

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ALEŠ FRIDL

**DIPLOMSKA NALOGA**

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2014

*Univerza v Ljubljani*  
*Fakulteta za **farmacijo***



ALEŠ FRIDL

**IZDELAVA IN VREDNOTENJE TRDNIH DISPERZIJ  
KARVEDILOLA V MEZOPOROZNEM NOSILCU  
SILICIJEVEGA DIOKSIDA, IZDELANIH Z  
METODO SUŠENJA Z RAZPRŠEVANJEM**

**PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF  
CARVEDILOL SOLID DISPERSIONS IN MESOPOROUS  
CARRIER SILICON-DIOXIDE USING  
SPRAY DRYING METHOD**

Ljubljana, 2014

Diplomsko delo sem opravljal na Fakulteti za farmacijo, na Katedri za farmacevtsko tehnologijo pod mentorstvom doc. dr. Ilije Ilića mag. farm..

## **Zahvala**

*Zahvaljujem se mentorju doc. dr. Iliji Iliću za vse razprave o problemih in strokovne nasvete, s katerimi smo imeli opravka tekom izvajanja diplomske naloge. Zahvalil bi se tudi vsem zaposlenim na Katedri za farmacevtsko tehnologijo, ki so mi kakorkoli pomagali pri izvedbi diplomske naloge.*

*Posebna zahvala gre družini, prijateljem in sošolcem, ki so mi stali ob strani skozi študij, mi dajali podporo in spodbudo, da sem dosegel zastavljene cilje.*

## **Izjava**

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo izdelal samostojno pod mentorstvom doc. dr. Ilije Ilića mag. farm..

Aleš Fridl

## KAZALO VSEBINE

1. UVOD.....	1
1.1. Trdne disperzije .....	2
1.1.1. Prednosti trdnih disperzij.....	3
1.1.2. Pomanjkljivosti trdnih disperzij .....	3
1.1.3. Metode priprave trdnih disperzij .....	4
1.1.4. Proučevanje trdnih disperzij .....	9
1.2. Polimorfne oblike karvedilola.....	9
1.3. Porozni nosilni materiali za izdelavo trdnih disperzij.....	10
2. NAMEN DELA .....	12
3. MATERIALI IN METODE .....	13
3.1. Materiali .....	13
3.2. Aparature.....	16
3.3. Metode.....	18
3.3.1. Določanje maksimalne topnosti učinkovine pri različnih pH vrednostih.....	18
3.3.2. Izdelava trdnih disperzij .....	18
3.3.3. Določanje vsebnosti učinkovine v trdnih disperzijah.....	18
3.3.4. Termogravimetrična analiza (TGA) .....	19
3.3.5. Diferenčna dinamična kalorimetrija (DSC) .....	19
3.3.6. Pospešen test stabilnosti .....	19
3.3.7. Preizkus raztapljanja.....	20
3.3.8. Morfološke lastnosti delcev (SEM).....	20
3.3.9. Merjenje prave gostote .....	20
3.3.10. Granuliranje trdne disperzije .....	21
3.3.11. Določitev pretočnih lastnosti trdne disperzije .....	21
3.3.12. Stiskanje tablet.....	22

4. REZULTATI IN RAZPRAVA.....	23
4.1. Maksimalna topnost učinkovine.....	23
4.2. Izdelava trdnih disperzij .....	23
4.3. Vsebnost učinkovine v trdnih disperzijah .....	24
4.4. Določanje kristaliničnosti ZU v trdnih disperzijah .....	27
4.5. Morfološke lastnosti.....	28
4.6. Test raztapljanja trdnih disperzij .....	30
4.7. Prave gostote trdnih disperzij .....	35
4.8. Stabilnost trdnih disperzij .....	36
4.9. Granuliranje trdne disperzije .....	39
4.10. Pretočne lastnosti trdne disperzije .....	40
4.11. Tabletiranje trdne disperzije .....	40
5. SKLEP .....	43
LITERATURA .....	43
PRILOGA.....	IX

## KAZALO SLIK

Slika 1: BSC razredi zdravil. ....	1
Slika 2: TGA analiza Sylysie 350.....	24
Slika 3: TGA analiza karvedilola. ....	25
Slika 4: TGA analiza TD ZU : SYL 350 = 1 : 3.....	26
Slika 5: DSC krivulja karvedilola, fizikalne zmesi s Sylysio 350 in TD izdelanih pri V acetona 100 ml.....	27
Slika 6: DSC krivulja karvedilola, fizikalne zmesi s SYL 350 in TD izdelanih pri V acetona 50 ml.....	28
Slika 7: Kristalna oblika karvedilola. ....	29
Slika 8: Morfološke lastnosti Sylysie 350 in TD karvedilola s Sylysio 350. ....	29
Slika 9: Raztapljanje čistega karvedilola in fizikalnih zmesi s SYL 350.....	30

Slika 10: Raztapljanje čistega karvedilola, fizikalne zmesi in TD karvedilola s Sylysio 350 v pH = 1,2. ....	31
Slika 11: Raztapljanje čistega karvedilola, fizikalne zmesi in TD karvedilola s Sylysio 350 v pH = 6,8. ....	31
Slika 12: Raztapljanje čistega karvedilola, fizikalne zmesi in TD ZU: SYL 350 = 3 : 1 izdelanih pri 100 in 50 ml acetona v pH = 1,2. ....	33
Slika 13: Raztapljanje čistega karvedilola, fizikalne zmesi in TD ZU: SYL 350 = 3 : 1 izdelanih pri 100 in 50 ml acetona v pH = 6,8. ....	33
Slika 14: Primerjava pravih gostot z dejansko vsebnostjo karvedilola v TD s Sylysio 350. ....	36
Slika 15: DSC krivulje TD karvedilola s Sylysio 350 po izpostavitvi povišani T in RV po šestih tednih. ....	37
Slika 16: DSC krivulja TD karvedilola s Sylysio 350 po izpostavitvi povišani T in RV po desetih tednih. ....	37
Slika 17: Raztapljanje TD ZU : SYL 350 = 3 : 1 v pH = 6,8 po testiranju stabilnosti. ....	38
Slika 18: Raztapljanje karvedilola iz izdelanih tablet v pH = 1,2. ....	41
Slika 19: Raztapljanje karvedilola iz izdelanih tablet v pH = 6,8. ....	42
Slika 20: TGA analiza TD : SYL 350 = 3 : 1. ....	IX
Slika 21: TGA analiza TD : SYL 350 = 2 : 1. ....	IX
Slika 22: TGA analiza TD : SYL 350 = 1 : 1. ....	X
Slika 23: TGA analiza TD : SYL 350 = 1 : 2. ....	X

## KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Možni pristopi za izboljšanje raztapljanja. ....	2
Preglednica II: Generacije trdnih disperzij. ....	3
Preglednica III: Metode priprave trdnih disperzij. ....	4
Preglednica IV: Glavni procesni parametri sušenja z razprševanjem. ....	9
Preglednica V: Polimorfne oblike karvedilola, tališča in način priprave. ....	10
Preglednica VI: Kemijske lastnosti karvedilola. ....	13
Preglednica VII: Lastnosti Sylysije 350. ....	14
Preglednica VIII: Prikaz ocene pretočnih lastnosti glede na vrednosti Carrovega indeksa in Hausnerjevega razmerja. ....	22

Preglednica IX: Izkoristek izdelave (%) karvedilola s Sylysio 350. ....	23
Preglednica X: Določene vsebnosti učinkovine (%) v TD karvedilola s Sylysio 350 z UV-VIS in TGA. ....	26
Preglednica XI: Določene vsebnosti (%) v TD karvedilola z Sylysio 350 izdelanih pri V acetona 50 ml z UV-VIS. ....	26
Preglednica XII: Delež (%) raztopljenih učinkovine po 120 minutah iz TD karvedilola s Sylysio 350 pri različnih V acetona. ....	34
Preglednica XIII: Prave gostote karvedilola, Sylysio 350 in izdelanih in izdelanih TD karvedilola s Sylysio350. ....	35
Preglednica XIV: Delež ( % ) raztopljenih učinkovine iz TD ob času 0, 6 in 10 tednih izpostavljenosti povišani T in RV. ....	39
Preglednica XV: Pretočne lastnosti TD ZU : SYL 350 = 1 : 2, pred in po granuliranju. ...	40

## KAZALO ENAČB

Enačba 1: Modificirana Noyes-Whitneyeva enačba. ....	1
<i>Enačba 2:</i> Carrov indeks. ....	21
<i>Enačba 3:</i> Hausnerjevo razmerje. ....	22

## SEZNAM OKRAJŠAV

<b><i>TD</i></b>	trdna disperzija
<b><i>DSC</i></b>	difrenčna dinamična kalorimetrija
<b><i>TGA</i></b>	termogravimetrija
<b><i>PAS</i></b>	površinsko aktivna snov
<b><i>SES</i></b>	samoemulgirajoči sistem
<b><i>SMES</i></b>	samomikroemulgirajoči sistem
<b><i>IUPAC</i></b>	mednarodna zveza za čisto in uporabno kemijo
<b><i>HPMC</i></b>	hidroksipropilmetilceluloza
<b><i>PEG</i></b>	polietilen glikol
<b><i>PVP</i></b>	polivinilpirolidon
<b><i>ZU</i></b>	zravitna učinkovina
<b><i>SEM</i></b>	vrstični elektronski mikroskop
<b><i>RV</i></b>	relativna vlažnost
<b><i>c</i></b>	koncentracija
<b><i>T<sub>g</sub></i></b>	temperatura steklastega prehoda
<b><i>V</i></b>	volumen
<b><i>FO</i></b>	farmaceutvska oblika
<b><i>HR</i></b>	Hausnerjevo razmerje
<b><i>CI</i></b>	Carrov indeks
<b><i>T<sub>m</sub></i></b>	temperatura tališč



## POVZETEK

V zadnjem obdobju se razvija veliko zdravilnih učinkovin, ki so v vodi slabo topne. Eden izmed številnih fizikalnih pristopov s katerim lahko izboljšamo njihovo vodotopnost je izdelava trdnih disperzij. Namen diplomske naloge je, da izboljšamo profil raztapljanja karvedilola, ki je slabo topen in dobro permeabilen ter ga uvrščamo v II. razred po biofarmacevtski klasifikaciji zdravil. Za izdelavo trdnih disperzij smo uporabili metodo sušenja z razprševanjem. Trdnim disperzijam smo vrednotili naslednje lastnosti: kristaliničnost (DSC – diferenčna dinamična kalorimetrija), velikost delcev in morfologijo (SEM – vrstični elektronski mikroskop), pravo gostoto, pretočne lastnosti, fizikalno stabilnost in profil raztapljanja. Uporabili smo mezoporozni nosilni material Sylysio 350 in organsko topilo aceton, v katerem smo pred dodatkom nosilca in razprševanjem raztopili učinkovino. Variirali smo razmerje med zdravilno učinkovino in nosilcem (3 : 1, 2 : 1, 1 : 1, 1 : 2, 1 : 3) in volumen acetona (100 in 50 ml). Ugotovili smo, da se je med procesom izdelave kristalna oblika zdravilne učinkovine pretvorila v amorfno obliko in se vgradila v pore nosilca. Izkazalo se je, da sta bila med procesom izdelave trdnih disperzij prisotna dva neželena procesa, in sicer nalaganje delcev učinkovine na površino nosilca in aglomeracija delcev. Izrazitejša sta bila pri trdnih disperzijah z višjim deležem zdravilne učinkovine. Posledica tega je bil počasnejši profil raztapljanja teh trdnih disperzij v primerjavi s tistimi z nižjim deležem učinkovine. Prav tako so izkazovale slabšo stabilnost, saj se je v šestih tednih pri temperaturi 40 °C in relativni vlažnosti 75 % določen delež učinkovine pretvoril iz amorfne v dve različni kristalni obliki. Ko smo uporabili manjši volumen acetona, v katerem smo raztopili učinkovino pred razprševanjem, je manjši volumen vplival na profil raztapljanja in to le pri trdni disperziji z največjim deležem učinkovine, kjer se je delež raztopljenе učinkovine po 120 minutah zmanjšal. Izkazalo se je, da je prišlo pri teh trdnih disperzijah do večjega nalaganja učinkovine na površino nosilnega materiala, ki zapira pore in poslabša raztapljanje. Najoptimalnejšo trdno disperzijo s stališča raztapljanja in stabilnosti z razmerjem nosilca SYL 350 in zdravilne učinkovine 1 : 2 smo granulirali, da bi ji izboljšali pretočne lastnosti. Nato smo iz tako izdelanih zrn stisnili tablete, ki so vsebovale 25 mg učinkovine. Učinkovina iz tablet je imela počasnejši profil raztapljanja kot učinkovina iz nestisnjene trdne disperzije, vendar se je kljub temu sprostila vsa učinkovina v 120 minutah. Granuliranje trdne disperzije ni imelo vpliva na profil raztapljanja. S tem smo pokazali, da lahko iz trdne disperzije s slabo vodotopno učinkovino izdelamo končno enodmerno farmacevtsko obliko za peroralno uporabo.

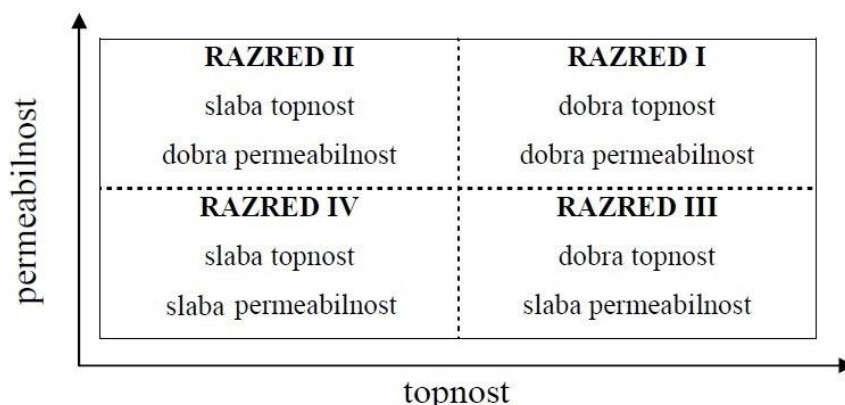
## ABSTRACT

Many poorly water-soluble drugs are being produced in recent years. One of the numerous physical approaches known that can improve the dissolution profile of poorly water-soluble drugs is production of solid dispersions. The aim of this thesis was to enhance the dissolution profile of carvedilol which has low solubility and high permeability, therefore it is classified as the II class drug according to Biopharmaceutics Classification System. Spray drying method was used in the production of solid dispersions. The solid dispersions were assessed with the following properties: crystallinity (DSC – differential scanning calorimetry), the size of the particles and morphology (SEM – scanning electron microscope), true density, flow properties, physical stability and dissolution profile. We applied mesoporous carrier material Sylysia 350 and acetone, the organic solvent in which the drug was dissolved prior to the addition of the carrier and the spray drying method. We varied the ratio between the drug and the carrier (1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1), as well as the volume of acetone (100 ml and 50 ml). We found, that during the production of solid dispersions the crystalline form of the drug transmuted into an amorphous form, incorporating itself into the pores of the carrier. We observed that during the production of solid dispersions two undesirable processes were present, namely drug particles loading onto the surface of the carrier and agglomeration of particles. The unwanted processes were more pronounced in solid dispersions with a higher proportion of the drug. This caused a slower dissolution profile of solid dispersions compared to those with a lower proportion of the drug. Solid dispersion of this kind were also less stable, since a certain proportion of the drug was transformed from amorphous form into different crystal forms after exposure to temperature of 40 °C and relative humidity of 75 % for six weeks. The application of a smaller volume of acetone used to dissolve the drug prior to spray drying process influenced only the dissolution profile of the solid dispersion with the highest proportion of the drug, where the portion of the dissolved drug after 120 minutes decreased. It turned out that with these solid dispersions the drug load on the surface of the carrier material was higher, which caused closure of carrier pores and poorer dissolution rate. The most optimal solid dispersion from the point of view of dissolution rate and stability was identified as the one with ration of carrier SYL 350 and drug 1 : 2. This solid dispersion was granulated to improve its flow properties and was compressed into tablets with drug content of 25 mg. The tablets had a slightly slower release profile compared to the uncompressed solid dispersion, nevertheless, the entire drug was released after 120

minutes. Granulation of solid dispersion had no effect on the dissolution profile. With this we have demonstrated that it is possible to produce a final single-dose pharmaceutical form for oral application out of a solid dispersion with poor water-soluble drug.

## 1. UVOD

Na splošno je peroralna uporaba zdravil med najbolj pogosto uporabljenimi tehnikami za aplikacijo zdravila. Bolniku je blizu, ker je enostavna in omogoča neinvazivno jemanje z nekaj omejitvami. Učinkovina se mora najprej raztopiti v prebavnem traktu, da se lahko absorbira. Po absorpciji pa je izpostavljena metabolizmu prvega prehoda. Poleg permeabilnosti je najpomembnejši parameter, ki vpliva na biološko uporabnost (BU) topnost učinkovine v biološkem mediju. Zato imajo učinkovine, ki so slabo topne težavo, da dosežejo ustrezno visoko BU (1). V zadnjem obdobju dobivamo z metodami kombinatorne kemije in rešetanja visoke zmogljivosti vedno več novih učinkovin, ki so v vodi in telesnih tekočinah slabo topne. Če se raztopi manj kot 1 del trdne snovi v 10000 delih vode, to pomeni da je koncentracija pod 100 µg/ml, imamo opravka s slabo topno snovjo. Biofarmacevtski sistem klasifikacije (angl. »Biopharmaceutics Classification System« - BSC) deli učinkovine glede na topnost in permeabilnost v 4 razrede, kar je prikazano na sliki 1 (2, 3).



**Slika 1: BSC razredi zdravil.**

Modificirana Noyes-Whitneyeva enačba nam opisuje hitrost raztapljanja in podaja možnosti, s katerimi lahko izboljšamo hitrost raztapljanja ( $dC/dt$ ) zdravilne učinkovine (ZU) (4).

$$\frac{dC}{dt} = \frac{D * A * (C_s - C)}{h}$$

**Enačba 1: Modificirana Noyes-Whitneyeva enačba.**

kjer  $dC/dt$  predstavlja hitrost raztapljanja spojine,  $A$  celokupno površino, ki je na voljo za raztapljanje,  $D$  difuzijski koeficient spojine,  $C_s$  topnost spojine v mediju za raztapljanje,  $C$  koncentracija spojine ob času  $t$  in  $h$  debelina difuzijske plasti v stiku s površino delca, ki se raztaplja.

Za izboljšanje raztapljanja ZU si lahko pomagamo z različnimi fizikalnimi in kemijskimi prijemi (1). Pri analizi enačbe 1 ugotovimo, da je ena izmed možnosti za izboljšanje hitrosti raztapljanja ZU povečanje površine, ki je na voljo za raztapljanje ( $\uparrow$  celokupna površina  $A$ ). To lahko dosežemo z zmanjševanjem velikosti delcev ali pa z izboljšanjem močenja snovi. Teoretično bi lahko zmanjšali debelino difuzijske plasti, kar je pa v praksi skoraj nemogoče doseči. Z aplikacijo učinkovine takoj po zaužiti hrani lahko podaljšamo čas, ki je na voljo za raztapljanje, prav tako se poveča količina tekočine v prebavni cevi in posledično se lahko izboljša BU ZU. Poznamo več pristopov, ki pripomorejo k izboljšanju raztapljanja učinkovin (preglednica I) (1,5).

**Preglednica I: Možni pristopi za izboljšanje raztapljanja.**

<b>Kemijski pristop</b>	<b>Fizikalni pristop</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- predzdravila</li> <li>- tvorba soli</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- manjšanje velikosti delcev</li> <li>- kompleksacija/solubilizacija s ciklodekstrini in površinsko aktivnimi snovmi (PAS)</li> <li>- polimorfi, psevdopolimorfi</li> <li>- kokristali</li> <li>- formulacija z lipidi in PAS</li> <li>- amorfizacija (trdne disperzije)</li> <li>- uporaba sotopil</li> <li>- ustrežnejši pH formulacije</li> </ul>

### 1.1. Trdne disperzije

Trdne disperzije (TD) so disperzije vsaj dveh komponent v trdnem agregatnem stanju. Po navadi je hidrofobna učinkovina dispergirana v amorfni ali kristalni oblike v hidrofilno ogrodje. Poznamo več razredov trdih disperzij, razdelitev je odvisna od dispergiranosti učinkovine v ogrodju. Razredi so naslednji: amorfna raztopina, oborjeni amorfni delci v kristalnem nosilcu, amorfna suspenzija, trdna raztopina, enostavna evtektična zmes ali kombinacija naštetih oblik (5). V preglednici II so prikazani tipi TD, ki so razdeljeni na podlagi tipa ogrodja v tri generacije (6, 7):

**Preglednica II: Generacije trdnih disperzij.**

Generacija	Tip ogrodja	Materiali
1. Generacija	kristalna ogrodja	- organske kisline - sečnina - sladkorji
2. generacija	amorfno polimerna ogrodja	- polivinilpirolidon - polimetakrilat - polivinil acetati - polietilen glikoli - celulozni derivati - ciklodekstrini
3. generacija	ogrodja iz polimera, PAS ali zmesi obojega	- poloksameri - Gelucire - Tweeni

### 1.1.1. Prednosti trdnih disperzij

Z izdelavo TD se srečamo s številnimi prednostmi pred ostalimi pristopi, s katerimi lahko izboljšamo topnost in hitrost raztapljanja učinkovin. Trenutno prevladujejo fizikalni (npr. solubilizacija, zmanjševanje velikosti delcev) in kemijski (npr. tvorba soli, predzdravila) pristopi. Če imamo opravka z nevtralnimi učinkovinami, ne moremo tvoriti soli. V primeru šibkih baz ali kislin ni nobenega zagotovila, da bomo ob tvorbi soli dosegli boljše raztapljanje snovi, saj se lahko sol v prebavnem traktu pretvori v prvotno obliko proste kisline ali baze. Sinteza topnega predzdravila pa zahteva dodatne študije, ker gre za registracijo nove ZU. S solubilizacijo učinkovine dobimo tekoče farmacevtske oblike (FO), ki pa med uporabniki niso tako priljubljene kot trdne farmacevtske oblike. Po drugi strani smo z mletjem omejeni do katere velikosti lahko delce učinkovine zmanjšamo. S suhim mletjem dosegamo velikosti okoli 5  $\mu\text{m}$ , kar pa nam pogosto ne zagotavlja zadostnega povečanja hitrosti raztapljanja, občasno se lahko raztapljanje na ta način celo poslabša, saj majhni delci težijo k aglomeraciji (8). Z izdelavo TD dobimo majhne delce z veliko specifično površino, ki nam izboljša hitrost raztapljanja učinkovine iz nosilca. Direktni stik učinkovine s hidrofilnim ogrodjem in prehod kristalne oblike v amorfno ugodno izboljšuje močenje (5).

### 1.1.2. Pomanjkljivosti trdnih disperzij

Uporabo TD v farmacevtskih oblikah otežujejo določeni dejavniki, kot so slabo definirani, zapleteni in dragi procesi izdelave, težave pri razvoju ustrezne FO, slaba ponovljivost

proizvodnje, težave pri povečanju velikosti proizvodne serije in fizikalna nestabilnost. Zaradi povišane temperature in vlažnosti lahko učinkovina preide iz amorfne nazaj v kristalno obliko. To se lahko zgodi že med samim postopkom izdelave ali pa kasneje med shranjevanjem. Največji vpliv na kristalizacijo učinkovine ima običajno vlaga, ki vpliva na mobilnost molekul učinkovine. Vlago lahko veže tudi nosilec, kar lahko povzroči neželjeno ločitev faz, rast kristalov in pretvorbo manj stabilnih oblik v stabilnejše (6, 8).

### 1.1.3. Metode priprave trdnih disperzij

Glede na postopek izdelave trdnih disperzij lahko ločimo dve osnovni metodi. Prva je metoda taljenja in druga izhlapevanje topila. Uporabimo lahko tudi kombinacijo obeh metod, kar je prikazano v preglednici III (7).

**Preglednica III: Metode priprave trdnih disperzij.**

<b>Metode taljenja</b>	<b>Metode izhlapevanje topil</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- iztiskanje taline</li> <li>- granuliranje s talino</li> <li>- enostavno taljenje</li> <li>- polnjenje kapsul s talinami</li> <li>- razprševanje s strjevanjem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- uporaba superkritičnih fluidov</li> <li>- sušenje z zmrzovanjem</li> <li>- sušenje z razprševanjem</li> <li>- elektrostatsko sukanje</li> <li>- izparevanje pri znižanem tlaku</li> <li>- evaporacijsko obarjanje v vodno raztopino</li> <li>- koprecipitacija</li> </ul>

#### 1.1.3.1. Metode taljenja

Prva, ki sta opisala pripravo trdnih disperzij z metodo taljenja sta bila Sekiguchi in Obi. Pripravila sta evtektično zmes sulfatazola z različnimi nosilnimi materiali. Talino, ki je nastala sta ohladila in nato dobljeni produkt mlela. Slabost te metode je visoka temperatura, kateri je izpostavljena učinkovina ter visoka viskoznost staljenega nosilca. Posledica je lahko razpad učinkovine in nepopolno mešanje med nosilcem in učinkovino, zato so se postopoma uveljavili novi postopki, ki so opisani v nadaljevanju. Prednost metode taljenja pa je vsekakor, da niso prisotna topila (8).

### Iztiskanje taline

Iztiskanje taline je postopek, pri katerem zmes nosilca in učinkovine s pomočjo vijačnega mešalnika transportiramo v ekstrudor, kjer se segreje in stali, nato talino iztiskamo skozi ploščo z ali brez odprtine. Med iztiskanjem se nastala talina ohladi in se kasneje lahko tudi zmelje. Delovna temperatura je najpomembnejši procesni parameter, ki jo določimo glede na temperaturo tališča učinkovine ( $T_m$ ), ali temperaturo steklastega prehoda ( $T_g$ ) nosilca. Delovna temperatura mora biti višja od  $T_m$  in  $T_g$  nosilca, da postane zmes ustrezno viskozna in da ima ustrezno pretočnost v ekstrudorju. Hkrati pa mora ostati delovna temperatura dovolj nizka, da ne pride do termičnega razpada ZU, torej je neprimerna za termolabilne ZU. Da dosežemo boljše pogoje iztiskanja taline, lahko uporabimo superkritični ogljikov dioksid, ki začasno deluje kot mehčalo (5).

### Granuliranje s talino

Za postopek granuliranja s talino lahko izbiramo med tremi različnimi postopki. Vse tri postopke izvajamo v hitrovrtečem mešalniku ali s tehnologijo zvrtničenih plasti. Postopki so naslednji: staljen nosilec z učinkovino dodajamo v segrete pomožne snovi, staljen nosilec dodamo v segreto zmes ZU in pomožne snovi, lahko pa ZU, nosilec in pomožne snovi segrevamo skupaj med procesom granuliranja. Ker se po izdelavi zrnecem poveča specifična površina in se učinkovina amorfilizira, dobimo izboljšan profil raztapljanja učinkovine. (8).

### Razprševanje s strjevanjem

Tehnologija razprševanje s strjevanjem je ena izmed metod izdelave TD, s katero izdelujemo mikrodolge oz. mikrosfere. Postopek izdelave poteka v več korakih. Najprej ZU raztopimo ali dispergiramo v staljenem nosilcu. Nato talino dovajamo do segrete šobe in jo razpršujemo v hladilno komoro. Ko vroče kapljice pridejo v stik z mrzlim vstopnim zrakom, pride do prenosa toplote, ki ima za posledico strjevanje kapljic, ki padejo na dno posode, ali pa s tokom zraka potujejo v ciklon, kjer se ločijo od zraka in se zberejo v posodi. Nastanejo sferični delci trdne disperzije učinkovine in pomožnih snovi, ki imajo gladko površino. Zaradi dobrih pretočnih lastnosti so primerne za polnjenje v kapsule ali stiskanje v tablete. Vsekakor pa metoda ni primerna za termolabilne učinkovine zaradi višjih temperatur pri pripravi taline. Proces izdelave trdnih disperzij nadzorujemo z



naslednjimi parametri: temperatura taline, tlak zraka za razprševanje, hitrost dovajanja taline ter temperatura vstopnega zraka (9).

#### Polnjenje kapsul s talinami

Pri tej metodi se TD izdelajo tako, da talino polnimo neposredno v trde želatinaste kapsule in jih nemudoma po polnitvi ohladimo na sobno temperaturo. Ker visoka temperatura vpliva na lastnost kapsule, je zaželeno, da temperatura polnjenja ne preseže 70 °C. V kapsulah nastanejo čepi, iz katerih se po stiku z tekočinami v prebavnem traktu sproščajo sestavine disperzije. Zaradi hitrega raztapljanja pomožnih snovi nastajajo plasti učinkovine na površini ogrodja TD, česar si ne želimo. To lahko odpravimo z dodatkom površinsko aktivnih snovi, s čimer izboljšamo homogenost med ZU in nosilcem (5).

#### **1.1.3.2. Metode izhlapevanja topila**

Pri metodah izhlapevanja topil nosilec in učinkovino raztopimo v hlapnih topilih, ki jih med postopkom odparimo. Ker organska topila izparevajo pri dokaj nizkih temperatura, je minimalna možnost, da bi s tem vplivali na termični razpad učinkovine. Pojavlja pa se težava, če organskega topila ne izparimo v celoti. Prva znanstvenika, ki jima je uspelo učinkovino in nosilec raztopiti v istem organskem topilu in ga nato izpariti sta bila Tachibani in Nakamura (8). Pogosto je nosilec hidrofilen, učinkovina pa hidrofobna in slabo topna, zato težko najdemo topila, v katerem bi brez težav raztopili obe komponenti (7).

#### Metoda izparevanja pri znižanem tlaku

V hlapnem topilu ali kombinaciji več topil skupaj raztopimo učinkovino in nosilec. Topilo pri podtlaku odparimo z uporabo rotavaporja (vrteči vakuumski evaporator) ali vakuumskega sušilnika. Po končanem postopku dobimo suh preostanek, ki ga zmeljemo in presejemo, da dobimo delce želene velikosti (10).

#### Sušenje z zamrzovanjem

Metoda izdelave TD s sušenjem z zamrzovanjem vsebuje tri korake: zamrznitev raztopine, primarno sušenje in sekundarno sušenje. Raztopino nosilnega material in učinkovine zamrznemo, da se izločijo ledeni kristali raztopine. Hitrost zamrznitve mora biti dovolj

visoka, saj topilo po navadi hitreje kristalizira kot topljenec, zaradi česar ostane v amorfni obliki. Nato v postopku primarnega sušenja sublimirajo kristali topila pod znižanim tlakom. Tam kjer so se nahajali ledeni kristali topila ostanejo samo pore. Ostanek topil, ki se ne odstrani v prvih dveh fazah postopka, odstranimo s sekundarnim sušenjem, pri katerem zvišamo temperaturo sušenja in dodatno znižamo tlak (11).

#### Metoda koprecipitacije

Metoda koprecipitacije temelji na tem, da v raztopino nosilca in učinkovine dodajamo netopilo. Dodatek netopila povzroči, da se sočasno začne obarjanje obeh komponent v koprecipitate. Po končnem postopku delce filtriramo in posušimo (7).

#### Superkritični fluidi

Kot superkritični fluid se uporablja snovi, katerih tlak je nad kritičnim tlakom in so segreta nad kritično temperaturo. Superkritični fluidi so enofazni sistemi in izkazujejo fizikalno-kemijske lastnosti, tako plina (stisljivost, difuzivnost) kakor tudi tekočine (gostota). Večinoma se v te namene uporablja ogljikov dioksid, ker je netoksičen, poceni, negorljiv in ga je enostavno reciklirati. V superkritični fluid ga pretvorimo brez večjih težav zaradi dokaj nizkega kritičnega tlaka (74 bar) in nizke kritične temperature (31 °C). Metode s superkritičnimi fluidi nam omogočajo izdelavo majhnih delcev z visoko specifično površino in nizko vsebnost zaostalih topil. Metode z uporabo superkritičnih fluidov ločimo v dve kategoriji glede na smo funkcijo superkritičnega fluida, ki je lahko topilo ali pa netopilo (6).

#### Elektrostatska metoda s sukanjem

Pri elektrostatski metodi s sukanjem raztopino polimera in zdravilne učinkovine prečrpujemo skozi iglo, v kateri je raztopina izpostavljena električni napetosti med 5 in 30 kV. Električne sile morajo preseči medfazno napetost med raztopino nosilca, zraka in zdravilne učinkovine, da pride do nastanka raztegnjenih vlaken s premerom v nanometrskem ali mikrometrskem velikostnem razredu. Medfazna napetost, dielektrična konstanta, hitrost pretoka raztopine in velikost električne napetosti vplivajo na premer dobljenih vlaken. Po izparevanju topila vlakna zberemo na situ. Slabost metode je, da med procesom izdelave uporabljamo nizko število pomožnih snovi, ki imajo zmožnost tvoriti nitke (5).

### Evaporacijsko obarjanje v vodno raztopino

Metoda se uporablja za učinkovine, ki so nevodotopne. V organskem topilu, ki ima nizko vrelišče, raztopimo zdravilno učinkovino, nato jo razpršujemo v segreto vodno raztopino, pri temperaturi, ki mora biti višja od vrelišča topila. Drobne kapljice hitro izparevajo in s tem povzročijo hitro nukleacijo in nasičenje, zaradi česar obstaja velika verjetnost, da namesto kristalnih nastanejo amorfni delci. Dodatek površinsko aktivne snovi omogoči optimizacijo tvorbe trdnih delcev in njihovo stabilizacijo. Šoba mora biti potopljena v vodno raztopino, da pride do hitrega stika delcev učinkovine s hidrofilno površinsko aktivno snovjo, ki prepreči rast in kristalizacijo delcev. Tako imajo posušeni delci izboljšano raztapljanje. Ker se uporablja manjši delež pomožnih snovi, so TD izdelane s to metodo primerne tudi za parenteralno uporabo (5).

### Sušenje z razprševanjem

Proces sušenja z razprševanjem pretvarja raztopino ali disperzije v suh praškast produkt. Z razprševanjem sušimo raztopine ali disperzije, ki vsebujejo učinkovino, nosilni material in druge pomožne snovi. Proces izdelave trdnih disperzij poteka v štirih glavnih fazah: razprševanje raztopine ali disperzije, stik razpršene zmesi s segretim plinom, izparevanje topila in zbiranje suhega produkta v separacijskem sistemu, ponavadi ciklonu. Če uporabljamo organska topila, je nosilni segreti plin zaradi svoje inertnosti dušik. Metoda sušenja z razprševanjem je najbolj prepoznavna po enostavnem izparevanju topila. Z nastavitvijo številnih parametrov lahko vplivamo na sam potek izdelave TD, lastnosti dobljenih TD in končni izkoristek procesa. Če nastavitve ne nastavimo pravilno in ne zagotovimo optimalnih pogojev za izdelavo, se nam lahko zgodi, da se nam produkt lepi na procesno posodo, kar je lahko posledica nepravilne vstopne temperature. Če je le-ta prenizka, vso topilo ne izpari in zaostane v produktu, če je previsoka pa lahko presežemo  $T_g$  nosilnega materiala (12). Glavni procesni parametri sušenja z razprševanjem in njihov pomen je prikazan v Preglednici IV.

**Preglednica IV: Glavni procesni parametri sušenja z razprševanjem.**

PROCESNI PARAMETER	POMEN
pretok zraka (m <sup>3</sup> /h)	- ↓ pretok → ↓ zaostanek topil - ↑ pretok → ↓ delci produkta
temperatura vhodnega zraka (°C)	- ↑ T povzroči hitrejše izparevanje topila in stabilnejši amorfní produkt - težava termolabilne učinkovine
Pretok tekočine (g/min)	- ↑ hitrost → ↑ kapljice ter ↑ kristaliničnost - ↑ hitrost → ↓ topnost v vodnem mediju
temperatura izhodnega zraka (°C)	- parameter končne vsebnosti vlage v produktu
tlak razprševanja	- ↑ tlak → ↓ kapljice
viskoznost raztopine ali disperzije	- ↑ viskoznost → nepravilne oblike kapljic - ↓ viskoznost → ↓ poraba energije med procesom
površinska napetost raztopine ali disperzije	- ↑ površinska napetost → ↑ velikost kapljic, ki dosejajo ↓ hitrost
temperatura raztopine ali disperzije (°C)	- ↑ T disperzije → lažje se osuši disperzija

**1.1.4. Proučevanje trdnih disperzij**

Mnogi znanstveniki so se že ukvarjali z izdelavo TD, s katerimi so dosegali izboljšano raztapljanje slabo vodotopnih učinkovin. Uporabili so že veliko metod za izdelavo trdnih disperzij, prav tako poznamo veliko kombinacij učinkovin, nosilnih materialov in topil, ki se uporabljajo za izdelavo TD (1). Na tržišču so že prisotna zdravila, ki jih izdelajo na osnovi TD, kot npr. Intelence<sup>®</sup> (etravirin), Sporanox<sup>®</sup> (itakonazol), Crestor<sup>®</sup> (rosuvastatin), Cesamet<sup>®</sup> (nabilon), Norvir<sup>®</sup> (ritonavir), Implanon<sup>®</sup> (etonogestrel) (6, 7).

**1.2. Polimorfne oblike karvedilola**

Karvedilol se lahko nahaja v več polimorfnih oblikah, ki se med seboj razlikujejo v številnih fizikalno-kemijskih lastnostih, med drugimi v temperaturi tališča. Najbolj pogosti sta obliki I in II, ki sta monotropni, to pomeni, da nista pri nobeni temperaturi v ravnotežju. Različne oblike karvedilola pridobimo s kristalizacijo iz različnih topil. Najhitrejšo absorpcijo in posledično največjo biološko uporabnost ima karvedilol, ki se nahaja v obliki solvata ali hidrata. Za izdelavo naših trdnih disperzij smo uporabili karvedilol v obliki II. Poznani polimorfi karvedilola, temperature njihovih tališč in mogoči načini priprave so navedeni v spodnji preglednici V (13, 14).

**Preglednica V: Polimorfne oblike karvedilola, tališča in način priprave.**

Temperatura tališča	Polimorfna oblika	Način priprave (kristalizacija iz topila)
- 67 °C (rekristalizacija), 115 °C (tališče)	oblika V	- raztopimo v metil etil ketonu in mu po kapljicah dodajamo heksan
- 68,8-72,4 °C - 73 °C (polimorfna modifikacija v obliki II), 114 °C (T tališča oblike II)	oblika VII	- etil acetat/voda
- 74 °C (glavni vrh), 112 °C (manjši vrh)	oblika VI karvedilol solvat	- sušenje pri 55 °C 16 ur, dobimo obliko II in VI - na sobni T 4 tedne, dobimo oblike I,II in VI
- 94-96 °C	karvedilol hemihidrat	- sušenje z razprševanjem: zmes oblike II, MACROGOLA 6000 in PLURONICA F68 - voda, voda/MeOH
- 94,5-96,2 °C - 80 °C (manjši vrh), 99 °C (glavni vrh)	oblika IX	- etil acetat/voda
- 100 °C (96-110 °C)	oblika III	- EtOH/voda, dioksan/voda, heksan/voda, piridin/voda, Meoh/voda
- 104 °C	oblika IV	- raztopimo v metil etil ketonu in mu po kapljicah dodajamo cikloheksan
- 114-115 °C	oblika II	- MeOH, EtOH absolutni, izopropanol, 1-propanol, n-butanol, etil-acetat, etilenglikol, butil acetat, toluen, aceton/heksan, kloroform/heksan, dikloroetan/heksan, THF/heksan, EtOH/heksan
- 118 °C (dehidracija), 135 °C (tališče)	karvedilol HCl hidrat	- sol s HCl
- 123-126 °C	oblika I	- etil acetat, MeOH

### 1.3. Porozni nosilni materiali za izdelavo trdnih disperzij

Porozni nosilni materiali, ki se v farmaciji najpogosteje pojavljajo kot nosilci za izdelavo TD so porozni silicijev dioksid (Sylsisa<sup>®</sup>, Syloid<sup>®</sup>), porozni kalcijev silikat (Florite<sup>®</sup>), porozna keramika, polipropilenska pena v prahu (Accurel<sup>®</sup>), magnezijev aluminometasilikat (Neusilin<sup>®</sup>) ter kalcijev karbonat (CaCO<sub>3</sub>). Značilnost vseh nosilnih materialov je, da imajo veliko specifično površino, veliko poroznost in ozko porazdelitev velikosti por. Glede na velikost por IUPAC nomenklatura deli nosilce v tri razrede. Poznamo mikroporozne (pore od 0,3 do 2 nm), mezoporozne (od 2 do 50 nm) in makroporozne (nad 50 nm) nosilne materiale (15). Porozni nosilci imajo številne dobre lastnosti, zato jih lahko v farmaciji uporabljamo za številne namene, za izboljšanje

pretočnih lastnosti, izboljšanje stisljivosti zmesi pri tabletiranju in izboljšanje raztapljanja slabo topnih ZU. Omenjeni nosilni materiali v vodi ne nabrekajo in omogočajo z najrazličnejšimi spojinami funkcionalizacijo površine, zato so zanimivi kot ogrodje za vgrajevanje ZU in v bližnji prihodnosti obetajo številne možnosti za nadzorovano sproščanje ter izboljšanje raztapljanja slabo topnih ZU (1).

## 2. NAMEN DELA

Z namenom povečati hitrost raztapljanja in izboljšati topnost slabo topnih učinkovin v vodnem mediju, bomo pri našem delu izdelali trdne disperzije karvedilola z metodo sušenja z razprševanjem:

- kot nosilni material bomo uporabili mezoporozni nosilec Sylysio 350. Kot organsko topilo, v katerem bomo pred dodatkom nosilca in razprševanjem raztopili učinkovino, bomo uporabili aceton. Pri izdelanih TD bomo spreminjali razmerje ZU : Sylysia 350 (1 : 3, 1 : 2, 1 : 1, 2 : 1 in 3 : 1) in volumen acetona (100 in 50 ml),
- trdnim disperzijam bomo ovrednotili naslednje lastnosti: vsebnost (UV-VIS spektrofotometer in TGA), velikost delcev in morfologijo (SEM), kristaliničnost (DSC), določili bomo profil raztapljanja v mediju raztopine HCl s pH = 1,2 in fosfatnem pufri s pH = 6,8, pretočne lastnosti in pravo gostoto (helijev piknometar),
- ocenili bomo fizikalno stabilnost izdelanih TD s pospešenim testom stabilnosti, tako da bomo izdelane trdne disperzije izpostavili povišani temperaturi in vlagi. Po 6 in 10 tednih bomo preverili vpliv povišane temperature in vlage na njeno kristaliničnost in profil raztapljanja učinkovine v izbranih medijih,
- trdni disperziji, ki bo kazala najbolj obetavne lastnosti, bomo določili pretočne lastnosti. Po potrebi bomo izvedli granulacijo, da bomo izboljšali pretočne lastnosti in stisljivost,
- izdelali bomo tablete z enkratnim terapevtskim odmerkom, ki znaša 25 mg učinkovine in potrdili profil raztapljanja tej najbolj zaželeni farmacevtski obliki v izbranih medijih.

### 3. MATERIALI IN METODE

#### 3.1. Materiali

**Med izvedbo eksperimentalnega dela smo uporabili:**

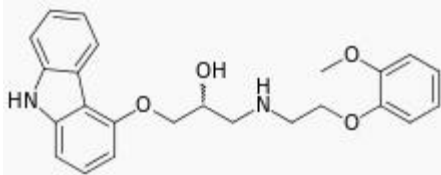
Učinkovina:

- Učinkovina karvedilol, tovarna zdravil Krka d. d., Novo mesto.

Karvedilol je bel, do skoraj bel, kristaliničen prašek, ki je dobro topen v dimetilsulfoksidu, topen v metilen kloridu in metanolu, zmerno topen v etanolu, slabo topen v etiletru in skoraj netopen v vodi (16).

Vsebuje sekundarno aminske skupino s  $pK_a = 7,8$ , kar kaže na slabšo topnost v nevtralnih in alkalnih medijih (pri  $pH = 9,0$  je topnost v vodi manj kot  $1 \mu\text{g/ml}$ , pri  $pH = 7,0$  pa približno  $23 \mu\text{g/ml}$ ). Topnost v vodi se povečuje z manjšanjem  $pH$ -ja in doseže plato blizu  $pH = 5,0$ , kjer je topnost blizu  $100 \mu\text{g/ml}$  pri sobni temperaturi. Pri nizkih  $pH$ -jih med 1 in 4 v različnih puferskih sistemih je topnost omejena z nastankom protonirane oblike učinkovine oziroma tvorbe »in situ« soli (npr. sol klorovodikove kisline v želodčnem mediju). Kemijske lastnosti karvedilola so prikazane v preglednici VI (13).

**Preglednica VI: Kemijske lastnosti karvedilola.**

<b>Mednarodno nelastniško ime (INN)</b>	Karvedilol
<b>Kemijsko ime (IUPAC)</b>	(±)-[3-(9 <i>H</i> -karbazol-4-iloksi)-2-hidroksipropil][2-(2-metoksifenoksi)etil]amin
<b>Molekulska formula</b>	$C_{24}H_{26}N_2O_4$
<b>Molekulska masa</b>	406,47 g/mol
<b>Strukturna formula</b>	

Karvedilol ima kiralni center in se nahaja bodisi kot posamezen stereoisomer ali kot racemat. Spada v skupino zaviralcev adrenergičnih receptorjev alfa in beta. Je neselektiven zaviralec receptorjev beta z vazodilatacijskim, antioksidativnim in antiproliferativnim



učinkom. Enantiomer S(-) zavira adrenergične receptorje  $\alpha_1$  in  $\beta_2$ , enantiomer R(+) pa selektivno zavira le receptorje  $\alpha_1$ . S kardioselektivnim zaviranjem adrenergičnih receptorjev  $\beta$  znižuje arterijski krvni tlak ter zmanjšuje srčno frekvenco in minutni volumen srca. Z zaviranjem  $\alpha_1$  receptorjev povzroča periferno vazodilatacijo in zmanjša sistemske žilne upor. Največji priporočeni odmerek je 25 mg dva-krat na dan. Po zaužitju se hitro in skoraj v celoti absorbira, nato pa se veže na plazemske beljakovine. Učinek na krvni tlak in srčni utrip je najbolj izrazit 1 do 2 uri po zaužitju. Biološka uporabnost znaša skromnih 30 %, predvsem na račun metabolizma prvega prehoda skozi jetra (jetrni encimi CYP2D6 in CYP2C9). Nastali trije aktivni presnovki zavirajo adrenergične receptorje  $\beta$  (4-hidroksifenilni derivat deluje kar 13-krat močneje kot karvedilol). Aktivni presnovki delujejo v primerjavi s karvedilolom le šibko vazodilacijsko. Uporablja se za zdravljenje esencialne hipertenzije, kronične stabilne angine pectoris, kroničnega srčnega popuščanja in po miokardnem infarktu z dokazano disfunkcijo levega prekata (14, 17).

#### Mezoporozni nosilec za pripravo trdnih disperzij:

- Sylysia<sup>®</sup> 350, (silicijev dioksid, empirična formula:  $\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ), Fuji Chemical Industry, LTD., Japonska.

Porozni silicijev dioksid Sylysia<sup>®</sup> 350 je bel, mikroniziran amorfen prašek z visoko poroznostjo in veliko specifično površino, ki se uporablja kot pomožna snov v farmacevtski, prehrabni in kozmetični industriji. Izdelan je iz kemijsko inertnega amorfnega silicijevega dioksida visoke čistote (99,7 %  $\text{SiO}_2$ ). Velja za varno oz. nestrupeno snov za peroralno uporabo. Uporablja se kot aditiv za preprečevanje aglomeracije, vezavo vlage in izboljšanje pretočnih lastnosti snovi. Prav tako je pomemben dodatek pri tabletiranju za izboljšanje pretočnosti in stisljivosti zmesi za tabletiranje. Ostale pomembnejše lastnosti so navedene v spodnji preglednici VII (1, 18, 19).

**Preglednica VII: Lastnosti Sylysije 350.**

Lastnost	SYL 350
<i>volumen por (ml/g)</i>	1,6
<i>prava gostota (g/cm<sup>3</sup>)</i>	2,2
<i>specifična površina (m<sup>2</sup>/g)</i>	300
<i>povprečna velikost delcev (μm)</i>	1,8-3,9
<i>kapaciteta vezave olja (ml/g)</i>	3,1

Organsko topilo za pripravo trdnih disperzij:

- aceton za analizo ( $\text{CH}_3\text{COCH}_3$ ), Merck, Nemčija.

Organsko topilo pri določanju vsebnosti:

- metanol za analizo ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ), Merck, Nemčija.

Organsko topilo za čiščenje laboratorijske opreme:

- 2-propanolol ( $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}$ ), Merck, Nemčija,
- 2-propanolol ( $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}$ ), Sigma-Aldrich, Nemčija.

Reagenti in kemikalije za pripravo medijev za test raztapljanja:

- natrijev dihidrogenfosfat monohidrat ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ), Merck, Nemčija,
- natrijev dihidrogenfosfat dihidrat ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ), Merck, Nemčija,
- klorovodikova kislina (37 % HCl), Merck, Nemčija,
- natrijev hidroksid-pelete (NaOH), Merck, Nemčija,
- prečiščena voda.

Pomožna snov pri granuliranju:

- Kollidon 17PF, (polivinil pirolidon), BASF, Nemčija.

Pomožna snov za izdelavo tablet (polnilo, vezivo):

- Avicel PH-200 (mikrokristalna celuloza), FMC BioPolymer, ZDA.

Laboratorijski pribor:

- steklovina (čaše, bučke, erlenmajerice, merilni valji, epruvete, pipete, polnilni čolnički, penicilinke, itd),
- patena pestilo,
- spatule,
- žličke, igle,
- brizge, kapalke,
- termometer,
- aluminjasti DSC lončki,

- lončki polikristalnega aluminijevega oksida ta TGA,
- lepilni trak za pripravo vzorcev SEM.

#### Filtri:

- Minisart® RC25 0,45 µm (hidrofilen), Sartorius, Nemčija,
- Minisart® SRP25 0,20 µm (hidrofoben, politetrafluoroetilen-PTEF membrana), Sartorius, Nemčija,
- FIL001-EW-A 1 µm, Quality Lab Accessories, ZDA.

#### **Priprava medijev za test raztapljanja:**

##### Raztopina klorovodikove kisline s pH = 1,2

V 5000 ml bučo smo nalili približno 4500 ml prečiščene vode in v digestoriju dodali 42,5 ml 37 % HCl. Bučko smo nato s prečiščeno vodo dopolnili do oznake in izmerili pH.

##### Fosfatni pufer s pH = 6,8

V 5000 ml bučo smo natehtali 34 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ali 30 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Dodali smo približno 4500 ml prečiščene vode in pustili mešati na magnetnem mešalu dokler se ni vse raztopilo. Nato smo preverili pH, ga uravnali z vodno raztopino NaOH (50 g  $\text{NaOH}$  / 0,5 l  $\text{H}_2\text{O}$ ) in bučo s prečiščeno vodo dopolnili do oznake.

### **3.2. Aparature**

- analitska tehnica AG 245, Mettler Toledo, Švica,
- analitska tehnica XS 205 Dual Range, Mettler Toledo, Švica,
- analitska tehnica AND GH-300, A&D Instruments LTD, Italija,
- analitska tehnica AX623 M-pact, Sartorius, Nemčija,
- magnetno mešalo \_\_RO15 power, IKA® -WERKE, Nemčija,
- magnetno mešalo ROTAMIX 560 MMH, Tehnica, Slovenija,
- magnetno mešalo IKA® RTC basic,
- BÜCHI mini Spray Drayer B-290, Büchi, Švica,
- BÜCHI Inter Loop B-295, Büchi, Švica,

- ultrazvočna kadička Sonis 4 in Sonis 2, Iskra pio d.o.o., Slovenija,
- stresalnik VIBROMIX 313 EVT, Tehnica, Slovenija,
- spektrofotometer Hewelett Packard 8453, UV-Visible spectroscopy system, Nemčija,
- pH meter SevenCompact, Mettler Toledo, Švica,
- aparat za raztapljanja Vankel VK 7000 in vzorčevalnik VK 8000, VanKel, ZDA,
- stiskalnica za zapiranje DSC lončkov,
- diferenčni dinamični kalorimeter DSC1, opremljen s programsko opremo STARe Software v9.30, Mettler Toledo, Švica,
- termogravimetrični analizator TGA, opremljen s programsko opremo STARe Software v9.30, Mettler Toledo, Švica,
- vrstični elektronski mikroskop SEM, FE-SEM Supra 35 VP, Carl Zeiss, Švica,
- helijev piknometar AccuPyc 1330, Micromeritics, ZDA,
- komora za stabilnost,
- aparat za merjenje trdnosti tablet, Tablet hardness tester VK 200, Vanderkamp®, ZDA,
- aparat na udarec za določanje pretočnih lastnosti, Vankel Tap density, ZDA,
- centrifuga, Centric 332A, Tehnica, Slovenija,
- avtomatski analizator vlage, BÜCHI B-302, Büchi, Švica,
- merilec debelin tablet, Outside micrometer, Horex,
- sušilna komora SP-45, Kambič laboratorijska oprema, Slovenija,
- instrumentirana tabletirka na udarec Kilian SP 300, IMA Kilian, Nemčija.

### 3.3. Metode

#### 3.3.1. Določanje maksimalne topnosti učinkovine pri različnih pH vrednostih

Maksimalno topnost učinkovine smo določili v raztopini HCl s  $\text{pH} = 1,2$  in fosfatnem pufru s  $\text{pH} = 6,8$ . Pripravili smo nasičene raztopine učinkovine ter jih pustili na stresalniku VIBROMIX 313 EVT pri sobni temperaturi 24 ur. Koncentracijo raztopljene učinkovine smo določili z UV-VIS spektrofotometrom z merjenjem absorbance pri valovni dolžini 332 nm na podlagi umeritvene premice. Uporabili smo kiveto iz kvarčnega stekla in potjo žarka 1 cm. Pred merjenjem absorbance smo nasičene raztopine filtrirali skozi filter Minisart®RC25 0,45  $\mu\text{m}$ .

#### 3.3.2. Izdelava trdnih disperzij

Trdne disperzije smo izdelali z metodo sušenja z razprševanjem iz organskega topila. Uporabili smo učinkovino karvedilol, mezoporozni nosilec Sylysia 350 in organsko topilo aceton. V pripravljene suspenziji za razprševanje smo spreminjali razmerje ZU : nosilec (1 : 3, 1 : 2, 1 : 1, 2 : 1, 3 : 1) in volumen acetona (100 in 50 ml), v katerem smo učinkovino raztopili. Natehtali smo 2 g učinkovine in jo pustili mešati na magnetnem mešalu v ustreznem volumnu acetona toliko časa, da se je vsa raztopila. Nato smo raztopini dodali ustrezno količino nosilca glede na izbrano razmerje. Enakomerno dispergiranost trdnih delcev nosilca smo zagotovili z mešanjem suspenzije tekom celotnega procesa razprševanja. Proces razprševanja smo izvajali v dušikovi atmosferi pri naslednjih pogojih: pretok vhodnega zraka 40  $\text{m}^3/\text{h}$  (nastavitve aspiratorja 100 %), temperatura vhodnega zraka 60 °C, pretok disperzije za razprševanje skozi šobo 4,5 ml/min (~ nastavitev pumpe 15 %), rotameter (50 mm) – kar odgovarja pretoku skozi šobo približno 600 l/h.

#### 3.3.3. Določanje vsebnosti učinkovine v trdnih disperzijah

Natehtali smo približno 15 mg vzorca, ga raztopili v 200 ml metanola, mešali na magnetnem mešalu 2 uri in nato pustili še 15 minut v ultrazvočni kadički. Koncentracijo učinkovine v trdnih disperzijah smo določili z UV-VIS spektrofotometrom z merjenjem

absorbance pri valovni dolžini 332 nm na podlagi umeritvene premice. Uporabili smo kiveto iz kvarčnega stekla in potjo žarka 1 cm. Pred merjenjem absorbance smo raztopino filtrirali skozi filter Minisart® SRP25 0,20 µm (organsko topilo metanol). V potrditev pravilnosti določene vsebnosti smo vsebnost določili tudi s termogravimetrično analizo.

#### **3.3.4. Termogravimetrična analiza (TGA)**

V potrditev pravilnosti določene vsebnosti z UV-VIS spektrofotometrom smo izvedli termogravimetrično analizo učinkovine, mezoporoznega nosilca, fizikalnih zmesi in trdnih disperzij z aparaturo TGA Mettler Toledo, opremljenim s programsko opremo STARe Software v9.30. Vzorec smo natehtali v lonček iz aluminijevega oksida in ga s hitrostjo 10 K/min ali 20 K/min segreli od 30 do 1000 °C oz. 1100 °C. Meritve so bile izvedene v kisikovi atmosferi. Aparatura je bila kalibrirana z indijem.

#### **3.3.5. Diferenčna dinamična kalorimetrija (DSC)**

Termično analizo učinkovine, fizikalnih zmesi in vzorcev trdnih disperzij smo izvedli z diferenčnim dinamičnim kalorimetrom Mettler Toledo DSC1, opremljenim s programsko opremo STARe Software v9.30. Od 5 do 10 mg vzorca smo natehtali v odprte aluminijaste DSC 40 µl lončke in jih s hitrostjo segrevanja 10 K/min segrevali od 0 do 131 °C. Meritve so bile izvedene v dušikovi atmosferi s pretokom plina 40 ml/min. Aparatura je bila kalibrirana z indijem.

#### **3.3.6. Pospešen test stabilnosti**

Vzorci izdelanih trdnih disperzij smo v komori izpostavili povišani temperaturi  $T = 40\text{ °C}$  in relativni vlažnosti  $RV = 75\%$ . Po 6 in 10 tednih smo za vsak vzorec opravili DSC analizo in test raztapljanja, s čimer smo preverili vpliv stresnih pogojev na kristaliničnost (prehod amorfno → kristalno) in posledično na hitrost raztapljanja učinkovine.

### 3.3.7. Preizkus raztapljanja

Preizkuse raztapljanja smo izvajali v raztopini HCl s pH = 1,2 in fosfatnem pufru s pH = 6,8 z USP II napravo VK 7000 z avtomatskim vzorčevalnikom VK 8000. Preizkus posameznega vzorca smo izvedli v treh paralelkah. Preizkus smo izvedli na trdnih disperzijah, pripadajočih fizikalnih zmesih, učinkovini in tabletah, ki ustrezajo enkratnemu odmerku učinkovine 25 mg. Raztapljali smo 2 uri pri naslednjih pogojih:  $V_{\text{medija}} = 900\text{ml}$ ,  $T = 37 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ , hitrost vesel 50 obratov na minuto,  $V_{\text{vzorčenja}} = 5 \text{ ml}$ . Vzorčili smo ob času  $t = 1, 3, 5, 7, 10, 15, 30, 45, 60$  in 120 min. Volumna odvzetih vzorcev nismo nadomeščali, ampak smo to upoštevali pri izračunu deleža raztopljenе učinkovine v posamezni časovni točki. Vzorce smo po odvzemu filtrirali skozi 1  $\mu\text{m}$  filter FIL001-EW-A. Filtrirane vzorce smo centrifugirali 15 minut na 4000 obratov na minuto s centrifugo Centric 322 A, s čimer smo odstranili mezoporozni nosilec, ki je prehajal skozi filter in nam motil določitev koncentracij v posameznem vzorcu. Koncentracijo učinkovine v vzorcu smo določili z UV-VIS spektrofotometrom z merjenjem absorbance pri valovni dolžini 332 nm na podlagi umeritvene premice.

### 3.3.8. Morfološke lastnosti delcev (SEM)

Morfološke lastnosti učinkovine, izdelanih disperzij in mezoporoznega nosilca smo preučevali z vrstičnim elektronskim mikroskopom (SEM) Supra 35 VP. Posušene vzorce smo nalepili na dvostranski prevodni ogljikov lepilni trak in jih nato vrednotili. Meritve smo izvedli pri napetosti na elektronskem topu 1 kV in uporabljenem detektorju SE2.

### 3.3.9. Merjenje prave gostote

Pravo gostoto trdnih disperzij, mezoporoznega nosilca in učinkovine smo izmerili s helijevim piknometrom AccuPyc 1330. Stehtali smo prazno celico za vzorec, jo napolnili do dveh tretjin volumna in jo ponovno stehtali. Celico smo vstavili v piknometar in opravili tri ponovitve meritev pravega volumna.

### 3.3.10. Granuliranje trdne disperzije

Granuliranje je proces povečevanja velikosti, pri čemer se manjši delci združujejo v večje agregate, znotraj katerih pa lahko še vedno identificiramo osnovne delce. Granuliranje smo izvedli na izbrani trdni disperziji, ki se je izkazala na podlagi predhodnih rezultatov kot najoptimalnejša (razmerje ZU : SYL 350 = 1 : 2) Granuliranje smo zaradi majhne količine izdelane TD izvedli ročno v pateni s pomočjo pestila. K 5,3 g trdne disperzije smo med mešanjem dodajali vodno raztopino Kollidona 17 PF, ki je služil kot granulacijska tekočina. Granuliranje smo izvedli dvakrat, prvič smo porabili 11,71 g 5 % raztopine, drugič pa 9,44 g 10 % raztopine. Po končanem granuliranju smo dobljeni produkt sušili v sušilni komori Kambič SP-45 30 minut, pri 60 °C. Vlago v produktu smo preverjali z avtomatskim analizatorjem BÜCHI B-302 pri 85 °C, 15 minut. Meritev smo izvedli pred sušenjem in po sušenju.

### 3.3.11. Določitev pretočnih lastnosti trdne disperzije

Trdni disperziji smo določili pretočni čas, Hausnerjevo razmerje (HR) in Carrov indeks (CI). Za pretočni čas smo uporabili aluminjast lij. Premer izhodne odprtine je bil 5,0 mm, v višino je merila 36,0 mm. Vrh nasipne odprtine je imel premer 42,0 mm. Za HR in CI smo morali določiti zbito in nasipno gostoto trdne disperzije. To smo izračunali iz mase trdne disperzije in iz izmerjenega zbitega in nasipnega volumna. V 100 ml merilni valj smo nasuli vso maso trdne disperzije in odčitali nasipni volumen, s katerim smo delili maso in dobili nasipno gostoto. Merilni valj z TD smo dali na aparaturo Van Kel Tap density tester, ki je 1250-krat mehansko udarjala merilni valj z vzorcem. Po končanem udarjanju smo odčitali zbiti volumen in izračunali zbito gostoto. Iz dobljenih podatkov smo s pomočjo enačb 2 in 3 izračunali HR in CI, ter z dobljenimi rezultati s pomočjo tabele VIII, določili stopnjo pretočnih lastnosti (20). Vse izvedene meritve smo izvedli trikrat. Enak postopek smo ponovili tudi po granuliranju trdne disperzije.

$$CI [\%] = 100 \times \frac{\rho_{zbita} - \rho_{nasipna}}{\rho_{zbita}} = 100 \times \frac{V_{nasipni} - V_{zbiti}}{V_{nasipni}}$$

**Enačba 2: Carrov indeks.**



$$HR = \frac{\rho_{zbita}}{\rho_{nasipna}} = \frac{V_{nasipni}}{V_{zbiti}}$$

**Enačba 3: Hausnerjevo razmerje.**

**Preglednica VIII: Prikaz ocene pretočnih lastnosti glede na vrednosti Carrovega indeksa in Hausnerjevega razmerja.**

CI (%)	Pretočne lastnosti	HR
1-10	ODLIČNE	1,00-1,11
11-15	DOBRE	1,12-1,18
16-20	ZMERNE	1,19-1,25
21-25	SPREJEMLJIVE	1,26-1,34
26-31	SLABE	1,35-1,45
32-37	ZELO SLABE	1,46-1,59
več kot 38	ZELO, ZELO SLABE	več kot 1,60

### 3.3.12. Stiskanje tablet

Tablete smo izdelali z instrumentalno tabletirko na udarec Kilian SP 300 z okroglim in ravnim pečatom premera 12 mm iz trdne disperzije, ki se je po vseh analizah izkazala za najboljšo (ZU : SYL 350 = 1 : 2), prav tako smo tabletirali zrnca, katera smo izdelali iz najboljše trdne disperzije. Kot polnilo smo uporabili Avicel PH 200. Izdelali smo tablete z maso 400 mg in vsebnostjo 25mg, kar ustreza enkratnemu odmerku. Da je tableta vsebovala enkratni odmerek ZU, smo morali odtehtati 100,62 mg TD ZU : SYL 350 = 1 : 2 in Avicela PH 200 do 400mg. Za izdelavo tablet po granuliranju pa 123,76 mg TD in preostanek do 400 mg Avicela PH 200. Tabletiranje in polnjenje matrične vdolbine smo izvedli ročno. Izdelanim tabletam smo določili tudi trdnost z aparaturo za merjenje trdnosti tablet, Tablet hardness tester VK 200 in debelino z mikrometrom Horex.

## 4. REZULTATI IN RAZPRAVA

### 4.1. Maksimalna topnost učinkovine

V mediju fosfatnega pufru pH = 6,8 in raztopine HCl s pH = 1,2 smo pripravili nasičene raztopine učinkovine, katerim smo spektrofotometrično določili koncentracije. V nevtralnem mediju smo opazili bolj izrazito aglomeracijo delcev, medtem ko smo v kislem mediju opazili, da so se delci učinkovine lepše dispergirali. Ta opažanja so se odražala tudi na določitvi maksimalne topnosti, saj smo v mediju HCl s pH = 1,2 določili topnost 82 mg/l, v fosfatnem pufru s pH = 6,8 pa 26 mg/ml, ti rezultati so primerljivi s podatki iz literature (13).

### 4.2. Izdelava trdnih disperzij

Trdne disperzije smo izdelali z metodo sušenja z razprševanjem. Gre za metodo izhlapevanja topila, ki je primerna tudi za industrijsko izdelavo TD. V preglednici IX so podani izkoristki izdelave:

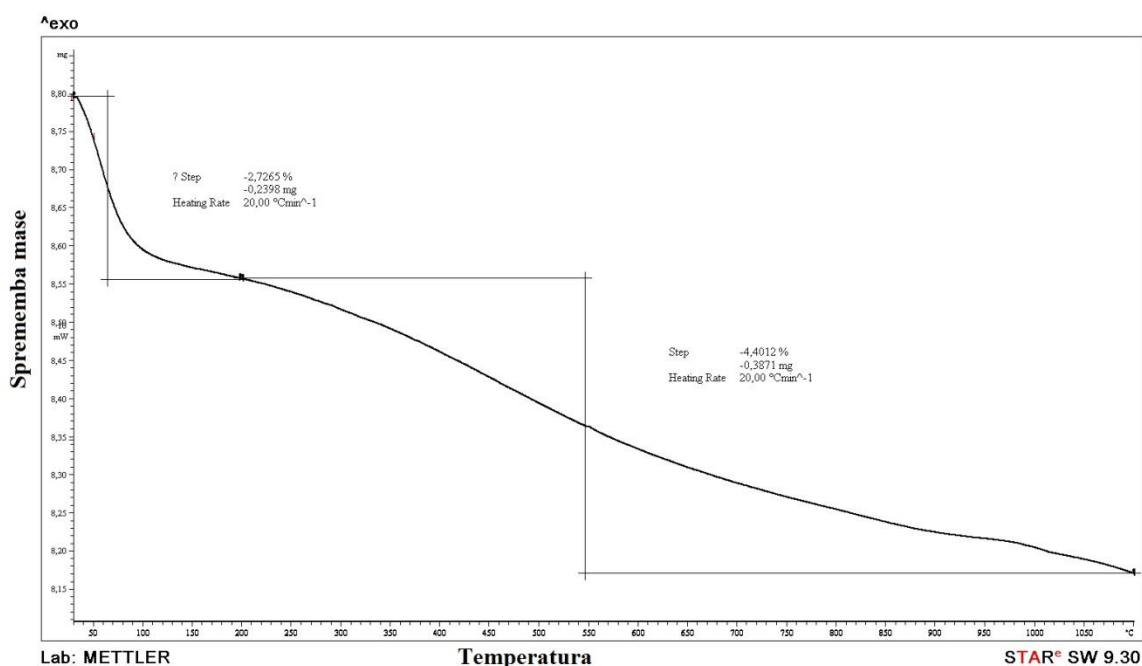
**Preglednica IX: Izkoristek izdelave (%) karvedilola s Sylysio 350.**

ZU :	1 : 3	1 : 2	1 : 1	2 : 1	3 : 1	1 : 2	1 : 1	3 : 1
SYL 350 (V aceton)	( 100 ml)	( 100 ml)	( 100 ml)	( 100 ml)	( 100 ml)	( 50 ml)	( 50 ml)	( 50 ml)
izkoristek	74,8	70,0	79,6	74,2	67,8	71,8	72,0	63,9

TD z višjim deležem učinkovine so se med samim procesom izdelave bolj lepile in nalagale na steno procesne komore in ciklona, kot TD z nižjim deležem učinkovine. Na izkoristke pa ta nezaželen proces ni imel bistvenega vpliva, saj so razlike med izkoristki majhne. Poleg lepljenja na stene je bila izguba najmanjših delcev skozi filter, glavni vzrok izgub med procesom izdelave TD. TD izdelane v manjšem volumnu acetona (V = 50ml) so kazale podoben trend izkoristkov izdelave v primerjavi z ostalimi TD. Pri manjšem V topila nam ni uspelo izdelati TD z najvišjim deležem nosilca (TD ZU : SYL 350 = 1 : 3), ker je disperzija zaradi svoje viskoznosti mašila šobo in cev črpalke, zato smo izdelali TD ZU : SYL 350 = 1 : 2 z maksimalnim deležem nosilca v 50 ml topila.

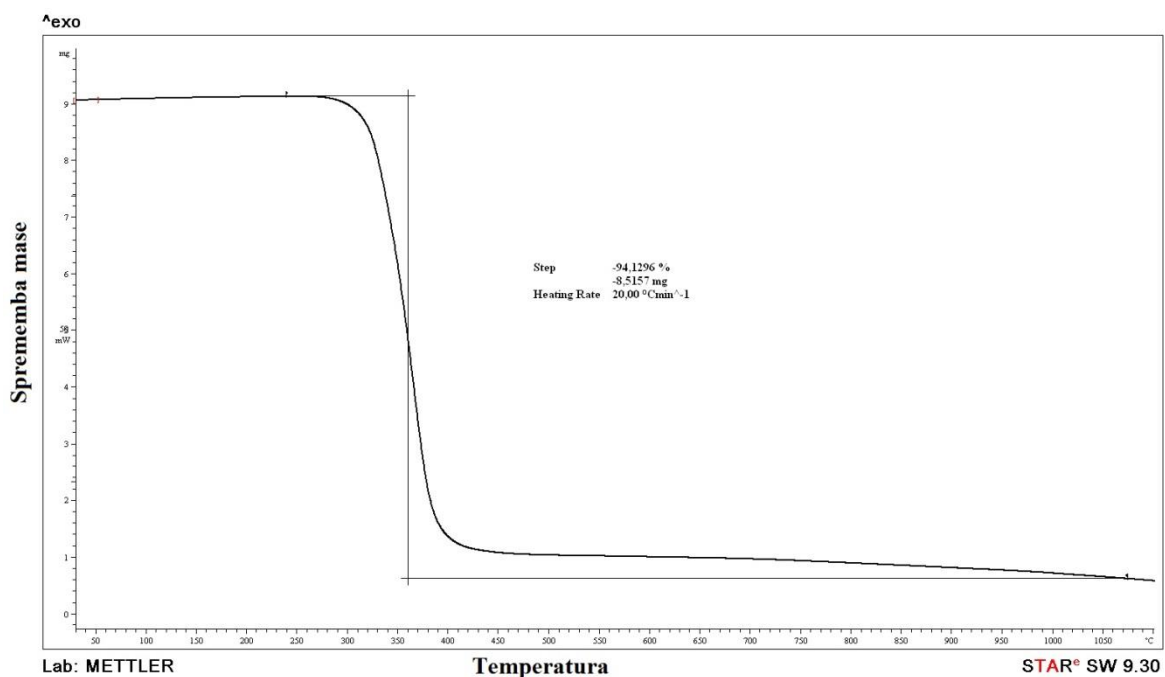
### 4.3. Vsebnost učinkovine v trdnih disperzijah

Vsebnost učinkovine v izdelanih TD smo določili na dva načina, in sicer s TGA analizo (nismo določali pri manjšem V topila) in UV-VIS spektrofotometrijo. Pri TGA analizi čiste Sylysie 350 je masa najhitreje padala do temperature okoli 100 °C, kar lahko pripišemo šibko vezani adsorbirani vodi. Do 200 °C se upadanje mase upočasnjuje in do te temperature, ki je za nas pomembna zaradi začetka razpadanja karvedilola v TD, upade za 2,7 %. Z nadaljnjim segrevanjem konstantno izhlapeva močnejše vezana voda. Sprememba mase nosilca, ki smo jo dosegli med segrevanjem do 1100 °C je bila 7,1 % (slika 2), kar je primerljivo s podatki iz literature (21).



Slika 2: TGA analiza Sylysie 350.

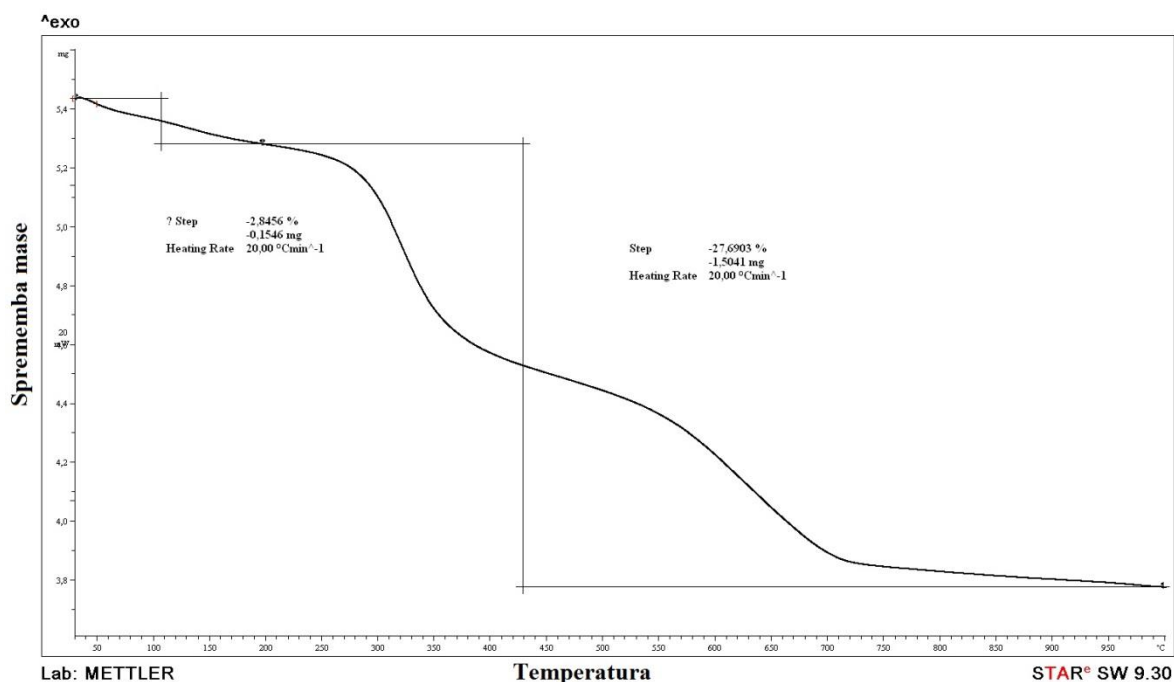
Zaradi vode, ki jo je vseboval nosilec, nismo vsebnost učinkovine TD s TGA določili direktno iz TGA termograma, ampak s pomočjo izračunov, pri katerih smo upoštevali tudi izparelo vodo iz nosilca med segrevanjem. Razpad čistega karvedilola se začne pri temperaturi višji od 200 °C, kar je prikazano na sliki 3. Slika 4 pa prikazuje TD ZU : SYL 350 = 1 : 3.



**Slika 3: TGA analiza karvedilola.**

Primer izračuna vsebnosti za TD ZU : SYL 350 = 1 : 3

- teoretična vsebnost Sylsye v TD je 75 %
- $\Delta m$  25-1100 °C pri čisti SYL 350 je 7,101 %
- $\Delta m$  200-1100 °C pri TD ZU : SYL 350 = 1 : 3 je 27,690 %
- $\Delta m$  25-200 °C pri TD ZU : SYL 350 1 : 3 je 2,846 % (ta  $\Delta$  je odstranjena voda iz SYL 350, saj karvedilol pri 200 °C še ne razpada)
- teoretično imamo v tem primeru  $0,75 * 7,101 \% = 5,326 \% \Delta m$  na račun nosilca
- če od 5,326 % odštejemo 2,846 %, dobimo 2,480 %, kar je  $\Delta m$  na račun vode pri segrevanju med 200-1100 °C
- če od spremembe mase med 200-1100 °C 27,690 % odštejemo 2,480 %, dobimo 25,210 %
- če 25,210 % delimo z 0,941 (med segrevanjem do 1100 °C razpade 94,130 % karvedilola), dobimo 26,791 %, kar je sprememba mase zaradi razpada učinkovine, torej vsebnost učinkovine



Slika 4: TGA analiza TD ZU : SYL 350 = 1 : 3.

V prilogi so predstavljeni še preostali TGA diagrami.

**Preglednica X: Določene vsebnosti učinkovine (%) v TD karvedilola s Sylsio 350 z UV-VIS in TGA.**

ZU : SYL 350	TGA	UV-VIS	TEORETIČNO
1 : 3	26,8	21,8	25,0
1 : 2	27,4	30,5	33,3
1 : 1	47,4	46,1	50,0
2 : 1	68,1	64,1	66,6
3 : 1	79,0	68,6	75,0

**Preglednica XI: Določene vsebnosti (%) v TD karvedilola z Sylsio 350 izdelanih pri V acetona 50 ml z UV-VIS.**

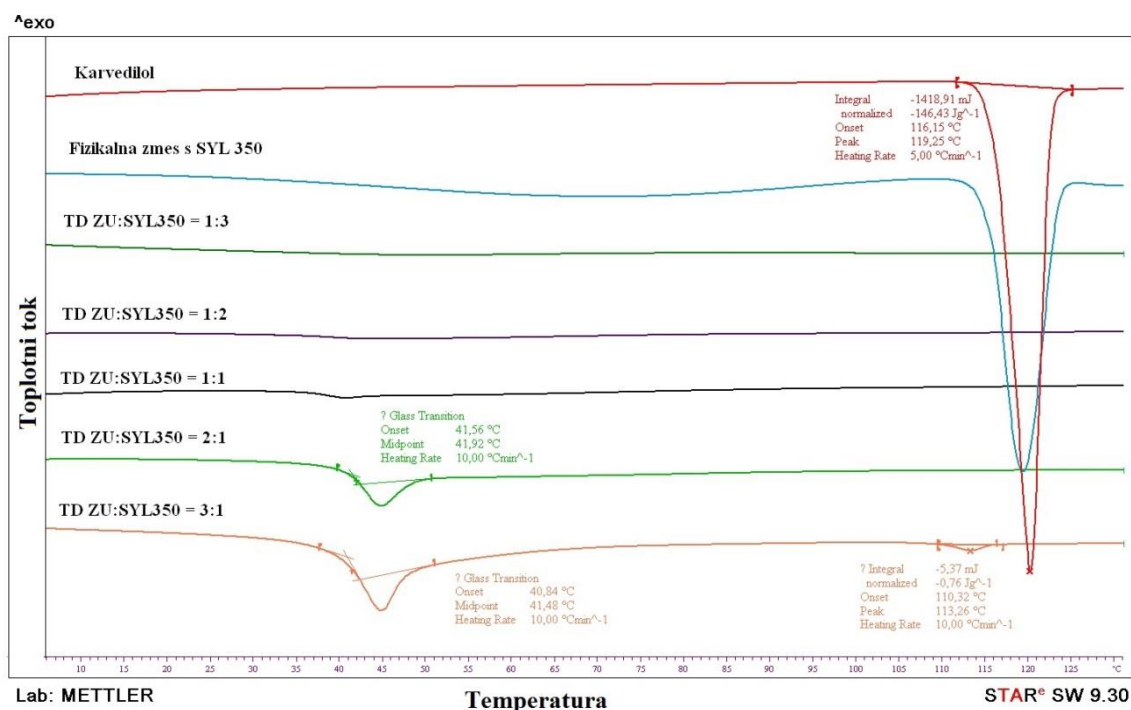
ZU : SYL 350	UV-VIS
1 : 2 (50 ml)	28,6
1 : 1 (50 ml)	41,0
3 : 1 (50 ml)	63,9

Iz preglednice X je razvidno, da smo s TGA (z izračuni ob upoštevanju vode v SYL 350) in z UV-VIS določili med seboj primerljive vsebnosti učinkovine v posameznih TD, ki so hkrati v skoraj vseh primerih zelo skladne s teoretično vsebnostjo. Dejavniki, ki so vplivali, da je prišlo do manjših odstopanj in razlik določenih vsebnosti od teoretičnih vrednosti so

bili: izgube ZU skozi filter (se ne naloži v nosilec), vsa ZU se ne sprosti iz nosilca pri metodi za določanje vsebnosti (UV-VIS), natančnost pri tehtanju in heterogenost produkta. Ko smo ZU pred razprševanjem raztopili v manjšem V acetona, se vsebnosti niso bistveno razlikovale, kar pomeni, da V acetona nima velikega vpliva na vsebnost učinkovine v TD (preglednica XI).

#### 4.4. Določanje kristaliničnosti ZU v trdnih disperzijah

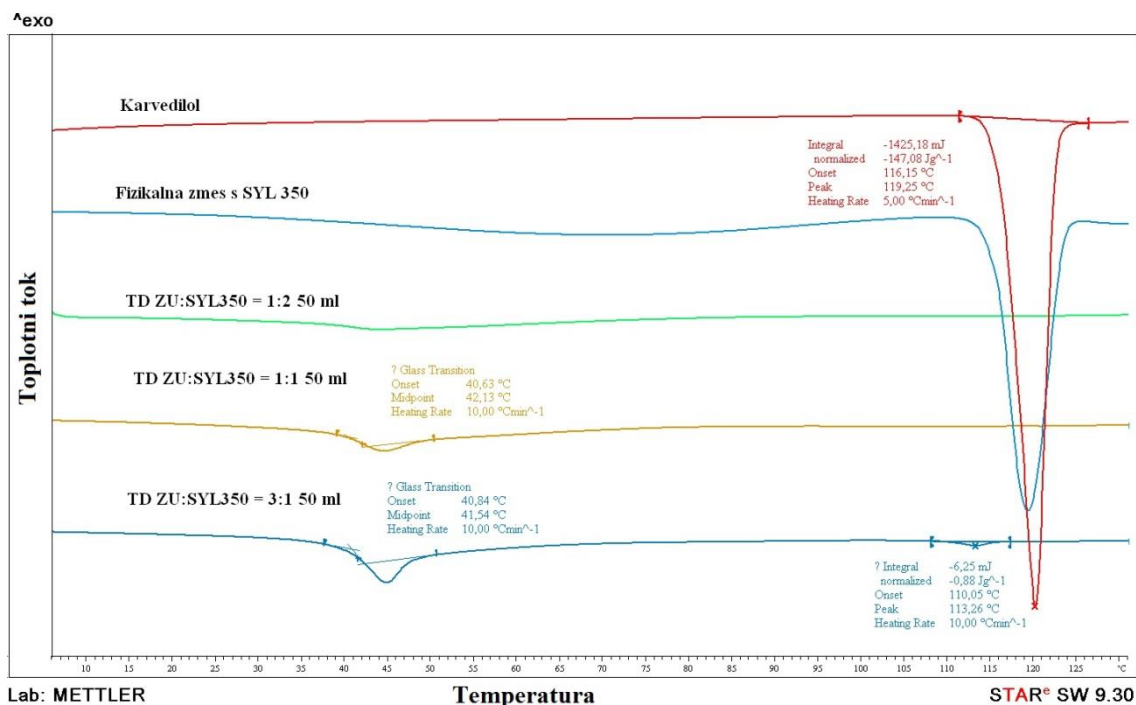
Z diferenčno dinamično kalorimetrijo smo preverjali kristaliničnost ZU v izdelanih TD. Rezultati so prikazani na DSC krivuljah (sliki 5 in 6).



**Slika 5: DSC krivulja karvedilola, fizikalne zmesi s Sylysio 350 in TD izdelanih pri V acetona 100 ml.**

Iz DSC diagrama na sliki 5 smo razbrali, da je  $T_{\text{tališča}}$  kristalne oblike učinkovine in fizikalne zmesi učinkovine s SYL 350 pri 116 °C, kar pripada obliki II karvedilola. Pri izdelanih TD nismo opazili signala taljenja kristalne oblike v tem območju. Vidni so pa bili signali v območju  $T = 40\text{-}41$  °C, kar kaže na steklast prehod ( $T_g$ ), značilen za amorfne snovi, kar je primerljivo s podatki za  $T_g$  karvedilola iz literature (21). To pomeni, da je bila učinkovina, ki se je vgrajena med procesom izdelave TD v oz. na nosilec, v amorfni obliki. Pri TD z najvišjem deležem ZU opazimo manjši pik pri  $T = 110$  °C, ki kaže prisotnost

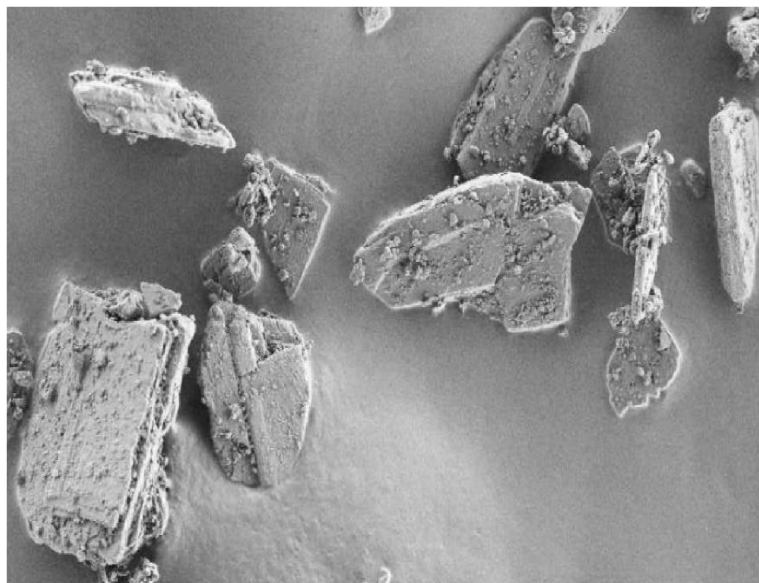
manjše količine kristalinične ZU. Vzrok nižjega tališča je verjetno v tem, da imamo prisotne manjše delce in je prenos toplote do njih hitrejši. Iz teh opažanj ugotovimo, da če želimo dosegati celotno amorfnost ZU moramo uporabljati razmerja med ZU in SYL 350 do in vključno z 2 : 1. Pri višjem deležu ZU se že kaže kristaliničnost ZU, kar je v našem primeru nezaželeno. Enaka opažanja smo zaznali tudi pri DSC analizi TD izdelanih pri manjšem V topila.



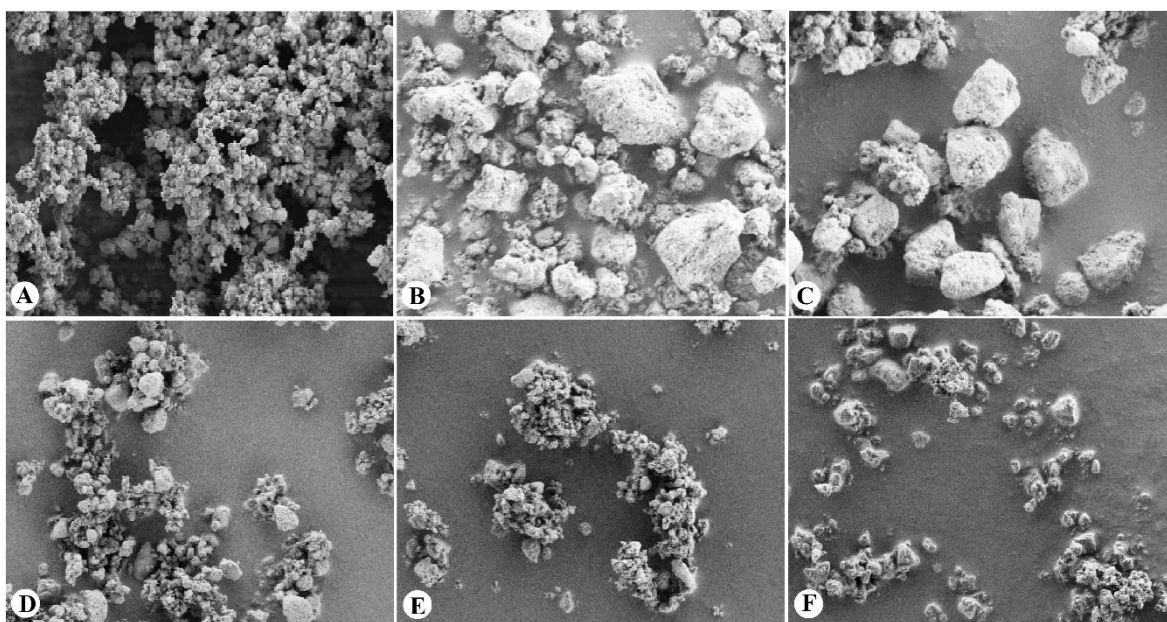
Slika 6: DSC krivulja karvedilola, fizikalne zmesi s SYL 350 in TD izdelanih pri V acetona 50 ml.

#### 4.5. Morfološke lastnosti

Morfološke lastnosti Sylysie 350, učinkovine karvedilola (kristalna oblika) ter vseh izdelanih TD karvedilola s Sylysio 350 so predstavljene na slikah 7 in 8. Uporabili smo vrstični elektronski mikroskop pri povečavah od 1000x do 5000x.



**Slika 7: Kristalna oblika karvedilola.**



**Slika 8: Morfološke lastnosti Sylysie 350 in TD karvedilola s Sylysio 350.**

a) čista Sylysia 350 (1000x), b) TD ZU : SYL 350 = 3 : 1 (5000x), c) TD ZU : SYL 350 = 2 : 1 (5000x), d) TD ZU : SYL 350 = 1 : 1 (2000x), e) TD ZU : SYL 350 = 1 : 2 (2000x), f) TD ZU : SYL 350 = 1 : 3 (5000x).

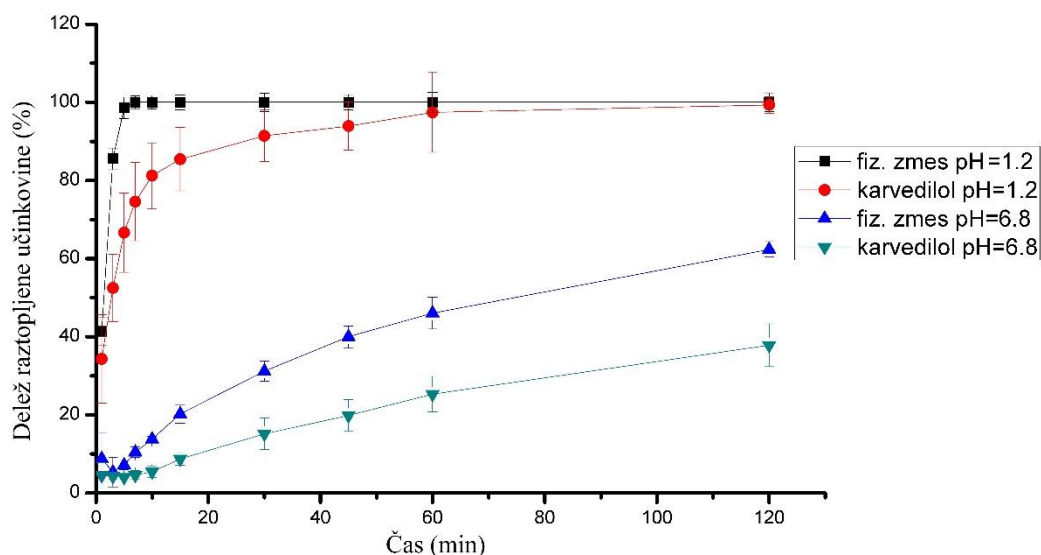
Na sliki 8 pod točko a) vidimo mikroniziran amorfni prašek Sylysie 350. Opazimo, da je pri TD z višjim deležem (slika 8b) karvedilola prihajalo do nastajanja aglomeratov, saj opazimo večjo velikost delcev glede na TD z manjšim deležem učinkovine (slika 8f).



Vzrok nastanka le-teh je učinkovina, saj deluje kot vezivo oziroma aglomeracijsko sredstvo. Delci TD so se zlepili med seboj, ker se je učinkovina nalagala tudi zunaj porosilca. To je zelo lepo vidno na sliki 8 pod točkama b) in c).

#### 4.6. Test raztapljanja trdnih disperzij

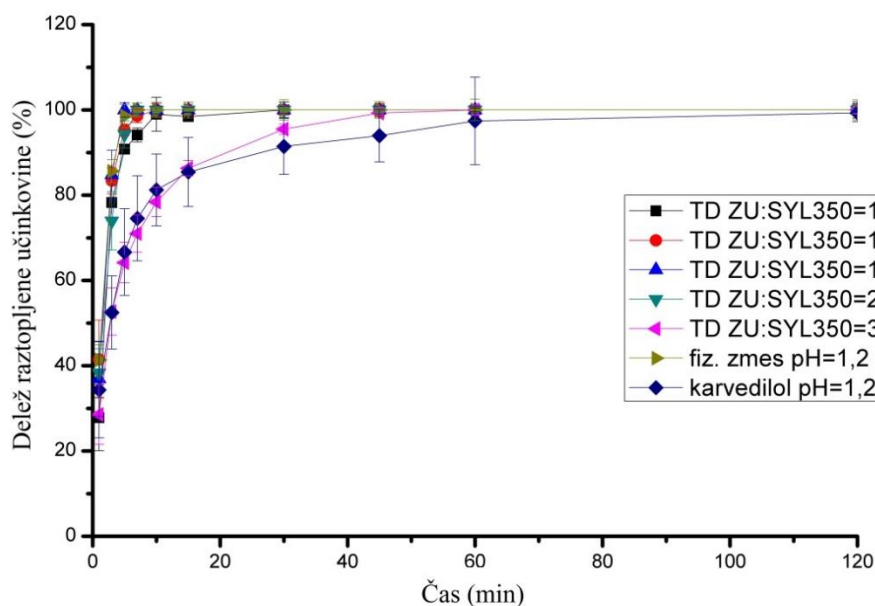
V mediju raztopine HCl s pH = 1,2 in fosfatnem pufru s pH = 6,8 smo izvajali teste raztapljanja. Teste smo izvedli za kristalno obliko učinkovine, fizikalno zmes učinkovine s poroznim nosilcem in za vse izdelane TD. Zatehta učinkovine je bila vedno 25 mg, kar ustreza enkratnemu terapevtskemu odmerku ZU. Na sliki 9 so prikazani profili raztapljanja čiste učinkovine in fizikalne zmesi razmerje ZU : SYL 350 = 1 : 1 v obeh medijih.



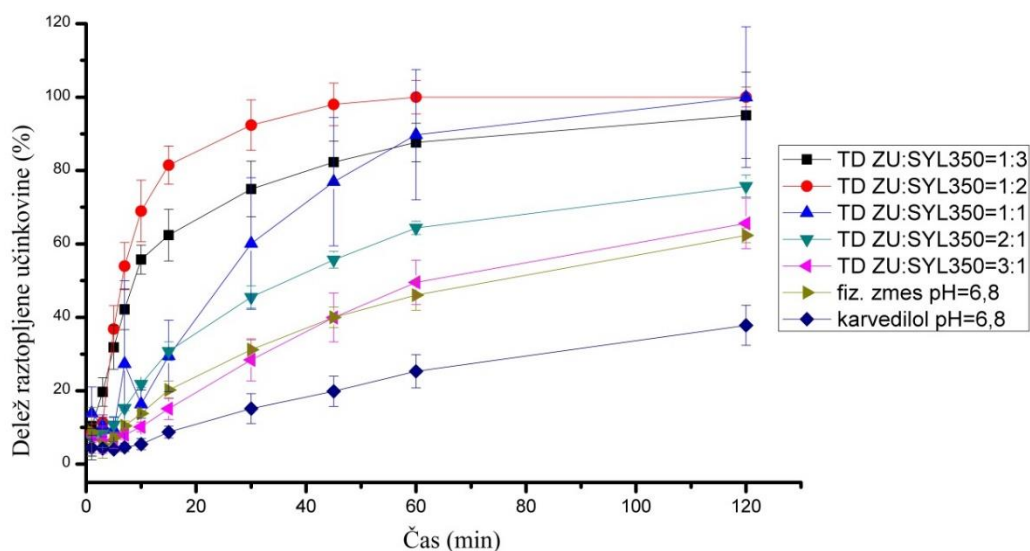
**Slika 9: Raztapljanje čistega karvedilola in fizikalnih zmesi s SYL 350.**

V fosfatnem pufru s pH = 6,8 je raztapljanje bistveno počasnejše kot v kislem mediju. To je odraz tega, da je karvedilol bistveno bolj topen v kislem mediju kakor v nevtralnem mediju. Pri čistem karvedilolu in fizikalni zmesi pri pH = 1,2 se je učinkovina v preizkušenem času 120 minut v celoti raztopila, medtem ko je v fosfatnem pufru s pH = 6,8 dosegla smo 37,8 % in v fizikalni zmesi 62,3%. Dobljeni rezultati nam podajo jasno sliko, da je fosfatni pufer s pH = 6,8 (nevtralni medij) bolj diskriminatoren glede na profile raztapljanja kot kisel s pH = 1,2. Sliki 10 in 11 prikazujeta rezultate testov raztapljanja za

karvedilol, fizikalne zmesi razmerje ZU : SYL 350 = 1 : 1 in TD v različnih razmerjih ZU : SYL 350.



**Slika 10: Raztapljanje čistega karvedilola, fizikalne zmesi in TD karvedilola s Sulyso 350 v pH = 1,2.**

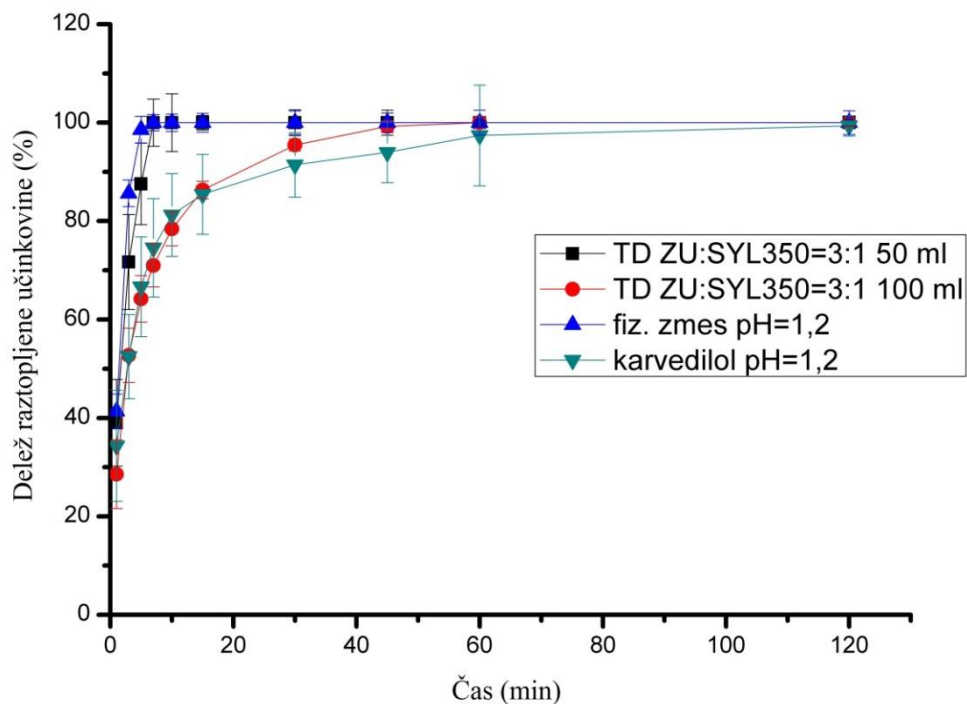


**Slika 11: Raztapljanje čistega karvedilola, fizikalne zmesi in TD karvedilola s Sulyso 350 v pH = 6,8.**

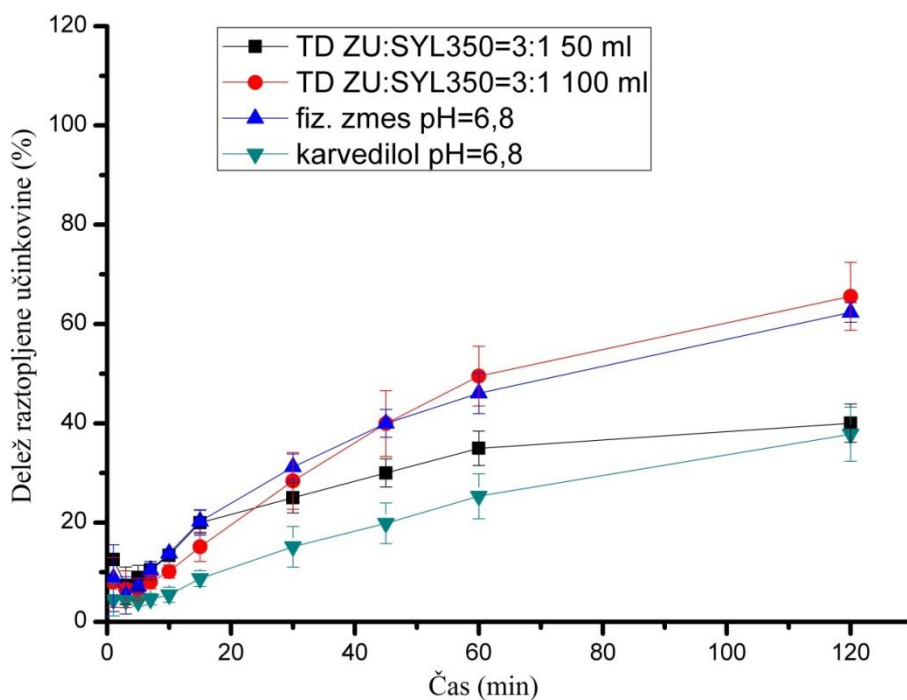
Iz slike 10 lahko razberemo, da se v raztopini HCl s pH = 1,2 raztopi vsa učinkovina iz vseh trdnih disperzij. Najpočasnejše raztapljanje imata sama učinkovina karvedilol in TD z

razmerjem ZU : SYL 350 = 3 : 1, ki vsebuje največji delež ZU. Vse ostale TD imajo zelo hiter in med seboj primerljiv profil raztapljanja. V fosfatnem pufru s pH = 6,8 imajo vse izdelane TD boljši profil raztapljanja kot čista učinkovina in fizikalna zmes razmerje ZU : SYL 350 = 1 : 1 (slika 11). K hitrejšemu profilu raztapljanja največ pripomoreta adsorpcija učinkovine na hidrofilen nosilec in amorfna oblika karvedilola. Adsorpcija na nosilec je močno povečala površino raztapljanja karvedilola. Rezultati kristaliničnosti so pokazali, da se je karvedilol v pore in na površino Sylysie 350 nalagal v amorfni obliki pri vseh razmerjih, razen pri najvišjem deležu karvedilola, kjer se je del učinkovine nahajal v kristalinični obliki. Najhitrejše profile raztapljanja izkazujejo TD z nizkim deležem učinkovine, najpočasnejše pa TD z visokim deležem karvedilola. Razloge za to lahko iščemo v tem, da je pri TD z visokim deležem ZU med izdelavo prihajalo do aglomeracije in zlepljanja delcev in s tem do manjše specifične površine za raztapljanje v mediju. Pri teh deležih ZU je zelo verjetno, da se vsa učinkovina ni mogla naložiti v pore, zato se je nalagala na površino nosilca, kjer je lažje in hitreje prehajala iz amorfne v kristalno obliko. Za TD z razmerjem učinkovine manjšim ali enakim od 1 : 1 lahko trdimo, da je izdelava TD smiselna in koristna, saj te TD kažejo obetavne profile raztapljanja v primerjavi s profilom fizikalne zmesi, hkrati pa ne kažejo tendence k zlepljanju in aglomeraciji, kar omejuje profile raztapljanja in omogoča potencialno nestabilnost karvedilola.

Izdelali smo tudi TD v manjšem volumnu acetona (50 ml), s čimer smo preverili vpliv volumna topila na proučevane lastnosti TD, vključno s profili raztapljanja trdnih disperzij. Sliki 12 in 13 prikazujeta raztapljanje TD ZU : SYL 350 = 3 : 1 izdelanih pri manjšem V acetona.



**Slika 12: Raztapljanje čistega karvedilola, fizikalne zmesi in TD ZU: SYL 350 = 3 : 1 izdelanih pri 100 in 50 ml acetona v pH = 1,2.**



**Slika 13: Raztapljanje čistega karvedilola, fizikalne zmesi in TD ZU: SYL 350 = 3 : 1 izdelanih pri 100 in 50 ml acetona v pH = 6,8.**

Pri raztapljanju v raztopini HCl s  $pH = 1,2$  so vse izdelane TD v manjšem volumnu dosegle 100 % delež raztopljene učinkovine, kar je primerljivo profilom sproščanja TD izdelanih v 100 ml acetona. Iz slike 12 razberemo, da se učinkovina iz TD ZU : SYL 350 = 3 : 1 izdelane v 50 ml acetona raztaplja nekoliko hitreje kot učinkovina iz TD izdelane v 100 ml. V obeh primerih se raztopi več kot 80 % ZU v prvih 20 minutah preizkusa, zato bodo razlike v učinku pri dveh oblikah s takojšnjim sproščanjem verjetno minimalne. Ker je raztopina HCl s  $pH = 1,2$  ugodna za raztapljanje učinkovine, lahko rečemo, da volumen acetona, v katerem smo izdelali TD bistveno ne vpliva na raztapljanje učinkovine v raztopini HCl s  $pH = 1,2$ . V fosfatnem pufru s  $pH = 6,8$  smo opazili, da se je delež raztopljene učinkovine po 2 h znižal z manjšanjem V acetona. Pri tem visokem deležu učinkovine je bilo že pri V acetona 100 ml opazno nalaganje učinkovine na površino nosilca in s tem zapiranje por. Pri manjšem volumnu topila pa je ta pojav še bolj izrazit in se je učinkovina verjetno nalagala na površino nosilnega materiala še v debelejšem sloju. To je dodatno upočasnilo profil raztapljanja pri 50 ml acetona. Pri TD izdelanih pri manjšem V topila z drugimi razmerji ni prišlo do sprememb pri deležu raztopljene učinkovine po 120 minutah raztapljanja (preglednica XII).

**Preglednica XII: Delež (%) raztopljene učinkovine po 120 minutah iz TD karvedilola s Sylsio 350 pri različnih V acetona.**

ZU : SYL 350	$pH = 1,2$	$pH = 6,8$
<b>1 : 3 (100 ml)</b>	100	95,1
<b>1 : 2 (100 ml)</b>	100	100
<b>1 : 1 (100ml)</b>	100	100
<b>2 : 1 (100 ml)</b>	100	75,7
<b>3 : 1 (100 ml)</b>	100	65,6
<b>1 : 2 (50 ml)</b>	100	100
<b>1 : 1 (50 ml)</b>	100	100
<b>3 : 1 (50 ml)</b>	100	40,1

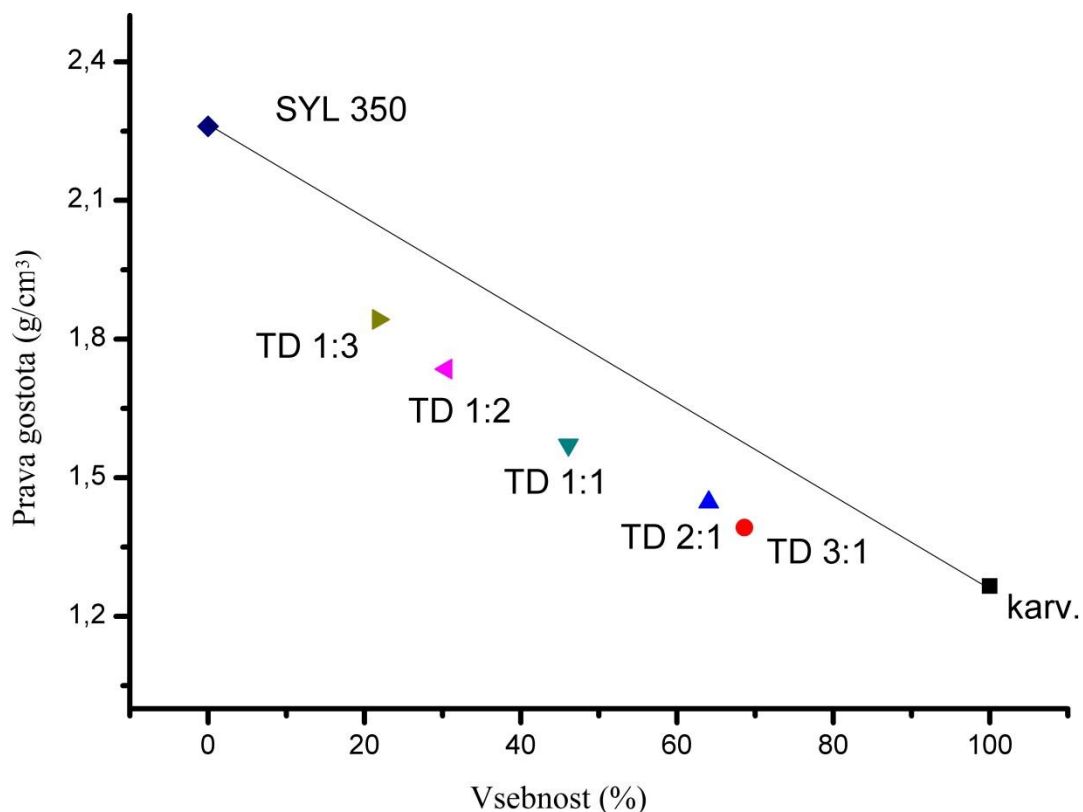
#### 4.7. Prave gostote trdnih disperzij

Prava gostota predstavlja intrinzično lastnost trdnih snovi in izključuje vse vrste odprtih intra- in interpartikularnih prostorov. Če imamo v zmesi dve ali več snovi z različnimi pravimi gostotami lahko predvidevamo, da bo prava gostota zmesi enaka proporcionalnim deležem vseh posameznih snovi. Pravo gostoto smo določevali s helijevo piknometrijo in sicer učinkovini, poroznemu nosilcu in izdelanim trdnim disperzijam. V preglednici XIII so predstavljeni rezultati.

**Preglednica XIII: Prave gostote karvedilola, Sylysie 350 in izdelanih TD karvedilola s Sylysio 350.**

Vzorec		Prava gostota (g/cm <sup>3</sup> )
<i>Sylysia 350</i>		2,2605
<i>Karvedilol</i>		1,2657
<b>TD ZU : SYL 350</b>	1 : 3	1,8424
	1 : 2	1,7349
	1 : 1	1,5709
	2 : 1	1,4470
	3 : 1	1,3924

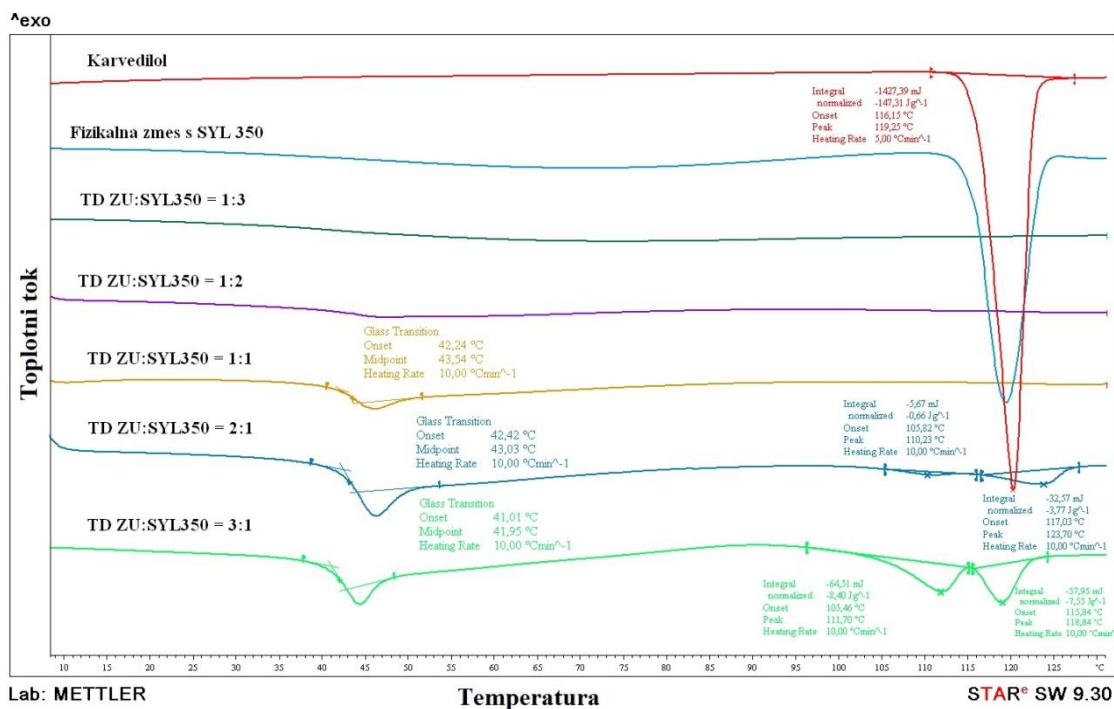
Opazimo, da se prave gostote TD spreminjajo glede na razmerje med ZU in SYL 350. TD z višjim deležem SYL 350 se s pravo gostoto približujejo nosilcu, TD z višjim deležem karvedilola pa se približujejo pravi gostoti učinkovine. Izmerjene prave gostote karvedilola in Sylysie 350 so primerljive s podatki iz literature (13, 20). Izmerjene vrednosti pravih gostot TD pa odstopajo od pričakovanih in so nižje od proporcionalnih deležev posameznih snovi v TD, kar je prikazano na sliki 14. Vzrok za lažno nižje prave gostote se skriva v tem, da se učinkovina med procesom izdelave TD ne nalaga samo v pore poroznega nosilca ampak tudi na nosilec in pri tem lahko povzroči zaprtje pore nosilca. S tem se prepreči, da med merjenjem prave gostote helij (velikost atoma helija  $r = 0,315 \text{ \AA}$ ) ne prodre v takšne zaprte pore. Tako smo za naše TD določili lažno večji volumen in lažno manjšo pravo gostoto TD.



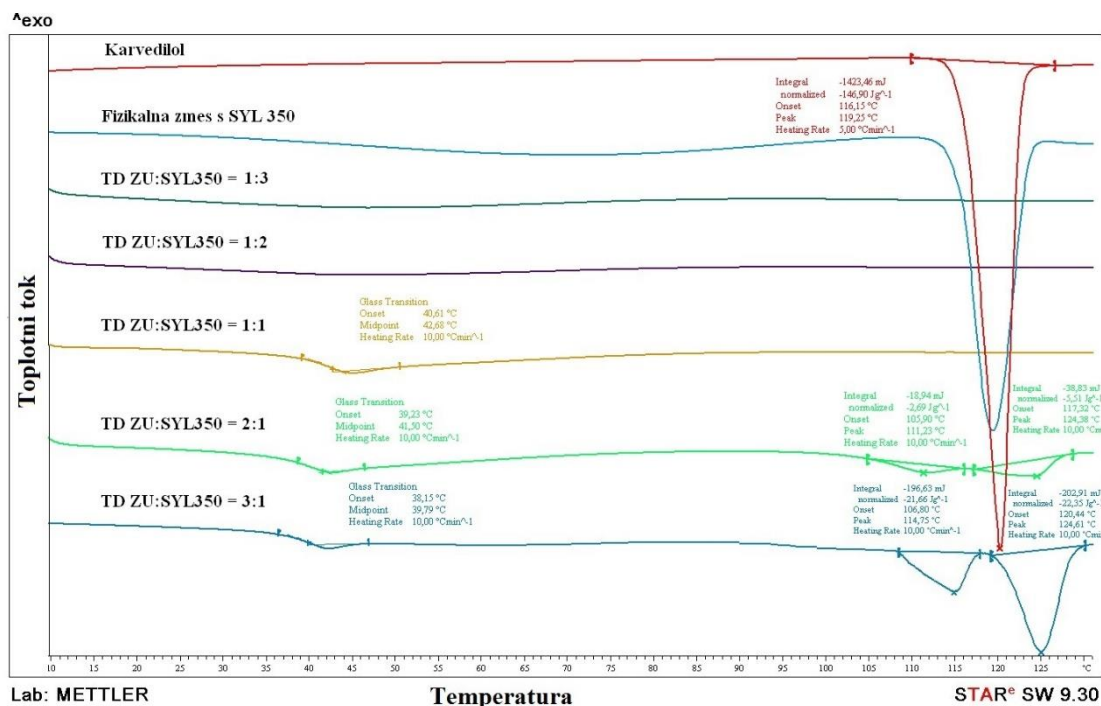
**Slika 14: Primerjava pravih gostot z dejansko vsebnostjo karvedilola v TD s Sylsio 350.**

#### 4.8. Stabilnost trdnih disperzij

Poznano je, da se učinkovina, ki je vgrajena v porozni nosilec TD, pod stresnimi pogoji, torej pri povišani T in RV, lahko pretvori iz amorfne v kristalno obliko. Zato smo preverili fizikalno stabilnost izdelanih TD. Tako smo izdelane TD izpostavili relativni vlažnosti RV = 75 % ter povišani temperaturi T = 40°C za šest in deset tednov, potem pa smo na teh stabilnostnih vzorcih ponovili DSC analizo in teste raztapljanja. S tem smo želeli ovrednotiti morebiten prehod učinkovine iz amorfne v kristalno obliko in s tem vpliv oblike učinkovine na njeno hitrost raztapljanja. Na sliki 15 in 16 so prikazani rezultati DSC analize za TD po shranjevanju šest oziroma deset tednov pri stresnih pogojih.



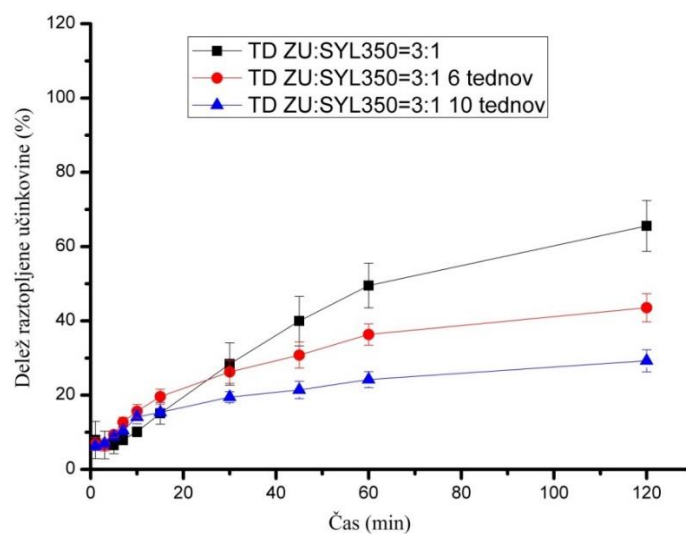
**Slika 15: DSC krivulje TD karvedilola s Sylysio 350 po izpostavitvi povišani T in RV po šestih tednih.**



**Slika 16: DSC krivulja TD karvedilola s Sylysio 350 po izpostavitvi povišani T in RV po desetih tednih.**



Iz termogramov prikazanih na slikah 15 in 16 je razvidno, da je bil karvedilol v TD z razmerji ZU : SYL 350 = 1 : 3 , 1 : 2 in 1 : 1 po šestih tednih in tudi po desetih tednih še vedno v amorfni obliki, saj ni bilo opaziti odziva v območju taljenja kristalne oblike karvedilola. V TD z razmerjema ZU : SYL 350 = 3 : 1 in 2 : 1 pa ves karvedilol ni ostal izključno v amorfni obliki, saj smo opazili kar dva signala v območju taljenja kristalnih oblik karvedilola. Iz tega lahko sklepamo, da se je del amorfne oblike učinkovine po izpostavitvi povišani T in RV pretvorilo v dve različni kristalni obliki. Po preučitvi  $T_{\text{tališča}}$  obeh signalov smo ugotovili, da gre najverjetneje za obliko IV ( $T_{\text{tališča}} = 105-107\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) in obliko II ( $T_{\text{tališča}} = 115-120\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Pri nestabilni TD z razmerjem ZU : SYL 350 = 2 : 1 je bilo opazno, da se delež amorfne oblik karvedilola, ki se je pretvoril v obe kristalni obliki karvedilola ni bistveno povečal med šestim in desetim tednom. Drugačna opažanja pa smo opazili pri najbolj nestabilni TD z razmerjem ZU : SYL 350 = 3 : 1, saj se je delež amorfne oblike, ki se je pretvoril v obe kristalni obliki v primerjavi med šestim in desetim tednom opazno povečal, kar je vidno iz povišane specifične talilne entalpije. Naš zaključek stabilnostne študije je bil, da so TD z višjim deležem učinkovine manj stabilne, ker se učinkovina ne nalaga samo v pore Sylysie 350, ampak se z večanjem deleža učinkovine v večji meri nalaga tudi na površino nosilca. Tako se učinkovina lažje pretvori iz amorfne v kristalno obliko. TD z nižjim deležem učinkovine so pa bolj stabilne, ker se večina ZU vgrajuje v pore Sylysie 350 in se zaradi steričnih ovir težje pretvarja iz amorfne v kristalno obliko.



Slika 17: Raztapljanje TD ZU : SYL 350 = 3 : 1 v pH = 6,8 po testiranju stabilnosti.

Na sliki 17 je prikazan profil raztapljanja učinkovine iz najbolj nestabilne TD ZU : SYL 350 = 3 : 1 po testiranju stabilnosti v fosfatnem pufri s pH = 6,8. Vidne so razlike v deležu raztopljene učinkovine ob času 0, 6 in 10 tednov, saj se profil z daljšanjem časa staranja upočasnjuje, kar sovpada s povečanjem kristaliničnosti opaženim s termično analizo. Ostale TD pri raztapljanju pri pH = 6,8 niso kazale bistvenih sprememb deležev raztopljene učinkovine po izpostavitvi stresnim pogojem stabilnosti. Prav tako ni prišlo do bistvenih razlik pri raztapljanju v drugem mediju pri pH = 1,2 (preglednica XIV). Rezultati kažejo, da TD z razmerjem ZU : SYL 350 manjšim ali enakim od 2 : 1 izkazujejo ustrezno fizikalno stabilnost.

**Preglednica XIV: Delež ( % ) raztopljene učinkovine iz TD ob času 0, 6 in 10 tednih izpostavljenosti povišani T in RV.**

ZU : SYL 350	pH = 1,2			pH = 6,8		
	0	6	10	0	6	10
1 : 3	100	100	*	95,0	98,2	98,8**
1 : 2	100	100	100**	100	100	100
1 : 1	100	100	100	100	95,4	100
2 : 1	100	100	100	75,7	76,6	75,2
3 : 1	100	100	100	65,6	43,5	29,3

\*nismo pomerili zaradi pomanjkanja vzorca, \*\*pomerili 2 paralelki

#### 4.9. Granuliranje trdne disperzije

Za granuliranje smo se odločili, ker smo želeli kot končno farmacevtsko obliko izdelati tablete. Za to morajo imeti praški dobre pretočne lastnosti in stisljivost, ki jih s procesom granuliranja lahko izboljšamo. Kot najoptimalnejšo TD smo izbrali tisto z razmerjem ZU : SYL 350 = 1 : 2, saj se je po opravljenih analizah izkazala za najboljšo. Bila je stabilna in imela je najhitrejši profil raztapljanja v fosfatnem pufri s pH = 6,8. Izbrana TD je imela zelo slabe pretočne lastnosti oz. je bila popolnoma nepretočna. Da smo izboljšali pretočne lastnosti smo izvedli ročno granuliranje in to v dveh stopnjah, saj smo z merjenjem pretočnih lastnosti po prvem granuliranju ugotovili, da pretočne lastnosti nismo dovolj izboljšali. Pred granuliranjem smo z avtomatskim analizatorjem vlage preverili vsebnost vlage v SYL 350. Pri 85 °C po 15 minutah je SYL 350 izgubila 3,28% mase zaradi izhlapevanja vlage. Prvi granulati je v omočenem stanju vseboval 31,2 % vlage in je po pol ure sušenja pri 60 °C v sušilni komori vseboval le še 1,99 % vlage, drugi pa je pred sušenjem v omočenem stanju vseboval 33,7 % in po sušenju le še 2,78 %. S postopkom

granuliranja smo malenkost znižali prisotno vlago v zrnih v primerjavi s SYL 350, kar je dobro za fizikalno stabilnost TD.

#### 4.10. Pretočne lastnosti trdne disperzije

Ker je bil naš cilj izdelava tablet kot končne farmacevtske oblike iz naših trdnih disperzij, smo preverili pretočne lastnosti, saj so zelo pomemben dejavnik pri tabletiranju. Po enačbah 2 in 3 smo izračunali HR in CI, ki sta grobi merili pretočnih lastnosti. Visoke vrednosti obeh parametrov nakazujejo slabo pretočnost praškov, nizke pa obratno. Kot dobre pretočne lastnosti obravnavamo praške s CI do okrog 20 % in HR do 1,25. Rezultati za negranulirano in obe granularni TD so podani v preglednici XV. Po drugem granularanju so se pretočne lastnosti bistveno popravile in dosegle spremenljive vrednosti. (preglednica XV). Negranulirana izbrana TD je imela neskončni pretočni čas in ni tekla skozi lij. Po drugem granularanju smo tej TD izmerili tudi pretočni čas z aluminijastim lijem, ki je bil bistveno izboljššan in je znašal 8,22 s/10g praška.

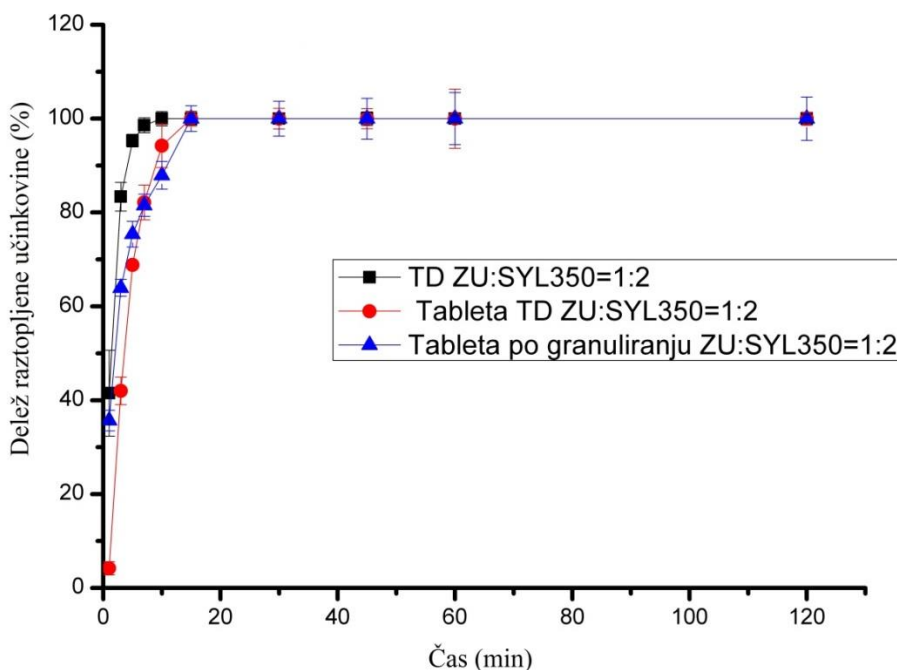
**Preglednica XV: Pretočne lastnosti TD ZU : SYL 350 = 1 : 2, pred in po granularanju.**

Vzorec	HR	CI (%)	Pretočni čas (s/10g)
<b>TD ZU : SYL = 1 :2</b>	1,94	48,3	neskončno
<b>TD po prvi granulaciji</b>	1,43	30,4	/
<b>TD po drugi granulaciji</b>	1,28	22,4	8,22

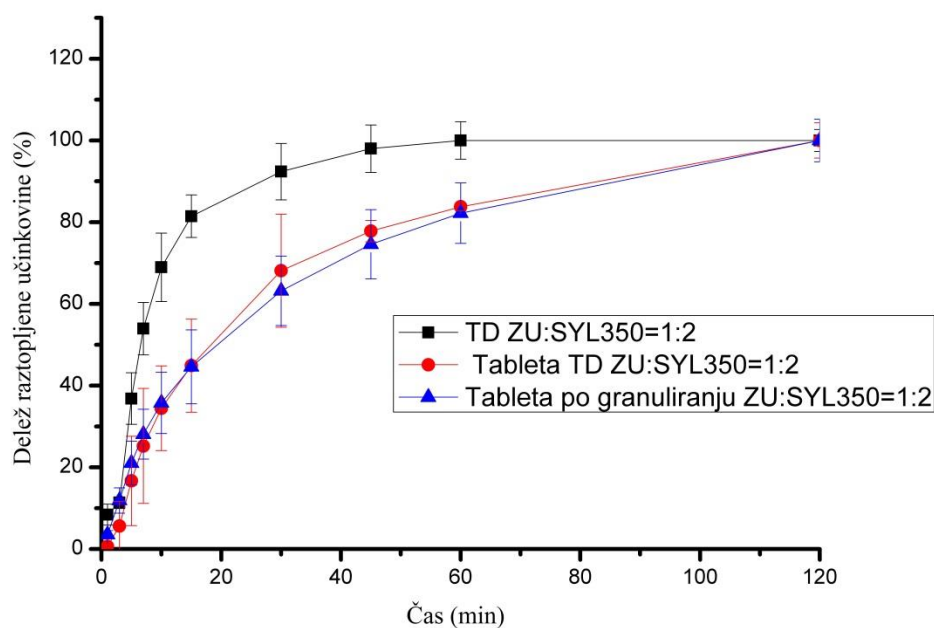
#### 4.11. Tabletiranje trdne disperzije

Za izdelavo tablet smo uporabili negranulirane TD kakor tudi TD po izvedeni dvakratni granulaciji, saj smo hoteli preveriti, ali proces granularanja in/ali tabletiranja lahko kakorkoli vpliva na raztapljanje ZU iz izdelane TD. Tablete smo stisnili z instrumentirano tabletirko na udarec Kilian SP 300. Izdelali smo 400 mg tablete z vsebnostjo enkratnega odmerka učinkovine (25 mg), kar je predstavljalo med 100,6 in 123,8 mg TD, preostanek tablete pa smo tvorili iz mikrokristalne celuloze. Pri obeh serijah smo izdelali po 13 tablet pod enakimi pogoji. Od tega smo šestim pomerili trdnost, tablete izdelane neposredno iz

negranulirane TD so imele povprečno trdnost 112 N, pri povprečni sili stiskanja 2,1 kN. Tablete izdelane iz granulata pa so imele povprečno trdnost 103 N, pri povprečni sili stiskanja 2,5 kN. Zaradi majhne količine izdelanih tablet smo naredili le hitri in improviziran test razpadnosti z eno tableto v časi ob uporabi prečiščene vode pri 37 °C z ročnim vrtinčenjem. Tableta iz negranuliranih TD je razpadla pri 50 s medtem ko tableta iz granularanih TD pri 30 s, torej smo v obeh primerih dosegli želeni zelo hiter razpad farmacevtske oblike. S preostalimi tabletami smo izvedli sproščanje učinkovine v medijema pH = 1,2 in 6,8.



**Slika 18: Rastapljanje karvedilola iz izdelanih tablet v pH = 1,2.**



**Slika 19: Raztapljanje karvedilola iz izdelanih tablet v pH = 6,8.**

Na slikah 18 in 19 vidimo, da so bili profili raztapljanja učinkovine v mediju raztopine HCl s pH = 1,2 iz TD in iz tablet hitri in med seboj primerljivi. V fosfatnem pufru s pH = 6,8 pa opazimo, da je prišlo do rahlo počasnejšega sproščanja učinkovine iz tablet, v primerjavi s trdno disperzijo, vendar se je v 120 minutah raztopila vsa učinkovina. Najverjetnejši vzrok kasnejšemu raztapljanju učinkovine iz tablet je proces tabletiranja, ki lahko z deformacijo spremeni pore (npr. zapre, zmanjša površino, itd.) iz katerih se ZU raztaplja počasneje kot iz nestisnjene TD. Profila sproščanja tablet stisnjenih iz granulirane in negranulirane TD sta skoraj popolnoma enaka, zato lahko zaključimo, da samo granuliranje ni imelo vpliva na profile raztapljanja.

## 5. SKLEP

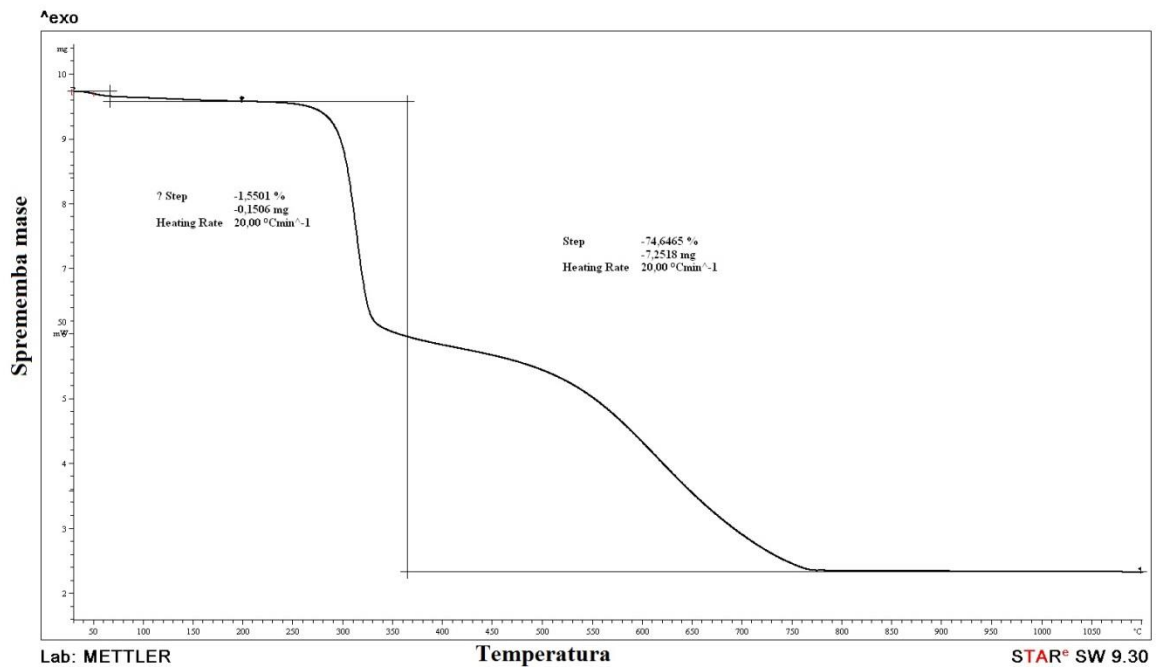
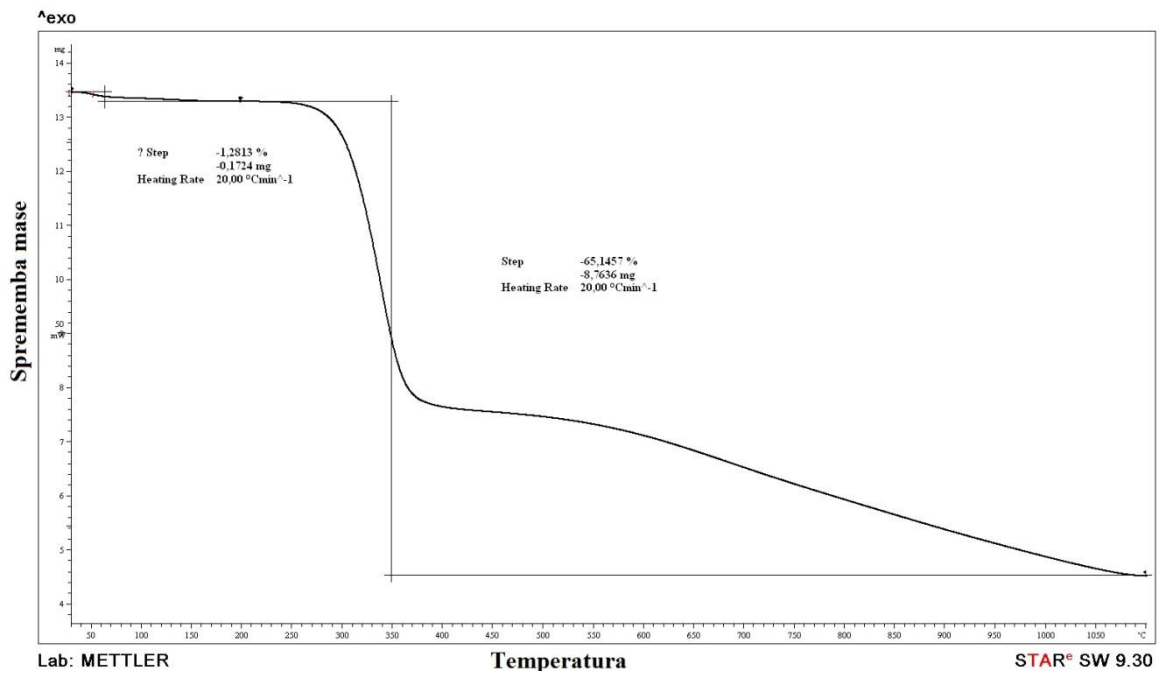
- Metoda sušenje z razprševanjem se je izkazala kot dobra za izdelavo TD. TD ZU : SYL 350 smo uspešno izdelali pri več razmerjih od 3 : 1 do 1 : 3 in v različnih V acetona (100 in 50 ml).
- Učinkovina se je po večini vgrajevala v pore nosilca v amorfni obliki, kar pomeni da ima Sylysia 350 primerno vezavno kapaciteto za vgradnjo amorfnih učinkovine.
- Vsebnosti učinkovine vgrajene v TD so bile blizu teoretičnim izračunom. Manjša odstopanja so se pojavila zaradi zaostanka učinkovine na nosilcu pri določanju vsebnosti in izgube učinkovine skozi filtre med postopkom izdelave. Do odstopanj je prišlo tudi zaradi heterogenosti vzorca.
- Procesna aglomeracija delcev in nalaganje učinkovine na površino nosilnega materiala, ki ima za posledico enostavnejši in hitrejši prehod iz amorfnih v kristalno obliko pri povišani T in RV, sta bila bolj izrazita pri TD z višjim deležem zdravilne učinkovine. Še posebej sta bila procesa izrazita pri TD ki smo jih izdelali v manjšem V acetona (TD ZU : SYL 350 = 3 : 1, 50 ml).
- Boljši profil raztapljanja in fizikalno stabilnost dosežemo pri TD z nižjim razmerjem ZU : SYL 350 (1 : 3, 1 : 2, 1 : 1).
- Tablete smo izdelali iz TD z razmerjem ZU : SYL 350 = 1 : 2, ker je izkazovala najboljšo fizikalno stabilnost in dobre profil raztapljanja v fosfatnem pufri s pH = 6,8.
- TD smo granulirali, s tem smo izboljšali pretočne lastnosti in stisljivost. Granuliranje ni bistveno vplivalo na profil raztapljanja učinkovine v fosfatnem pufri, tabletiranje pa ga je nekoliko upočasnilo.

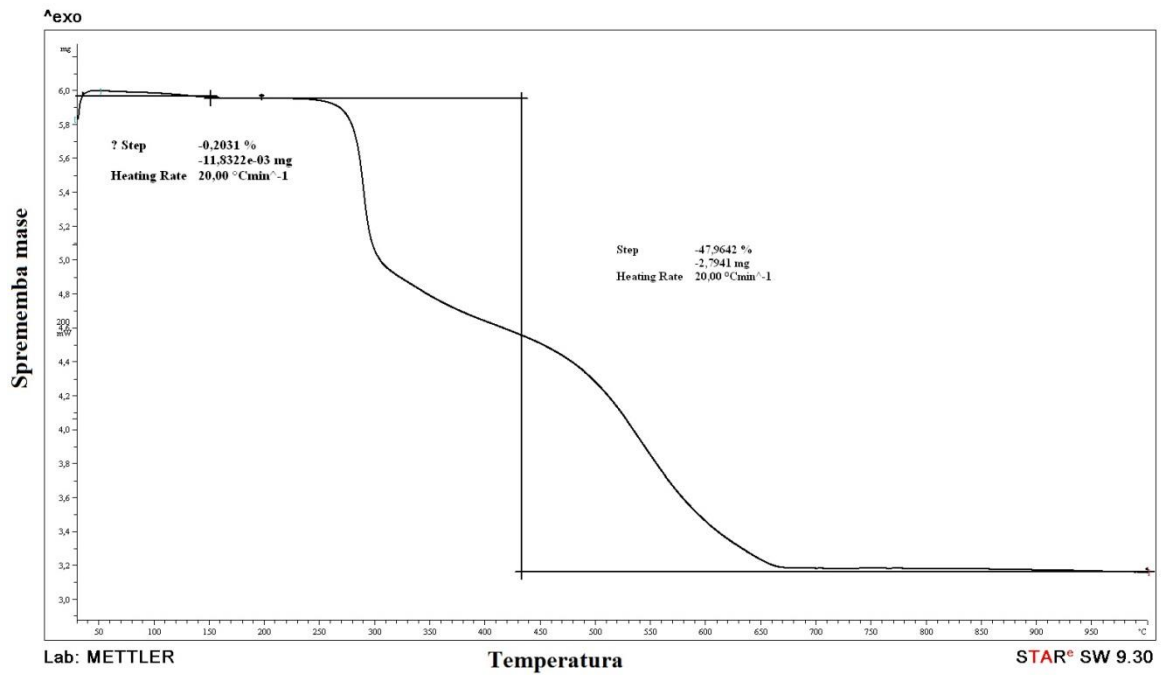
## LITERATURA

1. Planinšek O, Kovačič B, Vrečer F: Carvedilol dissolution improvement by preparation of solid dispersions with porous silica. *International Journal of Pharmaceutics*. 2011; 406: 41-48.
2. Kawabata Y, Wada K, Nakatani M, Yamada S, Onoue S: Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications. *International Journal of Pharmaceutics* 2011; 420: 1-10.
3. Leuner C, Dressman J: Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2000; 50: 47-60.
4. Noyes-Whitneyeva enačba. Dostopano na strani (julij 2014):  
[http://en.wikipedia.org/wiki/Arthur\\_Amos\\_Noyes](http://en.wikipedia.org/wiki/Arthur_Amos_Noyes)
5. Planinšek O: Sodobni pristopi k izdelavi trdnih disperzij z izboljšano biološko uporabnostjo zdravil. *Farm Vestn* 2009; 60: 169-176.
6. Tiwari R, Tiwari G, Srivastava B, Rai AK: Solid Dispersions: An Overview To Modify Bioavailability Of Poorly Water Soluble Drugs. *International Journal of PharmTech Research* 2009; 1 (4): 1338-1349.
7. Dovnik I: Izdelava in vrednotenje trdnih disperzij karvedilola v mezoporoznih nosilcih, izdelanih z metodo sušenja z razprševanjem. *Diplomsko delo*. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo 2013.
8. Vasconcelos T, Sarmento B, Costa P: Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug Discov Today* 2007; 12: 1068-75
9. Ilić I, Dreu R, Burjak M, Homar M, Kerč J, Srčič S: Microparticle size control and glimepiride microencapsulation using spray congealing technology. *International Journal of Pharmaceutics* 2009; 381: 176–183.
10. Sethia S, Squillante E: Solid dispersion of carbamazepine in PVP K30 by conventional solvent evaporation and supercritical methods. *International Journal of Pharmaceutics* 2004; 272: 1-10.
11. Abdelwahed W, Degobert G, Stainmesse S, Fessi H: Freeze-drying of nanoparticles: Formulation, process and storage considerations. *Advanced Drug*

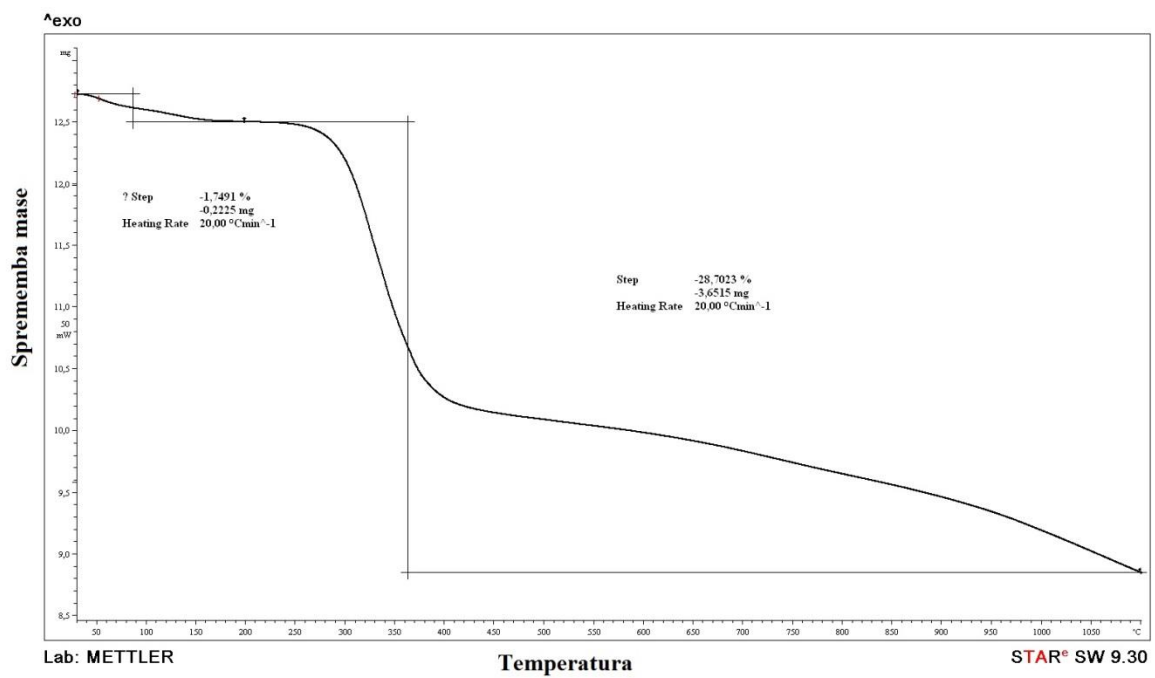
- Delivery Reviews 2006; 58: 1688–1713.
12. Patel RP, Patel MP, Suthar AM: Spray drying technology: an overview. *Indian Journal of Science and Technology* 2009; 2 (10): 44-47.
  13. Brook SC, Chen W, Dell'Ore PC, Katrincic LM, Louvet AM, Oh CK, Spoons PG, Werner C: Carvedilol phosphate salts and/or solvates thereof, corresponding compositions, and/or methods of treatment. *United States Patent*, 7,893,100 B2, Feb. 22, 2007.
  14. Hildesheim J, Finogeev S, Dolitzky B, Ben-Valid S: Carvedilol. *United States Patent*, 6,699,997 B2, Mar. 2, 2004.
  15. Ukmar T, Mali G, Planinšek O: Sistemi s prirejenim sproščanjem na osnovi mezoporoznih ogrodij. *Farmacevtski vestnik* 2009; 60: 313-318.
  16. Carvedilol. *European Pharmacopoeia 8th Ed*: oznaka: ON80-2BD- DF6-9CE, strani 1781-1782.
  17. Coryol SmPC. Dostopano na strani (julij 2014): [www.zdravila.net](http://www.zdravila.net)
  18. Sylysia 350. Dostopno na strani (maj 2014): <http://www.viacheminc.com/wp-content/uploads/Tech-Data-Sheet-SYLYSIA-350.pdf>
  19. Sylysia 350. Dostopno na strani (maj 2014): <http://www.viacheminc.com/wp-content/uploads/Tech-Data-Sheet-SYLYSIA-350-FCP.pdf>
  20. Powder flow. *European pharmacopoeia 8th Ed*: oznaka: ON80-2BD- DF6-9CE, strani 346-349.
  21. Yanzhuo Zhang et.al. Carboxylated mesoporous carbon microparticles as new approach to improve the oral bioavailability of poorly water-soluble carvedilol. *International Journal of Pharmaceutics*. 2013; 454: 403-411.



**PRILOGA****Slika 20: TGA analiza TD : SYL 350 = 3 : 1.****Slika 21: TGA analiza TD : SYL 350 = 2 : 1.**



Slika 22: TGA analiza TD : SYL 350 = 1 : 1.



Slika 23: TGA analiza TD : SYL 350 = 1 : 2.