

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MATEJA ŠKOF

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2018

Univerza *v Ljubljani*
Fakulteta *za farmacijo*



MATEJA ŠKOF

**IZDELAVA TRDNIH DISPERZIJ NAPROKSENA Z MAKROGOLOM
IN MEZOPOROZNIM SILICIJEVIM DIOKSIDOM PRI POVIŠANI
TEMPERATURI**

**FORMULATION OF SOLID DISPERSIONS OF NAPROXEN WITH
POLYETHYLENE GLYCOL AND MESOPOROUS SILICA AT
INCREASED TEMPERATURE**

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2018

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

Zahvala

Zahvaljujem se mentorju, prof. dr. Odonu Planinšku, mag. farm., za vso strokovno pomoč, nasvete in usmerjanje pri izdelavi magistrske naloge. Zahvala gre tudi ostalim sodelavcem na Katedri za farmacevtsko tehnologijo, ki so mi pomagali pri izvedbi magistrske naloge.

Posebna zahvala gre moji družini, fantu Aljažu in vsem, ki ste mi stali ob strani tekom študija ter me spodbujali in podpirali pri doseganju zastavljenih ciljev.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelala pod vodstvom mentorja prof. dr. Odonu Planinška, mag. farm.

Ljubljana, 2018

Mateja Škof

Predsednica komisije: izr. prof. dr. Anamarija Zega, mag. farm.

Članica komisije: asist. dr. Irena Prodan Žitnik, mag. farm.

KAZALO VSEBINE

POVZETEK.....	IV
ABSTRACT	V
SEZNAM OKRAJŠAV	VII
1. UVOD	1
1.1. Topnost in hitrost raztapljanja	2
1.1.1. Metode izboljšanja topnosti in hitrosti raztapljanja.....	4
1.2. Trdne disperzije	6
1.2.1. Vrste trdnih disperzij	7
1.2.2. Metode izdelave.....	9
1.2.3. Nosilci za izdelavo trdnih disperzij	10
1.2.4. Prednosti in slabosti trdnih disperzij	15
2. NAMEN DELA	16
3. MATERIALI IN METODE	17
3.1. Materiali.....	17
3.1.1. Naproksen.....	19
3.1.2. Makrogol 6000	20
3.1.3. Parteck® SLC 500.....	21
3.2. Metode	22
3.2.1. Ločevanje zdravilnih učinkovin glede na izkazovanje amorfности	22
3.2.2. Priprava vzorcev	22
3.2.3. Termična analiza.....	26
3.2.4. Test raztapljanja.....	28
4. REZULTATI IN RAZPRAVA.....	31
4.1. Izbira modelne učinkovine.....	31
4.2. Dvokomponentne trdne disperzije naproksena z makrogolom 6000.....	34

4.3. Trdne disperzije naproksena z mezoporoznim silicijevim dioksidom – Parteck® SLC 500	39
4.4. Trdne disperzije naproksena z makrogolom 6000 in Parteckom® SLC 500	41
4.5. Raztapljanje naproksena iz fizikalnih zmesi in trdnih disperzij	48
5. SKLEP	53
6. LITERATURA	55

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: pH vrednosti prebavnega trakta.....	3
Preglednica II: Dejavniki polimerne strukture, ki vplivajo na temperaturo steklastega prehoda..	12
Preglednica III: Masno razmerje makrogola 6000 in naproksena (NAP) v FZ.....	23
Preglednica IV: Pogoji za pripravo dvokomponentne TD pri kateri se na osnovi vizualne ocene zmes stali.	23
Preglednica V: Deleži posameznih komponent v dvojni TD.	25
Preglednica VI: Temperaturni program DSC meritev, s katerimi smo primerjali nastanek trdnih disperzij v IR grelniku.	27
Preglednica VII: Temperatura tališča in topnost zdravilnih učinkovin v vodi.	31
Preglednica VIII: Entalpija taljenja (H) naproksena po dodatku Partecka SLC 500.	39
Preglednica IX: Pogoji za pripravo dvojne TD.....	41
Preglednica X: Barvni prikaz prisotnosti talilnega vrha (kristalna snov) v odvisnosti od deleža posameznih komponent. Zelena barva prikazuje razmerje, kjer vrhov ni bilo vidnih, rdeča prikazuje vrh evtektične zmesi, vijolična prikazuje vrh prebitka naproksena, črna barva pa prikazuje razmerje kjer sta bila vidna dva vrhova.	42
Preglednica XI: Prisotnost vrhov tališča v dvojnih TD izdelanih s segrevanjem v IR grelniku. Vrstni red TD je podan v obliki naraščajočega deleža naproksena.....	43

KAZALO SLIK

Slika 1: Biofarmacevtska klasifikacija zdravil.....	1
Slika 2: Metode izboljšanja topnosti in hitrosti raztapljanja	5
Slika 3: Različne strukture trdnih raztopin.....	8
Slika 4: Metode izdelave trdnih disperzij.....	9
Slika 5: Strukturna formula naproksena.....	19
Slika 6: Kemijska struktura makrogola.....	20
Slika 7: Krivulje prvega in drugega segrevanja glibenklamida, celekoksiba, indometacina, karvedilola in irbesartana.....	32
Slika 8: DSC krivulja dvakratnega segrevanja flukonazola in tadalafila.....	32
Slika 9: DSC krivulja prvega in drugega segrevanje naproksena.	33
Slika 10: DSC krivulje: (A) Naproksen, (B) Makrogol 6000, (C) FZ 10% Makrogol + 90% NAP, (D) FZ 20 % Makrogol + 80% NAP, (E) FZ 30 % Makrogol + 70 % NAP, (F) FZ 40 % Makrogol + 60 % NAP, (G) FZ 50 % Makrogol + 50 % NAP.....	35
Slika 11: DSC krivulje: H) FZ 60% Makrogol + 40% NAP, (I) FZ 70 % Makrogol + 30% NAP, (J) FZ 80 % Makrogol + 20 % NAP, (K) FZ 90 % Makrogol + 10 % NAP.....	35
Slika 12: Fazni diagram fizikalnih zmesi naproksena in makrogola 6000.	36
Slika 13: Graf temperature tališča prebitnega naproksena in evtektične zmesi v odvisnosti od deleža Makrogola 6000 v zmesi ter tališče čistih komponent.	37
Slika 14: Graf entalpije taljenja v odvisnosti od deleža Makrogola 6000 v zmesi.	38
Slika 15: Rezultati treh paralelnih meritev talilne entalpije naproksena v fizikalni zmesi s Parteckom (prvo segrevanje).	40
Slika 16: Graf prisotnosti vrhov tališča v odvisnosti od deleža posameznih snovi v TD... ..	45
Slika 17: Primerjava DSC krivulj naproksena, makrogola 6000 in multiplih trdnih disperzij z različnim razmerjem in načinom priprave.	46
Slika 18: Profili raztapljanja naproksena, z odmerkom 100 mg, iz kapsul s fizikalnimi zmesi in trdnimi disperzijami v 900 ml 0,1 M HCl.....	49
Slika 19: Profili raztapljanja naproksena iz trdnih disperzij z različnim načinom priprave (odmerek naproksena v vseh TD je 100 mg).....	51
Slika 20: Graf koncentracije raztopljenega naproksena po 24 urah.....	52

POVZETEK

Izdelava trdnih disperzij predstavlja način izboljšanja topnosti in hitrosti raztapljanja slabo vodotopnih zdravilnih učinkovin. V magistrski nalogi smo izdelali trdne disperzije naproksena z dvema pomožnima snovema (Makrogol 6000 in mezoporozni silicijev dioksid Parateck® SLC 500) z metodo taljenja pri povišani temperaturi.

Pripravili smo fizikalne zmesi naproksena in makrogola in jih vrednotili s termično analizo. Ugotovili smo, da snovi tvorita evtektično zmes. Temperatura tališča naproksena se je znižala v odvisnosti od deleža makrogola. To znižanje tališča smo izkoristili v procesu izdelave trdnih disperzij z metodo segrevanja pri povišani temperaturi, saj smo lahko za popolno taljenje učinkovine uporabili nižjo temperaturo od njenega tališča.

S pomočjo termične analize smo proučevali impregnacijo naproksena v pore Paratecka. Ugotovili smo, da je nastanek amorfne učinkovine znotraj mezopor odvisen od deleža Paratecka v zmesi. Nato smo izdelali »dvojne« trdne disperzije naproksena z makrogolom 6000 in Parateckom s taljenjem pri povišani temperaturi. Rezultati termične analize so pokazali, da je bistven parameter, ki vpliva na nastanek amorfne učinkovine razmerje vseh komponent v dvojni trdni disperziji. Za test raztapljanja smo izdelali dvojne trdne disperzije z dvema različnima razmerjema komponent (TD 1 in TD 2) in dvema načinoma izdelave. Način A je predstavljal enostopenjsko, način B pa dvostopenjsko izdelavo. V obeh razmerjih smo ohranili delež naproksena enak, da smo lahko primerjali vpliv pomožnih snovi na raztapljanje. Pri TD 1 je termična analiza pokazala amorfno obliko snovi, brez značilnih talilnih vrhov, nasprotno pa je bilo pri TD 2 opazno kristalno stanje snovi. Izvedli smo test raztapljanja čiste učinkovine, fizikalnih zmesi in dvojnih trdnih disperzij (1 in 2, z načinom priprave A in B) v 0,1 M HCl. V tem mediju je naproksen slabo topen in sink pogoji niso doseženi. Prišli smo do zaključkov, da trdne disperzije izboljšajo raztapljanje naproksena približno za 30 % glede na čist naproksen, fizikalne zmesi v enakem razmerju pa se ne razlikujejo bistveno od profila raztapljanja naproksena. Od razmerja komponent je bila odvisna hitrost raztapljanja in ravnotežna topnost po 24 urah. TD 1, z manjšim deležem polimera, je imela slabši profil raztapljanja v primerjavi s TD 2, ne glede na način izdelave. To je lahko posledica dobro topnega polimera, ki se hitro raztopi v mediju in sprostí delce učinkovine s povečano površino, ki pride v stik z medijem, kar omogoča hitrejše raztapljanje. Pričakovali smo boljše raztapljanje TD 1, kjer je bila učinkovina v amorfni obliki, vendar se je izkazalo ravno obratno, saj se je bolje raztapljala TD 2, ki pa je zaradi možnosti rekristalizacije fizikalno nestabilna.

ABSTRACT

The formulation of solid dispersions represents a way of improving solubility and dissolution rate of poor water soluble drug. In the master's thesis solid dispersions of naproxen with two excipients (Polyethylene glycol (PEG) 6000 and Parteck® SLC 500) were made by the method of melting at increased temperature.

First, we prepared physical mixtures of naproxen and polyethylene glycol and characterized them by thermal analysis. We found out that substances form an eutectic mixture. The temperature of the melting point of naproxen decreased as a function of the proportion of PEG. This decrease in the melting temperature of the drug was used in the process of formulating solid dispersion with the method of heating at an elevated temperature, since we could use lower temperature than its melting point for complete melting of the drug.

We studied impregnation of naproxen in the Parteck pores, using thermal analysis. The result showed that formation of amorphous drug within the mezopores is dependent on the proportion of Parteck in the mixture. We prepared double solid dispersions of naproxen with PEG 6000 and Parteck by melting at increased temperature. The results of thermal analysis have revealed that the essential parameter, which affects the formation of the amorphous drug is the ratio of all components in the double solid dispersion.

For the dissolution test we produced double solid dispersions with two different component ratios (SD 1 and SD 2) and two production methods. Method A represented a one-stage production, and method B was a two-step production. In both ratios, the proportion of naproxen maintained the same, because we wanted to compare the effect of the excipients on dissolution. For SD 1 thermal analysis showed the amorphous form of the substance without distinctive melting peaks, and on the other hand, for SD 2, the crystal state of the substance was noticeable. We carried out a dissolution test for pure drug, physical mixtures and double SD 1 and SD 2 (with preparation method A and B) in 0,1 M HCl. In this medium naproxen is poorly soluble and the sink conditions are not achieved.

We have come to the conclusion that solid dispersions improve the dissolution of naproxen by approximately 30 % based on pure naproxen, while physical mixtures in the same proportion do not differ significantly from the dissolution profile of pure naproxen. Dissolution rate and equilibrium solubility after 24 hours were dependent on the ratio of components in the solid dispersions. SD 2, with a higher proportion of the polymer, had better dissolution profile compared to SD 1, regardless of the manufacturing method. This

may be due to a highly soluble polymer that dissolves rapidly in the medium and releases drug particles with an enlarged surface that comes into contact with the medium, allowing faster dissolution. We expected better dissolution of SD 1, whereas drug was amorphous, but it turned out to be the opposite, since SD 2 dissolved better. Due to the possibility of recrystallization, SD 2 was physically unstable, which is not desirable in the formulation.

Ključne besede: naproksen, trdne disperzije, makrogol 6000, mezoporozni silicijev dioksid

Key words: naproxen, solid dispersion, polyethylene glycol 6000, mesoporous silica

SEZNAM OKRAJŠAV

BCS - biofarmacevtska klasifikacija zdravil

COX –ciklooksigenaza (ang. Cyclooxygenase)

DSC - diferenčna dinamična kalorimetrija (ang. Differential scanning calorimetry)

FO - farmacevtska oblika

FZ - fizikalna zmes

GIT - gastrointestinalni trakt

IR – infrardeča

IUPAC – mednarodna zveza za čisto in uporabno kemijo (ang. International union of pure and applied chemistry)

IVIVC - in vitro-in vivo korelacija

NAP – naproksen

Pardeck – Pardeck® SLC 500

R^2 - koeficient Pearsonove korelacije

T - temperatura

TD - trdna disperzija

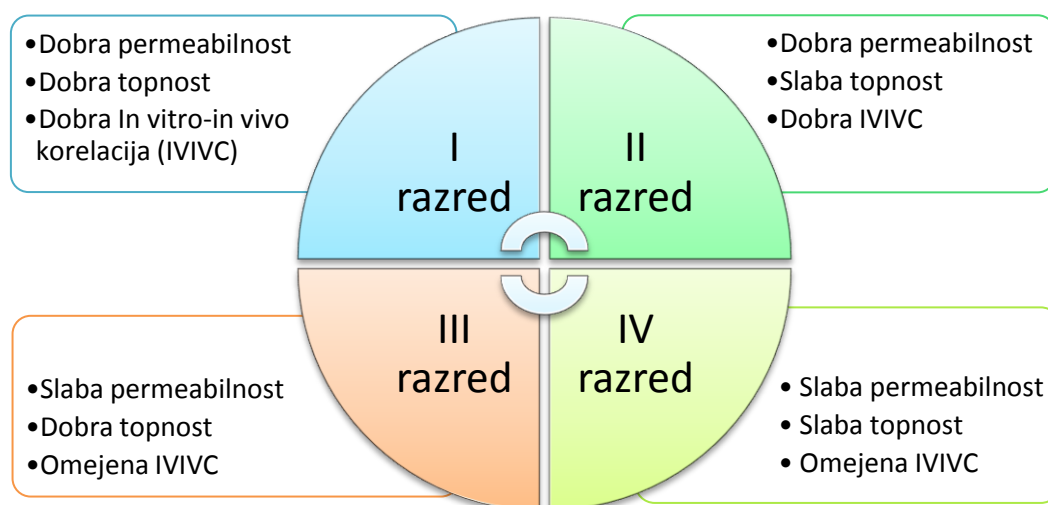
TGA - termogravimetrična analiza

Tg - temperatura steklastega prehoda

ZU - zdravilna učinkovina

1. UVOD

Peroralna aplikacija zdravila je najpogostejša zaradi natančnega odmerjanja, enostavnosti izdelave, nizkih proizvodnih stroškov izdelave zdravila, dobre stabilnosti in številnih prednosti, ki jih prinaša bolniku. Enostavna aplikacija zdravila in lažje odmerjanje vplivata na boljše sodelovanje bolnikov ter jemanje v skladu z navodili, kar ima bistven vpliv na potek zdravljenja. Pri razvoju novih zdravil moramo upoštevati biofarmacevtske in fizikalno-kemijske lastnosti zdravilne učinkovine (ZU), ter jo na podlagi teh vgraditi v ustrezno farmacevtsko obliko (FO). Mednje sodijo topnost, hitrost raztapljanja, higroskopskost, temperatura tališča in kemijska stabilnost ZU (1). Po zaužitju zdravila se mora le-to v prebavilih raztopiti, da se sprosti učinkovina, šele nato se lahko preko lipidnih membran absorbira v krvni obtok, da doseže svoj terapevtski učinek. Prav zaradi tega sta topnost in permeabilnost parametra, ki v največji meri omejujeta hitrost in obseg absorpcije po zaužitju trdne peroralne FO (1, 2). V biofarmacevtski klasifikaciji zdravil (ang. Biopharmaceutics classification system, BCS) so ZU razvrščene v štiri razrede, glede na njihovo topnost in permeabilnost skozi lipidne membrane (slika 1) (2).



Slika 1: Biofarmacevtska klasifikacija zdravil.

Razred I predstavljajo dobro topne in dobro permeabilne ZU, ki imajo dobro absorpcijo skozi gastrointestinalni trakt (GIT). ZU je zelo dobro topna, ko je njeno raztapljanje večje od 85 % odmerka v manj kot 15 minutah in zelo dobro permeabilna, ko je njena absorpcija večja od 90 %. V razred II spadajo slabo topne in dobro permeabilne ZU, hitrost absorpcije je tu omejena s topnostjo. V razred III spadajo dobro topne in slabo permeabilne ZU, v razred IV pa slabo topne in slabo permeabilne ZU. In vitro-in vivo korelacija (IVIVC) je

matematični model, ki napoveduje povezavo med obnašanjem ZU in vitro (običajno hitrost raztapljanja) ter obnašanjem in vivo (plazemska koncentracija ZU ali količina absorbirane ZU) (2). IVIVC je pomembna za načrtovanje in razvijanje novih tehnoloških pristopov s katerimi povečamo topnost ali izboljšamo permeabilnost ZU, ter s tem povečamo biološko uporabnost zdravila.

1.1. Topnost in hitrost raztapljanja

Zaradi novih izsledkov v znanosti, kombinatorne kemije in rešetanja visoke zmogljivosti je v zadnjih letih zelo naraslo število novo sintetiziranih potencialnih ZU. Veliko teh je lipofilnih, z visoko molekulsko maso in v vodi zelo težko ali praktično netopnih. Po dosedanjih izsledkih kar 40 % vseh novih ZU zapade v II razred BCS klasifikacije, kjer je topnost omejujoč dejavnik absorpcije učinkovine (1, 3).

Topnost je opredeljena kot največja količina topljenca, ki se pri določeni temperaturi raztopi v izbranem volumnu topila in tvori t.i. nasičeno raztopino. Raztopino lahko definiramo kot zmes ene ali več komponent, ki tvorijo homogeno fazo do molekularnega nivoja (1, 4). Nasičena raztopina je v termodinamičnem ravnotežju z neraztopljeno trdno snovjo pri določeni temperaturi in tlaku (5). ZU je dobro topna takrat, ko se največji priporočen odmerek raztopi v 250 ml vodnega medija v pH območju od 1,2 do 7,5, pri temperaturi 37,5 °C (6). Topnost lahko podamo kot koncentracijo topljenca v topilu pri znanih pogojih (g/L) ali pa kot stopnjo topnosti znotraj določenih meja. Farmakopeja opredeljuje 7 razredov topnosti glede na volumen topila (ml), ki je potreben za raztopitev 1 g topljenca. Ti razredi so: zelo lahko topen, lahko topen, topen, zmerno topen, težko topen, zelo težko topen, skoraj netopen. Snov je v vodi skoraj netopna, ko se manj kot en del topljenca raztopi v 10000 delih vode in zelo lahko topna, ko je za raztopitev 1 g topljenca potreben 1 ml ali manj topila (2, 7). Topnost ZU postane problematična, kadar se njen priporočen odmerek ne raztopi v razpoložljivem volumnu prebavnih sokov (8).

Topnost ZU je odvisna od temperature, tlaka in vrednosti pH medija. Na topnost vpliva tudi prisotnosti drugih snovi v mediju (dodatek sotopil, površinsko aktivnih snovi), velikost delcev topljenca in njegovo kristalno ali amorfno stanje (4, 9). Sprememba pH medija je zelo pomembna za topnost učinkovin, ki v vodi ionizirajo. Pri načrtovanju peroralnih farmacevtskih oblik je podatek o topnosti pri različnih vrednosti pH potreben zato, da lahko sklepamo kakšno bo raztapljanje v GIT. vzdolž GIT se pH bioloških

tekočin spreminja, prav tako ima na pH velik vpliv zaužita hrana (6). Ker je pH spremenljiv, je tudi topnost ZU, njeno raztapljanje in absorpcija odvisna od tega. ZU so običajno šibke kisline ali šibke baze, kar pomeni, da obstaja v raztopini teh ZU ravnotežje med nedisociirano molekulo in njenimi ioni (disociirano obliko) (1). Topnost šibkih baz se poveča, ko se pH medija zniža in obratno se topnost šibkih kislin poveča, ko se pH vrednost medija poveča, saj takrat učinkovine ionizirajo. Stopnjo ionizacije ZU v raztopini lahko ob poznanem pH raztopine in pK_a oz. pK_b ZU izračunamo z Henderson-Hasselbalchovo enačbo (5);

$$\text{Kisline: } pK_a - pH = \log \frac{AH}{A^-} \text{ (enačba 1)} \quad \text{Baze: } pK_a - pH = \log \frac{BH^+}{B} \text{ (enačba 2)}$$

pK_a je pH pri katerem je 50 % ZU v ionizirani in 50 % v neionizirani obliki. Predstavlja negativni logaritem konstante disociacije kisline (1). Lipidne membrane so bolj prepustne za neionizirano obliko ZU kot ionizirano, zato se šibke kisline dobro absorbirajo v želodcu, kjer je pH kisel (od 1 do 3), saj so takrat v neionizirani obliki. V tankem črevesu, kjer je pH od 4 do 7, se dobro absorbirajo tako šibke kisline kot šibke baze (4).

Zaužita hrana vpliva na pH in viskoznost prebavnih tekočin, povečano želodčno sekrecijo in spremembo sestave prebavnih sokov, zakasnjeno praznjenje želodca, spremenjen metabolizem, ter tvori fizikalne ali kemijske interakcije z ZU (1).

Preglednica I: pH vrednosti prebavnega trakta (4).

	pH na tešče	pH v prisotnosti hrane
Želodec	1 - 3	4 - 5
Duodenum	5 - 6	4,5 - 5,5
Jejunum	6 - 7	6,5 - 7,5
Ileum	6 - 7	6,5 - 7,5

Na absorpcijo ZU po peroralni aplikaciji zdravila vplivajo topnost in hitrost raztapljanja ZU v bioloških medijih, permeabilnost skozi lipidne membrane GIT in obseg predsistemskega metabolizma (10, 11). Posledica slabe absorpcije ZU v GIT je zmanjšana biološka uporabnost ZU. Biološka uporabnost po peroralni aplikaciji zdravila je merilo za obseg in hitrost prehoda ZU v sistemski krvni obtok, glede na intravensko aplikacijo enakega odmerka (12). Dobra biološka uporabnost je tako ključna za doseganje želenega terapevtskega učinka zdravila.

Raztapljanje je proces pri katerem se ZU sprosti, homogeno raztopi v mediju in postane na voljo za absorpcijo (5). Vplive na hitrost raztapljanja lahko ponazorimo z Noyes-Whitneyevo enačbo:

$$\frac{dC}{dt} = A \times D \times \frac{C_s - C_t}{h} \quad (\text{enačba 3})$$

Kjer je hitrost raztapljanja ($\frac{dC}{dt}$) premosorazmerna specifični površini delca ZU (A), ki je v stiku z medijem raztapljanja, difuzijskim koeficientom ZU (D), razliki med nasičeno topnostjo ZU (C_s) in koncentracijo ZU v mediju po času t (C_t) ter obratno sorazmerna debelini difuzijskega sloja (h) (6, 13).

Raztapljanje je kinetičen proces, zato predstavlja hitrost raztapljanja količino raztopljene ZU v določenem časovnem obdobju. Čeprav topnost in hitrost raztapljanja običajno povezujemo, ta dva parametra nista zmeraj povezana. Včasih je substanca dobro topna, vendar potrebuje veliko časa, da se raztopi. Gonilna sila raztapljanja je koncentracijski gradient na mejni površini med topljencem in topilom (difuzni sloj), zato je hitrost raztapljanja odvisna od debeline difuznega sloja in koncentracije že raztopljene ZU. Ko je koncentracija raztopljene ZU (C_t) manjša od 20 % nasičene topnosti (C_s) dosežemo »sink« pogoje (2). Pri teh pogojih je C_t dovolj nizka, da ne vpliva na raztapljanje tistega dela ZU, ki še ni raztopljen. Ko je C_t zanemarljiva v primerjavi z C_s , lahko enačbo 3, ki poteka s kinetiko 1. reda preuredimo v enačbo 4, ki poteka skladno s kinetiko 0. Reda (14):

$$\frac{dC}{dt} = A \times D \times \frac{C_s}{h} \quad (\text{enačba 4})$$

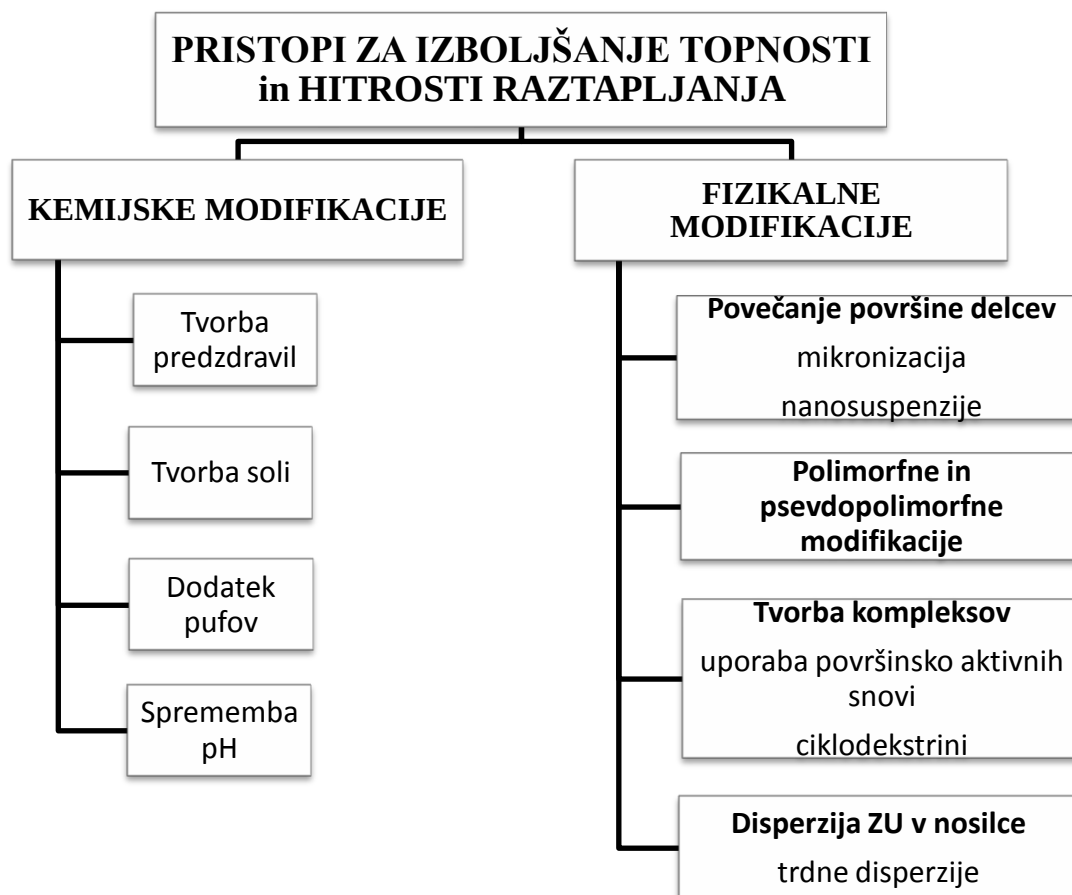
1.1.1. Metode izboljšanja topnosti in hitrosti raztapljanja

S spreminjanjem določenih parametrov enačbe 3 lahko dosežemo izboljšanje hitrosti raztapljanja, vendar moramo hkrati upoštevati omejitve, ki jih imajo nekateri pristopi.

Z zmanjšanjem velikosti delcev povečamo površino, ki je v stiku s topilom in tako povečamo hitrost raztapljanja. Z mehanskim drobljenjem oz. mletjem lahko dobimo delce velikosti 2 - 5 μm . Povečanje površine delcev ni vedno optimalen pristop, saj lahko vodi do nastanka skupkov oz. aglomeratov, katerih raztapljanje se upočasni (3).

Zaradi definiranih hidrodinamičnih pogojev ne moremo stanjšati difuzne plasti lahko pa vplivamo na permeabilnost mukoze in sestavo prebavnih tekočin (15). Tudi difuzijski koeficient je manj primeren parameter izboljšave, saj je odvisen od molekulske mase ZU in viskoznosti prebavnih tekočin, ki se med posamezniki razlikujejo (8).

Raztapljanje težko vodotopnih ZU lahko izboljšamo z nekaterimi kemijskimi in fizikalnimi modifikacijami, ki so predstavljene na sliki 2 (16).



Slika 2: Metode izboljšanja topnosti in hitrosti raztapljanja.

Od kemijske strukture ZU je odvisen njen farmakološki učinek, zato želimo vplivati na biofarmacevtske lastnosti, ne da bi pri tem posegali v njeno osnovno strukturo. To lahko storimo s tvorbo estrov oz. predzdravil in tvorbo soli. S tvorbo predzdravila kemijsko modificiramo ZU, tako postane bolj lipofilna in omogoča hitrejšo absorpcijo, v aktivno obliko pa se spremeni šele med metabolizmom v telesu (14). Kemijske metode niso vedno mogoče, tvorba soli ne pride v poštev pri nevtralnih učinkovinah, šibkih kislinah in bazah. Prav tako ne moremo zagotovo vedeti, da se sol v prebavnem traktu ne bo pretvorila nazaj v prvotno obliko (3). Za izboljšanje topnosti lahko uporabimo tudi površinsko aktivne snovi v kombinaciji s sopolimeri, vendar pa te modifikacije pogosto vodijo v izdelavo tekočih FO, ki so z vidika stabilnosti in rokovanja z zdravili manj zaželeni od trdnih (15). S polimorfnimi modifikacijami in pretvorbo kristalne oblike v amorfno spremenimo fizikalno-kemijske lastnosti snovi in povečamo njihovo neravnotežno topnost (8). Zelo

obetaven način izboljšanja topnosti in hitrosti raztapljanja v vodi težko topnih ZU predstavljajo trdne disperzije. Z njimi lahko dosežemo prenasičeno koncentracijo raztopljene učinkovine na mestu absorpcije in tako povečamo hitrost raztapljanja (15).

1.2. Trdne disperzije

Trdne disperzije (TD) so disperzije ene ali več aktivnih komponent v inertnem nosilcu oz. ogrođju, ki je v trdnem agregatnem stanju (3, 15). Sestavljene so iz najmanj dveh komponent, najpogosteje iz hidrofozne ZU in hidrofilnega nosilca. Nosilec je lahko kristalen ali amorfni, ZU pa je lahko v njem molekularno dispergirana ali razporejena v obliki amorfnih ali kristalnih delcev (3).

Trdne disperzije sta leta 1961 prva uvedla Sekiguchi in Obi, ko sta pripravila evtektično zmes sulfatiazola in sečnine. Slabo vodotopen sulfatiazol se v evtektični zmesi s sečnino po peroralni aplikaciji hitreje absorbira kot samostojno. Po raztapljanju sečnine, ki je v vodi zelo dobro topna, se namreč delci ZU hitreje raztopijo v mediju, saj je povečana površina delcev in močljivost. Na ta način sta izboljšala biološko uporabnost sulfatiazola po peroralnem vnosu (17).

Razvoj TD lahko opišemo s tremi generacijami, ki se razlikujejo v lastnostih nosilcev. V zgodnjem razvoju so bili nosilci za ZU večinoma trdni, zelo dobro vodotopni in kristalni, kot so npr. sečnina, sladkor, manitol in sorbitol. Tudi ZU, ki so jih vgrajevali v nosilce so bile največkrat kristalne. To so bile tako imenovane TD **prve generacije**, katerih mehanizem delovanja je bil izboljšanje raztapljanja zaradi sproščanja ZU v obliki mikrodelcev. Mikrodelci imajo večjo površino izpostavljeno mediju raztapljanja in izboljšano močljivost, kar poveča njihovo topnost (13).

V **drugi generaciji** so kristalne nosilce zamenjali amorfní. Kristalna snov ima urejeno notranjo strukturo. Molekule, atomi ali ioni so urejeni v periodično ponavljajočem se vzorcu, ki se razteza v treh dimenzijah in tvori kristalno rešetko. V amorfni trdni snovi so molekule neurejeno razporejene in ne tvorijo kristalne rešetke. Izkazujejo le red kratkega dosega, ki je omejen na sosednje molekule, medtem ko reda dolgega dosega, ki je značilen za kristalno snov, ne dosežajo (2). Kristalne TD so termodinamsko stabilnejše v primerjavi z amorfnimi, zato je sproščanje učinkovine iz njih počasnejše (1). Za razbitje kristalne rešetke je namreč potrebna energija, v amorfni stanju pa te rešetke ni, zato lahko

molekule topila lažje dosežejo in solvativirajo molekule amorfne ZU (18). Z amorfnimi nosilci lahko dosežemo prenasičeno koncentracijo ZU na mestu absorpcije, zmanjšanje velikosti delcev do molekularnega nivoja, izboljšano topnost ZU z dobro topnim polimernim nosilcem, boljšo porazdelitev in večje omočenje ZU. Amorfnost ima v primerjavi s kristalno višjo entalpijo (H), entropijo (S), Gibbsovo prosto energijo (G) in večji specifični volumen, zato je termodinamsko nestabilna in lahko spontano prehaja v stabilnejšo kristalno obliko (1). Prehajanje iz amorfa v kristalno obliko lahko poteka tekom procesa izdelave, shranjevanja ali raztapljanja trdne snovi, kar ni zaželeno, saj lahko povzroči zmanjšano topnost in absorpcijo ZU na mestu raztapljanja. Najpogostejši nosilci druge generacije so povidon, polivinilacetat, etil acetat in derivati celuloze (19).

Dodatek površinsko aktivnih snovi z namenom izboljšanja raztapljanja in močljivosti ter zmanjšanja rekristalizacije je povezan s **tretjo generacijo** TD. Najpogosteje uporabljeni nosilci tretje generacije so Poloksamer, Tween, Gelucire in d-alfa-tokoferol polietilenglikol 1000 sukcinat (13, 19).

1.2.1. Vrste trdnih disperzij

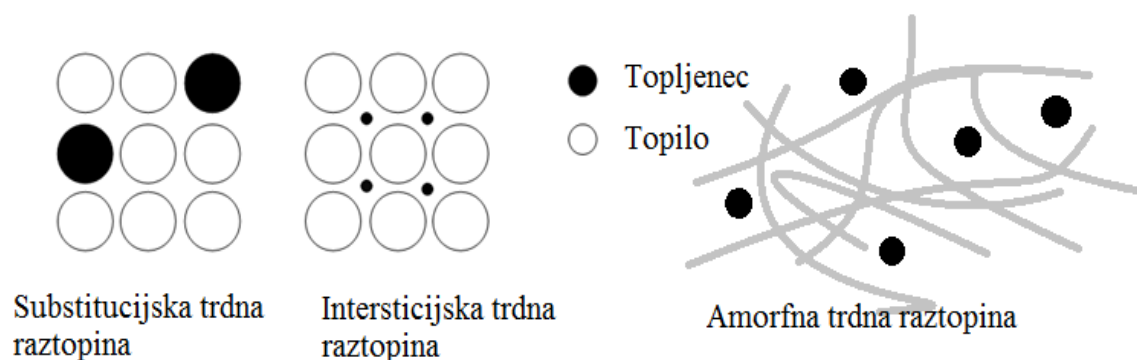
Trdne disperzije lahko pripravimo s taljenjem, raztapljanjem ali kombinacijo obeh metod ter metodo somletja. Strukture, ki pri tem nastanejo so lahko enostavne evtektične zmesi, trdne raztopine, amorfne raztopine in amorfne suspenzije, amorfni precipitanti v/n kristalnem nosilcu, kompleksne spojine in kombinacije naštetih struktur (3, 20).

- **Enostavne evtektične zmesi** so sestavljene iz dveh komponent, ZU in nosilca, ki se popolnoma mešata v tekočem stanju, v trdnem stanju pa le delno oz. sploh ne. ZU in nosilec sta v kristalni obliki in tvorita dvofazni sistem (3).

V evtektični točki je temperatura tališča evtektične zmesi nižja od temperature tališča učinkovine same, zato po ohlajanju zmesi nosilec in ZU hkrati kristalizirata ter tvorita homogeno disperzijo (6, 20). Ko je evtektična zmes slabo topne ZU in inertnega, v vodi dobro topnega nosilca, raztopljena v vodnem mediju, se nosilec hitro raztopi in sprosti fine kristale ZU. Velika površina kristalnih delcev pripomore k povečanju hitrosti raztapljanja in posledično izboljša biološko uporabnost (8, 20).

- V **trdni raztopini** dve komponenti kristalizirata v homogenem enofaznem sistemu. Velikost delcev ZU v trdni raztopini je zmanjšana do molekularnega nivoja, kar

pripomore k izboljšani hitrosti raztapljanja. Hitrost raztapljanja ZU je odvisna od hitrosti raztapljanja nosilca. Ločimo kontinuirane in nekontinuirane trdne raztopine, glede na stopnjo mešanja komponent. V kontinuirani trdni raztopini se obe komponenti mešata v vseh razmerjih, v nekontinuirani pa je topnost ene komponente v drugi omejena (3, 20). Popolno mešanje dveh komponent v trdnem stanju je doseženo, če je velikost molekule topljenca podobna velikosti molekule topila ali pa je veliko manjša od njih. V prvem primeru lahko ena ali več molekul topljenca zamenja molekule topila v kristalni rešetki in tvori substitucijsko kristalno trdno raztopino, medtem ko se v drugem primeru molekule topila razporedijo med prazne prostore kristalne rešetke topila in tvorijo intersticijsko kristalno trdno raztopino (slika 3) (4).

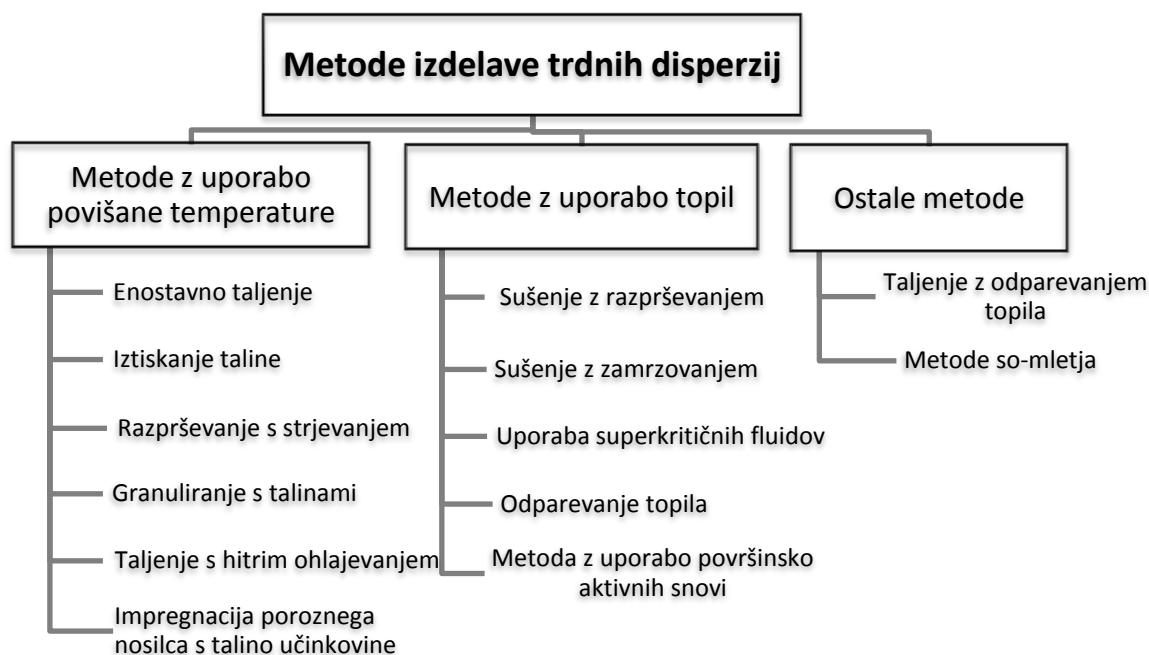


Slika 3: Različne strukture trdnih raztopin (20).

- **Amorfna (steklasta) raztopina** je homogen enofazni steklast sistem, v katerem se topljenec raztopi. Nosilec je v amorfnem, ZU pa je v njem molekularno dispergirana (slika 3) (3).
- **Amorfna (steklasta) suspenzija** je zmes pri kateri so oborjeni delci suspendirani v amorfnem topilu. Tako ZU kot nosilec sta v amorfnem stanju in tvorita dvofazni sistem. Velikost delcev ZU je odvisna od hitrosti ohlajevanja oz. izparevanja topila. Amorfne suspenzije so najpogostejše TD (3).
- **Amorfni precipitati na kristalnem nosilcu** predstavljajo dvofazni sistem, pri katerem se ZU v amorfnem stanju obori na nosilcu, ki lahko s časom kristalizira. Te TD se pojavljajo zelo redko (8).

1.2.2. Metode izdelave

Metode izdelave TD v grobem delimo na metode z uporabo povišane temperature, metode z uporabo topil in kombinacije obeh metod. Izbira metode vpliva na lastnosti nastalih TD, kot so topnost, hitrost raztapljanja, delež kristalnosti, molekularno mobilnost, velikost in morfologijo površine ter stabilnost končnega izdelka. Podrobna razdelitev metod je predstavljena na sliki 4 (3, 20, 21).



Slika 4: Metode izdelave trdnih disperzij.

Metoda taljenja pri povišani temperaturi

Trdne disperzije z metodo enostavnega taljenja pripravimo tako, da fizikalno zmes ZU in nosilca segrevamo do temperature tališča obeh komponent. Pri tem nastane homogena tekoča zmes, ki jo nato ohladimo. Ohlajanje se lahko izvede na različne načine npr. hlajenje ob mešanju na ledeni kopeli, ohlajanje v eksikatorju, uporaba suhega ledu. Ohlajeno zmes zdrobimo in presejemo, da dobimo delce točno določene velikosti (11, 22). Ohlajanje vodi do prenasičene koncentracije, pri tem pa se zaradi strjevanja učinkovina ujame in porazdeli med ogrodje nosilca (20). Talino lahko tudi iztisnemo ali razpršimo in po ohlajanju dobimo produkt v obliki granulata ali pelet, ki jih lahko uporabimo v procesu tabletiranja (23). Največje prednosti metode so enostavnost, nizki proizvodni stroški ter odsotnost organskih topil. Omejitve metode pa so uporaba termolabilnih snovi, ki lahko ob

povišani temperaturi razpadejo, uporaba snovi z visokimi temperaturami tališča ter kompatibilnost učinkovine in pomožne snovi pri temperaturi priprave (20).

Metoda raztapljanja

Pri metodi raztapljanja raztopimo ZU in nosilec v istem topilu, ki ga nato odstranimo. Tako lahko tvorimo TD, kjer se nosilec in ZU mešata na molekularnem nivoju. Glavna prednost metode je uporaba termolabilnih ZU in nosilcev, saj je temperatura, ki je potrebna za izhlapevanje organskih topil dovolj nizka, da ne pride do termičnega razpada snovi (11). Glede na postopek odstranjevanja topil ločimo metode na: sušenje z razprševanjem, odparevanje topila pri znižanem tlaku, sušenje z zamrzovanjem in uporabo superkritičnih fluidov (3). Težave, ki nastopijo pri izdelavi so poiskati primerno topilo v katerem bosta topna tako ZU kot nosilec, odstranjevanje topila ter morebitna ločitev faz med odstranitvijo topila (11). Topila je potrebno odstraniti skladno s predpisanimi mejami za rezidualna topila, saj v nasprotnem primeru vplivajo na stabilnost in varnost končnega produkta. Uporaba velikih količin topil onesnažuje okolje in poveča stroške proizvodnje (23).

Novejše metode vključujejo uporabo površinsko aktivnih snovi, polnjenje kapsul s talinami, iztiskanje taline, tehnologije s superkritičnimi fluidi, razprševanje s strjevanjem, evaporacijsko obarjanje v vodno raztopino, segrevanje fizikalnih zmesi ZU in pomožnih snovi z mikrovalovi itd (15). Hussain et al. so v svoji študiji pripravili trdne disperzije gemfibrozila in mezoporoznega silicijevega dioksida s pomočjo kontroliranega taljenja z mikrovalovi. Računalniški program je kontinuirano spreminjal moč mikrovalov tako, da se je vzorec segreval tik nad temperaturo tališča ZU. Tako so pripravili trdne disperzije, s katerimi so dosegli izboljšano raztapljanje učinkovine v primerjavi s fizikalnimi zmesi (24).

1.2.3. Nosilci za izdelavo trdnih disperzij

Pomožne snovi so farmakološko inertne sestavine, ki so dodane ZU z namenom povečanja stabilnosti, izboljšanja pretočnih lastnosti in drsljivosti v procesu proizvodnje, povečanja volumna ali mase FO, združevanju komponent, prekrivanju vonja ali okusa, za doseg prirejenega sproščanja in številne druge funkcije (1). Izbor primernih pomožnih snovi je potreben za izdelavo kakovostnega in funkcionalnega farmacevtskega izdelka.

V procesu izdelave TD so pomožne snovi (nosilci) potrebne za povečanje topnosti in absorpcije na mestu raztapljanja ter povečanje stabilnosti amorfne spojine. Te so namreč

termodinamsko nestabilne in lahko spontano prehajajo v stabilnejšo kristalno obliko (4). Prehajanje lahko preprečimo z omejitvijo molekularne mobilnosti. Nad temperaturo tališča so molekule neurejene in zelo gibljive, s hitro ohladitvijo pa lahko dosežemo amorfno stanje spojin in se izognemo kristalizaciji. Pri ohlajanju podhlajene tekočine narašča viskoznost, gibanje molekule se zmanjša tako, da se slednje ne morejo več preurejati. Temperatura steklastega prehoda (T_g) je temperatura oz. temperaturno območje, ko snov, ki jo ohlajamo, preide iz tekočega v steklasto stanje (2, 25). Za ohranjanje fizikalne stabilnosti je ključno vzdrževanje temperature amorfnе trdne snovi pod T_g , saj s tem ohranjamo amorfno stanje skozi celoten rok uporabe zdravila. V ta namen lahko spojino hranimo pri znižani temperaturi, vsaj 50 °C pod T_g , kar pa je neuporabno za spojine, ki imajo T_g nižjo od 80 °C (13, 25). Takrat pridejo v poštev pomožne snovi, ki z učinkovino tvorijo fizikalne in kemijske vezi oziroma delujejo protimehčalno. Za doseganje kemijske stabilnosti se je potrebno izogibati vlagi, saj lahko amorfne trdne snovi adsorbirajo veliko količino vode, ki lahko sproži številne kemijske reakcije in povzroči razpad snovi. Voda deluje tudi kot mehčalo in poveča mobilnost molekul, hkrati pa znižuje T_g (1, 26).

Delitev nosilcev:

- vodotopni
 - kristalni: sladkorji, sečnina (20)
 - amorfni: polimerni nosilci npr. polivinilpirolidon (20)
- nevodotopni
 - porozni (urejeni porozni, neurejeni porozni nosilci) (13)
 - neporozni (Eudragit, voski, celuloza, etilceluloza) (21)
- amfifilni (Tween, poloksameri, Gelucire®) (13)

POLIMERNI NOSILCI

Polimeri so sestavljeni iz ponavljajočih se strukturnih enot imenovanih monomeri, ki so kovalentno povezani med seboj. Lahko so sestavljeni iz enega monomera (homopolimeri) ali pa iz dveh ali več različnih monomerov (kopolimeri) (11, 13).

Delitev polimerov glede na izvor:

- naravni (škrob, celuloza, proteini, itd.)
- polysintezni (hidroksipropilmetil celuloza, etil celuloza, itd.)
- sintezni (polivinilpirolidon, makrogol, itd.) (1)

Delitev polimerov glede na strukturo:

- amorfni (npr. polivinil acetat, polistiren)
- semikristalni (npr. makrogol)
- kristalni (npr. etilen tereftalat) (2)

Na stabilnost amorfnega stanja v TD vplivajo interakcije med ZU in polimerom. Ionske vezi in intermolekularne vodikove vezi vodijo v stabilizacijo TD in preprečujejo rekristalizacijo med raztapljanjem (13). Nastanek vodikovih vezi med molekulo ZU in polimera poveča energijo nukleacije in zmanjša rast kristalov (27). Na stabilnost vpliva tudi razmerje uporabljene ZU in nosilca. Manjši kot je delež ZU v TD, večja je difuzna razdalja med molekulami ZU in manjša možnost prenasíčenja sistema, ki lahko vodi v kristalizacijo (26).

Tg je pomembna lastnost amorfni in semikristalnih polimernih sistemov. Nanjo vplivajo različne lastnosti polimera, ki so zbrane v preglednici II (1). Polimeri z višjo Tg so primernejši za izdelavo TD, saj omogočajo stabilnost amorfnega stanja, ki je zaželeno v formulaciji (18).

Preglednica II: Dejavniki polimerne strukture, ki vplivajo na temperaturo steklastega prehoda (1, 2).

DEJAVNIK	VPLIV NA Tg	MEHANIZEM
Povečana molekulska masa	↑	Večja kot je molekulska masa, manjši je prazen prostor med konci verig oz. prosti volumen, zato je gibanje molekul zmanjšano, kar poveča Tg.
Povečana simetrija	↑	Linearne verige polimerov imajo manjšo prostornino, zato je gibanje omejeno in Tg povišana.
Povečanje dolžine fleksibilne stranske verige	↓	Fleksibilne stranske verige (npr. fenil, amid) imajo večjo entropijo, gibanje je zato večje, kar zniža Tg.
Dodatek polarnih funkcionalnih skupin	↑	Polarne skupine povečajo intermolekularne interakcije, ki vplivajo na gibanje polimernih verig.
Povečana gostota premreženosti	↑	Dodajanje navzkrižnih povezav na linearni polimer omejuje gibanje verižnih delov in zmanjša entropijo, kar poviša Tg.

POROZNI NOSILCI

Alternativni pristop za povečanje stabilnosti TD in doseganje prenasičenosti na mestu absorpcije je uporaba biokompatibilnih poroznih anorganskih nosilcev. Ti lahko adsorbirajo molekule ZU, zaradi velike površine por ($500 \text{ m}^2/\text{g}$ - $1000 \text{ m}^2/\text{g}$) in velikega volumna por ($1 \text{ cm}^3/\text{g}$). Ko se veže molekula ZU na nosilec, se zmanjša njegova prosta površinska energija, kar doprinese k stabilnosti sistema. Zaželeno je, da adsorbirane molekule ZU znotraj por nosilca ne obdržijo izvirne kristalne strukture, ampak so v amorfem stanju, kar omogoča izboljšano raztapljanje (13, 16).

Porozni materiali so glede na velikost por po IUPAC nomenklaturi razdeljeni v 3 skupine:

- Mikroporozni (premer por je manjši od 2 nm)
- Mezoporozni (premer por 2 – 50 nm)
- Makroporozni (premer por je večji od 50 nm) (6)

Za stabiliziranje amorfnih ZU so primerni predvsem mezoporozni nosilci. Makroporozni imajo široke pore, ki delujejo kot ravna površina za adsorbiranje molekul. Mikroporozni nosilci pa tvorijo močne interakcije z adsorbirano molekuljo, kar povzroči popolno napolnitev por pri relativno nizkem tlaku in zmanjšano kapaciteto nosilca, saj je prevzem molekul omejen samo na dostopno količino por (13). V mezoporoznih nosilcih je absorpcija odvisna tako od interakcij med steno por in adsorbirano ZU, kot tudi od interakcij med adsorbiranimi molekulami. Te interakcije lahko vodijo v kapilarno kondenzacijo, ki je spontan dogodek v mezoporoznih sistemih, kjer so adsorbirane molekule v kapilarno-kondenzirani fazi v ravnotežju z izvornimi molekulami. Do napolnitve por lahko pride tudi s kapilarnim vlekem raztopine ali taline ZU (13).

Mezoporozni materiali imajo lahko urejeno ali neurejeno notranjo strukturo. Urejena notranja struktura je lahko heksagonalna, kubična ali lamelarna. Odlikuje jih velika specifična površina, volumen por, ozka porazdelitev velikosti por in sposobnost absorpcije. So kemijsko inertni in imajo visoko kapaciteto nalaganja ZU. Adsorbirana ZU je zaradi zmanjšanega dostopa okoljskih dejavnikov zaščitena pred oksidacijo, hidrolizo in drugimi razpadnimi procesi (16, 28).

Tipični mezoporozni materiali za dostavo ZU so mezoporozni silicijev dioksid, porozni kalcijev silikat, magnezijev aluminijev metasilikat in porozna keramika (13, 29).

Na adsorpcijo in sproščanje ZU iz mezoporoznega silicijevega dioksida vplivajo:

1. Specifična površina

Velika specifična površina mezoporoznega silicijevega dioksida omogoča večje nalaganje (adsorpcijo) ZU v pore in izboljšano sproščanje ZU iz nosilca oz. hitrost raztapljanja. Molekule se lahko adsorbirajo v obliki monosloja ali pa v več slojih, kar je odvisno od interakcij med molekulami ZU in njihovo koncentracijo v TD (6, 16).

2. Silanolne skupine na površini (Si-OH)

Silanolne skupine naredijo površino hidrofilno, povečajo močljivost in tvorijo interakcije z adsorbirano molekulo ZU (npr. vodikove vezi). Te šibke interakcije se prekinejo ob vstopu polarnega topila v pore, kar omogoča hitro difuzno sproščanje molekul ZU v medij (16).

3. Velikost por

Velik volumen por in njihova ustrezna velikost pripomoreta k uspešnemu nalaganju ZU in vplivata na njeno končno vsebnost v TD. Velikost por je približno 10 krat večja od velikosti molekule ZU, tako se tvori optimalno porozno ogrodje, ki prepreči njeno rekristalizacijo. Manjše pore onemogočajo dostop medija za sproščanje, kar upočasni hitrost raztapljanja (16, 30).

4. Struktura por

Enakomernost velikosti por omogoča homogenost in ponovljivost adsorpcije ZU in njeno izboljšano sproščanje iz por (16).

DVOJNE TRDNE DISPERZIJE

Da bi dosegli ustrezno hitrost sproščanja oziroma raztapljanja ZU iz poroznega ogrodja ter povečali njeno biološko uporabnost, lahko porozne nosilce kombiniramo z drugimi materiali in tako tvorimo različne formulacije. Izdelamo lahko več-komponentne oz. *dvojne* TD, pri kateri najprej pripravimo raztopino ali talino polimera in ZU, ki jo nato v tekoči obliki impregniramo v pore poroznega nosilca (30). Tako dobimo disperzijo ZU v eni pomožni snovi, ujeta v pore nosilca. Za ZU, ki so termolabilne je lahko dodatek polimera učinkovita metoda znižanja temperature tališča. Polimer z nižjo temperaturo tališča kot jo ima ZU, lahko v zmesi zniža celokupno temperaturo tališča in prepreči razpad ZU pri izdelavi TD z metodo taljenja pri povišani temperaturi. Polnjenje por z zmesjo učinkovine in polimera je potencialno zelo učinkovita metoda, ki združuje prednosti obeh metod izdelave. Izdelane dvojne TD lahko direktno polnimo v kapsule ter se tako izognemo tabletiranju, ki običajno vključuje še prisotnost drugih pomožnih snovi.

Mehanizem izboljšanja topnosti trdnih disperzij

- *Zmanjšana velikost delcev*

Ko je TD izpostavljena vodnemu mediju, npr. prebavnim tekočinam, se nosilec raztopi in sprosti ZU v obliki koloidnih delcev (velikosti 1 nm – 0,5 μ m). Poveča se površina, ki je na voljo za raztapljanje, zato se hitrost raztapljanja slabo vodotopnih ZU poveča (3).

- *ZU v amorfnem stanju*

Amorfna slabo vodotopna ZU ima večjo neravnotežno topnost v primerjavi s kristalno obliko, saj ne potrebuje energije za razbitje kristalne rešetke. Sile, ki povezujejo amorfne delce so šibkejše, kar prispeva k večji mobilnosti molekul (13).

- *Delci z veliko poroznostjo*

Povečana poroznost delcev v TD pospeši profil sproščanja ZU. Odvisna je od lastnosti nosilcev, npr. linearni polimeri lahko tvorijo večje in bolj porozne delce, porozni nosilci pa že s svojo strukturo doprinesejo k izboljšanju raztapljanja (3).

- *Delci z izboljšano močljivostjo*

Z izdelavo TD s primernimi vodotopnimi nosilci lahko povečamo raztapljanje težko vodotopne ZU. Ob kontaktu s prebavnimi tekočinami se nosilec hitro raztopi in sprosti ZU, pri tem se tvori nasičena raztopina, ki omogoča hitro absorpcijo na mestu raztapljanja (6).

1.2.4. Prednosti in slabosti trdnih disperzij

S tem, ko izboljšamo topnost ZU in povečamo hitrost raztapljanja lahko pomembno vplivamo na hitrost in obseg absorpcije ZU. Priprava TD omogoča pripravo FO s hitrim ali upočasnjanim sproščanjem ZU, zmanjšanje odmerka v zdravilu in posledično manj neželenih stranskih učinkov (15).

Zaradi slabe ponovljivosti izdelave, zahtevnega povečanja proizvodnje na industrijsko raven (*scale-up*) in slabe fizikalno-kemijske stabilnosti so trdne disperzije, kljub obetavnim pristopom, še vedno manj razširjene v farmacevtski industriji (15, 23). Med procesom proizvodnje in skladiščenja lahko pride do zmanjšanja stabilnosti amorfne snovi (rekristalizacije) zaradi mehanske obremenitve in okoljskih dejavnikov (temperatura in vlažnost). Nekateri pogosto uporabljeni polimeri (Makrogol, Gelucire) se lahko zaradi svojih voskastih lastnosti zmechajo ali raztalijo v procesu tabletiranja, zato je tudi razvoj primerne FO omejitveni dejavnik industrijske proizvodnje (18).

2. NAMEN DELA

Veliko novo sintetiziranih ZU je v vodi slabo topnih, zato jih je potrebno tehnološko obdelati, da dosežemo željeno biološko uporabnost po peroralni aplikaciji. Namen našega dela je izboljšati topnost in hitrost raztapljanja modelne učinkovine, ki spada v II. skupino BCS klasifikacije, s tvorbo trdne disperzije.

- Najprej bomo izbrali modelno učinkovino. S segrevanjem izbranih ZU do njihove temperature tališča in ohlajanju taline v termičnem analizatorju želimo ugotoviti, kako se obnaša ZU med drugim segrevanjem. To bomo opazili kot prisotnost ali odsotnost talilnega vrha, nastanku steklastega prehoda ali pojavu vrha, ki je značilen za kristalizacijo. Želimo, da modelna ZU ohrani talilni vrh in s tem kristalno stanje, saj bomo lahko na ta način lažje proučevali trdne disperzije s porozno pomožno snovjo.
- Modelni učinkovini bomo dodali polimer makrogol 6000 in pripravili dvokomponentno TD. Z dodatkom te pomožne snovi želimo doseči znižanje temperature tališča ZU in tako preprečiti njen morebiten razpad pri tvorbi TD s taljenjem pri povišani temperaturi.
- Nadalje želimo ugotoviti, pri katerih razmerjih fizikalne zmesi modelne ZU in porozne pomožne snovi (mezoporozni silicijev dioksid – Parateck® SLC 500), ZU zapolni pore mezoporoznega silicijevega dioksida. Pri tem nas bo zanimalo tudi, kako vpliva dodatek Paratecka na temperaturo tališča in talilno entalpijo modelne ZU.
- Trdno disperzijo modelne ZU in makrogola 6000 bomo vgradili v porozni silicijev dioksid. Z variiranjem deleža modelne ZU v dvokomponentni TD, bomo spremljali kako se ZU impregnira v pore poroznega silicijevega dioksida. Želimo dobiti fizikalno stabilno oz. amorfno učinkovino impregnirano v pore nosilca, vendar hkrati ohraniti čim večji delež ZU v TD. Rezultate bomo vrednotili s termično analizo ter jih primerjali s fizikalnimi zmesmi, ki bodo vsebovale enaka razmerja komponent.
- Na koncu bomo izvedli še preskus raztapljanja z napravo z vesli. Spremljali bomo hitrost raztapljanja modelne učinkovine, fizikalnih zmesi in trdnih disperzij v primerljivih razmerjih komponent.

3. MATERIALI IN METODE

3.1. Materiali

MODELNA UČINKOVINA

- Naproksen (Lex, Slovenija)

DRUGE PREISKOVANE UČINKOVINE

- Celekoksib (Sigma Aldrich, Nemčija)
- Flukonazol (Sigma Aldrich, Nemčija)
- Glibenklamid (Sigma Aldrich, Nemčija)
- Indometacin (Sigma Aldrich, Nemčija)
- Irbesartan (Sigma Aldrich, Nemčija)
- Karvedilol (Sigma Aldrich, Nemčija)
- Tadalafil (Sigma Aldrich, Nemčija)

POMOŽNE SNOVI

- Makrogol (Polietilenglikol, PEG) 6000 (Sigma Aldrich, Nemčija)
- Parreck® SLC 500 (Merck, Nemčija)

REAGENTI

- 37% Klorovodikova kislina, HCl (Merck, Nemčija)
- Prečiščena voda (Fakulteta za farmacijo)

DRUGO

- Transparentne želatinaste kapsule velikosti 00 (Farmalabor, Italija)

UPORABLJENE NAPRAVE

- Analitska tehtnica - AG245, Mettler toledo, Švica
- Diferenčni dinamični kalorimeter DSC 1, STARe system, Mettler toledo, ZDA
- Termogravimetrični analizator TGA/DSC1 STARe system, Mettler toledo, ZDA
- Avtomatski analizator vlage Buchi B-302, Švica
- Naprava za preskus raztapljanja VanKel VK 7010
- UV-VIS spektrofotometer Agilent 8453, Hewlett Packard, Nemčija
- Magnetno mešalo IKA RCT basic
- Ultrazvočna kadička Sonis 4, Iskra pio, Slovenija
- Sita za sejanje (velikost por 100 – 125 μm), Retsch, Nemčija

LABORATORIJSKI PRIBOR

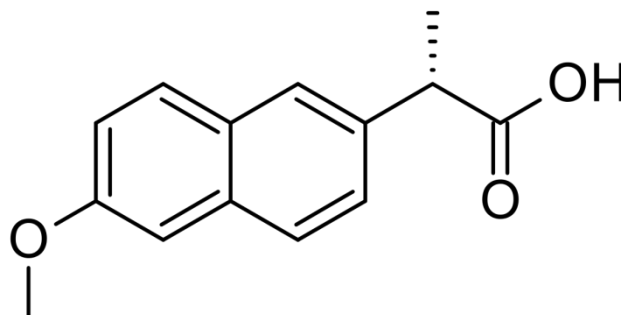
- steklovina (čase, bučke, pipete, merilni valji, epruvete),
- čolnički za tehtanje,
- aluminijasti lončki z volumnom 40 μl ,
- žličke,
- spatule,
- pinceta,
- terilnica in pestilo,
- kapalke,
- filtri Minisart® RC25 0,45 μm (Sartorius, Nemčija)
- brizge (5 ml),
- igle,
- stekleni lončki za shranjevanje vzorcev,
- štoparica

3.1.1. NAPROKSEN

Naproksen je derivat propionske kisline in spada med nesteroidne antirevmatike s protivnetnim, analgetičnim in antipiretičnim delovanjem. Z zaviranjem encima ciklooksigenaza (COX), ki sodeluje pri izdelavi prostaglandinov, zmanjša koncentracijo le teh v telesnih tekočinah in tkivih (31). Prostaglandini so mediatorji vnetja, ki sodelujejo pri procesih vnetja, bolečine in povišane telesne temperature. Naproksen neselektivno zavira oba izoencima ciklooksigenaze (COX 1 in COX 2), vpliva pa tudi na zmanjšano nastajanje tromboksana A₂ in s tem zavira agregacijo trombocitov. Zaradi neselektivnega zaviranja COX 2 lahko povzroča gastrointestinalne težave kot so zaprtje, diareja, razjede prebavil in krvavitve v prebavilih. Uporabljamo ga v terapiji vseh vrst bolečine (npr. zobobola, glavobola, bolečin v mišicah, menstrualne bolečine) in vnetja (npr. revmatske bolezni). Običajni dnevni odmerek je od 500 do 1000 mg (32).

FIZIKALNO KEMIJSKE LASTNOSTI

- Molekulska formula: C₁₄H₁₄O₃
- Ime po IUPAC: (2S)-2-(6-metoksinaftalen-2-il)propanojska kislina (33)
- Strukturna formula (slika 5):



Slika 5: Strukturna formula naproksena.

- Molekulska masa: 230,3 g/mol (33)
- Videz: bel ali skoraj bel kristalen prašek (33)
- Topnost: praktično netopen v vodi in topen v 96 % etanolu ter metanolu (33)
- Temperatura tališča: 154 °C do 158 °C (33)
- Shranjevanje: zaščiteno pred svetlobo (33)
- pKa: 4,15 (34)
- LogP: 3,18 (34)

FARMAKOKINETIKA

Naproksen se dobro absorbira iz prebavil. Največja plazemska koncentracija po enkratnem odmerku je dosežena v 2 do 4 urah, v primeru natrijeve soli naproksena pa je le ta dosežena v 1 do 2 urah. Absorpcija je odvisna od polnosti želodca. Hrana zmanjša hitrost absorpcije, ohrani pa njen obseg (29, 30). Biološka razpolovna doba naproksena je 12 do 15 ur in ni odvisna od odmerjanja in njegove koncentracije v plazmi (32). Metabolizira se v jetrih, izloča pa se skoraj v celoti skozi ledvica, od tega največ (60 %) vezanega na glukuronsko kislino (31).

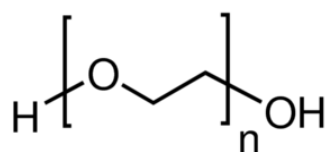
3.1.2. MAKROGOL 6000

Makrogoli so polimeri, sintetizirani iz etilenoksida in vode, pod tlakom in v prisotnosti katalizatorja. Njihova osnovna formula je $H-[OCH_2-CH_2]_n-OH$ (slika 6), kjer n predstavlja povprečno število oksietilenskih skupin. Tip makrogola je definiran s številko, ki predstavlja povprečno relativno molekulsko maso. So dobro topni v vodi in nekaterih organskih topilih, kar izkoriščamo v procesu izdelave trdnih disperzij (1, 20, 33). Z višanjem molekulske mase se zvišuje njihova viskoznost (20):

- Pod 600 - tekoči
- 800 do 1500 - konsistenca podobna vazelinu,
- 2000 do 6000 - voskasti,
- Nad 20 000 - trdni

LASTNOSTI MAKROGOLA 6000

- Videz: bela ali skoraj bela trdna snov z voskastim videzom (33)
- Topnost: zelo lahko topen v vodi, topen v metilen kloridu (33)
- Temperatura tališča: 55 °C do 61 °C (33)
- Shranjevanje: v zrakotesnem vsebniku (33)
- Kemijska struktura (slika 6) (1):



Slika 6: Kemijska struktura makrogola.

3.1.3. PARTECK® SLC 500

Pardeck® SLC 500 je mezoporozni silicijev dioksid, ki je široko uporabljan za izboljšanje topnosti in hitrosti raztapljanja ZU ter izboljšanju pretočnih lastnosti v procesu tabletiranja. Njegove prednosti za dostavo slabo vodotopnih ZU so varnost, biorazgradljivost, velikost por in morfologija por. Funkcionalne skupine na površini mezoporoznega SiO_2 lahko naredijo površino hidrofilno ali hidrofobno, kar privede do optimiziranih interakcij med ZU in poroznim nosilcem (16).

LASTNOSTI:

- Kemijska formula: SiO_2
- Videz: bel ali skoraj bel, fin amorfen prašek (35)
- Topnost: praktično netopen v vodi (35)
- Temperatura tališča: $1710\text{ }^\circ\text{C}$ (35)
- Shranjevanje: ni predpisano posebno shranjevanje (35)
- Molekulska masa: $60,08\text{ g/mol}$ (35)
- Nasipna gostota: $200 - 800\text{ kg/m}^3$ (35)
- Velikost delcev: $9 - 11\text{ }\mu\text{m}$ (36)
- Premer por: 6 nm (36)
- Toksičnost: $\text{LD } 50 > 5000\text{ mg/kg}$ (35)

Toksičnost mezoporoznih silicijevih dioksidov je nizka. Ob stiku z vodo ne nabrekajo in so večinoma biokompatibilni. SiO_2 se v telesu presnovi v silicijevo kislino Si(OH)_4 , ki se kljub toksičnosti v visokih koncentracijah učinkovito izloča z urinom. Pogosto ga uporabljamo kot ogrodja za ZU in omogoča prirejeno sproščanje (37).

3.2. Metode

3.2.1. LOČEVANJE ZDRAVILNIH UČINKOVIN GLEDE NA IZKAZOVANJE AMORFNOSTI

Modelno zdravilno učinkovino smo izbrali glede na izkazovanje amorfnosti s pomočjo termične analize. Izdelali smo temperaturni program z diferenčnim dinamičnim kalorimetrom (ang. Differential scanning calorimeter, DSC) tako, da so se ZU segrevale do temperature tališča. Nato smo jih spontano ohlajali in ponovno segrevali. Glede na prisotnost vrhov na DSC krivulji drugega segrevanja smo ocenili, kakšne lastnosti ima ZU po prvem segrevanju in ohlajanju taline.

3.2.2. PRIPRAVA VZORCEV

Izdelava dvokomponentne TD modelne učinkovine z makrogolom 6000

PRIPRAVA FIZIKALNE ZMESI

Fizikalne zmesi naproksena in makrogola 6000 smo pripravili tako, da smo ločeno natehtali obe komponenti, s skupno maso 2,0 g. Deleže posameznih komponent v FZ prikazuje preglednica III. Zmesi smo ročno premešali po pravilu naraščajočih mas, da je nastala homogena zmes. Tako pripravljene fizikalne zmesi smo takoj analizirali, preostanek pa hranili v posodicah zaščitene pred svetlobo in vlago. Vzorce smo vrednotili z napravo DSC, kjer smo opazovali, kako se znižuje temperatura tališča naproksena v odvisnosti od količine dodanega makrogola 6000.

Preglednica III: Masno razmerje makrogola 6000 in naproksena v FZ.

Makrogol 6000 (%)	Naproksen (%)	Masno razmerje
10	90	1 : 9
20	80	1 : 5
30	70	1 : 2,5
40	60	1 : 1,5
50	50	1 : 1
60	40	1,5 : 1
70	30	2,5 : 1
80	20	5 : 1
90	10	9 : 1

TALJENJE NAPROKSENA V ZMESI Z MAKROGOLOM 6000

S pomočjo infrardečega (IR) grelnika (Buchi moisture analyzer) smo vizualno ocenili, kako dobro se naproksen tali skupaj z makrogolom 6000. IR grelnik smo uporabili, ker z njim lahko poljubno nastavimo temperaturo in čas segrevanja. Majhen vzorec (približno 100 mg) predhodno pripravljene FZ smo dali v steklen lonček in 10 minut segrevali pri temperaturi tališča naproksena, ki smo ga določili z DSC (preglednica IV). Hkrati smo vizualno spremljali taljenje FZ in ob nepopolnem taljenju podaljšali čas segrevanja ali povišali temperaturo taljenja. Ko smo ugotovili čas in temperaturo taljenja FZ, smo lahko pripravili dvokomponentne TD naproksena in makrogola 6000, narejene z metodo segrevanja pri povišani temperaturi.

Preglednica IV: Pogoji za pripravo dvokomponentne TD pri kateri se na osnovi vizualne ocene zmes stali.

Delež Makrogola 6000 v dvokomponentni TD	Temperatura tališča določena z DSC (°C)	Pogoji segrevanja IR grelnika
10 %	152	153 °C, 30 min
20 %	144	150 °C, 30 min
30 %	132	145 °C, 25 min
40 %	120	130 °C, 20 min
50 %	110	120 °C, 20 min

PRIPRAVA DVOKOMPONENTNIH TD NAPROKSENA IN MAKROGOLA 6000 Z METODO TALJENJA PRI POVIŠANI TEMPERATURI

Dvokomponentne TD smo pripravili tako, da smo 1 g FZ, z določenim deležem ZU, nasuli v steklen lonček in le tega postavili v IR grelnik. Temperaturo in čas segrevanja IR grelnika smo nastavili odvisno od odčitane temperature iz DSC in poskusov z majhnimi vzorci FZ (preglednica IV). Ko se je ves vzorec raztalil, smo ga vzeli iz grelnika in počakali, da se je ohladil na sobno temperaturo ter ga čez noč hranili v zaprtem vsebniku. Ohlajen vzorec smo naslednji dan prenesli v terilnico in ga s pestilom zdrobili. Nato smo vzorec presejali skozi sito z velikostjo odprtin 100 μm in ga hranili zaščitene pred svetlobo in vlago do nadaljnje uporabe. Pripravili smo dvokomponentne TD, ki so vsebovale 10 %, 20 %, 30 %, 40 % in 50 % delež pomožne snovi makrogol 6000 v zmesi z ZU.

Fizikalna zmes naproksena in mezoporoznega silicijevega dioksida

PRIPRAVA FIZIKALNIH ZMESI

FZ naproksena in Partecka® SLC 500 (v nadaljevanju Parteck) smo pripravili tako, da smo ločeno natehtali obe komponenti s skupno maso 1,0 g. Zmesi smo ročno premešali po pravilu naraščajočih mas, da je nastala homogena zmes. Tako pripravljene FZ smo hranili v posodicah zaščitene pred svetlobo in vlago. Vzorci, ki smo jih pripravili, so imeli 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % in 90 % delež ZU. Nastale FZ, 100 % naproksen ter 100 % Parteck smo preučevali s termično analizo.

Izdelava večkomponentne (dvojne) trdne disperzije

PRIPRAVA VZORCEV ZA DVOSTOPENJSKO IZDELAVO DVOJNE TD

Vzorci za izdelavo dvojne TD smo izdelali tako, da smo naredili fizikalno zmes, ki je vsebovala že pripravljeno dvokomponentno TD (naproksen in makrogol 6000) ter mezoporozni silicijev dioksid - Parteck SLC 500.

Najprej smo pripravili preglednico z želenimi deleži posameznih komponent (preglednica V). Dvokomponentne TD so vsebovale 10 %, 20 %, 30 %, 40 % in 50 % delež makrogola 6000 in ustrezen delež naproksena. Dodali smo jim Parteck tako, da so vzorci za pripravo dvojne TD vsebovali 70 %, 60 %, 50 % in 40 % Partecka ter ustrezen delež

dvokomponentne TD. FZ smo pripravili tako, da smo ločeno natehtali dvokomponentno TD in Pardeck s skupno maso 1 g, homogeno premešali in vzorce vrednotili s termično analizo. Pripravili smo 20 vzorcev.

Preglednica V: Deleži posameznih komponent v dvojni TD.

Delež dvokomponentne TD v dvojni TD		% Naproksen	% Makrogol	% Pardeck
Makrogol : Naproksen				
30 %	10 : 90	27	3	70
	20 : 80	24	6	70
	30 : 70	21	9	70
	40 : 60	18	12	70
	50 : 50	15	15	70
40 %	10 : 90	36	4	60
	20 : 80	32	8	60
	30 : 70	28	12	60
	40 : 60	24	16	60
	50 : 50	20	20	60
50 %	10 : 90	45	5	50
	20 : 80	40	10	50
	30 : 70	35	15	50
	40 : 60	30	20	50
	50 : 50	25	25	50
60 %	10 : 90	54	6	40
	20 : 80	48	12	40
	30 : 70	42	18	40
	40 : 60	36	24	40
	50 : 50	30	30	40

DVOSTOPENJSKA IZDELAVA DVOJNE TD

Dvojno TD smo izdelali z metodo taljenja pri povišani temperaturi. Vsak vzorec smo dali v steklen lonček ter v IR grelnik. Segrevali smo 20 - 30 minut pri v naprej določeni temperaturi taljenja (kot smo pripravili dvokomponentno TD). Nato smo vzorec vzeli iz IR grelnika, ga ohladili ter presejali skozi sito 100 µm. S sejanjem vzorca smo preverili morebitno rast delcev med segrevanjem. Nastale dvojne TD smo hranili v ustreznem vsebniku zaščitene pred svetlobo in vlago. Nadalje smo jih preučevali s termično analizo.

IZDELAVA DVOJNE TD IZ FIZIKALNIH ZMESI V ENEM KORAKU

Pripravili smo fizikalne zmesi naproksena, Makrogola 6000 in Partecka. Natehtali smo posamezne komponente s skupno maso 3,0 g in jih homogeno premešali po pravilu naraščajočih mas. Vzorce smo shranili zaščitene pred svetlobo in vlago do nadaljnje uporabe.

Uporabili smo naslednja masna razmerja:

- 1.) 36 Naproksen : 4 Makrogol 6000 : 60 Parteck SLC

Pogoji segrevanja: 153 °C, 30 minut

- 2.) 36 Naproksen : 24 Makrogol 6000 : 40 Parteck SLC

Pogoji segrevanja: 130 °C, 30 minut

Nato smo iz FZ naredili dvojno TD s segrevanjem v IR grelniku, pri pogojih, ki smo jih v naprej določili za posamezno razmerje. Po segrevanju smo vzorec ohladili, zdrobili v terilnici in presejali skozi sito 100 µm ter ga hranili do nadaljnje uporabe.

3.2.3. TERMIČNA ANALIZA

Preučevanje termičnih lastnosti naproksena in makrogola 6000

Pripravljene FZ in dvokomponentne TD naproksena in makrogola 6000 smo vrednotili s termično analizo in sicer diferenčno dinamično kalorimetrijo. Uporabili smo metodo segrevanja od 0 °C - 170 °C, z naraščanjem temperature za 10 K/min ter pretokom dušika 40 ml/min. Vzorce FZ in TD smo natehtali s pomočjo naprave TGA z vgrajeno tehtnico v aluminijske lončke z volumnom 40 µL. Vsak vzorec smo pomerili v dveh paralelah. Kot rezultat smo dobili DSC krivulje, iz katerih smo izračunali temperaturo tališča in talilno entalpijo učinkovine in makrogola 6000 v FZ in TD.

Preučevanje termičnih lastnosti fizikalnih zmesi naproksena in Parateck-a SLC

Fizikalne zmesi naproksena in Paratecka SLC v različnih deležih smo natehtali v aluminijaste lončke z volumnom 40 μL ter jih dali v DSC instrument. Nastavili smo metodo segrevanja od 0 $^{\circ}\text{C}$ – 170 $^{\circ}\text{C}$, s hitrostjo segrevanja 10 K/min in pretokom dušika 40 ml/min. Iz dobljenih DSC krivulj smo preračunali, kako se spreminja talilna entalpija (J/g) naproksena v odvisnosti od dodatka Paratecka SLC.

Primerjava dvojne TD, ki vsebuje naproksen, makrogol 6000 in Parateck SLC, narejene z IR grelnikom in z napravo DSC

Preden smo iz vzorca pripravili dvojno TD v IR grelniku, smo želeli pripraviti TD znotraj naprave DSC in tako posnemati pogoje grelnika. Na ta način smo ugotovili, ali prihaja do pomembnih razlik v temperaturi tališča učinkovine in impregnaciji v pore Paratecka SLC. Za vsako posamezno zmes smo izvedli drug temperaturni program segrevanja v DSC, glede na delež makrogola 6000, ki je bil v dvokomponentni TD (preglednica VI). Vse vzorce smo segrevali z enako hitrostjo segrevanja 10 K/min in s pretokom dušika 40 ml/min.

Preglednica VI: Temperaturni program DSC meritev, s katerimi smo primerjali nastanek trdnih disperzij v IR grelniku.

Makrogol : Naproksen	Interval 1. segrevanja	Izotermno segrevanje, 10min	Interval ohlajanja	Interval 2. segrevanja
10 : 90	0 – 155 $^{\circ}\text{C}$	155 $^{\circ}\text{C}$	155 – 0 $^{\circ}\text{C}$	0 – 170 $^{\circ}\text{C}$
20 : 80	0 – 146 $^{\circ}\text{C}$	146 $^{\circ}\text{C}$	146 - 0 $^{\circ}\text{C}$	0 – 170 $^{\circ}\text{C}$
30 : 70	0 – 135 $^{\circ}\text{C}$	135 $^{\circ}\text{C}$	135 – 0 $^{\circ}\text{C}$	0 – 170 $^{\circ}\text{C}$
40 : 60	0 – 122 $^{\circ}\text{C}$	122 $^{\circ}\text{C}$	122 – 0 $^{\circ}\text{C}$	0 – 170 $^{\circ}\text{C}$
50 : 50	0 – 112 $^{\circ}\text{C}$	112 $^{\circ}\text{C}$	112 – 0 $^{\circ}\text{C}$	0 – 170 $^{\circ}\text{C}$

Z izotermnim segrevanjem pri določeni temperaturi smo simulirali segrevanje v IR grelniku. Krivuljo, ki smo jo dobili po drugem segrevanju smo nato primerjali z DSC krivuljo vzorca iz IR grelnika (dvokomponentno TD).

Preučevanje deleža vgrajene učinkovine v pore mezoporoznega silicijevega dioksida pri dvojni trdni disperziji

Pripravljene dvojne trdne disperzije smo analizirali z napravo DSC. Natehtali smo 3 – 10 mg vzorca v aluminijasti lonček ter ga postavili v DSC. Hitrost segrevanja in pretok dušika sta bila konstantna (10 K/min, 40 ml/min). Nastavili smo metodo segrevanja od 0°C do 170 °C ter opazovali prisotnost in obliko vrhov tališča.

3.2.4. TEST RAZTAPLJANJA

Testi raztapljanja so v farmacevtski industriji razširjeni predvsem zaradi razvijanja novih izdelkov, kontrole kakovosti in napovedovanja bioekvivalence. Z ustreznim posnemanjem pogojev v GIT želimo napovedati, kako se bo snov raztapljala in vivo. Medij za raztapljanje mora biti biorelevanten, kar pomeni, da posnema sestavo, hidrodinamičnost in volumen tekočin v GIT. Korelacija in vivo rezultatov s testi raztapljanja je najbolj primerna za ZU iz II. skupine BCS klasifikacije, kjer je hitrost raztapljanja glavna omejitev absorpcije. V Evropski, Ameriški in Japonski farmakopeji je definiranih 7 aparatov za določanje raztapljanja. Za teste raztapljanja trdnih peroralnih FO je najbolj razširjena uporaba naprave z vesli in naprave s košarico. Vrteče veslo ali košarica omogočata enakomerno mešanje v posodi z volumnom od 500 ml do 1000 ml. Posoda je postavljena v vodno kopel, ki omogoča nadzor temperature. Naprava je preprosta, robustna in enostavno standardizirana (2, 33).

Priprava medija

Za medij smo izbrali 0,1 M klorovodikovo kislino s pH 1,2 v katerem je naproksen kot šibka kislina slabo topen. 1 L 0,1 M HCl smo pripravili tako, da smo v bučko z volumnom 1 L najprej približno do polovice nalili prečiščeno vodo, nato smo dodali 8,5 ml 37 % HCl ter dopolnili s prečiščeno vodo do oznake. Pri pripravi medija smo pazili, da smo zmeraj

zlili bolj koncentrirano kislino v manj koncentrirano snov in tako preprečili eksotermno reakcijo.

UV spektrofotometrija in izdelava umeritvene premice

Za umeritveno premico smo ločeno natehtali 10, 20 in 30 mg ZU v 1 L medija. Raztopine smo najprej dali v ultrazvočno kadičko, nato pa še na magnetno mešalo, kjer so se mešale 24 ur. Za pripravo umeritvene premice smo merili absorbanco osnovnih in redčenih raztopin (1/2 redčenje). Absorbanco smo pomerili na UV- spektrofotometru pri 272 nm v kiveti iz kvarčnega stekla, s potjo laserskega žarka 1,0 cm.

Enačba umeritvene premice je bila: $c = 4,3874 \times A$ pri kateri je znašal Pearsonov koeficient korelacije (R^2): 0,9996.

Test vsebnosti naproksena v dvojni TD

Želeli smo preveriti, ali trdne disperzije, ki jih bomo uporabili za test raztapljanja sprostijo vso ZU. Natehtali smo približno 20 mg dvojne TD v 1L medija (0,1 M HCl) in raztopino pripravili na enak način kot za umeritveno premico. Naredili smo dve paralelki in pomerili absorbanco raztopine na UV spektrofotometru.

Merjenje absorbance kapsul

Pripravljene vzorce za test raztapljanja smo polnili v kapsule, zato smo predhodno želeli preveriti ali imajo kapsule kakšen vpliv na absorbanco naproksena, kar bi vodilo do napačnih rezultatov. V 1L medija smo raztopili kapsulo ob mešanju na magnetnem mešalu. Naredili smo dve paraleli in nato pomerili absorbanco.

Test raztapljanja

Test raztapljanja smo izvedli v napravi VanKel, po farmakopejski metodi z napravo z vesli. Pogoji raztapljanja so bili 37,5 °C, 50 obratov/min ter volumen medija 900 mL. Vzorčili smo 5 ml in filtrirali skozi filter s porami velikosti 0,45 µm. Odvzetega volumna nismo nadomeščali, ampak smo ga upoštevali pri izdelavi profila sproščanja.

Vzorci za test raztapljanja

Za preskus raztapljanja smo pripravili dve fizikalni zmesi in štiri dvojne trdne disperzije (2 različna načina priprave) ter čisto učinkovino.

- FZ 1, enostopenjska priprava TD 1 (A) in dvostopenjska priprava TD 1 (B) so vsebovale 36 % ZU, 4 % Makrogola 6000 in 60 % Partecka SLC 500.
- FZ 2, enostopenjska priprava TD 2 (A) in dvostopenjska priprava TD 2 (B) so vsebovale 36 % ZU, 24 % Makrogola 6000 in 40 % Partecka SLC 500.

Vse vzorce smo natehtali v želatinaste kapsule tako, da so vsebovali 100 mg naproksena.

Vse teste raztapljanja smo opravili v 3 paralelkah.

4. REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1. IZBIRA MODELNE UČINKOVINE

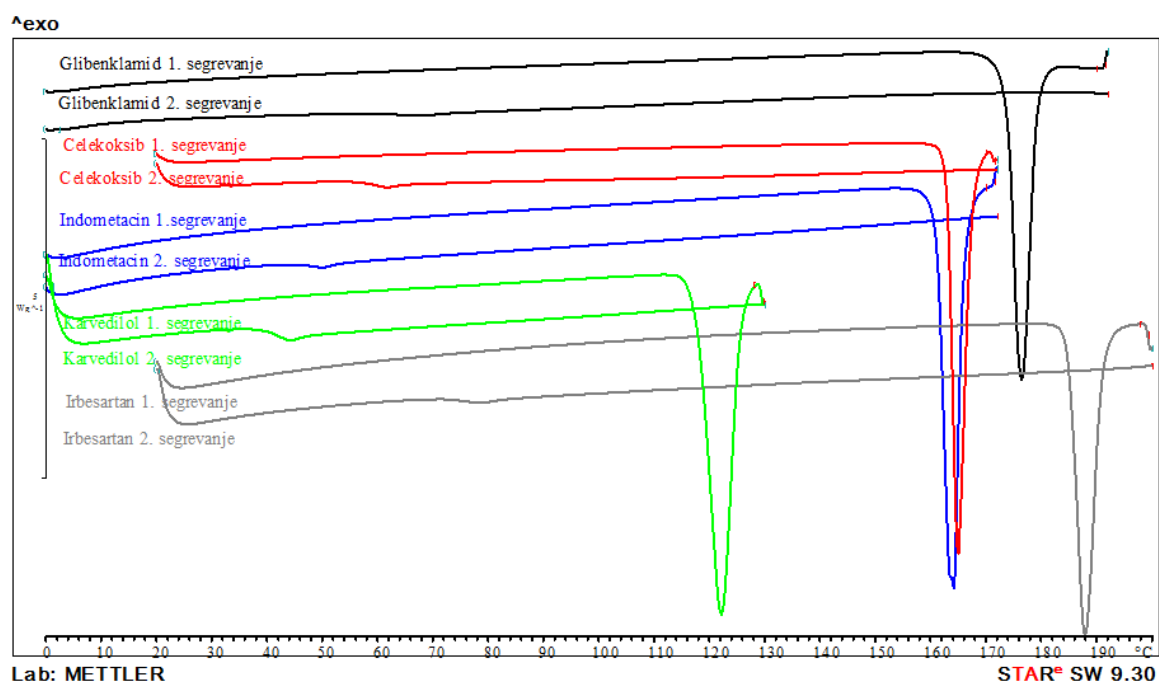
Določili smo temperaturo (T) tališča slabo topnih ZU z metodo diferenčne dinamične kalorimetrije. Metodo segrevanja z DSC smo izbrali glede na podatke o tališču ZU iz literature (preglednica VII). Segrevanje smo morali povečati nekaj stopinj nad temperaturo tališča, da je bil viden ves vrh taljenja v izrisani DSC krivulji.

Preglednica VII: Temperatura tališča in topnost zdravilnih učinkovin v vodi.

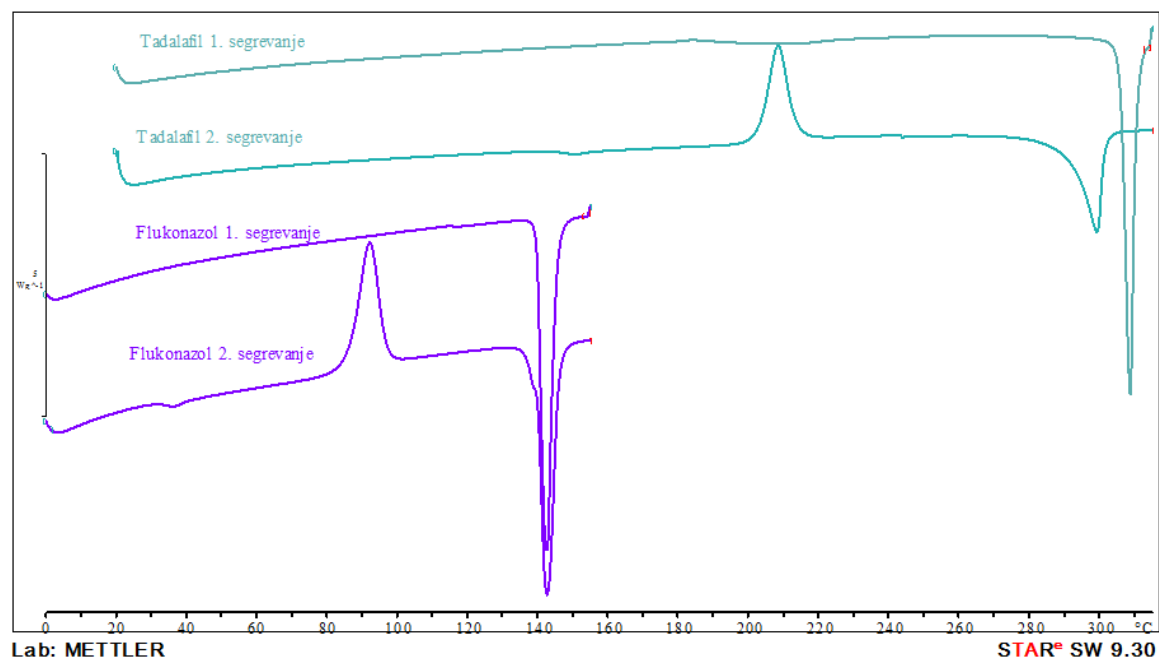
UČINKOVINA	T tališča (°C) DSC	T tališča (°C) (literatura)	Temp. program DSC (°C)	Topnost ZU v vodi (literatura)
Naproksen	154	153 (38)	20-170	0,016 mg/ml (38)
Flukonazol	138	138-140 (39)	0-155	1 mg/ml (39)
Tadalafil	301	301-302 (40)	20-315	0,22 mg/ml (40)
Celekoksib	157	158 (41)	20-172	0,003 mg/ml (41)
Indometacin	151	151 (42)	0-170	0,0009 mg/ml (42)
Irbesartan	180	180-181 (43)	20-192	0,0088 mg/ml (43)
Glibenklamid	170	169-170 (44)	0-192	0,002 mg/ml (44)
Karvedilol	115	114 -115 (45)	0-130	0,004 mg/ml (45)

ZU smo segrevali dvakrat zaporedoma, saj smo želeli ugotoviti lastnosti ohlajane taline učinkovine. Veliko ZU po ohlajanju taline in ponovnem segrevanju kaže amorfnost, kar pomeni, da se pri drugem segrevanju pojavi steklasti prehod ali pa da ni vidno tališče na DSC krivulji.

Pri večini uporabljenih ZU je po prvem segrevanju in ohlajanju taline nastala amorfnna spojina, kjer ni bilo vidnega značilnega vrha tališča oziroma je bil viden interval steklastega prehoda (indometacin, irbesartan, celekoksib, glibenklamid, karvedilol), kar vidimo na sliki 7. Pri flukonazolu in tadalafilu je bil po prvem segrevanju učinkovine viden steklast prehod in vrh tališča, vendar je prišlo tudi do kristalizacije, saj je opazen vrh, ki kaže eksotermno spremembo (slika 8).

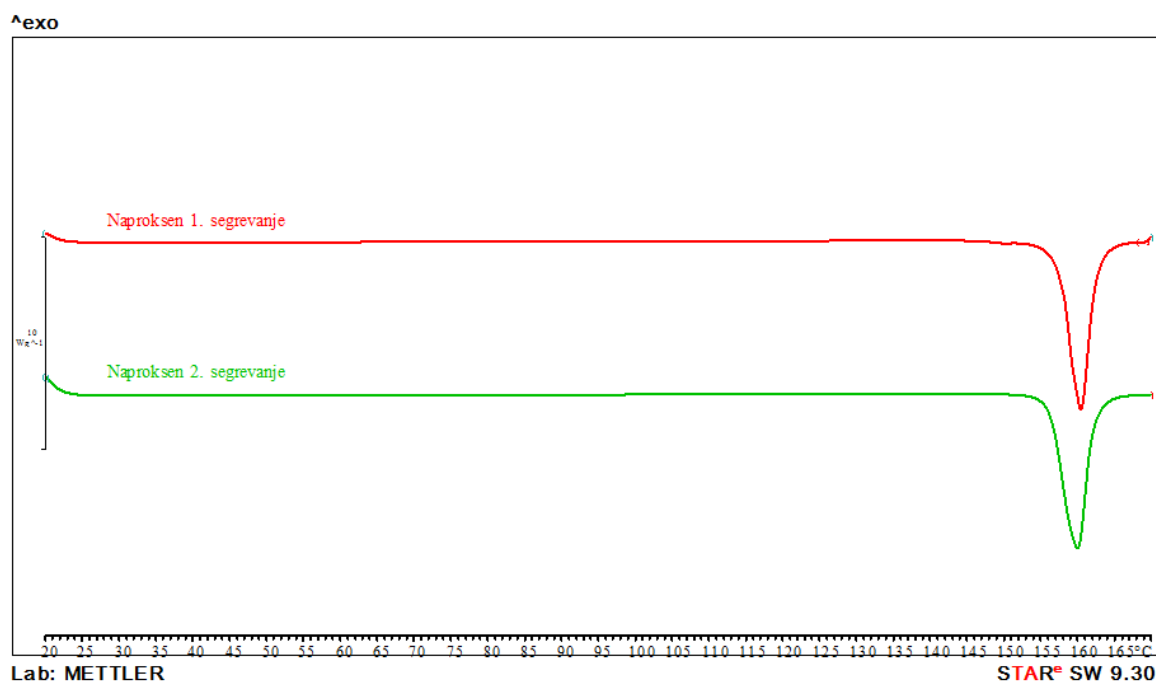


Slika 7: Krivulje prvega in drugega segrevanja glibenklamida, celekoksiba, indometacina, karvedilola in irbesartana.



Slika 8: DSC krivulja dvakratnega segrevanja tadalafila in flukonazola.

Na sliki 8 je vidna točka steklastega prehoda, kristalizacija in tališče ZU. Pri tadalafilu opazimo, da se je temperatura tališča, po prvem segrevanju in ohlajanju taline, znižala. Flukonazol in tadalafil izkazujeta amorfnost, vendar je možnost za rekristalizacijo večja kot pri ZU, kjer je bil viden samo steklast prehod.



Slika 9: DSC krivulja prvega in drugega segrevanje naproksena.

Naproxen je po drugem segrevanju učinkovine ohranil vrh tališča brez drugih vrhov ali steklastega prehoda (slika 9). To nakazuje, da naproxen ni postal amorfen po prvem segrevanju in ohlajanju taline, ampak je spet v kristalni obliki, ki izkazuje talilni vrh pri isti temperaturi kot pred segrevanjem. Z DSC instrumentom bomo tako spremljali uspešnost vgradnje ZU v nosilce za pripravo trdnih disperzij, saj bodo kakršnekoli spremembe, ki jih zaznamo z DSC posledica interakcij s pomožno snovjo.

V naslednjem poskusu smo k nekaterim ZU, ki so ohranile vrh tališča, dodali pomožno snov makrogol 6000. S pomočjo naprave DSC smo spremljali morebitna znižanja temperature tališča. Tadalafil smo izključili, saj je njegovo tališče previsoko za gretje v IR grelniku, ki ima maksimum 240 °C, zato ne bi mogli pripraviti trdne disperzije z metodo segrevanja pri povišani temperaturi. Flukonazol pa ni tvoril interakcij z makrogolom 6000, zato ga nismo uporabili. Izkazalo se je, da se temperatura tališča po dodatku makrogola 6000 opazno znižala le naproksenu, zato smo ga izbrali kot modelno učinkovino za nadaljnje delo.

4.2. DVOKOMPONENTNE TRDNE DISPERZIJE NAPROKSENA Z MAKROGOLOM 6000

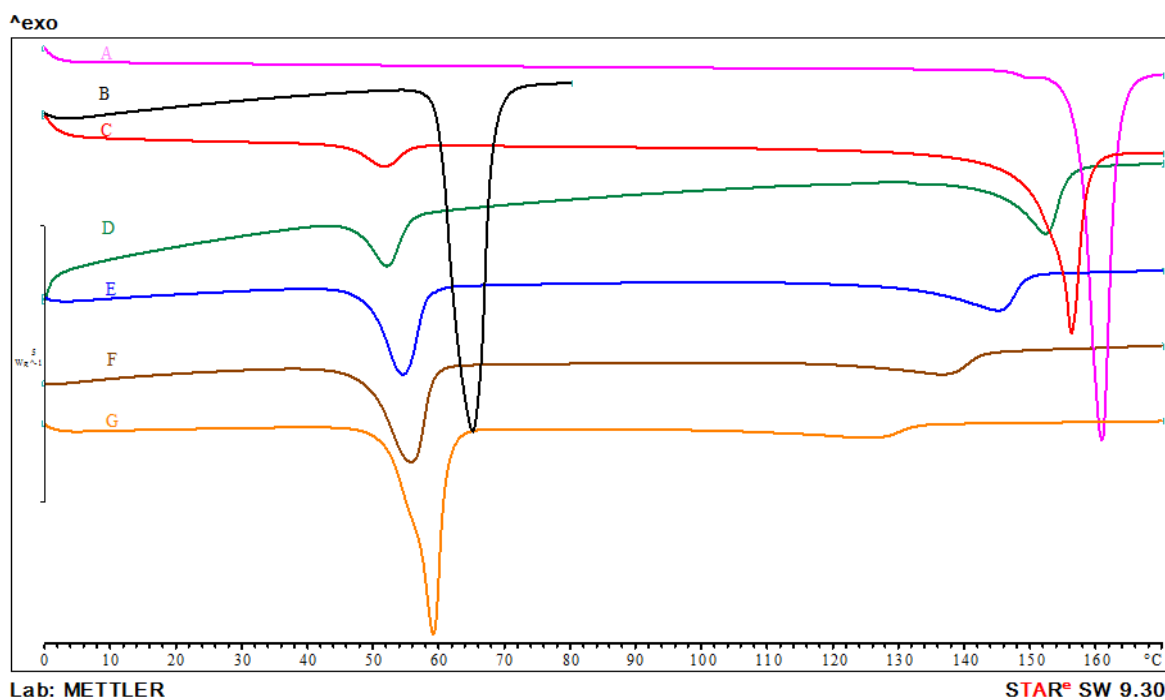
Izdelava faznega diagrama

Z izdelavo faznega diagrama smo želeli preveriti kako se obnaša naproksen ob dodatku makrogola 6000. Kristalne TD vsebujejo ZU in nosilec (običajno polimer) v kristalni obliki in jih delimo na evtektične in monotektične. Evtektične TD so tiste pri kateri ima evtektik temperaturo tališča nižjo od tiste, ki jo ima ZU ali nosilec sam. Monotektične TD pa so sistemi pri kateri se temperatura tališča nosilca ob dodatku ZU ne spremeni (46).

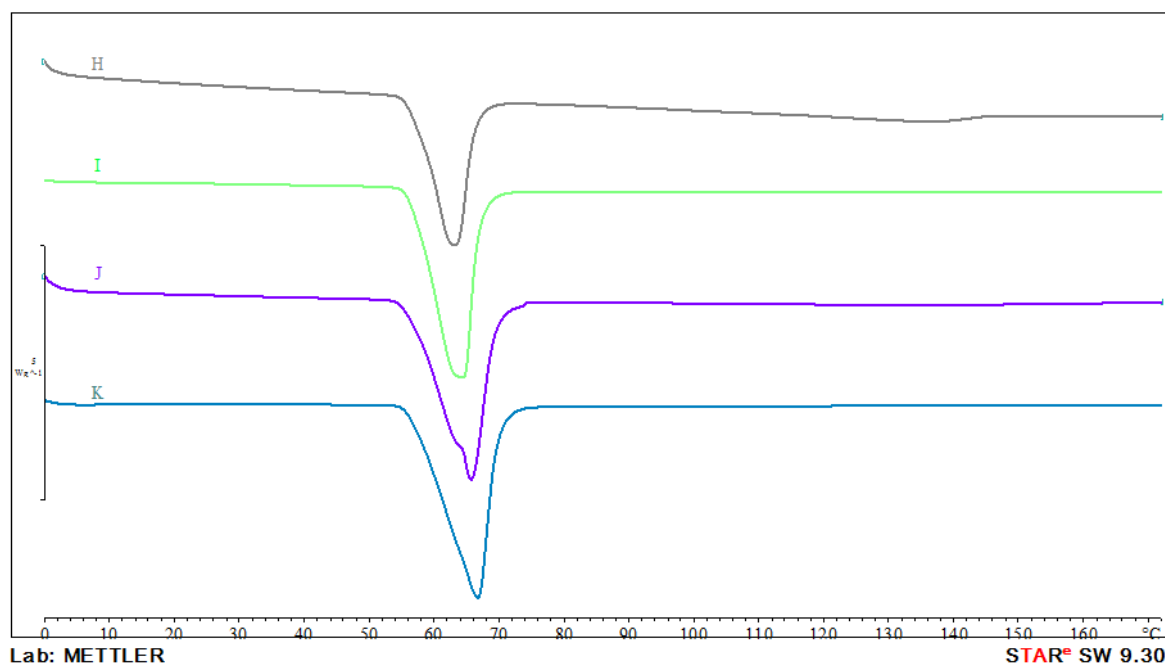
Pričakovali smo, da bo zaradi velikih razlik v temperaturi tališča naproksena (154 °C) in makrogola (62 °C) nastala šibka evtektična zmes (< 15% m/m) ali monotektična zmes. Pri višji temperaturi tališča je namreč energija kristalne rešetke večja in se zato snov težje raztopi medtem, ko so pri nižji šibkejše vezi med molekulami in nižja entalpija taljenja (ΔH), kar omogoča hitro raztapljanje ZU v polimeru. Drugi vplivi, ki vodijo do nastanka evtektične zmesi so še interakcije med naproksenom in polimerom (vodikove vezi) ter lipofilnost ZU oz. vrednost log P, ki prav tako omejujeta topnost ZU v polimeru (46, 47).

Fazni diagram smo izdelali tako, da smo pripravljene FZ z različnimi deleži naproksena in makrogola 6000 analizirali s termično analizo. Iz dobljenih krivulj smo nato izračunali tališče posameznih komponent ter jih preoblikovali v grafično obliko.

Na sliki 10 in sliki 11 so prikazane DSC krivulje naproksena, makrogola in njunih fizikalnih zmesi. Pri FZ vidimo talilne vrhove, ki pripadajo tališču evtektične zmesi, prebitku makrogola ali prebitku naproksena v zmesi. Opazimo lahko, da se temperatura tališča naproksena sorazmerno znižuje ob povečanju deleža makrogola, hkrati pa izgublja svoj oster talilni vrh. Če razmerje še naprej povečujemo v prid makrogola, bo talilni vrh naproksena popolnoma izginil. Evtektična točka je razmerje obeh komponent pri kateremu se tvori evtektična zmes. Evtektična zmes ima najnižje možno tališče, kjer se mešata obe komponenti v tekoči fazi (2). Temperatura pri kateri se tali evtektična zmes naproksena in makrogola 6000 je zelo podobna temperaturi tališča makrogola 6000. Domnevamo, da se prekrivata dva vrhova v enem, kar je vidno na DSC krivuljah kot razcepljen vrh, vendar jih med seboj težko ločimo.



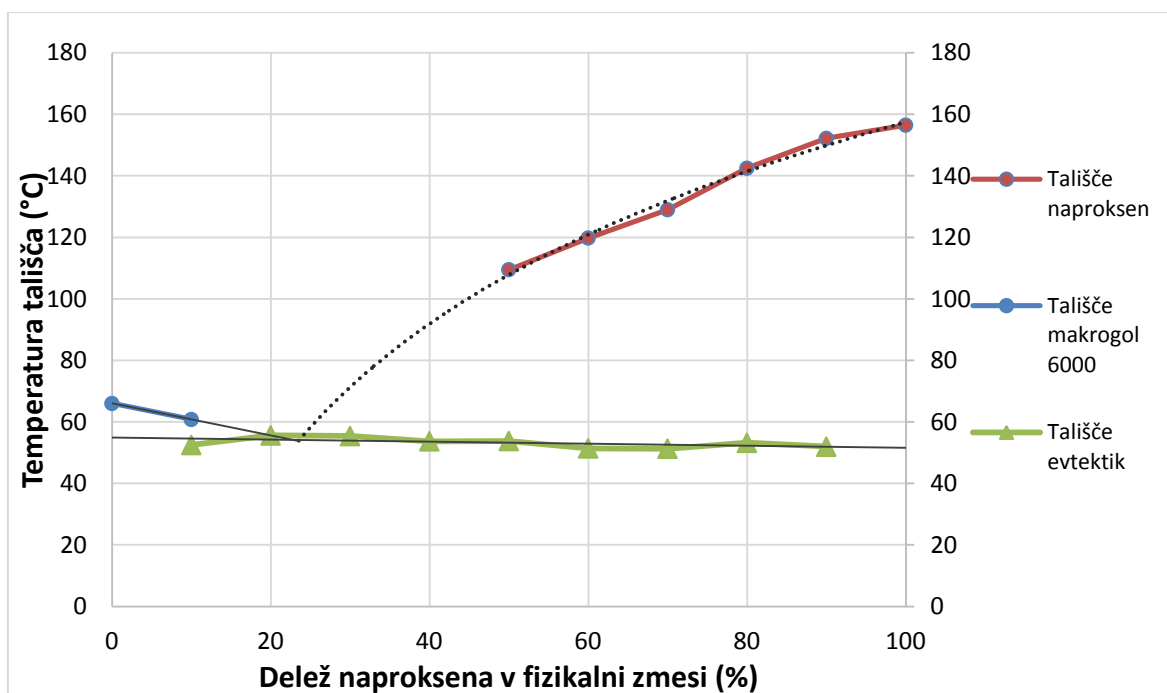
Slika 10: DSC krivulje: (A) Naproksen, (B) Makrogol 6000, (C) FZ 10% Makrogol + 90% NAP, (D) FZ 20% Makrogol + 80% NAP, (E) FZ 30% Makrogol + 70% NAP, (F) FZ 40% Makrogol + 60% NAP, (G) FZ 50% Makrogol + 50% NAP.



Slika 11: DSC krivulje: H) FZ 60% Makrogol + 40% NAP, (I) FZ 70 % Makrogol + 30% NAP, (J) FZ 80 % Makrogol + 20 % NAP, (K) FZ 90 % Makrogol + 10 % NAP.

Prvi vrh predstavlja tališče evtektične zmesi, drugi vrh pa je prebitek, ki pripada temperaturi tališča makrogola ali naproksena, odvisno kateri je v prebitku glede na evtektično zmes. Naproksen se le delno raztaplja v makrogolu 6000 in tvori šibko evtektično zmes, kar pomeni da je v evtektični točki le majhen delež ZU.

Iz rezultatov meritev smo naredili fazni diagram, ki ponazarja spreminjanje tališča naproksena v odvisnosti od dodatka makrogola 6000 (slika 12).



Slika 12: Fazni diagram fizikalnih zmesi naproksena in makrogola 6000.

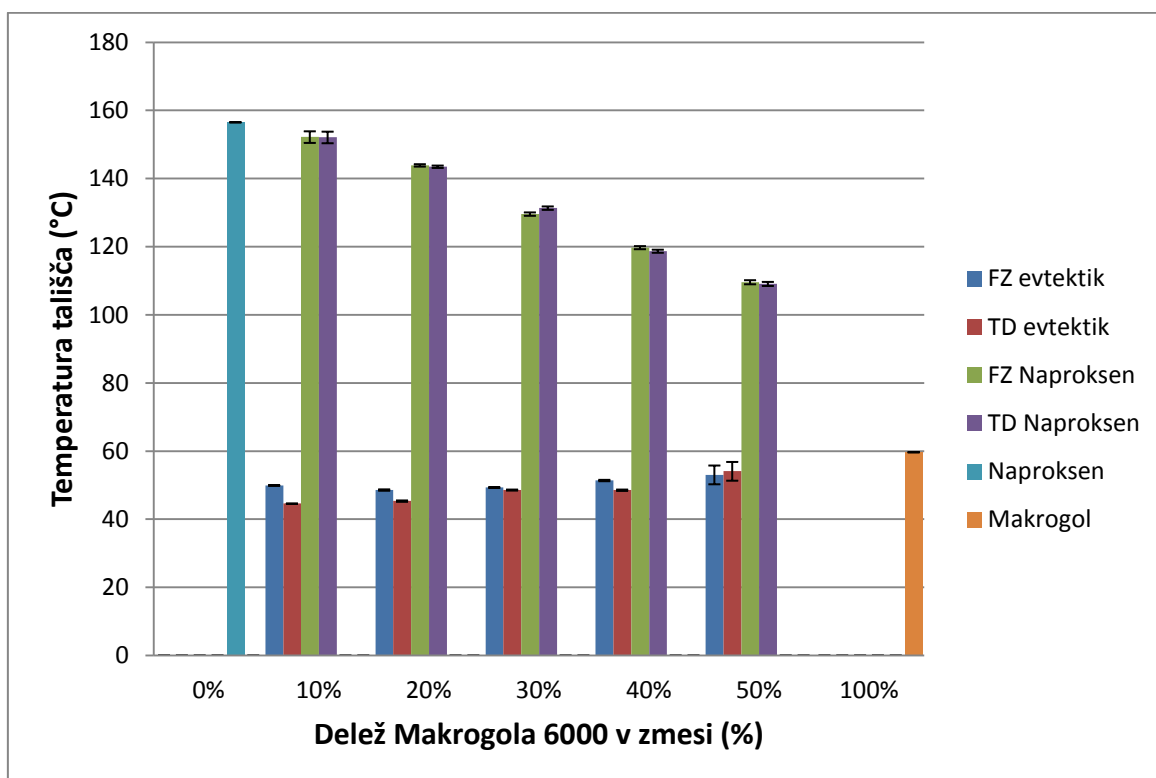
Določanje temperature tališča FZ in dvokomponentne TD

Pri uporabi visokih temperatur za izdelavo TD je treba upoštevati možnost razpada ZU. Za izdelavo TD naproksena in makrogola 6000 lahko uporabimo nižjo temperaturo kot je tališče učinkovine in hkrati še vedno zagotovimo njeno popolno taljenje.

Najprej smo pripravili FZ v različnih razmerjih komponent, tako da je bila vsebnost ZU od 50 % do 90 %. S pomočjo DSC smo izmerili temperaturo tališča komponent v FZ. Dobili smo dva talilna vrhova, ki ponazarjata temperaturo tališča evtektika in temperaturo tališča prebitka, ki pripada tališču naproksena. Nato smo naredili še dvokomponentne TD s

segrevanjem v IR grelniku ter jih vrednotili z DSC instrumentom pod istimi pogoji kot FZ. Za vsako razmerje FZ in TD smo z DSC izvedli dve meritvi (slika 13).

Pri izdelavi trdnih disperzij smo se omejili na 10 % do 50 % delež polimera, saj smo želeli ohraniti dovolj visoko koncentracijo ZU. Če bi bila ta premajhna, bi imela končna farmacevtska oblika z želenim odmerkom preveliko maso, kar bi vplivalo na njen proces izdelave in strukturo delcev.

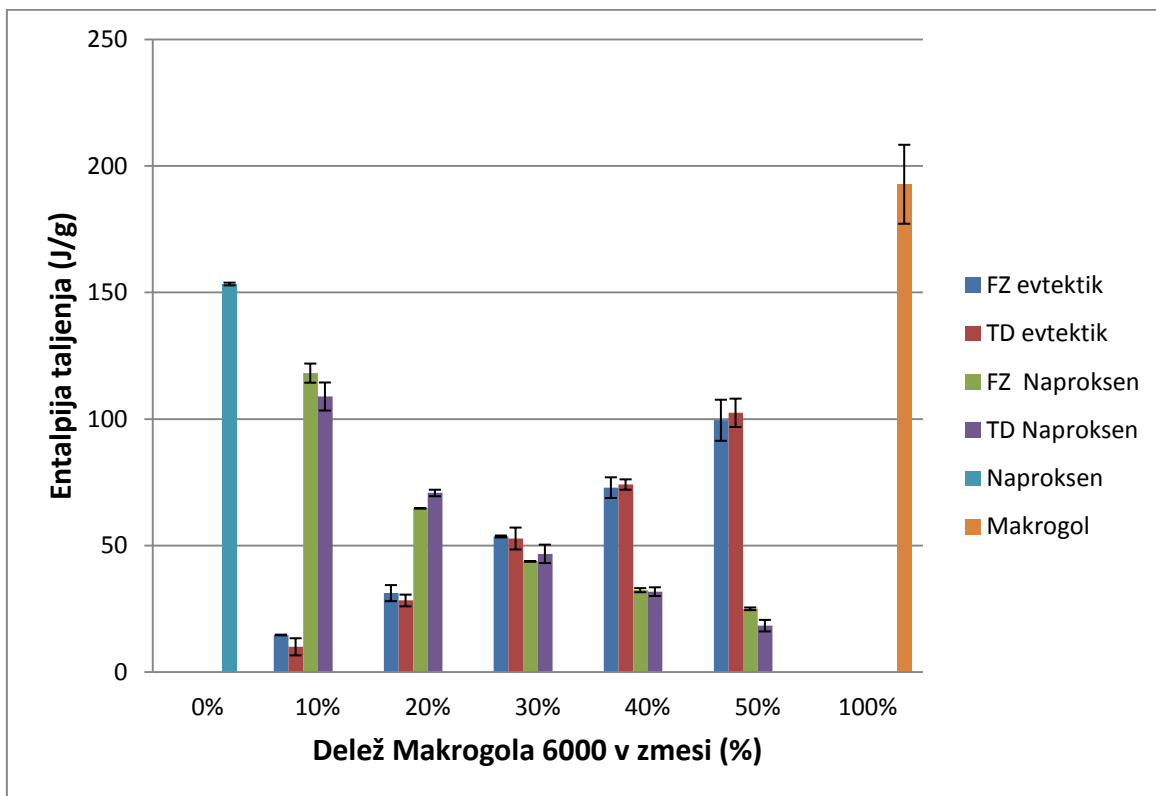


Slika 13: Graf temperature tališča prebitnega naproksena in evtektične zmesi v odvisnosti od deleža Makrogola 6000 v zmesi ter tališče čistih komponent.

Temperatura tališča naproksena pada z večanjem deleža makrogola v zmesi. Pri 10 % deležu makrogola se temperatura tališča naproksena zniža za 4,5 °C, pri 50 % deležu pa kar za 48 °C. Z znižanjem temperature tališča naproksena za približno 5 °C, lahko že najverjetneje uspešno preprečimo morebiten razpad učinkovine pri tvorjenju TD z metodo taljenja pri povišani temperaturi, hkrati pa ohranimo visok delež ZU v končnem produktu. Ob prevelikem dodatku pomožne snovi, bi povečali tudi maso končne FO. Masa FO pa vpliva na tehnološke procese in lahko tudi onemogoči izdelavo zelene formulacije.

Če primerjamo med seboj fizikalne zmesi in dvokomponentne trdne disperzije istih razmerij ugotovimo, da so si temperature tališča enake. Sklepamo lahko, da že s FZ

uspemo doseči dobro homogenost vzorca. Če vzorec ni dovolj homogen, se bo najprej raztalila komponenta, ki je bližje izvoru toplote (dno lončka), kar bi povzročilo spremembe v temperaturi tališča med posameznimi meritvami.



Slika 14: Graf entalpije taljenja v odvisnosti od deleža Makrogola 6000 v zmesi.

Slika 14 predstavlja entalpije taljenja posameznih komponent v fizikalnih zmesih in trdnih disperzijah. Talilna entalpija makrogola se zvišuje skladno z večanjem njegovega deleža v zmesi.

4.3. TRDNE DISPERZIJE NAPROKSENA Z MEZOPOROZNIM SILICIJEVIM DIOKSIDOM – PARTECK® SLC 500

Preučevanje termičnih lastnosti FZ naproksena z mezoporoznim silicijevim dioksidom v različnih deležih

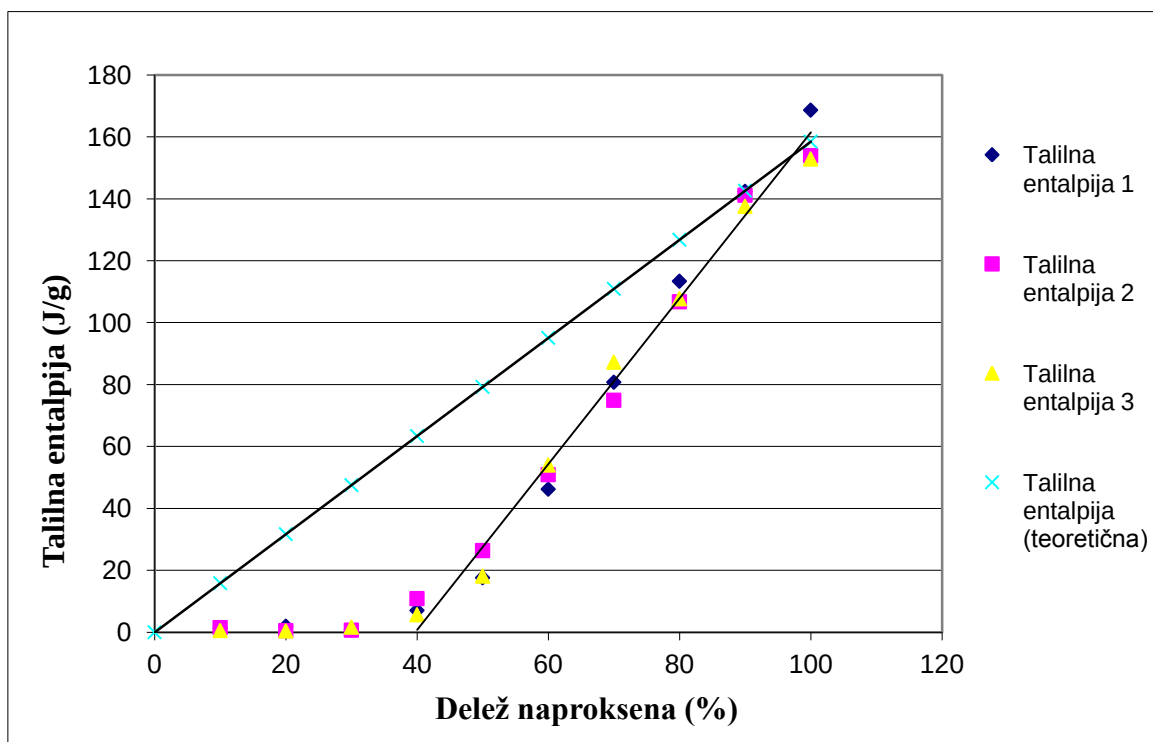
Pripravili smo FZ naproksena in Partecka v deležih, kot jih prikazuje preglednica VIII. Te FZ smo nato v treh paralelah analizirali z DSC in izračunali povprečje entalpij taljenja ter standardno deviacijo. Glede na talilno entalpijo naproksena smo izračunali teoretično vrednost talilnih entalpij za vsako razmerje posebej. Rezultati so zbrani v preglednici VIII.

Preglednica VIII: Entalpija taljenja (H) naproksena po dodatku Partecka SLC 500.

NAP v TD (%)	Povprečje $\Delta\bar{H}$ (J/g)	ΔH_t (J/g) (teoretična)	Razlika $\Delta H_t - \Delta\bar{H}$
100	158 ± 9	158,45	0
90	140 ± 3	142,61	2
80	109 ± 4	126,76	17
70	81 ± 6	110,92	30
60	50 ± 4	95,07	45
50	21 ± 5	79,23	59
40	8 ± 3	63,38	56
30	$1 \pm 0,5$	47,54	47
20	$1 \pm 0,7$	31,69	31
10	$1 \pm 0,5$	15,84	15

Če rezultate pretvorimo v grafično obliko lahko opazimo odklon izmerjenih vrednosti od izračunane teoretične vrednosti (slika 15). Izmerjena talilna entalpija naproksena je nižja od pričakovane in ne pada premo sorazmerno z naraščanjem deleža pomožne snovi. Ta

pojav bi lahko pripisali uspešnosti vgradnje učinkovine v pore v katerih ta ne kristalizira. Možen je tudi nastanek interakcij med učinkovino in pomožno snovjo.



Slika 15: Rezultati treh paralelnih meritev talilne entalpije naproksena v fizikalni zmesi s Parteckom (prvo segrevanje).

Na sliki 15 so predstavljene entalpije taljenja naproksena v odvisnosti od njegovega deleža v zmesi z mezoporoznim silicijevim dioksidom. Parteck ima visok volumen mezopor, kamor se lahko impregnirajo molekule naproksena. Ko tvorimo trdno disperzijo z metodo taljenja, se prvotno kristalen naproksen raztali in impregnira v pore v amorfni obliki. Amorfno stanje na DSC krivuljah opazimo kot odsotnost talilnega vrha oz. talilno entalpijo 0 J/g. Na sliki 15 vidimo, da je talilna entalpija naproksena blizu 0 J/g pri 30 % in manjšem deležu naproksena v zmesi. Takrat je volumen por partecka dovolj velik, da se lahko vanje adsorbira ves naproksen, ki je v amorfem stanju. Amorfno stanje ZU je zaželeno, saj z njim povečamo hitrost raztapljanja težko vodotopne ZU. Pri večjem deležu naproksena v zmesi, prebitek naproksena kristalizira na površini por, kar opazimo kot talilni vrh in povečanje entalpije taljenja. Od 40 % deleža naproksena naprej se talilna entalpija premo sorazmerno zvišuje skladno z zviševanjem naproksena v FZ.

4.4. TRDNE DISPERZIJE NAPROKSENA Z MAKROGOLOM 6000 IN PARTECKOM® SLC 500

Naredili smo dvojne trdne disperzije, ki so vsebovale modelno učinkovino naproksen, polimer makrogol 6000 in mezoporozni silicijev dioksid Parateck® SLC 500 v deležih, kot jih prikazuje preglednica IX. S pomočjo termične analize smo ovrednotili izdelane TD. Iz izmerjenih talilnih entalpij in temperatur tališča smo nato sklepali, kako se učinkovina adsorbira v pore Paratecka SLC.

Preglednica IX: Pogoji za pripravo dvojne TD.

Delež dvokomponentne TD		Naproxsen (NAP)(%)	Makrogol 6000 (%)	Parteck (%)	DSC Interval segrevanja (°C)	Temp. in čas segrevanja IR grelnika
30%	90 % NAP	27	3	70	0-155	153, 30min
	80 % NAP	24	6	70	0-146	150, 30min
	70 % NAP	21	9	70	0-135	145, 25min
	60 % NAP	18	12	70	0-122	130, 20min
	50 % NAP	15	15	70	0-112	120, 20min
40%	90 % NAP	36	4	60	0-155	153, 30min
	80 % NAP	32	8	60	0-146	150, 30min
	70 % NAP	28	12	60	0-135	145, 25min
	60 % NAP	24	16	60	0-122	130, 20min
	50 % NAP	20	20	60	0-112	120, 20min
50%	90 % NAP	45	5	50	0-155	153, 30min
	80 % NAP	40	10	50	0-146	150, 30min
	70 % NAP	35	15	50	0-135	145, 25min
	60 % NAP	30	20	50	0-122	130, 20min
	50 % NAP	25	25	50	0-112	120, 20min
60%	90 % NAP	54	6	40	0-155	153, 30min
	80 % NAP	48	12	40	0-146	150, 30min
	70 % NAP	42	18	40	0-135	145, 25min
	60 % NAP	36	24	40	0-122	130, 20min
	50 % NAP	30	30	40	0-112	120, 20min

Temperature potrebne za pripravo dvojne TD v IR grelniku so bile višje od predvidenih s termično analizo. Z napravo DSC lahko natančno napovemo temperaturo pri kateri se bo vzorec raztalil, vendar smo omejeni na majhen volumen vzorca. Pri taljenju vzorca za

pripravo TD v IR grelniku smo morali čas taljenja podaljšati ali povišati nastavljeno temperaturo. Za vsa razmerja naproksen : makrogol v dvokomponentni TD smo vizualno preverili kdaj je ves vzorec raztaljen. Te pogoje smo nato uporabili za pripravo dvojnih trdnih disperzij z istim razmerjem naproksena in makrogola. Tako smo zagotovili, da se bo ZU skupaj s polimerom raztalila in vgradila v pore mezoporoznega silicijevega dioksida.

Vpliv deleža posameznih komponent na prisotnost talilnega vrha ZU

Ugotovili smo, da se je odvisno od razmerja posameznih komponent v TD, ki so bile pripravljene s segrevanjem v IR grelniku, pojavil različen vrh tališča snovi. V nekaterih primerih se je pojavil samo vrh tališča naproksena ali samo vrh tališča, ki pripada evtektični zmesi. V drugih primerih pa smo dobili dva vrhova ali pa vrha tališča sploh ni bilo vidnega na DSC krivulji. Kadar talilni vrh ni bil prisoten smo predvidevali, da ZU ni bila več kristalna, temveč se je vgradila v pore mezoporoznega silicijevega dioksida.

Preglednica X: Barvni prikaz prisotnosti talilnega vrha (kristalna snov) v odvisnosti od deleža posameznih komponent. Zelena barva prikazuje razmerje, kjer vrhov ni bilo vidnih, rdeča prikazuje vrh evtektične zmesi, vijolična prikazuje vrh prebitka naproksena (NAP), črna barva pa prikazuje razmerje kjer sta bila vidna dva vrhova.

Delež makrogola v dvokomp. TD	Delež NAP (70 % Parteck)	Delež NAP (60 % Parteck)	Delež NAP (50 % Parteck)	Delež NAP (40 % Parteck)
10 %	27 %	36 %	45 %	54 %
20 %	24 %	32 %	40 %	48 %
30 %	21 %	28 %	35 %	42 %
40 %	18 %	24 %	30 %	36 %
50 %	15 %	20 %	25 %	30 %

V preglednici X so prikazana razmerja posameznih komponent v TD. Delež makrogola je izražen kot delež v dvokomponentni TD z naproksenom. Dvokomponentno TD smo nato dodali k Partecku, s segrevanjem pri povišani temperaturi, da se je talina ZU in polimera impregnirala v pore. Tako smo izdelali dvojno TD v dveh stopnjah. Barvno so označeni deleži naproksena v dvojni TD in vsaka barva hkrati predstavlja talilne vrhove komponent. S povečanjem deleža makrogola v TD, se poveča delež kristalne oblike, zato se pojavi talilni vrh. Hkrati se ob povečanju deleža makrogola na račun naproksena, poveča

možnost topnosti ene komponente v drugi, kar lahko povzroči odsotnost talilnega vrha ZU. Drugi dejavniki, ki lahko vplivajo na prisotnost oz. odsotnost talilnega vrha so temperatura izdelave, mobilnost molekul ter viskoznost zmesi.

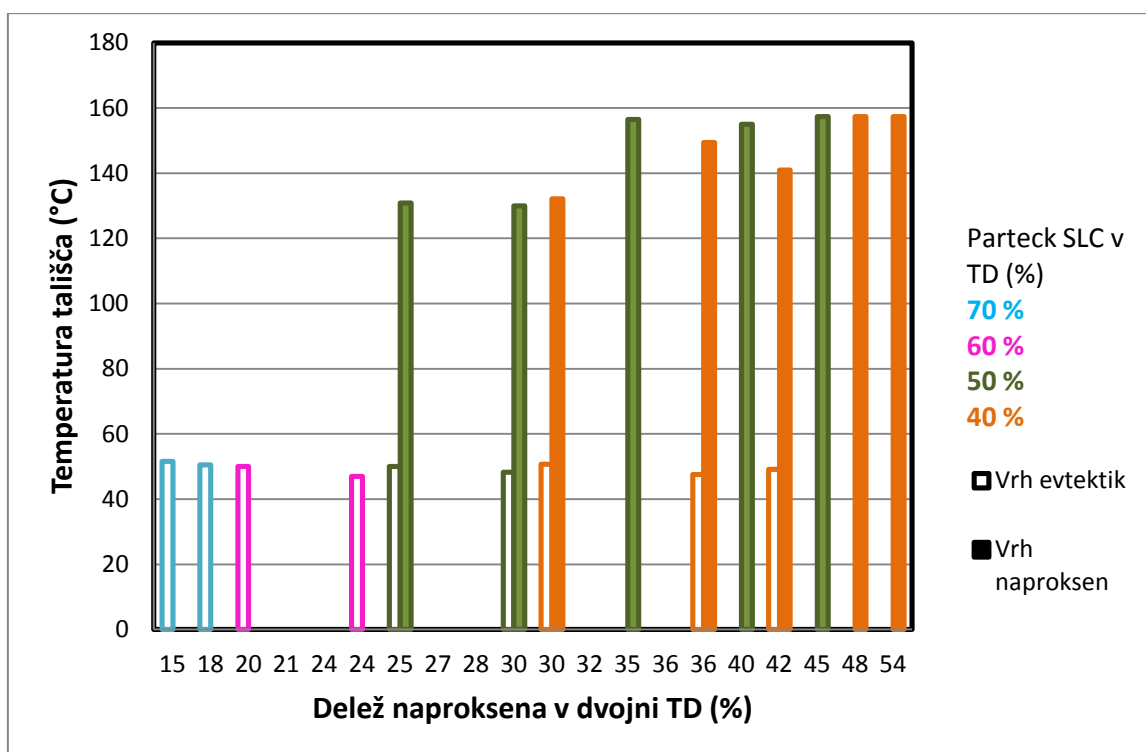
Preglednica XI: Prisotnost vrhov tališča v dvojnih TD izdelanih s segrevanjem v IR grelniku. Vrstni red TD je podan v obliki naraščajočega deleža naproksena.

NAP: Makrogol: Parteck	Temperatura izdelave TD	Prisoten talilni vrh snovi	T tališča (°C) in H (J/g) NAP in evtektika v TD
15 : 15 : 70	120 °C	Vrh evtektika	51,6 °C, 0,9 J/g
18 : 12 : 70	130 °C	Vrh evtektika	50,5 °C, 1,6 J/g
20 : 20 : 60	120 °C	Vrh evtektika	50,0 °C, 3,9 J/g
21 : 9 : 70	145 °C	Ni vrha	/
24 : 6 : 70	150 °C	Ni vrha	/
24 : 16 : 60	130 °C	Vrh evtektika	46,9 °C, 1,5 J/g
25 : 25 : 50	120 °C	Oba vrhova	50,0 °C, 5,1 J/g in 130,8 °C, 2,9 J/g
27 : 3 : 70	153 °C	Ni vrha	/
28 : 12 : 60	145 °C	Ni vrha	/
30 : 20 : 50	130 °C	Oba vrhova	48,2 °C, 2,8 J/g in 118,5 °C, 4,5 J/g
30 : 30 : 40	120 °C	Oba vrhova	50,7 °C, 15,3 J/g in 132,1 °C, 5,5 J/g
32 : 8 : 60	150 °C	Ni vrha	/
35 : 15 : 50	145 °C	Vrh ZU	156,5 °C, 12,5 J/g
36 : 4 : 60	153 °C	Ni vrha	/
36 : 24 : 40	130 °C	Oba vrhova	47,6 °C, 2,2 J/g in 149,4 °C, 17,1 J/g
40 : 10 : 50	150 °C	Vrh ZU	155,0 °C, 18,9 J/g
42 : 18 : 40	145 °C	Oba vrhova	49,1 °C, 6,7 °C in 141,0 °C, 14,1 J/g
45 : 5 : 50	153 °C	Vrh ZU	157,4 °C, 31,0 J/g
48 : 12 : 40	150 °C	Vrh ZU	157,4 °C, 44,2 J/g
54 : 6 : 40	153 °C	Vrh ZU	157,4 °C, 46,0 J/g

Preglednica XI prikazuje razmerja vseh komponent in temperature tališča ter talilne entalpije razmerij, ki izkazujejo talilne vrhove. Preglednica je zasnovana tako, da od zgoraj navzdol narašča delež ZU v zmesi, pri tem pa si razmerja pomožnih snovi ne sledijo v zaporedju. TD smo izdelali s segrevanjem v IR grelniku, nato smo jih analizirali z termično analizo. Pri nižji vsebnosti naproksena v TD opazimo, da je talilni vrh večinoma odsoten ali pa je prisoten le talilni vrh evtektika, ki je v kristalnem stanju. Sklepamo, da je pri dovolj nizkem razmerju vsa ZU pretvorjena v amorfno stanje, ki se molekularno razporedi v pore nosilca. Amorfno stanje je lahko tudi posledica interakcij, predvsem vodikovih vezi, med ZU in silanolnimi skupinami na površini Partecka. Z odsotnostjo vrha tališča naproksena sklepamo, da se je vsa ZU v amorfem stanju impregnirala v pore Partecka, kar smo tudi želeli doseči.

Talilni vrh evtektika je odvisen od deleža makrogola in naproksena v TD. Ko naproksen ni v prebitku glede na evtektično zmes in je volumen por v Partecku manjši, opazimo samo talilni vrh evtektika, ki se ni vgradil v pore. Če povečamo delež mezoporoznega silicijevega dioksida, povečamo tudi volumen por, kamor se lahko adsorbira ZU obdana s polimerom. Pri 70 % in 60 % deležu Partecka se ves naproksen vgradi v pore v amorfem stanju. Pri manjšem deležu Partecka (50 % in 40 %) pa je kapaciteta por presežena, kar opazimo kot prisotnost talilnega vrha, ki lahko kaže na nalaganje kristalne ZU zunaj por. S pomočjo preglednice XI in slike 16 lahko opazujemo vpliv deleža pomožnih snovi na tvorbo amorfne ZU.

Na sliki 16 so barvno označeni deleži Partecka v dvojni TD, polni stolpci predstavljajo talilni vrh naproksena, prazni pa talilni vrh evtektične zmesi. Razberemo lahko, da se pri nižjemu deležu Partecka v dvojni TD, pojavi več talilnih vrhov (desna stran grafa) v primerjavi z večjim deležem, kjer so prisotni samo talilni vrhovi evtektika ali pa vrhov sploh ni (leva stran).



Slika 16: Graf prisotnosti vrhov tališča v odvisnosti od deleža posameznih snovi v TD.

Primerjava izdelave dvojne TD v IR grelniku in z napravo DSC

Želeli smo preveriti ali z izdelavo dvojne TD s segrevanjem pri povišani temperaturi s pomočjo IR grelnika dobimo primerljive rezultate kot z izdelavo TD s pomočjo DSC.

Z DSC smo posnemali pogoje IR grelnika, zato smo fizikalne zmesi vseh treh komponent izpostavili temperaturi, ki zadostuje taljenju ZU v zmesi ter izotermno segrevali 10 min. Tako smo dobili trdne disperzije znotraj naprave DSC, ki smo jo s temperaturnim programom ohladili in nato še enkrat segrevali. Krivuljo drugega segrevanja smo primerjali s krivuljo segrevanja TD iz IR grelnika.

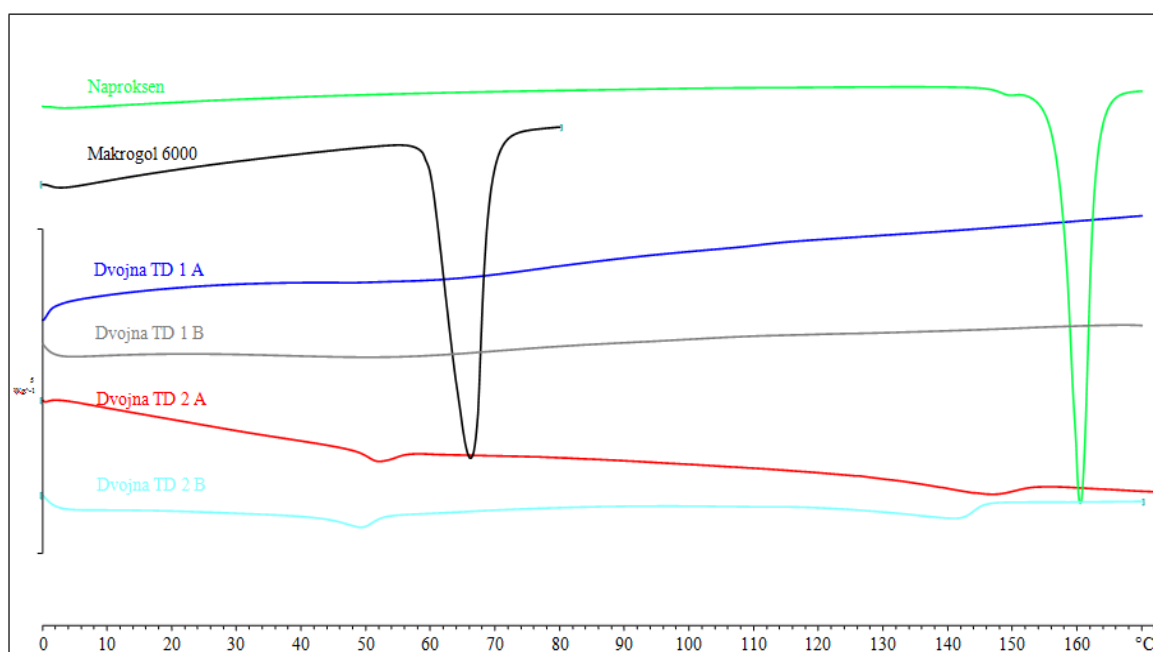
Dobili smo primerljive rezultate med izdelavo trdnih disperzij s pomočjo IR grelnika in znotraj naprave DSC. Vse krivulje vsebujejo enake taline vrhove, kar dokazuje, da so pogoji uporabe IR grelnika primerni za izdelavo TD (preglednica XI).

Izbira trdnih disperzij za test raztapljanja

Na podlagi rezultatov termične analize smo izbrali dve razmerji vseh treh komponent v dvojnih trdnih disperzijah in dva načina priprave (A in B). TD 1 je vsebovala kristalno ZU, TD 2 pa amorfno. Delež ZU je bil enak v obeh razmerjih, da smo lahko opazovali vplive pomožnih snovi na profil raztapljanja.

- TD 1: 36 % Naproksen, 4 % Makrogol in 60 % Parateck
Pogoji segrevanja v IR grelniku: 153 °C, 30 minut.
- TD 2: 36 % Naproksen, 24 % Makrogol in 40 % Parateck
Pogoji segrevanja v IR grelniku: 130 °C, 30 minut.

Trdni disperziji sta bili pripravljene na dva načina (A in B). Način A predstavlja metodo direktnega segrevanja fizikalne zmesi vseh treh komponent, pri temperaturi tališča naproksena v zmesi. Pri načinu B pa smo najprej naredili dvokomponentno TD makrogola 6000 in naproksena, s segrevanjem pri povišani temperaturi in jo nato ohladili, zdrobili in presejali. To dvokomponentno TD smo homogeno premešali s Parateckom SLC, da smo dobili fizikalno zmes in to zmes še enkrat segrevali pri temperaturi tališča naproksena v IR grelniku. Tako smo z načinom B izdelali dvojno trdno disperzijo v dveh stopnjah.



Lab: METTLER

Slika 17: Primerjava DSC krivulj naproksena, makrogola 6000 in dvojnih trdnih disperzij z različnim razmerjem in načinom priprave.

Dvojna TD 1 nima vidnih vrhov na DSC krivulji, kar je posledica odsotnosti kristalnega stanja (slika 17). To razmerje vsebuje zelo majhen delež makrogola (4 %) in večinski delež Pardecka (60 %). ZU (36 %) se je molekularno dispergirala v pore nosilca in ni prisotna v kristalni obliki, ki izkazuje talilni vrh. Kapaciteta por Pardecka je bila dovolj velika, da se je adsorbiral ves naproksen.

Dvojna TD 2 vsebuje manj Pardecka (40 %) na račun povečanja deleža makrogola (24 %). Pri tem razmerju smo z DSC analizo opazili prisotnost talilnega vrha tako naproksena kot makrogola. Tu je naproksen v kristalni obliki in se ni popolnoma adsorbiral v pore nosilca, zato sklepamo, da smo imeli na voljo premajhno količino poroznega silicijevega dioksida. Vse pore so bile zapolnjene z zmesjo naproksena in makrogola, preostali delež obeh komponent pa je kristaliziral na površini por, kar opazimo kot talilni vrh na DSC krivuljah (slika 17).

Prisotnost vrhov tališča je pri obeh načinih priprave enaka, zato lahko sklepamo, da način priprave ne vpliva na nastanek amorfnosti. Nastanek amorfnosti ZU je tako odvisen le od razmerja vseh treh komponent v dvojni TD.

4.5. RAZTAPLJANJE NAPROKSENA IZ FIZIKALNIH ZMESI IN TRDNIH DISPERZIJ

Za test raztapljanja smo izbrali že omenjeni dve različni razmerji komponent v dvojni TD ter dva različna načina izdelave (način A in B).

- FZ 1 in TD 1 (A) in dvostopenjska izdelava dvojne TD 1 (B) so vsebovale 36 % ZU, 4 % makrogol 6000 in 60 % Pardeck SLC.
- FZ 2 in TD 2 (A) in dvostopenjska izdelava dvojne TD 2 (B) so vsebovale 36 % ZU, 24 % makrogol 6000 in 40 % Pardeck SLC.

Test vsebnosti naproksena v TD

Izvedli smo test vsebnosti naproksena v TD, saj smo želeli preveriti, ali se sprosti vsa ZU iz dvojne TD. TD s poznano koncentracijo naproksena smo raztopili v 1 L 0,1 M HCl ter raztopino mešali na magnetnem mešalu 24 ur. Nato smo izmerili absorbanco raztopine pri 272 nm ter iz nje izračunali koncentracijo sproščenega naproksena. Ugotovili smo, da je bil delež sproščene ZU v vseh primerih nad 99 % (med 99,5 % in 99,9 %), kar je zelo dober rezultat. S tem smo dokazali, da se res sprosti vsa ZU in bodo rezultati preskusa raztapljanja relevantni.

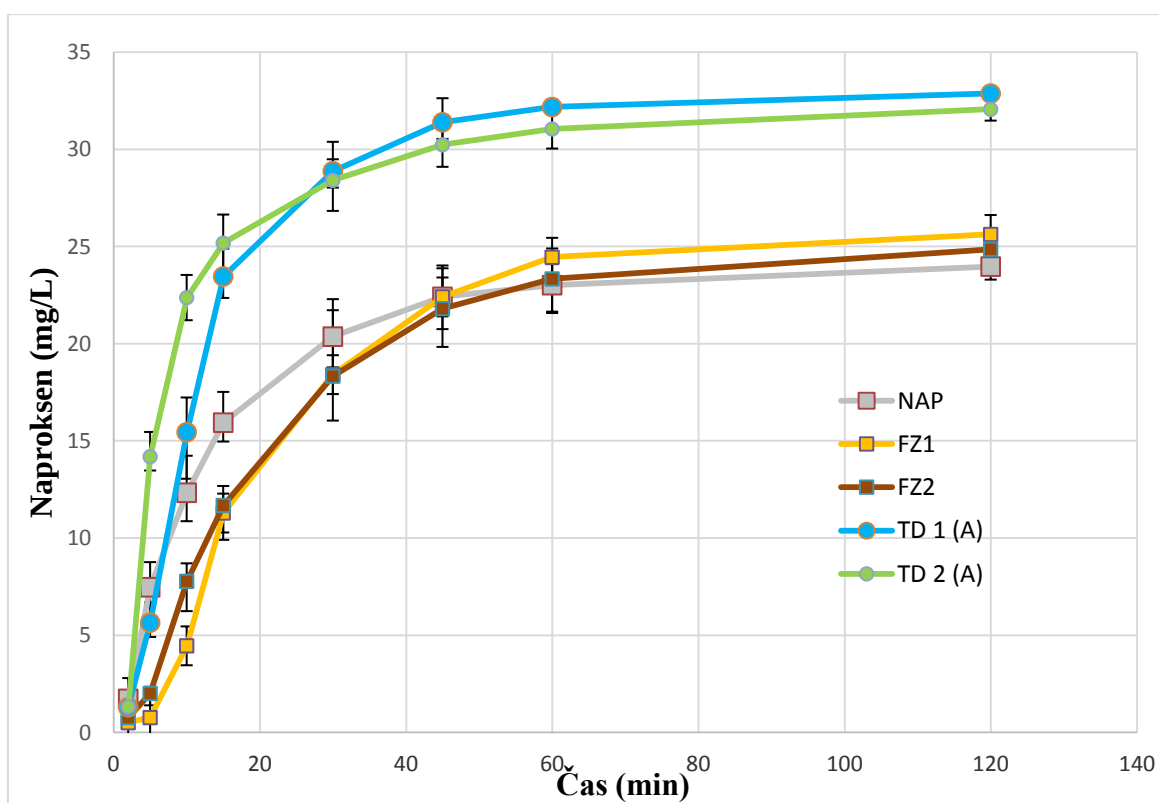
Če se vsa ZU ne sprosti iz dvojne TD lahko sklepamo, da ostane določen delež v porah, kjer je medij ne doseže in tako ni na voljo za absorpcijo na mestu raztapljanja. V praksi bi to pomenilo, da manjši odmerek ZU doseže mesto delovanja, kar posledično poslabša njeno biološko uporabnost.

Absorbanca kapsul

Za test raztapljanja smo polnili trdne disperzije v želatinaste kapsule. Absorbanco želatinastih kapsul smo pomerili zato, da smo izključili vpliv na spektrofotometrično določanje koncentracije naproksena. Naredili smo dve paralelki in ugotovili, da kapsule nimajo vrha absorpcije pri 272 nm, zato ne bi smele imeti vpliva na absorbanco naproksena, ki se meri pri tej valovni dolžini.

Test raztapljanja

Primerjali smo raztapljanje čistega naproksena ter njegovih fizikalnih zmesi in trdnih disperzij v diskriminatornem mediju. Izbrani medij omogoča razlikovanje med raztapljanjem čiste ZU, FZ in dvojne TD. Izbrali smo 0,1 M klorovodikovo kislino s pH 1,2, v kateri je naproksen, kot šibka kislina, slabo topen. Z uporabo diskriminatornega medija nismo zagotovili »sink« pogojev, ampak smo omogočili boljše razlikovanje med sproščanjem naproksena iz različnih formulacij.



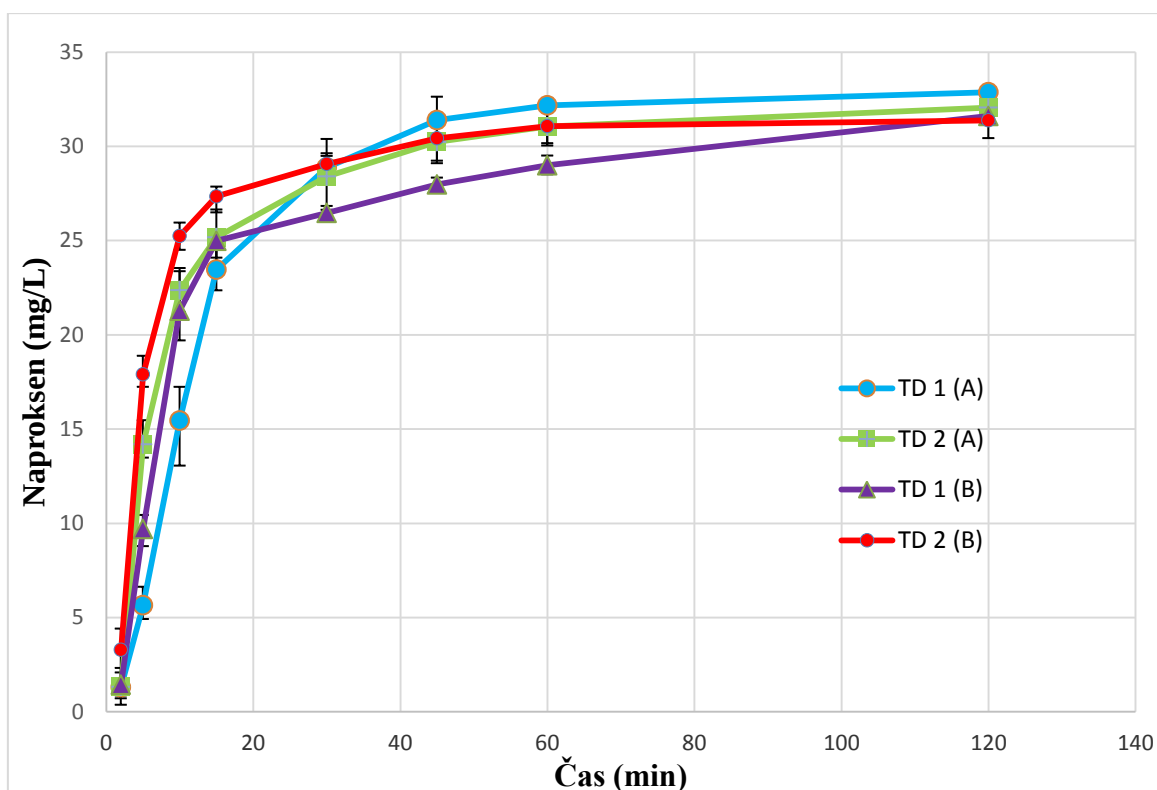
Slika 18: Profili raztapljanja naproksena, z odmerkom 100 mg, iz kapsul s fizikalnimi zmesi in trdnimi disperzijami v 900 ml 0,1 M HCl.

Slika 18 predstavlja profile raztapljanja čistega naproksena in njegovo raztapljanje iz fizikalnih zmesi in trdnih disperzij. V 0,1 M HCl je čisti naproksen slabo topen, saj je pri pH 1,2 v neionizirani obliki. Tudi fizikalne zmesi 1 in 2 ne izkazujejo bistveno izboljšane raztapljanja v primerjavi z naproksenom. Pri fizikalnih zmesih opazimo v prvih 60. minutah zmanjšano hitrost raztapljanja v primerjavi s čistim naproksenom, končna topnost pa je primerljiva. To je lahko posledica slabšega omočenja ZU z medijem. Pri FZ 1 opazimo od 45. minute naprej rahlo izboljšano raztapljanje v primerjavi s FZ 2 in

čistim naproksenom. Pri fizikalnih zmesih lahko pride do aglomeracije oz. tvorbe skupkov, ki se težje raztapljajo, zaradi manjše površine delcev, ki pridejo v stik s topilom. S pripravo TD smo povečali hitrost raztapljanja naproksena in izboljšali topnost za približno 30 % glede na čisto ZU. Topnost se poveča zaradi več mehanizmov, ki sinergistično vplivajo na hitrost in obseg raztapljanja. ZU je obdana s polimerom in vgrajena v mezoporozni SiO_2 . Dobro topen makrogol se v mediju hitro raztopi in omogoča večji stik med ZU in topilom. Z impregnacijo v pore mezoporoznega SiO_2 se naproksenu zmanjša kristalnost, poveča specifična površina oziroma zmanjša velikost delcev. Amorfne snovi so bolj neurejene in gibljive v primerjavi s kristalnimi in ne potrebujejo energije za razbitje kristalne rešetke, zato se hitreje raztapljajo.

Če primerjamo TD 1 in TD 2 na sliki 18 vidimo razliko v hitrosti raztapljanja, med tem ko je končna topnost ZU v mediju približno enaka. To povečano hitrost raztapljanja bi lahko pripisali večjemu deležu makrogola 6000 v dvojni TD 2. Makrogol je dobro topen v mediju, zato se hitreje raztopi in sprosti ZU v obliki drobnih delcev s povečano površino, ki pride v stik s topilom in omogoča hitrejše raztapljanje ZU.

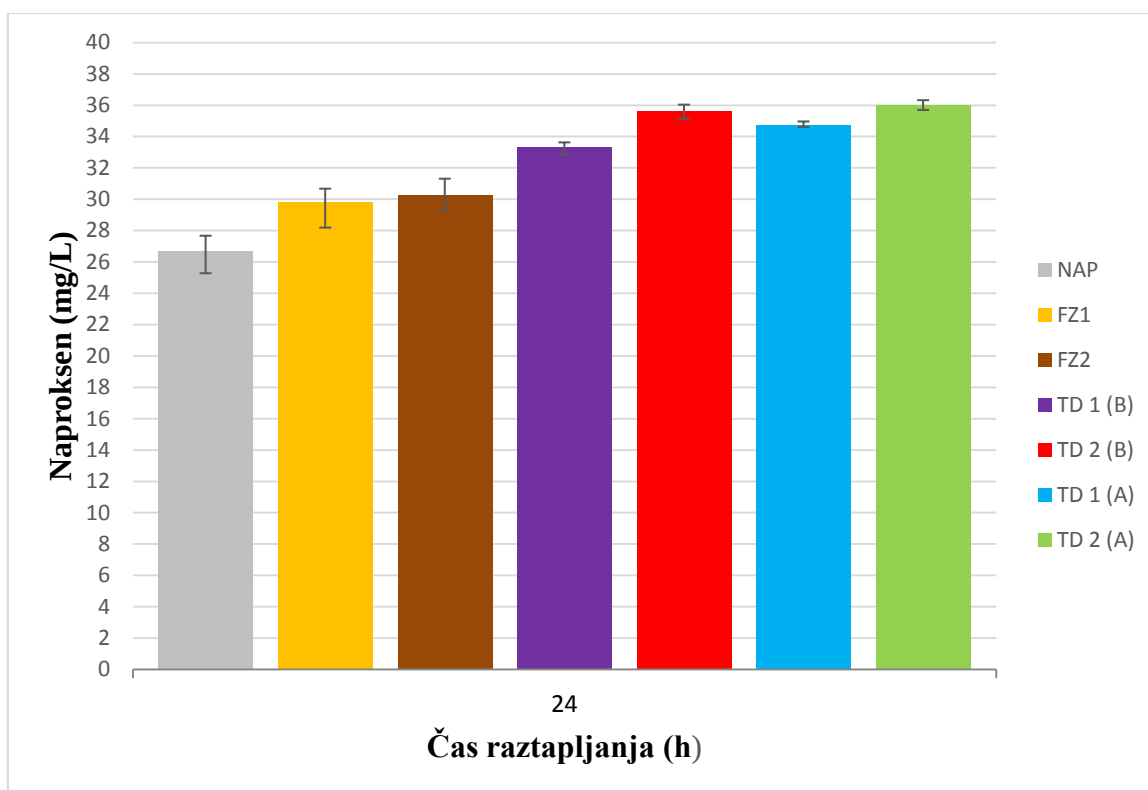
Vpliv koncentracije makrogola 4000 na hitrost raztapljanja naproksena iz trdnih disperzij in fizikalnih zmesi so v svoji študiji preučevali Vélaz in sodelavci. Makrogol 4000 ima podobne lastnosti kot makrogol 6000, le da ima manjšo molekulsko maso. Je hidrofilen polimer, ki izboljša raztapljanje zaradi boljšega omočenja ZU. Prišli so do zaključka, da je izboljšano raztapljanje naproksena iz TD odvisno od deleža makrogola. Večji kot je njegov delež, hitreje se raztaplja ZU, zaradi solubilizacijskega učinka dobro vodotopnega polimera (47).



Slika 19: Profili raztapljanja naproksena iz trdnih disperzij z različnim načinom priprave (odmerek naproksena v vseh TD je 100 mg).

Slika 19 predstavlja primerjavo raztapljanja enakega odmerka naproksena iz trdnih disperzij z dvema različnima načinoma priprave (A in B). Iz profilov raztapljanja lahko sklepamo, da je priprava trdnih disperzij z direktnim segrevanjem fizikalne zmesi vseh treh komponent (naproksena, makrogola 6000 in Partecka) (A) primernejša izbira izdelave v primerjavi z dvostopenjsko pripravo (B), saj je doseženo rahlo boljše raztapljanje naproksena. Če primerjamo med seboj različno razmerje komponent, ugotovimo, da je hitrost raztapljanja odvisna od koncentracije makrogola, ne glede na način izdelave. To je lahko posledica že omenjenega hitrega raztapljanja polimera v topilu in sproščanju ZU v obliki mikrododelcev s povečano površino in posledično izboljšano hitrostjo raztapljanja.

Vse teste raztapljanja smo izvajali 24 ur (slika 20). Tako smo preverili, ali se koncentracija s časom spremeni. Povečana topnost je lahko posledica prenasičenja na mestu raztapljanja, ki se po določenem času vrne v ravnotežno stanje. Ugotovili smo, da se je po 24 urah povsod koncentracija raztopljenega ZU ohranila ali rahlo povečala. V nobenem primeru pa se ni sprostil ves vgrajen naproksen iz TD. Iz tega lahko sklepamo, da smo dosegli nasičeno topnost naproksena.



Slika 20: Graf koncentracije raztopljenega naproksena po 24 urah.

Največja nasičena topnost naproksena po 24 urah je dosežena s pripravo dvojne TD 2. Kot smo razbrali iz DSC krivulj, je bila ZU v TD 2 deloma v kristalnem stanju, saj so bili opazni njeni talilni vrhovi. Ugotovili smo, da za izboljšano raztapljanje ni nujno popolnoma amorfno stanje. Do podobnih zaključkov so v svoji študiji prišli Chan Et Al., kjer so preučevali vpliv hidrofilnih nosilcev (polivinil pirolidon, polivinil alkohol ter kopolimer vinil pirolidona in vinil acetata) na raztapljanje trdnih disperzij s ketoprofenom. Ugotovili so, da stopnja amorfности ketoprofena ni prenosorazmerna z izboljšanim profilom raztapljanja. Kar pomeni, da je lahko TD v delno kristalni obliki in bo še vedno izkazovala boljše raztapljanje v primerjavi s čisto ZU (48). Problem se lahko pojavi zaradi fizikalne nestabilnosti takšnih disperzij, saj učinkovine lažje kristalizirajo, če so že prisotna kristalna jedra.

5. SKLEP

V magistrski nalogi smo z metodo segrevanja pri povišani temperaturi izdelali trdne disperzije naproksena s polimerom makrogolom 6000 in mezoporoznim silicijevim dioksidom Parteckom® SLC 500.

Z dvakratnim segrevanjem ZU v termičnem analizatorju smo ugotovili, da naproksen po prvem segrevanju in ohlajanju taline ni postal amorfen, za razliko od drugih preučevanih ZU. Nato smo s pomočjo termične analize spremljali njegove interakcije z izbranimi pomožnima snovema.

Izdelali smo dvokomponentne trdne disperzije naproksena in makrogola 6000. S pomočjo termične analize smo naredili fazni diagram ZU in polimera ter ugotovili, da snovi tvorita evtektično zmes. Temperatura tališča evtektične zmesi je bila zelo podobna tališču makrogola, zato smo njuna vrhova težko ločili na DSC krivulji. Naproksen je bil po nastanku dvokomponentne trdne disperzije z makrogolom še vedno v kristalnem stanju, saj je izkazoval talilni vrh.

S proučevanjem fizikalnih zmesi naproksena in Partecka® SLC 500 v termičnem analizatorju, smo opazili, da je pri nižjih deležih naproksena izginil njegov značilni talilni vrh. To pomeni, da se je impregniral v pore nosilca v amorfni obliki. Talilna entalpija naproksena se je z njegovim manjšim deležem v fizikalni zmesi zmanjšala, vendar ne tako kot bi pričakovali v teoriji. Sklepamo, da so se pojavile interakcije med ZU in pomožno snovjo, ki so povečale razliko v spremembi talilne entalpije.

Izdelali smo dvojne trdne disperzije z metodo segrevanja pri povišani temperaturi, pri kateri smo talino polimera in ZU impregnirali v pore mezoporoznega nosilca. Nastale TD smo vrednotili s termično analizo in s testom raztapljanja. Iz rezultatov termične analize smo sklepali, da je nastanek amorfne snovi odvisen od razmerja posameznih komponent v dvojni TD. Ko smo imeli na voljo večji delež Partecka, na DSC krivulji nismo opazili talilnega vrha, ki je značilen za kristalno stanje snovi. Takrat je bil namreč volumen mezopor dovolj velik, da se je sorbirala vsa talina naproksena in makrogola. Ob zmanjšanem volumnu mezopor smo opazili prisotnost enega ali več talilnih vrhov, odvisno od deleža naproksena in makrogola v zmesi. Takrat smo zapolnili pore s talino naproksena in makrogola, njun presežek pa je kristaliziral na površini por. Prišli smo do zaključka, da je prisotnost talilnih vrhov na DSC krivulji odvisna od razmerja komponent v dvojni TD.

Za test raztapljanja smo izbrali dve različni razmerji komponent, pri katerih smo delež naproksena ohranili enak. Prav tako smo pripravili TD z dvema načinoma priprave. Pri načinu A smo fizikalne zmesi vseh treh komponent segrevali pri povišani temperaturi, pri načinu B pa smo naredili dvostopenjsko TD, tako da smo najprej segrevali naproksen in makrogol, ju ohladili in zdrobili ter nato premešali s Parteckom in nato še enkrat segrevali. Za medij raztapljanja smo uporabili 0,1 M HCl, kjer je naproksen kot šibka kislina, težko topen.

Profil raztapljanja dvojnih trdnih disperzij je bil boljši od profila raztapljanja čistega naproksena in fizikalnih zmesi v enakih deležih komponent. S tem smo dokazali, da je priprava trdne disperzije s segrevanjem pri povišani temperaturi učinkovita metoda povečanja topnosti in hitrosti raztapljanja težko vodotopnega naproksena. Najbolje se je raztapljala TD 2, ki je vsebovala 36 % naproksena, 24 % makrogola in 40 % Partecka. Pričakovali smo boljše raztapljanje TD 1 z večjim deležem mezoporoznega SiO₂ (36 % naproksen, 4 % makrogol in 60 % Parteck), saj je bila takrat ZU amorfna. Predvidevali smo, da je to posledica večjega deleža makrogola, ki se hitro raztopi v mediju in sprosti ZU v obliki mikrodcelcev, z večjo specifično površino in posledično večjim stikom ZU s topilom. TD 2 je fizikalno manj stabilna, saj ima prisotna kristalna jedra, ki povečajo možnost rekristalizacije.

Opazili smo, da tudi način priprave vpliva na raztapljanje trdnih disperzij. Način A je rahlo izboljšal raztapljanje tako TD 1 kot TD 2. To je pomembna informacija za prenos tovrstnega tehnološkega postopka na industrijsko raven. Z načinom A smo optimizirali izdelavo, tako da smo skrajšali čas in zmanjšali stroške izdelave ter hkrati dosegli boljši profil raztapljanja.

6. LITERATURA

1. Qiu Y, Chen Y, Zhang GGZ, Yu L, Mantri RV. Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice. Academic Press, 2016, 3-10, 25-43, 181-206, 262-270, 348-350, 497-509.
2. Sinko PJ. Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. Lippincott Williams & Wilkins, 2016: 333-355, 556-580, 899-903.
3. Sareen S, Mathew G, Joseph L. Improvement in solubility of poor water-soluble drugs by solid dispersion. International Journal of Pharmaceutical Investigation 2012; 2(1): 12–17.
4. Aulton ME, Taylor K. Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines. Elsevier Health Sciences, 2013: 8-42.
5. Aulton ME. Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design. Churchill Livingstone, 1988: 42-45, 62-79.
6. B Shekhawat P, B Pokharkar V. Understanding peroral absorption: regulatory aspects and contemporary approaches to tackling solubility and permeability hurdles. Acta Pharm Sin B 2017; 7(3): 260–280.
7. Formularium Slovenicum 3.0 : slovenski dodatek k Evropski farmakopeji, Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, 2011
8. Janssens S, Van den Mooter G. Review: physical chemistry of solid dispersions. J Pharm Pharmacol 2009; 61(12): 1571–1586.
9. Khadra I, Zhou Z, Dunn C, Wilson CG, Halbert G. Statistical investigation of simulated intestinal fluid composition on the equilibrium solubility of biopharmaceutics classification system class II drugs. Eur J of Pharm Sci 2015; 67: 65–75.
10. Khadka P, Ro J, Kim H, Kim I, Kim JT, Kim H, Cho JM, Yun G, Lee J. Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability. Asian J Pharm Sci 2014; 9(6): 304–316.

11. Baghel S, Cathcart H, O'Reilly NJ. Polymeric Amorphous Solid Dispersions: A Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization, and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutical Classification System Class II Drugs. *J Pharm Sci* 2016; 105(9): 2527–2544.
12. Obreza A, Šmid Korbar J, Humar M, Janeš D, Razinger B, Frankič D, et al. Farmacevtski terminološki slovar. Založba ZRC, 2011.
13. Kanaujia P, Poovizhi P, Ng WK, Tan RBH. Amorphous formulations for dissolution and bioavailability enhancement of poorly soluble APIs. *Powder Technol* 2015; 285: 2–15.
14. Bogataj M, Mrhar A, Kerec Kos M, Trontelj J, Vovk T in Pišlar M. Biofarmacija s farmakokinetiko. 2013: 3-11.
15. Planinšek O. Sodobni pristopi k izdelavi trdnih disperzij z izboljšano biološko uporabnostjo učinkovin: Contemporary approaches to solid dispersions production with improved drug bioavailability. *Farm Vestn* 2009; 3(60): 169–176.
16. Maleki A, Kettiger H, Schoubben A, Rosenholm JM, Ambroggi V, Hamidi M. Mesoporous silica materials: From physico-chemical properties to enhanced dissolution of poorly water-soluble drugs. *J Control Release* 2017; 262: 329–347.
17. Sekiguchi K, Obi N. Studies on Absorption of Eutectic Mixture. I. A Comparison of the Behavior of Eutectic Mixture of Sulfathiazole and that of Ordinary Sulfathiazole in Man. *Chem Pharm Bull* 1961; 9(11): 866–872.
18. Sinha S, Ali M, Baboota S, Ahuja A, Kumar A, Ali J. Solid dispersion as an approach for bioavailability enhancement of poorly water-soluble drug ritonavir. *AAPS PharmSciTech* 2010; 11(2): 518–527.
19. Ganesan P, Soundararajan R, Shanmugam U, Ramu V. Development, characterization and solubility enhancement of comparative dissolution study of second generation of solid dispersions and microspheres for poorly water soluble drug. *Asian J of Pharm Sci* 2015; 10(5): 433–441.

20. Leuner C, Dressman J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics: Official Journal of Arbeitsgemeinschaft Fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V* 2000; 50(1): 47–60.
21. Giri TK, Kumar K, Alexander A, Ajazuddin, Badwaik H, Tripathi DK. A novel and alternative approach to controlled release drug delivery system based on solid dispersion technique. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University* 2012; 50(2): 147–159.
22. Ohyagi N, Ueda K, Higashi K, Yamamoto K, Kawakami K, Moribe K. Synergetic Role of Hypromellose and Methacrylic Acid Copolymer in the Dissolution Improvement of Amorphous Solid Dispersions. *J Pharm Sci* 2017; 106(4): 1042–1050.
23. Mogal S, Gurjar PN, Yamgar DS, Kamod AC. Solid dispersion technique for improving solubility of some poorly soluble drugs. *Der Pharmacia Lettre* 2012; 4: 1574–1586.
24. Hussain T, Waters LJ, Parkes GMB, Shahzad Y. Microwave processed solid dispersions for enhanced dissolution of gemfibrozil using non-ordered mesoporous silica. *Colloids Surf A: Physicochem Eng Asp* 2017; 520: 428–435.
25. Planinšek O. Nekatere metode stabilizacije amorfnih učinkovin. *Farm Vestn* 2007; 1(let 58): 8–14.
26. Baird JA, Taylor LS. Evaluation of amorphous solid dispersion properties using thermal analysis techniques. *Adv Drug Deliv Rev* 2012; 64(5): 396–421.
27. Huang Y, Dai W-G. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. *Acta Pharm Sin B* 2014; 4(1): 18–25.
28. Kumar D, Sailaja Chirravuri SV, Shastri NR. Impact of surface area of silica particles on dissolution rate and oral bioavailability of poorly water soluble drugs: a case study with aceclofenac. *Int J Pharm* 2014; 461(1–2): 459–468.
29. Planinšek O, Kovačič B, Vrečer F. Carvedilol dissolution improvement by preparation of solid dispersions with porous silica. *Int J Pharm* 2011; 406(1): 41–48.
30. Zhou Y, Quan G, Wu Q, Zhang X, Niu B, Wu B, Huang Y, Pan X, Wu C. Mesoporous silica nanoparticles for drug and gene delivery. *Acta Pharm Sin B* 2018; 8(2): 165–177.

31. Centralna baza zdravil 2 - Zdravilo: Nalgesin forte 550 mg tbl.s podaljš.sprošč.10x.
Dostopno na (31.5.2018):
[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/435B83D3CE9645D0C12579C2003F5BCD/\\$File/s-018025.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/435B83D3CE9645D0C12579C2003F5BCD/$File/s-018025.pdf)
32. Centralna baza zdravil 2 - Zdravilo: Naprosyn 500 mg gastrozest.tbl. 20x.
Dostopno na (31.5.2018):
[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/BE72B54FD9D7B19CC12579C2003F551B/\\$File/s-017118.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/BE72B54FD9D7B19CC12579C2003F551B/$File/s-017118.pdf)
33. European Pharmacopoeia: 8.0. Strasbourg: Council of Europe, 2014.
34. Naproxen - DrugBank.
Dostopno na(31.5.2018): <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00788>
35. Parateck® SLC 500 CAS 7631-86-9 | 120091.
Dostopno na (31.5.2018): https://www.merckmillipore.com/INTL/en/product/Parateck-SLC-500,MDA_CHEM-120091?CatalogCategoryID=#anchor_Description 2018.
36. Schultz HB, Thomas N, Rao S, Prestidge CA. Supersaturated silica-lipid hybrids (super-SLH): An improved solid-state lipid-based oral drug delivery system with enhanced drug loading. Eur J Pharm Biopharm 2018; 125: 13–20.
37. Mali G, Planinšek O, Ukmar Godec T. Sistemi s prirejenim sproščanjem na osnovi mezoporoznih ogrođij. Farm Vestn 2009; 6(60): 313–318.
38. Lastnosti Naproxen, Pubchem.
Dostopno na (4.6.2018): <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/156391>
39. Lastnosti Fluconazole, Pubchem.
Dostopno na (4.6.2018): <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3365>
40. Lastnosti Tadalafil Pubchem.
Dostopno na (4.6.2018): <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/110635>
41. Lastnosti Celecoxib, Pubchem.
Dostopno na (4.6.2018): <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2662>

42. Lastnosti Indomethacin, Pubchem.
Dostopno na (4.6.2018): <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3715>
43. Lastnosti Irbesartan, Pubchem
Dostopno na (4.6.2018): <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3749>
44. Lastnosti Glyburide, Pubchem.
Dostopno na (4.6.2018): <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3488>
45. Lastnosti Carvedilol, Pubchem.
Dostopno na (4.6.2018): <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2585>
46. Vippagunta SR, Wang Z, Hornung S, Krill SL. Factors affecting the formation of eutectic solid dispersions and their dissolution behavior. *J Pharm Sci* 2007; 96(2): 294–304.
47. Vélaz I, Sánchez M, Martín C, Martínez-Ohárriz MC. Effect of PEG 4000 on the dissolution rate of naproxen. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1998; 23(2): 103–108.
48. Chan S-Y, Chung Y-Y, Cheah X-Z, Tan EY-L, Quah J. The characterization and dissolution performances of spray dried solid dispersion of ketoprofen in hydrophilic carriers. *Asian J of Pharm Sci* 2015; 10(5): 372–385.