilarno kondenzacijo kot funkcijo polmera pore opisuje Kevinova enačba (Enačba 2), kjer lahko vidimo, da manjši kot je polmer ( $r_k$ ) oziroma večji kot je kot močenja ( $\theta$ ), manjši tlak ( $p$ ) je potreben za doseg spontane kapilarne kondenzacije. Pri tem  $p_0$  predstavlja tlak nasičenja topila,  $\gamma$  koeficient površinske napetosti topila,  $V$  molarni volumen topila,  $R$  plinska konstanta in  $T$  temperaturo. Kapilarna kondenzacija učinkovine ni mogoča, če je le-ta dodana v obliki raztopine ali v staljeni obliki. Pogoj, da Kevinova enačba drži, je torej, da je ZU v plinastem stanju (25). Da pride do adsorpcije ZU, ki je v obliki raztopine, je potrebno ravnotežje med kemijskim potencialom ZU v raztopini in kemijskim potencialom ZU, adsorbirane na primer na površino silike (26).

Porozni materiali so primerni tudi za uporabo pri izdelavi amorfnih TD. Zaradi svoje velike površine s prosto energijo, na katero se adsorbirajo delci, pride do znižanje njihove visoke energije na nižji nivo. Tako adsorbirani delci ostanejo vezani na nosilec v amorfni obliki. Zaradi znižanja Gibbsove proste energije je takšen amorfni sistem fizikalno stabilen. Do kristalizacije tega amorfnega sistema bo prišlo samo v primeru termodinamskega neravnovesja (27). Prav tako porozen material s svojo velikostjo por omejuje možnost nukleacije in rasti kristalov, kar še dodatno povečuje možnost stabilizacije sistema. Po teoriji spontane nukleacije pride namreč do tvorbe kristala šele, ko delci učinkovine dosežejo kritično nuklacijsko velikost (28).

## 1.4. SILICIJEV DIOKSID

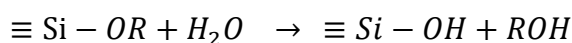
Silicijev dioksid ( $\text{SiO}_2$ ) oziroma silika je snov, ki je lahko naravna ali sintezno pridobljena, amorfnna ali kristalna. Molekule silicijevega dioksida so v polimerno mrežo vpete v obliki tetraedra, kjer so na centralni silicijev ion vezani štirje kisikovi ioni, vezi med atomi Si-O veljajo za najstabilnejše od vseh Si-X vezi drugih elementov. Razlog za visoko stabilnost vezi je v njeni dolžini, saj je relativno kratka in s tem prispeva k ionskemu značaju enojne vezi. Kristalna oblika silicijevega dioksida je ena izmed najbolj pogostih oblik mineralov, najdenih na Zemlji, in sicer jo lahko najdemo v obliki kvarca, kristobalita ali tridimita, a je kristalna oblika toksična za človeka, saj povzroča različne silikoze, ki so posledica vdihovanja delcev. Za razliko od kristalne oblike, je amorfni silicijev dioksid netoksičen. Sestavljen je iz naključno razporejenih  $(\text{SiO}_4)^{-4}$  enot v mreži, kar pomeni, da obstajajo različne amorfne oblike silicijevega dioksida z različnimi gostotami: steklo, silikagel in diatomejska prst. Zaradi svoje netoksičnosti se v amorfnem stanju lahko uporablja v

farmacevtske namene. V evropski farmakopeji so predstavljene tri monografije silicijevega dioksida: *silica ad usum dentalem* (silikagal, primeren za uporabo v dentalne namene), *silica colloidalis anhydrica* (brezvodni koloidni silikagal), *silica colloidalis hydrica* (hidratirani koloidni silikagal) (29).

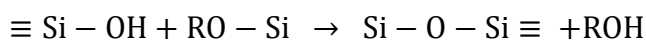
### 1.4.1. Postopek izdelave silicijevega dioksida

Klasičen postopek pridobivanja silicijevega dioksida je s sol-gel postopkom, ki ga prikazuje Slika 4, s katerim dobimo delce z nepravilno obliko por ter široko porazdelitvijo velikosti por. Kot izhodiščno spojino uporabljamo alkilsiloksane (na primer tetraetoksisilan – TEOS), ki jim najprej s pomočjo hidrolize odstranimo alkilno skupino. Kot katalizator hidrolize uporabljamo amonijev hidroksid, nato pa alkoksisilan reagira z vodo in tvori silanolne skupine (Si-OH). Sledi kondenzacija, kjer v primeru alkoholne kondenzacije silanolna skupina reagira z alkoksilanom ali pa reagira z drugo silanolno skupino v primeru vodne kondenzacije. Zaradi hidrolize in kondenzacije pride do tvorbe siloksanskega mostu (Si-O-Si). Vsak silicijev atom lahko tvori do štiri siloksanske mostove. S časoma, ko pride do kritične stopnje kondenzacije, se začnejo delci med seboj povezovati in tvorijo aglomerate. Na koncu dobimo porozne delce, ki jim z odparevanjem odstranimo topila (30).

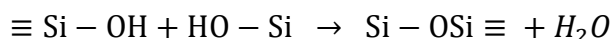
#### Reakcija hidrolize



#### Kondenzacija alkohola



#### Kondenzacija vode



*Slika 4: Prikaz sinteze silike s sol-gel postopkom (30).*

Druga snov, ki jo lahko uporabimo kot izhodno, je natrijev silikat, ki reagira z vodno raztopino klorovodikove kisline, pri čemer dobimo silanolne skupine. Temu sledi, enako kot zgoraj, vodna kondenzacija, kjer se tvorijo siloksanske vezi in siloksanski mostovi.



Ne glede na to, katero izhodno snov izberemo, na koncu reakcij v vsakem primeru ostane še veliko silanolnih skupin (Si-OH). Imenujemo jih terminalne/končne silanolne skupine in jih najdemo na površju poroznega silicijevega dioksida. Te silanolne skupine so nujne in zelo pomembne, saj omogočajo interakcije med ZU in siliko ter s tem amorfizacijo ZU.

Na mehanizme reakcij lahko vplivamo na več načinov: s temperaturo, pH, tipom katalizatorja, naravo topila in prisotnostjo elektrolitov (30).

## 1.5. NETRADICIONALNE TRDNE DISPERZIJE

Med te formulacije sodijo kompleksi ZU in pomožnih snovi (v nadaljevanju PS), polimerno stabilizirani nanodelci in formulacije, kjer je amorfna ZU stabilizirana preko adsorpcije na trdnem nosilcu z veliko specifično površino.

Razlika med tradicionalnimi TD in TD, kjer je ZU vezana na porozni nosilec, je v različni razporeditvi ZU. V prvem primeru je ZU molekulsko dispergirana oziroma suspendirana v celotnem nosilcu in njeno kristalizacijo v tem primeru zavirata povečana viskoznost in zmanjšana molekulska mobilnost. V drugem primeru je kristalizacija zavirana zaradi interakcije med ZU in nosilcem, kjer ne pride do nukleacije delcev zaradi prostora med njimi. Snov je namreč naložena v kapilarni mreži in kristalizacija je onemogočena zaradi molekularne nemobilnosti in premajhnega prostora za rast kristala (31).

Za impregnacijo pomožnih snovi z ZU so primerni materiali, ki vsebujejo velik delež kapilar ali por nano in mikro velikosti ter imajo veliko specifično površino – navadno  $500 \text{ m}^2/\text{g}$  in velik volumen por, navadno  $1 \text{ ml/g}$  (23).

Eden izmed postopkov za pridobivanje teh vrst TD poteka preko impregnacije nosilca z ZU, raztopljeno v organskem topilu. Najprej je treba raztopiti ZU v organskem topilu tako, da tvori koncentrirano raztopino. Tako pridobljeni raztopini dodamo porozno nosilno snov, na katero želimo, da se adsorbira ZU. Nato sledi odstranjevanje topila s filtracijo ali centrifugo. Treba se je zavedati, da postopek predstavlja nizko donosni proces, kjer je adsorpcija omejena z monoslojem na površini poroznega materiala in je uspešnost vezave topila večja kot ZU. Tukaj gre iskati razlog za potrebo po impregnaciji z nasičeno raztopino ZU. Druga možnost izdelave je dodatek visoko koncentrirane raztopine k poroznim praškom, s čimer zagotovimo čim boljši izkoristek impregnacije pomožne snovi.

Ta metoda omogoča neposredno kontrolo količine ZU, ki se bo odložila na porozne nosilce. Pri tem postopku morebitni problem predstavlja izhlapevanje topila, saj lahko pride medtem do nenamerne kristalizacije ZU. Sledove topila moramo vedno odstraniti pri povišani temperaturi (32). Tretja možnost je impregnacija poroznega nosilca s talino učinkovine. V tem primeru sta pomembni temperaturi tališč ZU in PS. Tališče ZU mora biti nižje od tališča PS. Prav tako je treba poskrbeti, da bo temperatura impregnacije zagotovljena dlje časa. Možen omejitveni dejavnik metode je visoka viskoznost taline ZU, ki onemogoča prodiranje ZU v pore poroznega nosilca in kemijska nestabilnost (33).

## 2. NAMEN DELA

Naproksen je težko topna učinkovina, katere topnost je v vodi 14 mg/l in kot čista snov obstaja samo v kristalni obliki. V amorfni obliki naproksen najdemo le v primerih, ko tvori interakcije z drugimi snovmi in na podlagi teh interakcij lahko ostane amorfen. Ravno zato je naproksen idealna učinkovina za proučevanje stanja učinkovine v mezoporoznih pomožnih snoveh. V magistrski nalogi bomo izdelovali fizikalne zmesi (FZ) in trdne disperzije (TD) naproksena s mezoporoznim silicijevim dioksidom različnih proizvajalcev.

1. TD v različnih masnih razmerjih komponent bomo izdelali z metodo odparevanja topila pri znižanem tlaku ter s segrevanjem.
2. S pomočjo diferenčne dinamične kalorimetrije (v nadaljevanju DSC) bomo proučevali, koliko ZU se je vgradilo v pore PS v amorfni obliki ter kakšna je kapaciteta PS.
3. Rezultate analiz TD bomo primerjali z rezultati analiz FZ, ki vsebujejo isto razmerje trdnih komponent.
4. Primerjali bomo kapacitete pomožnih snovi različnih proizvajalcev med seboj.
5. Ugotovili, kakšen je vpliv temperature segrevanja na lastnosti TD, izdelane z infrardečim grelnikom.
6. Ovrednotili bomo izdelane TD z rentgensko praškovno difrakcijo in jedrsko magnetno resonanco v trdnem.
7. Poleg naproksena za izdelavo TD bomo vrednotili še drugih šest težko topnih ZU: celekoksib, karvedilol, glibenklamid, flukonazol, irbesartan, indometacin.

## 3. MATERIALI IN OPREMA

### 3.1. MATERIALI

Modelna učinkovina:

- Naproksen (Lex d.o.o., Portorož, Slovenija)
- Celekoksib (Sigma Aldrich, Nemčija)
- Indometacin (Sigma Aldrich, Nemčija)
- Glibenklamid (Sigma Aldrich, Nemčija)
- Irbesartan (Sigma Aldrich, Nemčija)
- Karvedilol (Sigma Aldrich, Nemčija)
- Flukonazol (Sigma Aldrich, Nemčija)

Pomožne snovi:

- Parateck SLC (Merck KgaA, Nemčija)
- Syloid 244FP (Grace Gmb H, Nemčija)
- Syloid AL-1FP (Grace Gmb H, Nemčija)
- Neusilin US2 (Fuji chemical industries Co. Ltd., Japonska)

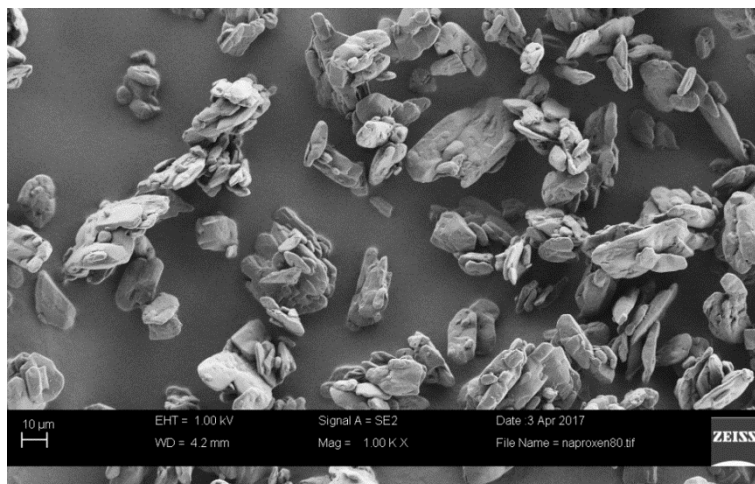
Topila:

- Izopropanol (Merck KgaA, Nemčija)
- 1,4-dioksan (Merck KgaA, Nemčija)
- Aceton (Merck KgaA, Nemčija)

#### 3.1.1. Naproksen

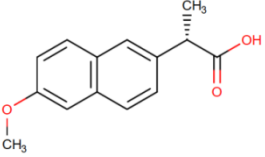
Evropska farmakopeja naproksen, ki je prikazan na Sliki 5, navaja kot bel oziroma skoraj bel kristalni prah, ki je skoraj netopen v vodi, topen je v etanolu (96 %) in metanolu.

Njegova natrijeva sol je lahko topna v vodi in metanolu ter zmerno topna v etanolu (34). Njegove fizikalno-kemijske lastnosti so navedene v Preglednici III.



Slika 5: Elektronsko mikroskopska slika delcev naproksena pri tisočkratni povečavi.

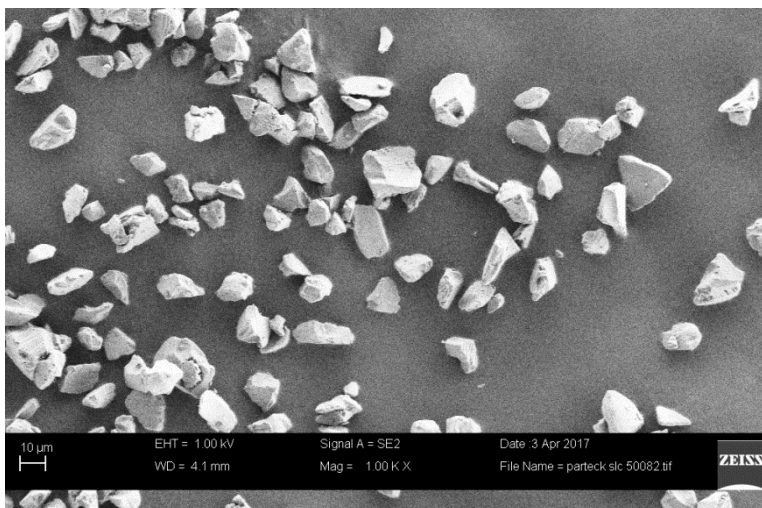
Preglednica III: Kemijske lastnosti naproksena.

<b>Strukturna formula</b>	
<b>IUPAC kemijsko ime</b>	(2S)-2-(6-metiloksinaftalen-2-il)propanojska kislina (34)
<b>Molekulska formula</b>	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub> (34)
<b>Molekulska masa</b>	230,3 g/mol (34)
<b>Temperatura tališča</b>	153 °C (35)
<b>Pka</b>	4,15 (35)
<b>LogP</b>	3,18 (35)
<b>Topnost</b>	26 mg/l pri pH=2,04 (36) 7891 mg/l pri pH= 6,85 (36)

Naproksen sodi v skupino nesteroidnih antirevmatikov in deluje protivnetno, antipiretično in protibolečinsko. Njegovi učinki so posledica zaviranja delovanja encima ciklooksigenaza (COX). Deluje neselektivno na vse tipe ciklooksigenaze, to je COX-1, COX-2, COX-3. Z zaviranjem delovanja COX se zmanjša in zavre sinteza prostaglandinov – mediatorjev vnetja, ki so odgovorni za procese vnetja, bolečino in povišano telesno temperaturo (37). Zaradi teh učinkov se uporablja za zmanjševanje različnih bolečin, migren, degenerativnih revmatičnih bolezni, za zniževanja povišane telesne temperature in kot dopolnilna terapija pri različnih infekcijskih boleznih. Prav tako preko svojega delovanja na tromboksan-sintetazo vpliva na zmanjšano nastajanje tromboksana A<sub>2</sub> in s tem inhibira agregacijo trombocitov. Njegova razpolovna doba je 12–15 ur, ki ni odvisna od odmerjanja in že prisotnega naproksena v plazmi. Maksimalna koncentracija v plazmi je pri natrijevim naproksanatu dosežena v 1–2 urah, pri naproksenu pa po 2–4 urah. Hrana zmanjša hitrost absorpcije, na obseg pa nima vpliva (38). Zdravila, ki vsebujejo naproksen, se jemljejo na 8–12 ur po eno tableto, kar pomeni do 1000 mg na dan. V primeru hujših bolečin in le kadar pacient v preteklosti ni imel težav z želodcem, pa je lahko maksimalni dnevni odmerek 1500 mg, in sicer za obdobje dveh tednov. Pomembno je tudi, da se pri dalj časa trajajoči terapije tablete jemlje na poln želodec, saj se s tem zmanjša verjetnost draženja želodca in morebitnih krvavitev (39).

### 3.1.2. Parteck SLC

Je razmeroma nova PS (Slika 6), ki jo je oblikoval Merck z namenom izdelave trdnih disperzij za zagotavljanja boljše topnosti ZU, ki se v vodi težko raztapljajo. Je mezoporni SiO<sub>2</sub> z velikostjo delcev med 5-25 μm in nasipno gostoto 0,32 g/ml. Velikost por se giblje med 2 in 7 nm, specifična površina te PS pa dosega vrednosti do 500 m<sup>2</sup>/g. Ti parametri kljub vgradnji razmeroma velikega deleža ZU omogočajo ohranjanje konvencionalnih oblik in teže končnih FO. Te lastnosti omogočajo preprosto rokovanje z delci in njihovo uporabo v procesih tabletiranja, kapsuliranja in nalaganja učinkovine (40).



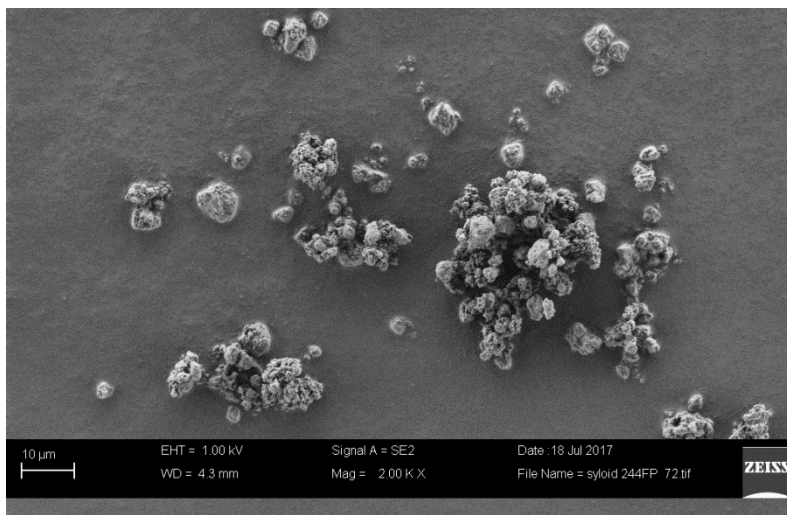
*Slika 6: Elektronsko mikroskopska slika delcev Parteck SLC pri tisočkratni povečavi.*

### **3.1.3 Syloid**

Gre za skupino mikroniziranih sinteznih amorfnih delcev silikagela z različnimi lastnostmi. Imajo veliko kapaciteto absorpcije snovi v nosilcu, ki je lahko voda ali olje. Prav tako omogočajo enakomerno sušenje in uniformno razporeditev dispergiranih delcev v zmesi. Vse skupaj je zaradi doseganja kriterija o enakomernosti odmerka pomembno pri formuliranju končnih FO. Njihova poroznost je tako velika, da lahko 100 g prahu absorbira tudi do 300 g tekočine (41).

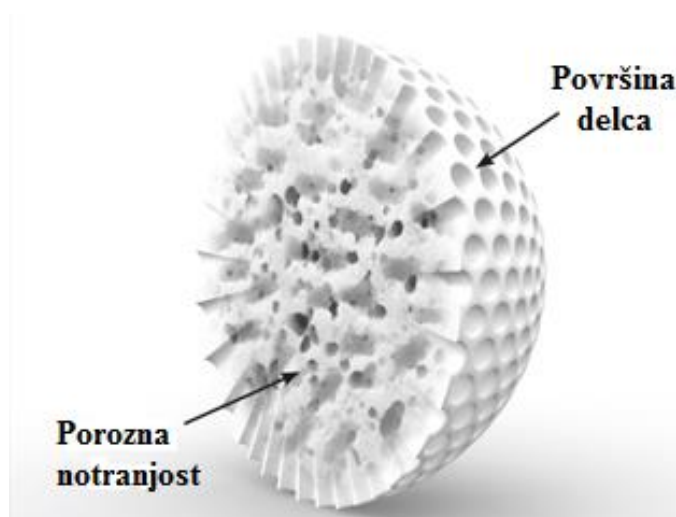
#### **3.1.3.1. Syloid 244FP**

Je bel amorfni mezoporozni sintezni silicijev dioksid brez vonja in okusa (Slika 7). Povprečna velikost delcev je 3,2 μm, povprečni volumen por 1,5 ml/g, specifična površina 330 m<sup>2</sup>/g in nasipna gostota 60 g/l (41).



*Slika 7: Elektronsko mikroskopska slika delcev Syloida 244FP pri dva tisočkratni povečavi.*

Te lastnosti omogočajo uporabo tega sipkega materiala v farmaciji, in sicer kot drsilo, nosilec ZU, adsorbent in razgrajevalo. S svojimi porami zagotavlja veliko notranjo poroznost in specifično površino (Slika 8), kar omogoča veliko adsorptivno in nosilno kapaciteto. Razporeditev velikosti delcev je enakomerna. Zaradi relativno velikih delcev in gostote je rokovanje z njimi lažje in prašenja je manj. Poleg tega se lahko drsilo uporablja pri tabletiranju, prikrivanju okusa, izdelavi orodisperzibilnih tablet in suspenzij (41).



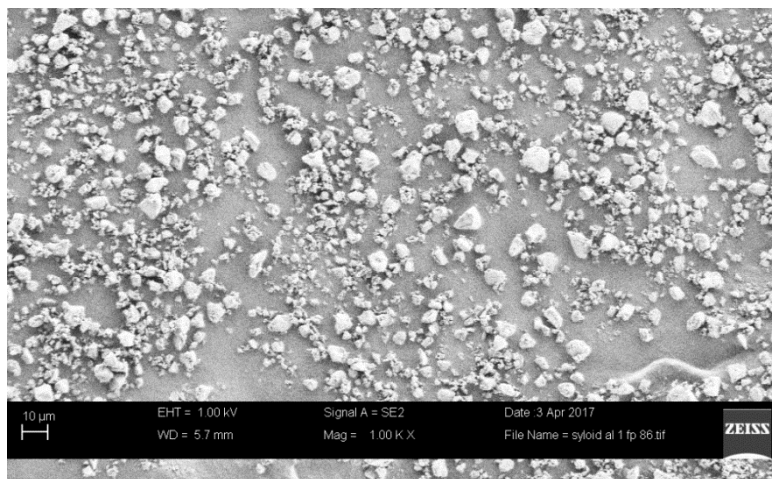
*Slika 8: Prečni prerez delca Syloid 244FP (39).*

### 3.1.3.2. Syloid AL-1FP

Prav tako kot Syloid 244FP tudi Syloid AL-1FP, ki je prikazan na Sliki 9, sodi med amorfne sintezne silikagele bele barve, brez okusa in vonja. Povprečna velikost delcev je



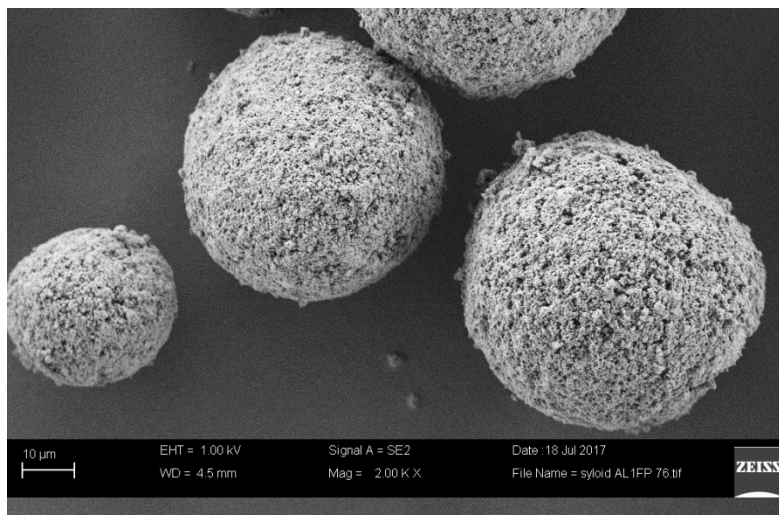
7,5  $\mu\text{m}$ , nasipna gostota je 566 g/l, povprečen volumen por 0,4 ml/g, specifična površina pa 660 m<sup>2</sup>/g. Ima slabše pretočnih lastnosti kot Syloid 244FP in se zato v farmaciji ne uporablja kot drsilo. Zaradi svoje velike specifične površine in majhnega volumna por se uporablja za pospeševanje razgrajevanja in izboljševanja močenja tablete, pogojenega s kapilarnim vlekem vode. Poleg tega se uporablja kot učinkovito higroskopno sredstvo za zaščito formulacij pred vlago, kadar ta povzroča razpad ZU in povečuje interakcije med sestavinami ter s tem zmanjšanje stabilnosti formulacije (41).



Slika 9: Elektronsko mikroskopska slika delcev Syloida AL-1FP pri tisočkratni povečavi.

### 3.1.4. Neusilin US2

Neusilin, prikazan na Sliki 10, je sintezni amorfní magnezijev alumino-metasilikat v obliki granulata. Za razliko od drugih magnezijevih aluminijevih silikatov ta v vodnih raztopinah ne tvori gela. Empirična formula Neusilina je  $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{MgO} \cdot 1.7\text{SiO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ . Silicijev ion tvori tetraeder, magnezijev oktaeder, aluminijev pa teraeder in oktaeder. Vse te enote so med seboj naključno povezane in tvorijo kompleksno tridimenzionalno strukturo, ki ne vsebuje urejenih delov, kot monomeri. Neusilin je praktično netopen v vodi in etanolu. Delci imajo specifično površino 300 m<sup>2</sup>/g, povprečna velikost delcev je 106  $\mu\text{m}$ , nasipno gostoto 0,13–0,18 g/ml. Uporablja se tako pri direktnem tabletiranju kot tudi pri mokrem granuliranju. Kot nosilni sistem se uporablja pri izdelavi trdnih disperzij in samo-mikroemulgirajočih dostavnih sistemih. Dolg rok trajanja FO omogoča s povečanjem stabilnosti snovi, ki so občutljiv na vlago in toploto (42, 43).



Slika 10: Elektronsko mikroskopska slika delcev Neusilin pri dva tisočkratni povečavi.

## 3.2. NAPRAVE

- Diferenčni dinamični kalorimeter – DSC 1, STARe System, Mettler Toledo, ZDA
- Termogravimetrični analizator – TGA/DSC1, STARe System, Mettler Toledo, ZDA
- Avtomatski analizator vlage – Büchi B-302, Švica
- Analitska tehtnica – AG245, Mettler Toledo, Švica
- Rotacijski vakuumski uparjevalnik, ki ga sestavlja več delov (vakuumaska črpalka Vac V-500 Büchi, Švica; vodna kopel B-480 Büchi, Švica; rotavapor R-114 Büchi, Švica; vakuum kontroler B-721 Büchi, Švica)
- Hidravlična stiskalnica Specac, Velika Britanija
- Laboratorijski 3D mešalnik – Biongeneering Inversina, Švica
- Vrstični elektronski mikroskop SEM Supra 35VP, Carl Zeiss, Švica
- Rentgenski praškovni difraktometer X'Pert PANalytical, Nizozemska
- Jedersko magnetno resonančni spektrometer Varian, ZDA

## **4. METODE DELA**

### **4.1. PRIPRAVA FIZIKALNIH ZMESI**

Med praktičnim delom smo najprej izdelovali fizikalne zmesi (FZ) naproksena in Pardeck-a SLC, tako da smo dobili 10-50 % FZ ZU. Končna masa pripravljenih FZ je bila 4 g. Kasneje smo pripravljali tudi FZ z drugimi PS z istimi masnimi razmerji. Masa teh FZ je bila 1 g. Praške smo tehtali na analizni tehtnici AG245 proizvajalca Mettler Toledo. Natehtane FZ je bilo treba homogeno zmešati, za kar smo uporabili 3D laboratorijski mešalnik Biongeering Inversina, ki posnema tridimenzionalno mešanje. Vse FZ smo mešali 5 minut na 8. stopnji.

### **4.2. IZDELAVA TRDNIH DISPERZIJ**

TD smo izdelovali z metodo odparevanja topila pri znižanem tlaku. Uporabljali smo 100 mL bučke z okroglim dnom, v katere smo najprej natehtali. Nato smo dodali izbrano topilo in počakali, da se je ZU raztopila. Ko se je raztopina zbistrila, smo dodali PS, ki je bila netopna v topilu, in s tem dobili suspenzijo. Nato smo bučko namestili na rotacijski vakuumski uparjevalnik, jo potopili v termostatisirano kopel vode ter zagnali rotor, ki je z obračanjem zagotavljal konstanto temperiranje vzorca. Sledilo je zniževanje tlaka, ki je bilo odvisno od topila. Ko je odparela večina topila, smo tlak sušenja znižali na 1 mbar in pri tem tlaku sušili vzorce še 30 minut. Po določitvi ustreznega topila za pripravo TD smo vse vzorce temperirali pri 80 °C. Tlak pri odparevanju topil je bil po večini okoli 550 mbar. Z različnimi poroznimi PS smo izdelovali TD z od 10 do 50 % deležem naproksena.

### **4.3. SEGREVANJE VZORCEV Z INFRARDEČIM GRELNIKOM**

S segrevanjem vzorcev FZ smo preizkusili alternativno pot izdelave TD brez uporabe topila. Za ta preizkus smo izbrali infrardeči grelnik Büchi, ki je omogočal izpostavitve vzorca izbranim temperaturam za določen čas. V tem delu smo izbrane FZ izpostavili temperaturam, ki so se gibale okrog temperature tališča ZU. FZ smo natehtali v keramične

posodice. V našem primeru smo potrebovali tesen stik med delci FZ, saj je le na ta način staljena ZU lahko prehajala v pore PS. Zaradi potrebe po tesnem stiku med delci smo izvedli segrevanja, kjer smo v prvem primeru vzorec FZ v keramični posodici stisnili s pestilom, v drugem primeru pa smo iz FZ s pomočjo hidravlične stiskalnice Specac izdelali ploščice.

#### **4.4. DIFERENČNA DINAMIČNA KALORIMETERIJA**

Uporabljali smo diferenčni dinamični kalorimeter proizvajalca Mettler Toledo DSC1, ki ga upravljamo s programom STARe. Uporabljali smo aluminijaste posodice s prostornino 40  $\mu\text{l}$ , v katere smo natehtali vzorce z maso med 3 in 20 mg. Meritve so potekale v dušikovi atmosferi pri pretoku 40 ml/min. Aparat smo enkrat na teden kalibrirali z indijem. Temperature meritev, hitrosti segrevanja in število zaporednih meritev so se razlikovali v odvisnosti od pričakovanih rezultatov: ZU, FZ, in TD. Začetna temperatura meritev je bila vedno 0 °C.

#### **4.5. MORFOLOGIJA DELCEV**

Morfologijo delcev smo proučevali z elektronskim vrstičnim mikroskopom (SEM). Proučevali smo naproksen, Parateck SLC, Syloid 244FP, Syloid AL-1FP in Neusilin. Ta tip mikroskopa nam omogoča opazovanje površine snovi. Morfologijo smo merili tako, da smo jih prilepili na dvostranski ogljikov lepilni trak in jih analizirali pri napetosti 1 kV.

#### **4.6. RENTGENSKA PRAŠKOVNA DIFRAKCIJA**

Z rentgensko praškovo difrakcijo (angl. X-ray powder diffraction; XRPD) je mogoče ločiti med amorfnim in kristalnim stanjem ZU. Na osnovi difraktogramov in prisotnosti oziroma odsotnosti uklonskih vrhov lahko sklepamo, v kakšnem stanju je ZU. Rentgensko praškovo difrakcijo smo izvedli na vzorcih, ki so vsebovali naproksen in Parateck SLC, in sicer FZ z 20 % naproksena, TD z 20 % naproksena ter TD s 50 % naproksena. Analizo smo izvedli z difraktometrom Siemens D-5000, ki uporablja sevanje  $\text{CuK}_{\alpha}$ . Uklonske slike smo posneli v območju 2–40° 2 $\theta$  pri korakih 0,04° 2 $\theta$  z integracijskim časom 1 sekunde. Pridobljene podatke smo obdelali s pomočjo programske opreme Matlab.

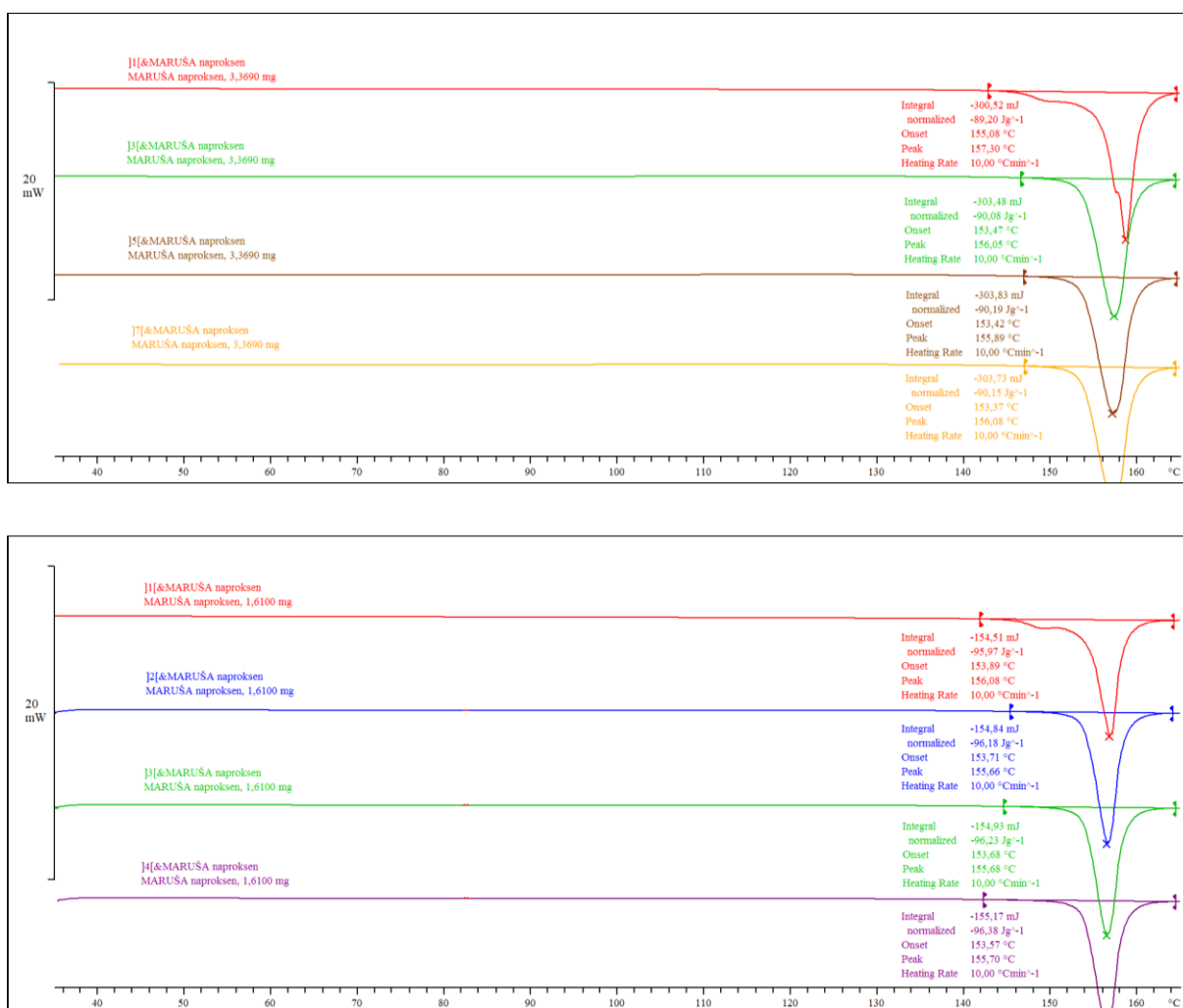
## 4.8. JEDRSKA MAGNETNA REZONANCA

Jedrska magnetna resonanca (angl. nuclear magnetic resonance; NMR) je analizna spektroskopska metoda, s katero lahko določamo strukture molekul, identificiramo nečistote, ki so posledica kemijskih reakcij, ter proučujemo dinamiko molekul in gradnikov trdnih snovi (44). Za proučevanje amorfnih in kristalnih trdnih snovi je najbolj primeren NMR v trdnem stanju (angl. solid-state; ss-NMR). NMR meritve so bili izvedene na Kemijskem inštitutu v Ljubljani. Izvedli smo  $^1\text{H}$  MAS (Magic-Angle Spinning) in  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  CPMAS (Cros- Polarization Magic-Angle Spinning) NMR meritve. NMR spektre smo posneli na 600 MHz Varianovem NMR sistemu. Larmorjevi frekvenci za  $^1\text{H}$  in  $^{13}\text{C}$  sta bili 599,49 MHz oziroma 150,74 MHz. Pri meritvi  $^1\text{H}$  MAS je bila frekvenca vrtenja vzorca 20 kHz, ponovitve so bile 4, premor med posameznimi ponovitvami pa 10 sekund. Pri meritvi  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  CPMAS je bila frekvenca vrtenja vzorca 16 kHz, število ponovitev je bilo za različne vzorce različno in se je gibalo med 400 in 76000, premor med ponovitvami pa je bil 5 sekund. Kemijski premiki pri  $^1\text{H}$  in  $^{13}\text{C}$  signalih so preračunani glede na referenčni signal tetrametilsilana (TMS).

## 5. REZULTATI IN RAZPRAVA

### 5.1. UGOTOVITEV TALILNE ENTALPIJE IN TALIŠČA NAPROKSENA

Najprej smo ugotovili tališče naproksena. Z DSC-jem smo vzorce štirikrat zaporedoma izpostavili temperaturnem intervalu 0–165 °C v dušikovi atmosferi. Pri ugotavljanju zgornje meje smo morali upoštevati temperaturo tališča naproksena, ki je 153 °C. Glede na slednjo smo se odločili za 12 °C višjo temperaturo, saj smo morali paziti, da s previsoko temperaturo ne bi povzročili razpada učinkovine, hkrati pa smo morali zagotoviti pojav celotnega talilnega vrha na DSC krivulji.



Slika 11: DSC graf čistega naproksena.

Meritve so pokazale (Slika 11), da je talilna entalpija čistega naproksena  $93,0 \pm 3,2$  J/g, temperatura tališča pa  $153,8 \pm 0,5$  °C (ki je bilo izračunan iz treh meritev; ang.  $T_{\text{onset}}$ ), kar ustreza podatkom o tališču naproksena v literaturi (Evropska farmakopeja 154-158 °C).

## 5.2. PROUČEVANJE TERMIČNIH LASTNOSTI FIZIKALNE ZMESI PARTECK SLC Z RAZLIČNIMI DELEŽI NAPROKSENA

Fizikalne zmesi so vsebovale med 10 in 90 % naproksena v korakih po 10 %, segrevali smo jih 0–165 °C 10 K/min s štirimi zaporednimi ponovitvami. Rezultati meritev so predstavljeni v Preglednici IV.

*Preglednica IV: Talilne entalpije FZ različnih masnih razmerjih naproksena in Parteck-a SLC, štirikratno zaporedno segrevanje.*

Talilna entalpija (J/g)	10 %	20 %	30 %	40 %	50 %	60 %	70 %	80 %	90 %	100 %
$\Delta H_1$	0,11	0,72	1,15	1,65	9,04	17,67	43,32	52,61	73,79	96,16
$\Delta H_2$	0	0,096	0,19	0,49	9,97	19,21	48,85	62,43	71,20	96,64
$\Delta H_3$	0	0	0	0,24	9,77	21,60	48,38	59,68	70,86	96,47
$\Delta H_4$	0	0	0	0,07	9,97	21,61	48,56	58,92	70,11	96,17

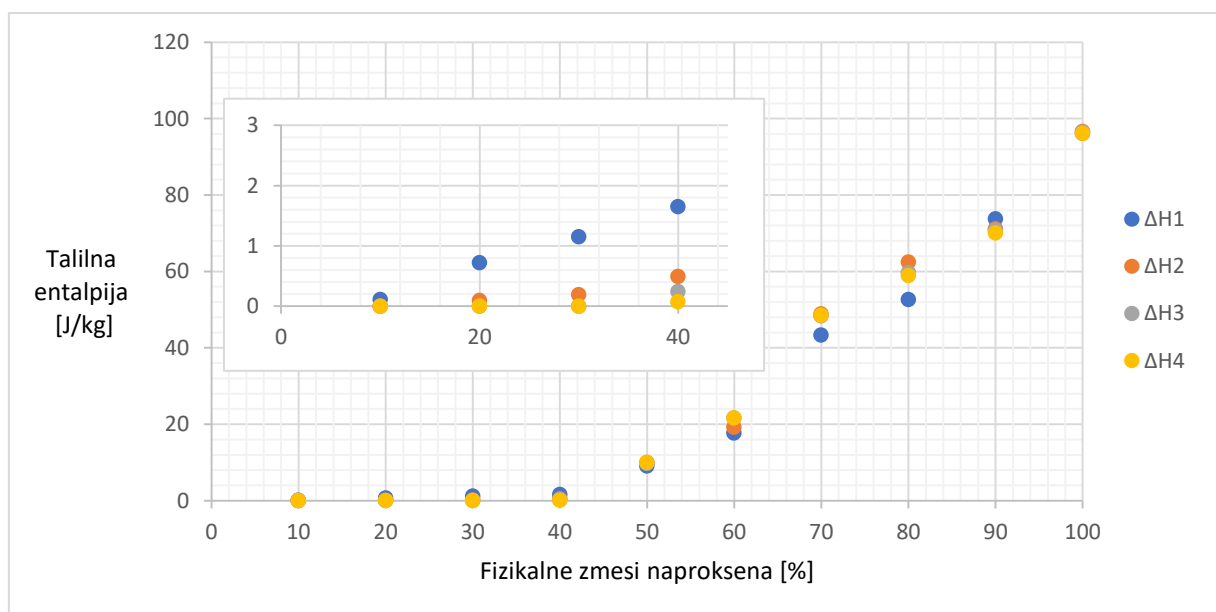
*Preglednica V: Teoretične vrednosti talilnih entalpij različnih masnih deležev naproksena, preračunanih glede na talilno entalpijo 100 % naproksena.*

	10 %	20 %	30 %	40 %	50 %	60 %	70 %	80 %	90 %	100 %
Talilna entalpija (J/g)	9,3	18,6	27,9	37,2	46,5	55,8	65,1	72	83,7	93,0

Za tiste z med 10 in 40 % vsebnostjo deleža naproksena smo ugotovili, da z večkratnim segrevanjem nad temperaturo tališča učinkovine dosežemo popolno impregnacijo por, saj

pri drugem ali tretjem segrevanju zmesi taljenja učinkovine ne zaznamo več. Pri 50 % ali več učinkovine smo vedno zaznali delež učinkovine, ki je v vzorcu v kristalni obliki in ga opredeljujeta tališče in entalpija taljenja. Rezultati meritev so pokazali, da je pri FZ 50 % naproksena talilna entalpija povprečno 9,69 J/g, kar v primerjavi s 100 % naproksenom pomeni 90 % zmanjšanje talilne entalpije. Pri 40 % FZ lahko opazimo, da je talilna entalpija glede na vrednosti talilne entalpije 50 % FZ nepričakovano nesorazmerno nižja, kar kaže na interakcije med ZU in PS med segrevanjem. Glede na prve rezultate se je Parateck izkazal kot zelo obetajoča PS, saj rezultati kažejo na zelo veliko kapaciteto por za impregnacijo z naproksenom.

V primerjavi s teoretičnimi talilnimi entalpijami za posamezno masno razmerje naproksena (predstavljeno v Preglednici V), ki so bile preračunane na osnovi talilne entalpije čistega naproksena in ob predpostavki, da entalpija premo sorazmerno pada z zmanjševanjem deleža naproksena v zmesi, lahko vidimo, da se izmerjene entalpije s temi ne ujemajo. Predvidevamo, da v tem primeru med termično analizo pride do eksotermne interakcije med ZU in PS, ki izniči endotermno reakcijo taljenja. Talilne entalpije so nižje od pričakovanih oziroma teoretičnih.



Slika 12: Graf talilne entalpije FZ naproksena in Parateck-a SLC.

Če pretvorimo podatke iz tabele v graf (Slika 12), opazimo linearno naraščanje talilne entalpije pri masni deležih naproksena nad 40 %. Prav tako lahko razberemo, da talilne entalpije pri FZ 50–90 % med zaporednimi meritvami istega vzorca ne padajo. V območju



nad 40 % masnega deleža naproksena pride do preloma linearnega naraščanja talilne entalpije.

### 5.2.1. Vpliv homogenosti na talilno entalpijo naproksena

Zanimalo nas je tudi, kako pomembna je homogenost FZ in kakšen je njen vpliv na entalpijo, zato smo izvedli še dve dodatni seriji meritev, kjer smo v prvem primeru najprej natehtali ZU v aluminijasti analizni lonček in nato čez njo PS, v drugem primeru pa najprej PS in nato ZU.

*Preglednica VI: Rezultati meritev, kjer smo najprej natehtali ZU in nato PS.*

Talilne entalpije (J/g)	9,47 % naproksen	19,06 % naproksen	29,68 % naproksen	41,05 % naproksen	50,13 % naproksen
$\Delta H_1$	4,30	11,04	16,62	24,21	29,54
$\Delta H_2$	0,19	2,62	8,89	16,15	23,48
$\Delta H_3$	0	0,59	6,20	13,43	21,89
$\Delta H_4$	0	0	4,37	11,79	20,30

*Preglednica VII: Rezultati meritev, kjer smo najprej natehtali PS in nato ZU.*

Talilne entalpije (J/g)	9,13 % naproksen	20,60 % naproksen	29,23 % naproksen	39,68 % naproksen	50,49 % naproksen
$\Delta H_1$	3,10	9,49	16,74	20,24	32,61
$\Delta H_2$	1,66	10,74	16,53	17,42	21,61
$\Delta H_3$	0,79	10,58	14,85	15,94	18,35
$\Delta H_4$	0,22	10,67	13,14	14,60	16,88

Glede na rezultate meritev, ki so prikazani v Preglednicah VI in VII, se je izkazalo, da seriji dajeta različne rezultate, a so vse talilne entalpije višje kot pri homogenih FZ. Pri seriji, kjer smo najprej natehtali ZU in nato PS, smo izmerili nižje entalpije. Grelec DSC aparata segreva posodico na dnu in zato najvišjo temperaturo dosega spodnja plast vzorca.

Zato ZU v prvi seriji, kjer je v lončku locirana pod PS, dosega višje temperature in posledično se je več stali. V drugem primeru je ZU v zgornji plasti in ne dosega tako visokih temperatur. Stali se manjši delež ZU in posledično jo manj prehaja v mezoporozno PS. S tem poizkusom smo dokazali, da je pomembna homogenost FZ, saj že med segrevanjem prihaja do interakcij. Če FZ ni homogeno zmešana, to pomeni manjši delež interakcij in posledično slabše prehajanje ZU v pore PS.

## **5.3. IZDELAVA TRDNE DISPERZIJE NAPROKSENA IN PARTECK-A SLC Z UPORABO TOPIL**

Po ugotavljanju kapacitete PS je sledila izdelava TD. Najprej smo TD izdelali z metodo odparevanja topila pri znižanem tlaku.

### **5.3.1. Vpliv topil na lastnosti trdnih disperzij**

Topnost ZU v topilu je pomembna, saj omogoča boljše impregnacijo PS z raztopljeno ZU in zato lahko več učinkovine vstopa v pore. Bolj kot je topna ZU v topilu, večji končni delež lahko pričakujemo v porah po sušenju. Pore namreč sprejmejo vedno enak volumen raztopine. Raztopina, ki ima najvišjo koncentracijo, naj bi po odstranitvi topila vsebovala največji delež učinkovine. Izbirali smo med izopropanolom, acetonom in dioksanom. Uporabili smo 100 ml bučke, kjer smo ZU raztopili v 50 ml topila, nato pa dodali PS. Volumen topila je bil vedno enak – 50 ml, medtem ko smo temperature odparevanja topila spreminjali glede na vrelišče topil. Pri dioksanu smo rotavapirali pri temperaturi 70 °C (220 mbar), pri acetonu pri 40 °C (350 mbar), pri izopropanol pa pri 60 °C (500 mbar). Po izdelavi TD smo z DSC zmerili talilne entalpije, in sicer pri 0–165 °C 10 K/min, štirikrat zaporedoma. V vseh primerih odparevanj je bil masni delež naproksena v disperziji 50 %.

*Preglednica VIII: Talilna entalpija naporksena po izdelavi TD iz raztopine s končno 50-odstotno masno vsebnostjo naproksena (štiri zaporedna segrevanja).*

Talilne entalpije (J/g)	Dioksan, 70 °C	Aceton, 40 °C	Izopropanol, 60 °C
$\Delta H_1$	3,64	6,84	6,66
$\Delta H_2$	3,17	6,66	5,15
$\Delta H_3$	3,01	6,34	4,53
$\Delta H_4$	2,81	5,80	4,07

Kot je razvidno iz Preglednice VIII, sta se za primernejši topili izkazala dioksan in izopropanol, saj sta pri njiju končni entalpiji ( $\Delta H_1$ ) najnižji. Z večkratnim segrevanjem talilna entalpija v vseh primerih pada, kar pomeni, da se s tem postopkom pore še nekoliko dodatno plnijo. Da bi ugotovili, ali lahko postopek impregnacije por še izboljšamo, smo postopek izvedli še pri 80 °C. Za to temperaturo smo se odločili glede na temperaturi vrelišča dioksana (101 °C) in izopropanola (82,6 °C). Želeli smo uporabiti čim višjo temperaturo, ki je povezana z visoko topnostjo učinkovine, hkrati pa nismo smeli preseči temperature vrelišča topil.

*Preglednica IX: Vrednosti talilnih entalpij TD izdelanih z uporabo dioksana in izopropanola pri 80 °C s končno 50-odstotno masno vsebnostjo naproksena (štiri zaporedna segrevanja).*

Talilne entalpije (J/g)	Dioksan, 80 °C	Izopropanol, 80 °C
$\Delta H_1$	7,94	2,09
$\Delta H_2$	7,33	1,36
$\Delta H_3$	7,33	1,06
$\Delta H_4$	7,50	0,90

Iz Preglednice IX je razvidno, da se je za boljše topilo izkazal izopropanol, saj smo z njim dosegli nižje talilne entalpije. Dioksan v tem primeru dosega višje talilne entalpije kot pri 70 °C, kar bi lahko bila posledica njegovega parnega tlaka, ki pri 80 °C povzroči hitro odparevanje topila, to pa povzroči obarjanje naproksena izven por PS. Izopropanol smo zato določili za topilo, ki ga bomo uporabljali v vseh kasnejših izdelavah TD.

### 5.3.2. Izdelava trdne disperzije naproksena in Parteck-a SLC z uporabo izopropanola

Po izbiri topila smo se lotili izdelave TD disperzij, kjer smo kot stalne parametre imeli volumen topila (50 ml), temperaturo odparevanja (80 °C), tlak odparevanja (500 mbar). Ko je iz vzorca izparelo vse topilo, smo znižali tlak, saj smo želeli vzorce čim bolj posušiti. Želen tlak sušenja je bil 1 mbar. Čas sušenja je bil 30 minut. Naredili smo pet TD z deleži naproksena med 10 in 60 %. Tudi tokrat smo vzorce s termično analizo analizirali štirikrat zaporedoma.

*Preglednica X: Trdne disperzije naproksena in Parteck-a SLC izdelane s pomočjo izopropanola.*

Talilne entalpije (J/g)	10 % naproksen	20 % naproksen	30 % naproksen	40 % naproksen	50 % naproksen	60 % Naproksen
$\Delta H_1$	0,082	0,26	0,81	1,99	2,09	48,94
$\Delta H_2$	0	0	0,36	0,30	1,36	50,13
$\Delta H_3$	0	0	0	0	1,06	48,94
$\Delta H_4$	0	0	0	0	0,90	48,83

Iz rezultatov v Preglednici X je moč razbrati, da ima Parteck SLC veliko kapaciteto por in da izdelava TD disperzij omogoča, da se v pore vgradi oziroma prenese še večji delež učinkovine. Hkrati pa smo ugotovili, da kljub veliki kapaciteti vseeno nekaj učinkovine ostane zunaj, na površini PS. Mogoče je tudi opaziti, da pride do velikega skoka entalpije pri 60 % masnega deleža naproksena. Če primerjamo rezultate z rezultati FZ, ki so navedeni v Preglednici IV, lahko ugotovimo, da imamo v primeru 50 % TD boljše rezultate kot pri 50 % FZ, ker je večina ZU amorfne. Opažamo tudi, da so pri 60 % TD vrednosti talilnih entalpij višje kot pri FZ z istim masnim deležem naproksena, ker se pri izdelavi TD kristalna jedra najverjetneje tvorijo na površini delcev PS, kar povzroči, da večina ZU kristalizira zunaj por.

## 5.4. IZDELAVA TRDNE DISPERZIJE NAPROKSENA IN PARTECK-A SLC S SEGREVANJEM

Zaradi že pridobljenih rezultatov, ki so kazali na obetavnost 30 in 40 % FZ, smo se odločili, da bomo v tem primeru uporabili le ti razmerji učinkovine in pomožne snovi. Izpostavili smo ju temperaturam 150 °C, 155 °C, 160 °C in 170 °C za obdobje 30 minut.

*Preglednica XI: Trdne disperzije naproksena in Pardeck-a SLC izdelane s segrevanjem.*

Temperatura (°C)	30 % naproksen Talilna entalpija (J/g)	40 % naproksen Talilna entalpija (J/g)
150	1,29	0,82
155	0	0,14
160	0	2,36
170	0	0

Kot je razvidno iz Preglednice XI, 30 % FZ naproksena obeta boljše rezultate, saj je že pri dobri stopinji nad temperaturo tališča naproksena talilna entalpija 0, kar pomeni, da je vsa ZU v porah PS. Če primerjamo te rezultate z rezultati DSC FZ v istih masnih razmerjih, ugotovimo, da med rezultati ni večjih razlik ter da se v obeh primerih ti gibljejo blizu ničle. Pri fizikalnih zmesih so bile vrednosti entalpije taljenja naproksena v zmesih s 30- in 40-odstotno vsebnostjo večjo od 0. To vrednost dosežemo s segrevanjem nad temperaturo tališča.

## 5.5. PROUČEVANJE TERMIČNIH LASTNOSTI FIZIKALNIH ZMESI DRUGIH POMOŽNIH SNOVI Z RAZLIČNIMI DELEŽI NAPROKSENA

V drugem delu magistrske naloge smo se odločili za primerjavo ugotoviti še kapaciteto treh drugih pomožnih snovi, in sicer Syloidom 244FP, Syloid AL-1FP in Neusilinom. Zopet smo najprej izdelali FZ 10–50 % in jim zmerili talilno entalpijo na DSC 0–165 °C 10 K/min, štirikrat.

*Preglednica XII: Fizikalna zmes Syloid 244FP in naproksena.*

Talilne entalpije (J/g)	10 % naproksen	20 % naproksen	30 % naproksen	40 % naproksen	50 % naproksen
$\Delta H_1$	0	0,10	9,37	22,44	28,44
$\Delta H_2$	0	0	7,22	13,38	18,92
$\Delta H_3$	0	0	6,08	13,56	15,45
$\Delta H_4$	0	0	5,52	12,43	15,25

*Preglednica XIII: Fizikalna zmes Syloid AL-1FP in naproksena.*

Talilne entalpije (J/g)	10 % naproksen	20 % naproksen	30 % naproksen	40 % naproksen	50 % naproksen
$\Delta H_1$	0	2,38	6,39	16,42	27,21
$\Delta H_2$	0	1,64	5,64	16,37	26,86
$\Delta H_3$	0	1,17	5,17	16,00	28,36
$\Delta H_4$	0	0,87	5,3	16,04	27,90

*Preglednica XIV: Fizikalna zmes Neusilina in naproksena.*

Talilne entalpije (J/g)	10 % naproksen	20 % naproksen	30 % naproksen	40 % naproksen	50 % naproksen
$\Delta H_1$	1,37	*	2,50	*	21,99
$\Delta H_2$	0,22	12,89	0,69	28,22	12,32
$\Delta H_3$	0	11,38	0,25	29,64	11,21
$\Delta H_4$	0	10,76	0,19	28,70	10,95

Na podlagi rezultatov se je kot najprimernejša PS izkazal Syloid 244FP, saj so bile v njegovem primeru izmerjene talilne entalpije najnižje (Preglednica XII). Pri 20 % masnem deležu naproksena se je izkazalo, da je talilna entalpija že pri prvem merjenju blizu nič, po drugi meritvi pa je več ne zaznamo. To bi bila lahko posledica ponovne izpostavitve povišani temperaturi in prehodu ZU v pore. Pri 30 % masnega deleža je prav tako opaziti padanje talilnih entalpij, kar nakazuje na prehajanje ZU v pore, vendar talilna entalpija tudi po četrtem zaporednem segrevanju ni tako nizka kot pri 20 %.

V primeru Syloida AL-1FP entalpije taljenja ne zaznamo le pri 10 % FZ naproksena, kot je razvidno iz Preglednice XIII. Pri 20 % naproksena entalpija z zaporednimi meritvami pada, kar pomeni, da nekaj ZU še prehaja v pore, pri 30 % pa je padec entalpije že zelo majhen. Iz tega lahko sklepamo, da je volumen por že skoraj zapolnjen. Pri 40 % padanja entalpije ni več, kar pomeni, da s segrevanjem ne prehaja nič več ZU v pore in da so te maksimalno nasičene, hkrati pa je ZU že oborjena na površini delcev PS.

Neusilin se je izkazal kot najslabša PS (Preglednica XIV), saj pri samo 10 % masnem deležu naproksena že zaznamo entalpijo taljenja. To bi lahko pomenilo, da ZU težko prehaja v pore in se zato večina obarja na površini delca PS oziroma v velikih porah. Tudi ostali rezultati pri večjih masnih deležih naproksena se ne ujemajo s pričakovanimi.

## 5.6. IZDELAVA TRDNIH DISPERZIJ NAPROKSENA IN DRUGIH POMOŽNIH SNOVI Z UPORABO TOPILA

TD smo izdelala pri istih razmerah kot tiste z naproksenom in Pardeck-om SLC ter v istih masnih razmerjih. ZU smo raztopili v 50 ml izopropanola in ji nato dodali posamezno PS. Na termostatisirani vodni kopeli (80 °C) smo začeli z odparevanjem, TD smo 30 minut sušili pri tlaku 1 mbar.

*Preglednica XV: Talilne entalpija taljenja naproksena v trdnih disperzijah naproksena in Syloida 244FP (štiri zaporedna segrevanja).*

Talilne entalpije (J/g)	10 % naproksen	20 % naproksen	30 % naproksen	40 % naproksen	50 % naproksen
$\Delta H_1$	1,58	3,35	9,06	6,11	19,36
$\Delta H_2$	0	3,47	5,60	6,10	13,59
$\Delta H_3$	0	2,52	4,49	6,07	13,25
$\Delta H_4$	0	2,00	3,93	5,56	12,52

*Preglednica XVI: Talilne entalpija taljenja naproksena v trdnih disperzijah naproksena in Syloida AL-1FP (štiri zaporedna segrevanja).*

Talilne entalpije (J/g)	10 % naproksen	20 % naproksen	30 % naproksen	40 % naproksen	50 % naproksen
$\Delta H_1$	0	1,01	3,18	11,44	21,96
$\Delta H_2$	0	0,29	1,40	11,63	22,25
$\Delta H_3$	0	0	0,90	11,54	21,62
$\Delta H_4$	0	0	0,56	11,68	22,44

*Preglednica XVII: Talilne entalpija taljenja naproksena v trdnih disperzijah naproksena in Neusilina (štiri zaporedna segrevanja).*

Talilne entalpije (J/g)	10 % naproksen	20 % naproksen	30 % naproksen	40 % naproksen	50 % naproksen
$\Delta H_1$	0	0	0,67	0,22	24,78
$\Delta H_2$	0	0	0	0	3,53
$\Delta H_3$	0	0	0	0	1,23
$\Delta H_4$	0	0	0	0	0,62

Ugotovili smo, da pride v primeru izdelave TD z Neusilinom (Preglednica XVII) do znatnega izboljšanja rezultatov v primerjavi s FZ. Kot je razvidno, se v primeru izdelave TD masni delež ZU, ki se lahko vgradi v pore, dvigne na 40 %. Prav tako je pri 50-odstotnem masnem deležu naproksena med zaporednimi meritvami moč opaziti padanje izmerjenih entalpij, kar pomeni, da ZU tudi tukaj še prehaja v pore.

Pri Syloidu AL-1FP z izdelavo TD (Preglednica XVI) ne pride do izboljšanja rezultatov v primerjavi z FZ, saj je pri 40 % naproksena talilna entalpija višja. Pri 30 % naproksena talilna entalpija postopoma zmanjšuje z zaporednimi segrevanji. Pri deležih 10–30 % naproksena so talilne entalpije manjše kot pri samih FZ, kar bi lahko pomenilo, da prisotnost topila omogoča lažji prehod učinkovine v pore PS.

Vrednosti talilnih entalpij TD in FZ (Preglednica XV), izdelanih s Syloidom 244FP, se med seboj bistveno ne razlikujejo. To pomeni, da z izdelavo TD ne pride do nikakršne izboljšave topnosti naproksena, saj ta ne impregnira por PS.



## 5.7. IZDELAVA TRDNIH DISPERZIJ NAPROKSENA Z DRUGIMI POMOŽNIMI SNOVMI PRI POVIŠANI TEMPERATURI

Tako kot pri PS Parteck SLC smo tudi pri ostalih treh PS poizkusili možnost izdelave TD brez uporabe topila z Büchi avtomatskim analizatorjem vlage. V tem primeru smo 30 % FZ naproksena izpostavili štirim temperaturam, in sicer 150 °C, 155 °C, 160 °C, 170 °C za 30 minut, nato pa smo jim zmerili talilno entalpijo pri pogojih 0–165 °C, enkrat.

*Preglednica XVIII: Trdne disperzije s 30 % naproksena in P, izdelane s segrevanjem.*

Temperatura (°C)	Syloid 244FP Talilna entalpija (J/g)	Syloid AL-1FP Talilna entalpija (J/g)	Neusilin Talilna entalpija (J/g)
150	0,45	7,63	9,50
155	0	6,85	21,38
160	0	8,97	0
170	0	5,71	0

Sodeč po rezultatih v Preglednici XVIII, so imele manjšo entalpijo tiste FZ, kjer ima PS manjšo nasipno gostoto. Zato smo prišli do sklepa, da bi bilo morda smiselno FZ stisniti v ploščice in s tem zagotoviti boljši stik med delci FZ. Za vsako FZ smo pripravili 4 ploščice, ki so bile stisnjene s silo treh ton. Le-te smo nato za 30 minut izpostavili istim temperaturam, kot je navedeno v Preglednici XIX.

*Preglednica XIX: Trdne disperzije izdelane s segrevanjem ploščic FZ.*

Temperatura (°C)	Parteck SLC Talilna entalpija (J/g)	Syloid 244FP Talilna entalpija (J/g)	Syloid AL-1FP Talilna entalpija (J/g)	Neusilin Talilna entalpija (J/g)
150	1,00	0	11,01	2,53
155	0,90	0,57	10,59	2,02
160	0	0,18	11,23	8,98
170	0	0	9,61	0

Iz Preglednice XIX lahko razberemo, da po stisku ploščic ni prišlo do izboljšanja rezultatov. Na podlagi tega lahko sklepamo, da stiskanje vzorca ne vpliva na uspešnost in obseg impregnacije por z ZU. Kljub temu smo ugotovili, da najboljše rezultate dajeta Parateck SLC in Syloid 244FP.

## **5.8. IZDELAVA TRDNIH DISPERZIJ DRUGIH ZDRAVILNIH UČINKOVIN S PARATECK-OM SLC S SEGREVANJAM**

Na koncu smo želeli preveriti še, kako se druge ZU vedejo ob prisotnosti PS (Parateck SLC). Odločili smo se za 6 ZU z ustrezno temperaturo tališča. Slednje je moralo biti nižje od 240 °C, ki predstavlja maksimalno temperaturo segrevanja z IR grelnikom.

### **5.8.1. UGOTOVITEV TEMPERATURE TALIŠČA ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Najprej smo morali ugotoviti tališča ZU, saj so se pri določenih ZU podatki v literaturi razlikovali. Dobljeni rezultati so predstavljeni v Preglednici XX.

*Preglednica XX: Temperatura tališča ZU iz literature in zmerjene z DSC-jem.*

Učinkovina	Temperatura tališča- literatura (°C)	Temperatura tališča - DSC (°C)
Indometacin	158 (45)	159,9
Irbesartan	180-181 (46)	182,7
Celekoksib	158 (47)	161,2
Glibenklamid	169-170 (48)	173,9
Flukonazol	138-140 (49)	138,5
Karvedilol	114-115 (50)	115,7

### **5.8.2. Proučevanje termičnih lastnosti fizikalne zmesi Parateck SLC z različnimi deleži zdravilnih učinkovin**

Po pridobitvi dejanskih temperatur tališč uporabljenih ZU smo pripravili 30 % FZ teh ZU in Parateck-a SLC. Vzorcem smo nato z DSC metodo ugotovili talilne entalpije.

Temperature, do katerih smo jih segrevali, so bili različne, saj so odvisne od temperature tališča ZU. Vse meritve smo izvajali štirikrat zaporedoma.

*Preglednica XXI: Termična analiza fizikalnih zmesi ZU in Pardeck-a SLC.*

Talilne entalpije (J/g)	30 % indometacin	30 % irbesartan	30 % celekoksib	30 % glibenklamid	30 % flukonazol	30 % karvedilol
$\Delta H_1$	8,81	22,64	7,07	24,92	8,84	12,83
$\Delta H_2$	0	0	0	0	3,71	0
$\Delta H_3$	0	0	0	0	2,67	0
$\Delta H_4$	0	0	0	0	2,18	0

Ugotovili smo (Preglednica XXI), da pri vseh vzorcih, razen pri flukonazolu, pri drugi zaporedni meritvi talilne entalpije znašajo nič, kar bi lahko pomenilo, da je vsa ZU prešla v pore.

### 5.8.3. Izdelava trdnih disperzij pri temperaturah tališča zdravilnih učinkovin s segrevanjem

V drugem koraku smo izdelali TD s pomočjo IR grelca, tako da smo 30 % FZ segrevali 30 minut pri temperaturi tališča.

*Preglednica XXII: Talilne entalpije trdnih disperzij ZU in Pardeck-a SLC, izdelanih s segrevanjem pri temperaturah tališča ZU.*

Talilne entalpije (J/g)	30 % indometacin (160 °C)	30 % irbesartan (183 °C)	30 % celekoksib (162 °C)	30 % glibenklamid (174 °C)	30 % flukonazol (139 °C)	30 % karvedilol (116 °C)
$\Delta H_1$	9,58	19,73	14,90	0	6,35	12,57
$\Delta H_2$	0	0	0	0	3,90	0
$\Delta H_3$	0	0	0	0	3,11	0
$\Delta H_4$	0	0	0	0	2,66	0

Iz Preglednice XXII lahko razberemo, da je odličen rezultat dal glibenklamid, kjer že pri prvi meritvi ni zaznati talilne entalpije, kar pomeni, da je bilo v primeru glibenklamida segrevanje na temperaturo tališča dovolj, da je ZU impregnirala pore v celoti. Flukonazol

se je izkazal najslabša, saj je še po štirikratnem segrevanju prisoten talilni vrh in ZU pri tem razmerju ne vstopa v celoti v pore. Morda bi z zmanjšanjem deleža ZU lahko dosegli, da bi slednja v celoti vstopila v pore. Pri ostalih štirih ZU je opaziti, da pri prvem segrevanju zaznamo talilni vrh, pri kasnejših segrevanjih pa ne.

#### 5.8.4. Vpliv temperature pri izdelavi trdnih disperzij zdravilnih učinkovin in Pardeck SLC s segrevanjem

Glede na rezultate, ki smo jih pridobili v zgornjem preizkusu, smo se odločili vzorce za 30 minut izpostaviti še dvema temperaturama, in sicer za 5 °C in 10 °C višjima od njihovih tališč. Po segrevanju smo izvedli DSC analize.

*Preglednica XXIII: Vpliv temperature izdelave TD s segrevanjem na talilne entalpije TD ZU in Pardeck-a SLC.*

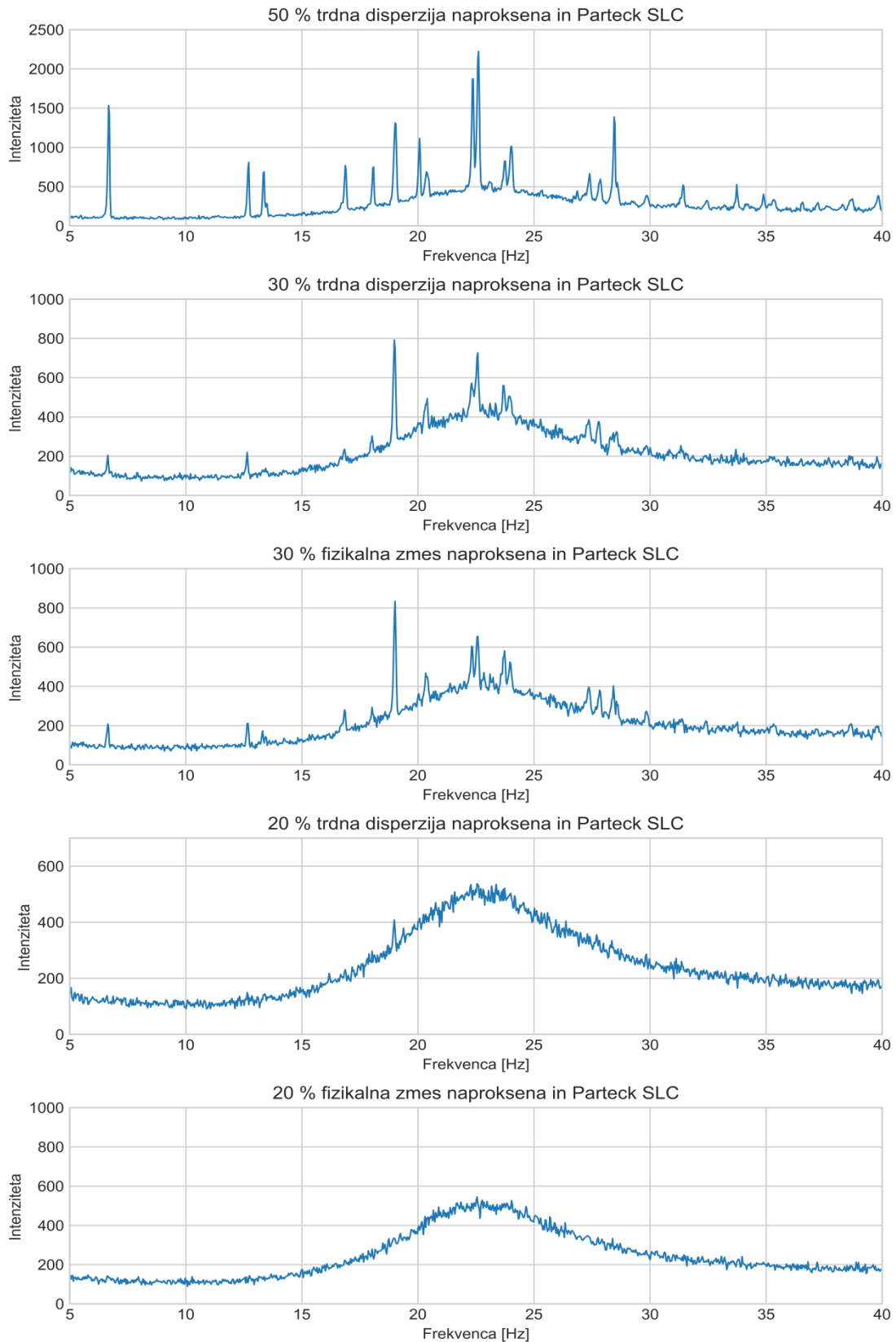
	30 % Indometacin (tališče: 159,85 °C)		30 % Irbesartan (tališče: 182,71 °C)		30 % Celekoksib (tališče: 161,15 °C)
Temperatura segrevanja (°C)	Talilna entalpija (J/g)	Temperatura segrevanja (°C)	Talilna entalpija (J/g)	Temperatura segrevanja (°C)	Talilna entalpija (J/g)
160	9,62	183	19,88	162	14,91
165	7,55	188	16,24	167	13,52
170	4,40	193	3,56	172	7,91
	30 % Flukonazol (tališče: 138,47 °C)		30 % Glibenklamid (tališče: 173,90 °C)		30 % Karvedilol (tališče: 115,70 °C)
Temperatura segrevanja (°C)	Talilna entalpija (J/g)	Temperatura segrevanja (°C)	Talilna entalpija (J/g)	Temperatura segrevanja (°C)	Talilna entalpija (J/g)
139	6,17	174	0	116	12,59
144	3,11	179	0	121	0
149	0	184	0	126	0

Iz Preglednice XXIII je razvidno, da je v primeru glibenklamida pri vseh treh temperaturah segrevanja prišlo do popolne vgradnje ZU v pore. Pri karvedilolu smo v obeh primerih dviga temperature segrevanja dosegli vgradnjo ZU v pore, kar pomeni, da je v tem primeru vgradnja ZU odvisna ne samo od časa segrevanja, temveč tudi od temperature. V primeru flukonazola, pa smo z dvigom temperature za 10 °C nad temperaturo tališča dosegli vgradnjo ZU v pore. Torej tudi v tem primeru vidimo, da je uspešnost impregnacije por z ZU odvisna od temperature. V ostalih primerih s povišanjem temperature ni prišlo do popolne vgradnje ZU v pore. Talilna entalpije se sicer znižuje s poviševanjem temperature segrevanja, a ne doseže vrednosti nič.

## **5.9. ANALIZA VZORCEV Z RENTGENSKO PRAŠKOVNO DIFRAKCIJO**

Stanje naproksena v disperzijah z mezoporznim silicijevim dioksidom smo proučevali še z rentgensko praškovo difrakcijo (angl. X-ray powder diffraction, XRPD).

Na Sliki 13 so predstavljeni difraktogrami 20 % FZ, 20 % TD, 30 % FZ, 30 % TD in 50 % TD. Če primerjamo 20 % FZ in TD vidimo, da se spektra med seboj minimalno razlikujeta. V obeh primerih je mogoče videti, da je učinkovina v amorfni obliki, kar pa se ne sklada z našimi pričakovanji za FZ, saj bi moral v tem primeru difraktogram pokazati prisotnost kristalnega naproksena. V primeru 30 % FZ in TD prav tako med difraktogrami ni večjih razlik, le pri 30 % FZ so vrednosti intenzitete vrhov nekoliko višje. Kot je razvidno, je v obeh vzorcih prisoten kristalen naproksen, saj so uklonski vrhovi ostri in visoki, to pa se v primeru 30 % TD ne ujema z rezultati termične analize. V primeru 50 % TD pa lahko vidimo, da difraktogram kaže ostre uklonske vrhove, ki imajo veliko intenziteto. V tem primeru je popolnoma razvidno, da je naproksen tukaj kristalen.



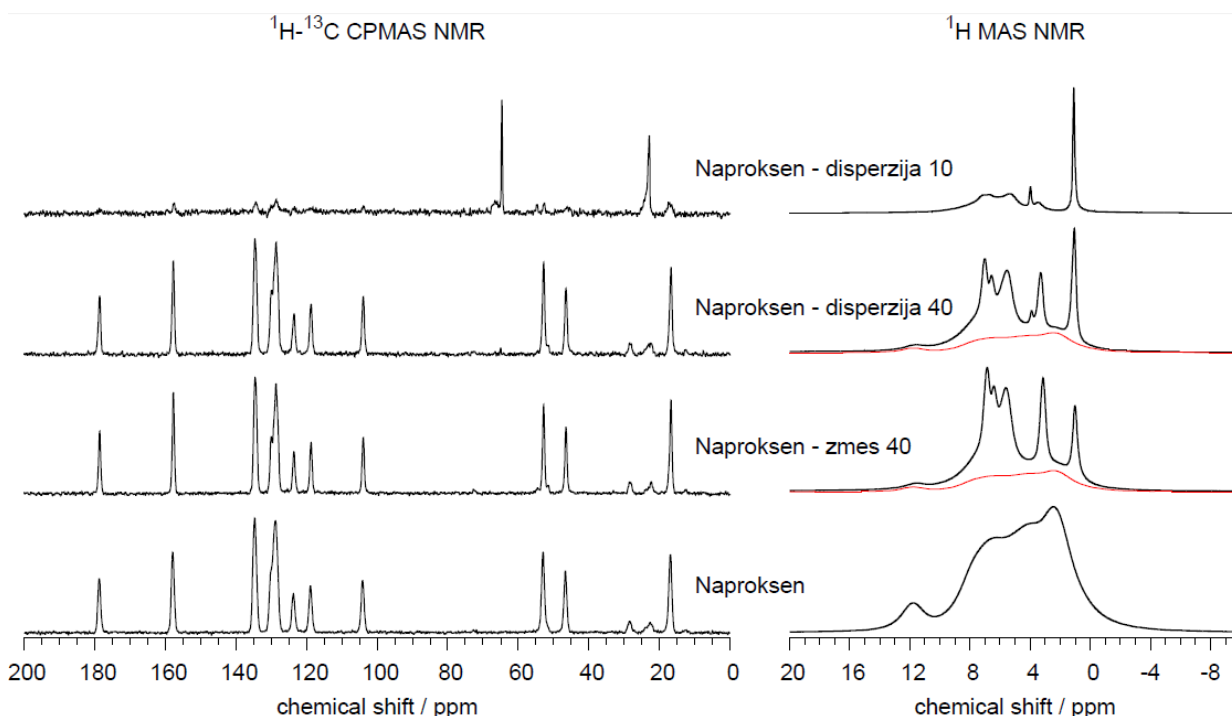
Slika 13: Difraktogrami fizikalnih zmesi in trdnih disperzij naproksena in Parateck-a SLC različnih masnih razmerij.

Če primerjamo rezultate termične analize DSC in rentgenske praškovne difrakcije, lahko ugotovimo, da na podlagi njih ne moremo zagotovo potrditi uspešne impregnacije por mezoporoznega silicijevega dioksida. Glede na difraktogram 20 % FZ (Slika 13) ne moremo potrditi naše teorije, da med termično analizo DSC prihaja do eksotermnih interkcij med delci PS in ZU.

Smiselno bi bilo izvesti rentgenske praškovne difrakcije FZ in TD v vseh masnih razmerjih, česar pa zaradi visokih stroškov analize nismo izvedli.

## 5.10. REZULTATI ANALIZE VZORCA Z JEDRSKO MAGNETNO REZONANCO

Za to analizo metodo smo se odločili, da bi ugotovili razlike fizikalnega stanja naproksena v FZ in TD. Na Sliki 14 so prikazani spektri čistega naproksena, 10 % TD, 40 % TD in 40 % FZ naproksena in Parateck-a SLC.



Slika 144:  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  CPMAS in  $^1\text{H}$  MAS NMR spektri vzorcev čistega naproksena, 40-odstotne fizikalne zmesi naproksena, 40-odstotne trdne disperzije naproksena in 10-odstotne trdne disperzije naproksena.

Ogljikovi spektri čistega naproksena, 40 % TD in 40 % FZ so skoraj identični, kar kaže na to, da je del naproksena, ki ga »vidimo« v spektrih 40 % TD in 40 % FZ kristalne oblike. Velja pripomniti, da  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  CPMAS meritev lahko zazna le razmeroma rigidne molekule naproksena, ne pa tudi hitro gibljivih molekul. Kvantitativna analiza vodikovih spektrov pokaže, da bi utegnili biti večina naproksena v vzorcih 40 % TD in 40 % FZ zelo gibljiva. (Rdeči črti v vodikovih spektrih 40 % TD in 40 % FZ nakazujeta, kakšen in kolikšen prispevek k vodikovima spektroma teh dveh vzorcev naj bi predstavljale rigidne molekule naproksena. Očitno je delež ozkih vrhov v vodikovih spektrih, torej delež gibljivih molekul naproksena, precej večji od deleža rigidnih molekul.) Kakorkoli pa, meritve z magnetno resonanco ne razlikujejo med fizikalnima stanjema naproksena v FZ in TD.



## 6. SKLEP

V magistrski nalogi smo se ukvarjali z impregnacijo mezoporoznega silicijevega dioksida s težko topnimi ZU. Izdelali smo FZ in TD na dva različna načina: z odparevanjem topila pri znižanem tlaku ter s segrevanjem FZ z infrardečim grelnikom. Kot glavno ZU smo uporabili naproksen, ostale ZU (karvedilol, celekoksib, glibenklamid, flukonazol, irbesartan in indometacin) pa smo uporabili za potrditev in ovrednotenje smiselnosti izdelave TD s segrevanjem. Uporabili smo naslednje PS: Parreck SLC, Syloid 244FP, Syloid AL-1FP in Neusilin. Z DSC metodo pa smo vrednotili uspešnost vgradnje ZU v pore.

Ugotovili smo, da v primeru uporabe Parreck-a SLC kot PS pri FZ ne pride do pričakovanega linearnega padanja talilnih entalpij, saj pride pri 40 % FZ do njenega nenadnega nesorazmernega padca. Zato smo prišli do sklepa, da med segrevanjem pride do eksotermne reakcije med delci snovi, ki izniči energijo endotermnega taljenja, s čimer dobimo nižje talilne entalpije od pričakovanih. Homogenost zmesi močno vpliva na vrednosti talilnih entalpij in njen vpliv na uspešnost impregnacije por ni zanemarljiv. Pri izdelavi TD z odparevanjem topila pri znižanem tlaku pride do znižanja entalpij, saj se je večina ZU sposobna vgraditi v pore Parreck-a SLC. Talilne entalpije TD, izdelanih s segrevanjem, so pokazale, da je v primeru Parreck-a SLC popolna vgradnja naproksena pri 30 % masnem deležu zelo uspešna že pri segrevanju za 30 minut pri temperaturi tališča.

Pri proučevanju talilnih entalpij FZ naproksena in PS Syloida 244FP, Syloida AL-1FP in Neusilina smo ugotovili, da najboljše rezultate izkazuje Syloid 244FP, najslabše pa Neusilin. V primeru izdelave TD z odparevanjem topila pri znižanem tlaku pride pri Neusilinu do znatnega izboljšanja rezultatov, pri Syloidu 244FP pa med talilnimi entalpijami FZ in TD ni razlik. Najboljše rezultate smo izmerili, ko smo izdelali 30 % TD naproksena s segrevanjem pri Syloidu 244FP, saj se je po 30 minutnem segrevanju na temperaturi tališča vsa ZU vgradila v pore v amorfni obliki. Ugotovili smo tudi, da stiskanje delcev nima večjega vpliva na uspešnost vgradnje ZU v pore.

Da bi ugotovili smiselnost in uspešnost izdelave TD s segrevanjem in s tem povečanje topnosti slabo topnih ZU, smo se odločili narediti TD na primeru šestih ZU s Parreck-om SLC. Ugotovili smo, da v primeru izdelave 30 % TD s segrevanjem pride do izboljšanja

rezultatov le v primeru glibenklamida, ki se po 30 minutah na temperaturi tališča popolnoma vgradi v pore. Ko smo temperature segrevanja dvignili za 5 °C nad temperature tališča, je prišlo do popolne impregnacije por tudi s karvedilolom. Pri dvigu temperature segrevanja za 10 °C nad tališče je poleg karvedilola in glibenklamida pore impregniral tudi flukonazol.

Analiza z rentgensko praškovo difrakcijo je pokazala, da je v primeru 20 % FZ naproksen v zmesi v amorfen, kar se ne sklada z rezultati DSC analize in hkrati ne ujema z našo teorijo, da med termično analizo med delci ZU in PS prihaja do eksotermne reakcije, ki izniči endotermno energijo taljenja, kar se na DSC grafu kaže kot odsotnost taljenja ZU. V primeru 50 % TD se rezultati ujemajo s pričakovanji; naproksen kristalen in prisoten tudi na površju delcev.

Na podlagi danih NMR spektrov sklepamo, da nam NMR ne daje enoznačnih rezultatov glede amorfnega stanja naproksena ter da s to metodo ne moremo ugotoviti strukturnih razlik med naproksenom v FZ in TD.

## 7. VIRI

1. Aulton M: The Design and Manufacture of Medicines, 3rd ed, Churchill Livingstone Elsevier, London, 2008: 441-482.
2. Lachman L, Lieberman H, and Kanig JL: The Theory And Practise of Industrial Pharmacy, 3rd edition, Lea & Febiger, Philadelphia, 1986: 479- 490.
3. Guidance for Industry. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. USFDA, CDER; 2000.
4. Clugston M, Fleming R: Advanced Chemistry, 1st edition, Oxford Publishing, Oxford, 2000.
5. Aulton M, Pharmaceutics: The Science of Dosage form Design, 2nd edition, Churchill Livingstone, Edinburg, 2002: 397-460.
6. The United States Pharmacopeia, USP 30-NF 25, 2007.
7. British Pharmacopoeia, 2009.
8. Butler JM, Dressman JB: The developability classification system: application of biopharmaceutics concepts to formulation development. J Pharm Sci. 2010; 99: 4940-4954.
9. Noyes AA, Whitney WR: The Rate of Solution of Solid Substances in their own Solutions. J Am Chem Soc 1897; 19: 930-934.
10. Verma S: Solid dispersion: A strategy for solubility enhancement. Int J Pharm Technol 2011; 3: 1062-1099.
11. Mayersohn M, Gibaldi M: New method of solid-state dispersion for increasing dissolution rates. J. Pharm. Sci. 1966; 55: 1323.
12. Newman A, Knipp G, Zografu G: Assessing the performance of amorphous solid dispersions. J Pharm Sci 2012; 101: 1355–1377.

13. Van Drooge DJ, Hinrichs WLJ, Visser MR, and Frijlink HW: Characterization of the molecular distribution of drugs in glassy solid dispersions at the nano-meter scale, using differential scanning calorimetry and gravimetric water vapour sorption techniques. *Int J Pharm* 2006; 310: 220–229.
14. Leuner C, Dressman J: Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *Eur J Pharm Biopharm* 2000; 50: 47–60.
15. Craig DQM: The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers. *Int J Pharm* 2002; 231: 131–144.
16. Khoo SM, Porter CJH, Charman WN: The formulation of halofantrine as either non-solubilizing PEG 6000 or solubilizing lipid based solid dispersions: physical stability and absolute bioavailability assessment. *Int J Pharm* 2000; 205: 65–78.
17. Murdande SB, Pikal MJ, Shanker RM, Bogner RH: Aqueous solubility of crystalline and amorphous drugs: challenges in measurement. *Pharm Dev Technol* 2011; 16: 187–200.
18. Warren DB, Benameur H, Porter CJH, Pouton CW: Using polymeric precipitation inhibitors to improve the absorption of poorly water-soluble drugs: a mechanistic basis for utility. *J Drug Target* 2010; 18: 704–731.
19. Janssens S, Van den Mooter G: Review: physical chemistry of solid dispersions. *J Pharm Pharmacol* 2009; 61: 1571–1586.
20. Johari GP: Mechanical relaxation and the notion of time-dependent extent of ergodicity during the glass transition. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 2011; 84: 021501.
21. Qian F, Huang J, Hussain MA: Drug-polymer solubility and miscibility: stability consideration and practical challenges in amorphous solid dispersion development. *J Pharm Sci* 2010; 99: 2941–2947.
22. Bauer J, Spanton S, Henry R, Quick J, Dziki W, Porter W, Morris J: Ritonavir: an extraordinary example of conformational polymorphism. *Pharm Res* 2001; 18: 859–866.

23. Sing KSW, Everett DH, Haul RAW, Moscou L, Pierotti RA, Rouquerol J, Siemieniewska T: Reporting physisorption data for gas/solid systems with special reference to the determination of surface area and porosity. *Pure Appl Chem* 1985; 57: 603–619.
24. Lowell S, Shields JE, Thomas MA, Thommes M: *Characterization of porous solids and powders: Surface area, pore size, and density*, 2nd ed, Kluwer Academic Publishers, Boston, 2004: 11-13
25. Barrett EP, Joyner LG, Halenda PP: The determination of pore volume and area distributions in porous substances. I. Computations from nitrogen isotherms. *J Am Chem Soc* 1951; 73: 373–380.
26. Charnay C, Begu S, Tourne-Peteilh C, Nicole L, Lerner DA, Devoisselle JM: Inclusion of ibuprofen in mesoporous templated silica: Drug loading and release property. *Eur J Pharm Biopharm* 2004; 57: 533–540.
27. Konno T: Physical and chemical changes of medicinals in mixtures with adsorbents in the solid state. IV. Study on reduced-pressure mixing for practical use of amorphous mixtures of flufenamic acid. *Chem Pharm Bull*, 1990; 38: 2003–2007.
28. Klafter J, Drake JM: *Molecular dynamics in restricted geometries*, 1st ed, New York: Wiley, New York, 1989.
29. Iler, Ralph K : *The colloid chemistry of silica and silicates*, Ithaca : Cornell University Press, New York, 1955: 10-50.
30. Zhuravlev LT: The surface chemistry of amorphous silica. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp* 2000; 173: 1–38.
31. Mellaerts R, Aerts CA, Van Humbeeck J, Augustijns P, Van den Mooter G, Martens JA: Enhanced release of itraconazole from ordered mesoporous SBA-15 silica materials. *Chem Commun* 2007; 13: 1375–1377.
32. Qian KK, Bogner RH: Application of mesoporous silicon dioxide and silicate in oral amorphous drug delivery systems. *J Pharm Sci* 2012; 101: 444–463.

33. Sher P, Ingavle G, Ponrathnam S, Pawar AP: Low density porous carrier based conceptual drug delivery system. *Microporous and mezoporous Materials* 2007; 102:290-298.
34. European Pharmacopoeia 8th Edition, Naproxen.
35. Lastnosti Naproksena, Drug bank: Dostop (junij 2017): <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00788#properties>
36. Sharma J, Singla AK, Dhawan S: Zinc–naproxen complex: synthesis, physicochemical and biological evaluation. *Journal of pharmaceutical sciences* 2011; 43:260-269.
37. Rang HP, Dale MM: Rang and Dale's pharmacology, 7th edition, Elsevier/Churchill Livingstone, London, 2014: 318-326.
38. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Nalgesin S: Dostop (julij 2017) : [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search?SearchView&Query=\(%5BTXIMELAS1%5D=&SearchOrder=4&SearchMax=301](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search?SearchView&Query=(%5BTXIMELAS1%5D=&SearchOrder=4&SearchMax=301)
39. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Naprosyn: Dostop (julij 2017) : [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search?SearchView&Query=\(%5BTXIMELAS1%5D=&SearchOrder=4&SearchMax=301](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search?SearchView&Query=(%5BTXIMELAS1%5D=&SearchOrder=4&SearchMax=301)
40. Flyer: Parateck® SLC- Make Every Drop Count: Dostop (junij 2017) : <http://www.merckmillipore.com/INTL/en/products/small-molecule-pharmaceuticals/formulation/solid-dosage-form/parateck-excipients/parateck-slc/6a2b.qB.ukEAAAFQI6V2h03D.nav?ReferrerURL=https%3A%2F%2Fwww.google.si%2F&bd=1>
41. Syloid FP Tech Note: Dostop (junij 2017): <https://grace.com/pharma-and-biotech/en-us/excipients-and-drug-delivery>
42. Neusilin® Product informations- about Neusilin: Dostop (junij 2017): <http://www.neusilin.com/product/index.php>
43. Neusilin® Product informations- general properties: Dostop (junij 2017): [http://www.neusilin.com/product/general\\_properties.php](http://www.neusilin.com/product/general_properties.php)

44. O'Connell TM, Facchine KL: Spectroscopic Methods of Analysis: Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. In: Swarbrick J, editor. Encyclopedia of Pharmaceutical technology. New York: Informa Healthcare; 2007: 3440-3459.
45. Lastnosti indometacin, Human Metabolome Database: Dostop (september 2017): [http://www.hmdb.ca/metabolites/HMDB0014473#physical\\_properties](http://www.hmdb.ca/metabolites/HMDB0014473#physical_properties)
46. Lastnosti irbesartan, Human Metabolome Database: Dostop (september 2017): <http://www.hmdb.ca/metabolites/HMDB0015163>
47. Lastnosti celekoksib, Drug bank : Dostop (september 2017): <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00482>
48. Lastnosti glibenklamid, Human Metabolome Database: Dostop (september 2017): <http://www.hmdb.ca/metabolites/HMDB0015151>
49. Lastnosti flukonazol , Human Metabolome Database: Dostop (september 2017): <http://www.hmdb.ca/metabolites/HMDB0014342>
50. Lastnosti karvedilol , Human Metabolome Database: Dostop (september 2017): <http://www.hmdb.ca/metabolites/HMDB0015267>