

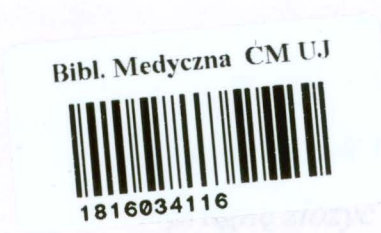
KATEDRA TECHNOLOGII POSTACI LEKU I BIOFARMACJI
WYDZIAŁU FARMACEUTYCZNEGO COLLEGIUM MEDICUM
UNIwersytetu Jagiellońskiego



Aldona Maciejewska

**Trójskładnikowe stałe rozproszenia substancji leczniczych
trudno rozpuszczalnych w wodzie
w technologii stałych postaci leku**

Praca doktorska



Promotor

Prof. UJ, dr hab. Renata Jachowicz

Kraków 2002

*Pani prof. dr hab. Renacie Jachowicz
pragnę złożyć serdeczne podziękowania
za życzliwą pomoc i wiele cennych
wskazówek podczas wykonywania
i pisania pracy.*

I. Wstęp.....	4
II. Założenia i cel pracy.....	26
III. Część doświadczalna	28
1. Substancje użyte do badań	28
1.1. Substancje lecznicze	28
1.2. Nośniki stałych rozproszeń.....	31
1.3. Substancje pomocnicze do sporządzania tabletek i peletek	33
2. Aparatura	37
3. Sporządzanie preparatów do badań	38
3.1. Produkty sproszkowane.	38
3.1.1. Stałe rozproszenia	40
3.1.2. Mieszaniny fizyczne	40
3.2. Tabletki	40
3.2.1. Badanie tabletek	42
3.3. Peletki	44
3.3.1. Badanie peletek	52
4. Badanie dostępności farmaceutycznej substancji leczniczych z układów proszkowych.....	57
4.1. Badanie rozpuszczalności.....	57
4.2. Badanie właściwości fizycznych otrzymanych układów.....	60
4.3. Badanie napięcia powierzchniowego	73
4.4. Badanie szybkości rozpuszczania substancji leczniczych z układów proszkowych	74
5. Badanie dostępności farmaceutycznej substancji leczniczych ze stałych postaci leku.....	90
5.1. Badanie szybkości uwalniania substancji leczniczych z tabletek	90
5.2. Badanie szybkości uwalniania substancji leczniczych z peletek	96
IV. Omówienie wyników badań	99
V. Wnioski	111
VI. Piśmiennictwo	112

I. WSTĘP

Skuteczność działania substancji leczniczej po podaniu doustnym zależy od szeregu czynników, m.in. stanu fizjologicznego chorego, schematu dawkowania leku oraz czynników określanych ogólnie mianem szczególnie istotnych w projektowaniu leku.

Doświadczenia ostatnich lat jednoznacznie wskazują, że postać leku decyduje o miejscu i czasie działania substancji leczniczej. Można modyfikować ją w taki sposób, aby uzyskać zamierzony efekt terapeutyczny w odpowiednim miejscu organizmu przez planowany okres czasu.

Działanie substancji leczniczej następuje po uwolnieniu jej z postaci leku. W przypadku preparatów podawanych doustnie szybkość rozpuszczania substancji leczniczej może rzutować na ilość i szybkość jej wchłaniania z poszczególnych odcinków przewodu pokarmowego, bowiem tylko rozpuszczona substancja lecznicza może ulegać wchłanianiu poprzez membrany komórkowe do otaczających tkanek i krwioobiegu. Tak więc po podaniu doustnych stałych postaci leku substancja lecznicza po uwolnieniu musi ulec rozpuszczeniu w płynie żołądkowym lub jelitowym.

Z tych względów w technologii postaci leku nadal sporo uwagi poświęca się rozwiązaniom zmierzającym do poprawy szybkości rozpuszczania substancji leczniczych trudno lub praktycznie nierozpuszczalnych w wodzie, gdyż takimi właściwościami charakteryzuje się znaczna ich ilość stosowana w lecznictwie.

Obecnie proponowane są różne rozwiązania umożliwiające poprawę rozpuszczalności substancji leczniczych. Wśród nich można wyodrębnić dwie drogi postępowania tj.: modyfikację chemiczną cząsteczek substancji leczniczej lub modyfikację fizyczną.

Przedmiotem szczególnego zainteresowania technologów są metody modyfikacji fizycznych. Należy tu wymienić metody, dzięki którym uzyskuje się zwiększenie stopnia rozdrobnienia substancji leczniczej na przykład poprzez mikronizację substancji leczniczej oraz metody z użyciem substancji pomocniczych takich jak pośredniki rozpuszczania lub nośniki substancji leczniczych, oddziałujące na zwilżalność powierzchni cząstek (tab. 1).

Rozdrabnianie substancji leczniczej prowadzi do zwiększenia powierzchni kontaktu cząstek z otaczającym płynem, tym samym do poprawy jej rozpuszczania. Należy mieć jednak na uwadze fakt, że zmikronizowane cząstki mają zdolność tworzenia aglomeratów, co wpływa na efektywność proponowanej metody.

Tab. 1. Modyfikacje rozpuszczalności substancji leczniczych

Fizyczne	Chemiczne
1. Stopień rozdrobnienia: mikronizacja,	1. Sole.
2. Sporządzanie nanozawiesin	2. Proleki
3. Modyfikacja krystalograficzna	
4. Kompleksowanie / solubilizacja	
5. Stałe rozproszenia	

Uzyskanie substancji leczniczej w formie rozproszenia molekularnego zapewnia maksymalne zwiększenie powierzchni cząstek oraz zwiększenie rozpuszczalności substancji leczniczej. Rozproszenie molekularne można uzyskać m.in. przez formowanie stałych rozproszeń: układów dwu- lub trójskładnikowych zawierających substancję leczniczą trudno rozpuszczalną, nietoksyczny nośnik łatwo rozpuszczalny i pozbawiony własnego działania farmakologicznego w stosowanych dawkach. Termin stałe rozproszenia przypisywany jest różnym układom fizykochemicznym takim jak: mieszaniny eutektyczne, stałe roztwory, szkliste roztwory, związki kompleksowe lub mieszaniny w/w form. W układach tych substancja lecznicza może występować w formie rozproszenia molekularnego lub w formie subtelnego rozproszenia bardzo drobnych kryształów. Dane z piśmiennictwa wskazują na pełne uzasadnienie stosowania w/w układów w technologii postaci leku, ze względu na możliwość znacznej poprawy nie tylko dostępności farmaceutycznej substancji leczniczej, ale również dostępności biologicznej [1, 2, 3, 4, 5].

Sekiguchi i Obi [6] opracowali technikę zwiększania stopnia mikrokryształicznego rozdrobnienia cząsteczek substancji leczniczej przez wytworzenie stałych rozproszeń. Autorzy sporządzili mieszaniny eutektyczne z mocznikiem w celu poprawy dostępności biologicznej sulfatiazolu. Prace obu autorów stanowiły podstawę rozwoju tego kierunku badań.

Na przestrzeni ostatnich dwudziestu lat początkowo proponowane metody sporządzania stałych rozproszeń poddane zostały licznym modyfikacjom. Zasadniczo można je usystematyzować w dwóch grupach tj.: metody wymagające stosowania podwyższonej temperatury lub użycia rozpuszczalników organicznych.

Do pierwszej z nich należy zaliczyć metodę stapiania, *hot-spin mixing* (HSM) oraz ostatnio proponowaną metodę ekstruzji topliwej. Ze względu na konieczność sporządzania stałych rozproczeń niekiedy w temperaturze powyżej 100°C, metody te można stosować w przypadku substancji leczniczych nie ulegających rozkładowi w temperaturze określonej dla procesu wytwarzania układu. Zazwyczaj stosuje się w tym celu nośniki o niskiej temperaturze topnienia.

Metoda stapiania stosowana jest od ponad trzydziestu lat [7]. Polega na stopieniu mieszaniny substancji leczniczej i nośnika a następnie na odpowiednim chłodzeniu układu. Zestaloną masę poddaje się rozdrabnianiu [8, 9, 10, 11, 12]. Warunkiem uzyskania właściwego układu stałego rozproszenia jest wzajemna mieszalność obu składników po stopieniu. Modyfikacje tej metody dotyczą przede wszystkim schładzania, gdyż w zależności od szybkości procesu substancja lecznicza może występować w formie amorficznej lub krystalicznej [13]. Autorzy proponują dla tego etapu różne rozwiązania technologiczne tj.: przy użyciu łaźni lodowej, na stalowych płytkach lub przez rozpryskiwanie ciekłego stopu na schłodzone gładkie powierzchnie [14, 7].

W metodzie HSM proces ogrzewania mieszaniny substancji leczniczej i nośnika w szybkoobrotowym urządzeniu rotacyjnym jest krótkotrwały, schładzanie natychmiastowe za pomocą powietrza lub gazu obojętnego. W ten sposób otrzymano stałe rozproszenie testosteronu [15], progesteronu [16], dienogestu [17].

Udoskonaleniem metody stapiania jest stosowana od niedawna metoda ekstruzji topliwej. Mieszanina substancji leczniczej i nośnika poddawana jest homogenizacji z jednoczesnym ogrzewaniem w określonej temperaturze, a następnie przeciskana przez tarczę ekstrudera. W zależności od rodzaju użytych substancji otrzymany produkt może być w formie granulatu lub proszku [18, 19]. Zaletą tej metody jest możliwość skrócenia czasu, ogrzewania mieszaniny substancji nawet do jednej minuty co jest istotne w przypadku substancji termolabilnych.

Kolejne techniki sporządzania stałych rozproczeń proponowane dla substancji o wysokiej temperaturze topnienia wymagają użycia rozpuszczalników organicznych [13, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30]. Wielu autorów proponuje także ich mieszaniny z wodą [31, 32, 33, 34, 35]. Układ rozpuszczalników musi być tak dobrany, aby substancja lecznicza i nośnik uległy całkowitemu rozpuszczeniu. Z tych względów konieczne jest użycie większych ilości rozpuszczalników. Yuasa [24, 36] użył 400 ml etanolu do sporządzenia 10g stałego rozproszenia flurbiprofenu w HPC (1:20). Podobną ilość mieszaniny etanolu z wodą

stosował Ozeki [37] do sporządzenia stałego rozproszenia fenacetyny w polimerze karboksywinylowym.

Etanol [23, 26, 31, 34, 36, 38, 39, 40, 41, 42], chloroform [43, 44], ksylen [45], aceton [35], metanol [46, 47], dichlorometan [48, 22, 25], to rozpuszczalniki najczęściej stosowane w metodzie odparowania i suszenia rozpyłowego.

Metoda odparowania polegająca na rozpuszczeniu substancji leczniczej i nośnika w lotnym rozpuszczalniku i całkowitym jego odparowaniu, przeprowadzana jest zazwyczaj w próżniowych wyparkach rotacyjnych. W związku z tym proces odparowania rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem przebiega w niższej temperaturze tj.: w zakresie temperatury od 23°C do 80°C w zależności od rodzaju rozpuszczalników [20, 21, 23, 35, 38, 40, 46, 48, 49, 50, 51].

Podobny zakres temperatury stosowany jest w metodzie suszenia rozpyłowego, w której to drobno rozpylony roztwór substancji leczniczej i nośnika spotyka się w przeciwprądzie tłoczonego powietrza lub azotu ogrzanego do określonej temperatury.

W obu przedstawionych metodach istotny jest nie tylko dobór rozpuszczalnika, ale również całkowite jego usunięcie z układu. Punktem krytycznym w metodzie odparowania jest szybkość z jaką następuje usunięcie rozpuszczalnika. Na przykładzie hydrokortyzonu udowodniono możliwość powstawania formy krystalicznej lub bezpostaciowej w zależności od szybkości tego procesu [52].

W metodzie suszenia rozpyłowego istotne są: temperatura wlotu i wylotu dla prowadzonego procesu, szybkość przepompowywania roztworu substancji leczniczej i nośnika do atomizera a także wydajność pracy respiratora [33, 53, 54].

Vera [55] i Fernandez [43] stosowali metodę sporządzania stałych rozprosień opartą na dwóch poprzednio wymienionych tj.: stapiania i odparowania. Polega ona na rozpuszczeniu substancji leczniczej w rozpuszczalniku organicznym w ilości 5-10% całego układu, inkorporowaniu roztworu do stopionego glikolu polioksyetylenowego oraz rozdrabnianie po zestaleniu masy w temperaturze pokojowej.

Przedstawiony powyżej opis metod sporządzania stałych rozprosień wskazuje na użyteczność ich stosowania w odniesieniu do wielu substancji leczniczych o różnych właściwościach fizykochemicznych. Obrazuje to zestawienie badanych substancji prezentowane w tabeli 2.

Tab. 2. Przegląd stałych rozproszeń

Substancja lecznicza	Nośniki	Metoda sporządzania	
albendazol	poliwinylopirolidon (PVP K12)	odparowanie	[28]
bendroflumetiazyd	poliwinylopirolidon (PVP K25)	odparowanie	[20]
bendroflumetiazyd	polioksyetylenoglikol (Makrogol 6000), kopolimer polietylenoglikolu i polipropylenoglikolu (Poloxamer 188)	stapianie	[49]
budezonid	kopolimer kwasu metakrylowego i etyloakrylanu (Eudragid L30D55), kopolimer poliwinylopirolidonu i octanu winylu (Kollidon VA64)	suszenie fluidyzacyjne	[56]
citroprofloksacyna	Makrogol 6000	stapianie	[57]
CJ-987 (pochodna tiazolidonu)	PVP (K28-32)	suszenie rozpyłowe	[58]
cynaryzyna	stearynian polioksyetyleno-32 glicerolu (Gelucire 53/10)	stapianie	[59]
cynaryzyna	laurynian polioksyetyleno-32 glicerolu (Gelucire 44/14)	stapianie	[60]
diazepam	fosfatydylocholina	odparowanie	[21]
diazepam	Makrogol 6000	stapianie	[61]
dienogest	laktoza	HSM	[17]
diflumisal	Eudragit: RS 100, RL 100	odparowanie	[27]
diklofenak	etyloceluloza (Ashacel M-7, M-10, M-100)	odparowanie	[30]
felodypina	dwutlenek krzemu (KG100), chlorek sodu	odparowanie	[22]
felodypina	poliwinylopirolidon (Kollidon K30)	odparowanie	[62]

Substancja lecznicza	Nośniki	Metoda sporządzania	
fenacetyna	kopolimer tlenku polietylenowego i kwasu polikarboksylowego (PEO-CP)	odparowanie	[34]
fenacetyna	PEO-CP	odparowanie	[103]
fenylobutazon	Poloxamer	stapianie	[63]
fentyoina	Makrogol 6000, PVP K30	odparowanie	[64]
flurbiprofen	hydroksypropyloceluloza (HPC)	odparowanie	[24]
flurbiprofen	HPC, tlenek polietylenowy (PEO)	odparowanie	[23]
flurbiprofen	fosfatydylocholina	odparowanie	[32]
flurbiprofen	HPC	odparowanie	[36]
flurbiprofen	fosfatydylocholina	odparowanie	[13]
glibenklamid	Makrogol 4000	stapianie	[65]
glibenklamid	Makrogol 4000	stapianie	[66]
gryzeofulwina	Makrogol 3000, laurylosiarczan sodu	stapianie	[67]
gryzeofulwina	ksylitol	stapianie	[68]
gryzeofulwina	Makrogol 3000, 6000, 20000, laurylosiarczan sodu	stapianie	[69]
gryzeofulwina	Makrogol 3000, ksylitol, laurylosiarczan sodu	stapianie	[70]
ibuprofen	N-metylo-D-glukamina (Meglumina)	odparowanie	[31]
ibuprofen	Makrogol 10000	odparowanie	[44]
ibuprofen	poliwinylopirolidon (Kollidon K25)	odparowanie	[29]
ibuproksam	Kollidon K30, Makrogol 4000, mocznik	odparowanie	[71]
indometacyna	nikotynamid	stapianie	[72]
indometacyna	Eudragit: RS100, L100	odparowanie	[26]

Substancja lecznicza	Nośniki	Metoda sporządzania	
indometacyna	fosfatydylocholina	odparowanie	[13]
itakonazol	mikrokryształiczna celuloza (PH105), glikolan sodowy skrobi (Primojel), poliwinylpirolidon poprzecznie usieciowany (PVP-CL), karmeloza sodu (Ac-Di-Sol)	odparowanie	[25]
itakonazol	hydroksypropylometyloceluloza (Methocel E5)	odparowanie	[73]
itakonazol	kopolimer poliwinylpirolidonu i octanu winylu (PVP-PVA), Eudragid E, hydroksypropylometyloceluloza (HPMC)	odparowanie	[18]
karbamazepina	Kollidon VA64	suszenie rozpyłowe	[74]
karbamazepina	Gelucire 44/14, Gelucire 50/13	stapianie	[75]
karbamazepina	Makrogol 6000	stapianie	[76]
ketoprofen	Meglumina	odparowanie	[31]
ketoprofen	Makrogol 6000, KLHT	stapianie	[77]
ketoprofen	Makrogol 6000	odparowanie	[78]
ketoprofen	fosfatydylocholina	odparowanie	[13]
kwas mefenamowy	Makrogol 3350, Tween 20	stapianie	[79]
MBF-1041 (pochodna triazolu)	ftalan hydroksypropylometylocelulozy (HP-55), karboksymetyloetyloceluloza (CMEC), hydroksypropylometyloceluloza (Metolose)	odparowanie	[33]
mebendazol	Makrogol 4000, 6000	odparowanie	[46]
medazepam	fosfatydylocholina	odparowanie	[21]
naproksen	Makrogol 8000, Gelucire 50/13	stapianie	[80]

Substancja lecznicza	Nośniki	Metoda sporządzania	
naproksen	Makrogol 4000, 6000, 20000, laurylosiarczan sodu, Tween 20	stapianie	[81]
nifedypina	hydroksypropylometyloceluloza (HPMC)	odparowanie	[82]
nifedypina	HPMC, MC	odparowanie	[38]
nifedypina	Makrogol 6000	stapianie	[83]
nifedypina	Poloxamer 188, Gelucire 50/13	stapianie	[84]
nilwadypina	HPMC	odparowanie	[40]
nimetazepam	fosfatydylocholina	odparowanie	[21]
nimodypina	Makrogol 2000	stapianie	[85]
nitrazepam	fosfatydylocholina	odparowanie	[21]
oksazepam	Makrogol 6000	stapianie	[86]
oksazepam	Makrogol 4000	stapianie	[14]
oksazepam	Gelita Collagel (KLH)	suszenie rozpyłowe	[53]
oksprelolol	etyloceluloza (EC), hydroksypropyloceluloza (HPC)	odparowanie	[42]
oksprelolol	EC, HPC	odparowanie	[41]
oksydypina	Makrogol 6000	inkorporowanie rozpuszczonej substancji do stopionego nośnika	[92] [55]
paracetamol	Makrogol 4000	stapianie	[87]
pilokarpiny chlorowodorek	cyklodekstryny α i β	suszenie rozpyłowe	[88]

Substancja lecznicza	Nośniki	Metoda sporządzania	
piroksykam	Makrogol 4000	inkorporowanie rozpuszczonej substancji do stopionego nośnika	[43]
piroksykam	poliwinylopirolidon (PVP K30)	odparowanie	[35]
piroksykam	Meglumina	stapianie i odparowanie	[89]
progesteron	PVP K30	odparowanie	[50]
progesteron	sorbitol, laktoza, laurylosiarczan sodu, PVP K25, Makrogol 4000	HSM	[16]
progesteron	Makrogol 8000, Gelucire 50/13	stapianie	[80]
rezerpina	PVP K30	odparowanie	[48]
RS-8359 (inhibitor MAO)	HPMC, PVP K30, hydroksypropyloceluloza (LH22)	odparowanie	[47]
testosteron	laktoza, Makrogol 4000	HSM	[15]
tolbutamid	Makrogol 6000	stapianie	[90]
Triamteren	Makrogol 1500, 4000, 6000	stapianie	[91]
UC-781 (inhibitor odwrotnej transkryptazy)	Makrogol 6000, Gelucire 44/14	stapianie	[92] [93]
YM022 (inhibitor wydzielania kwasu żołądkowego)	HPMC	suszenie rozpyłowe	[54]

Poprzez tworzenie stałych rozproszeń uzyskano poprawę dostępności farmaceutycznej ponad 50 substancji leczniczych trudno rozpuszczalnych w wodzie. O efekcie tym decyduje nie tylko wybór odpowiedniej metody sporządzania stałych rozproszeń, ale również rodzaj

użytego w tym celu nośnika Systematycznie zwiększa się liczba proponowanych nośników. Są to przede wszystkim substancje polimerowe, związki azotowe, kwasy organiczne, cukry oraz pochodne metakrylanów (tab. 3).

Tab. 3. Nośniki stałych rozproszeń

Grupa związków	Nośnik
polimery syntetyczne	polioksyetylenoglikol, poliwinylpirolidon, kopolimer tlenku polietylenowego i kwasu polikarboksylowego (PEO-CP), kopolimer poliwinylpirolidonu i octanu winylu (PVP-PVA)
pochodne celulozy	etyloceluloza, metyloceluloza, karboksymetyloceluloza, hydroksypropyloceluloza, hydroksypropylometyloceluloza
związki azotowe	mocznik, nikotynamid
kwasy	cytrynowy, bursztynowy, cholowy, dezoksycholowy
cukry	laktoza, dekstroza, mannitol, sorbitol, ksylitol
pochodne metakrylanów	Eudragity: E, S, L, RS, RL, kopolimer kwasu metakrylowego i etyloakrylanu

Analiza dotychczas przeprowadzonych badań jednoznacznie wskazuje, że nośniki polimerowe są najczęściej stosowane do formułowania stałych rozproszeń. Spośród nich na szczególną uwagę zasługują glikole polioksyetylenowe oraz poliwinylpirolidon [94, 95, 96].

Glikole polioksyetylenowe jako produkty polimeryzacji tlenku etylenu posiadają różną masę cząsteczkową. W technologii sporządzania stałych rozproszeń znajdują zastosowanie przede wszystkim polimery o masie cząsteczkowej od 1500 do 20000, różniące się między sobą lepkością i temperaturą topnienia. Należą do nośników łatwo rozpuszczalnych w wodzie, jednakże rozpuszczalność ich zmniejsza się ze wzrostem masy cząsteczkowej. Temperatura topnienia poniżej 65°C oraz dobra rozpuszczalność w rozpuszczalnikach organicznych takich jak aceton, etanol, metanol umożliwia stosowanie glikoli polioksyetylenowych we wszystkich w/w metodach sporządzania stałych rozproszeń. Z tych też względów przypisuje się im miano nośników uniwersalnych. W badaniach dotyczących wpływu masy cząsteczkowej glikoli

polioksyetylenowych na dostępność farmaceutyczną substancji leczniczych wykazano zróżnicowanie w zależności od rodzaju substancji leczniczej, a także jej ilości w układzie. W przypadku stałych rozproszeń o zawartości fenylobutazonu poniżej 2% wykazano zależność wprost proporcjonalną. Szybkość rozpuszczania substancji leczniczej malała wraz ze wzrostem masy cząsteczkowej glikoli polioksyetylenowych [97]. Gdy zwiększono zawartość fenylobutazonu w układzie do wartości 5% nie stwierdzono już takiej zależności. Szybkość rozpuszczania malała w sposób następujący: m.cz. 20000 > m.cz. 4000 > m.cz. 1500 > m.cz. 6000.

Wzrost szybkości rozpuszczania oksazepamu ze stałych rozproszeń wraz ze wzrostem masy cząsteczkowej polimeru stwierdzono tylko w zakresie m.cz od 3000 do 6000 [98]. W przypadku użycia polimeru o masie cząsteczkowej 9000 reguła ta nie znalazła potwierdzenia.

W badaniach stałych rozproszeń prednizolonu z Makrogolami najlepszy efekt uzyskano dla Makrogolu 6000, czego nie stwierdzono w przypadku użycia polimeru zarówno o mniejszej jak i większej masie cząsteczkowej [99].

Na przykładzie wielu substancji leczniczych: diazepam [61], fenytoina [64, 100], glibenklamid [65, 66], gryzeofulwina [69], karbamazepina [76], ketoprofen [78], naproksen [81], nifedypina [83], oksazepam [14, 86], piroksydam [43] udowodniono przydatność do formułowania stałych rozproszeń przede wszystkim glikoli polioksyetylenowych o masie cząsteczkowej 4000 i 6000. Wynika to z faktu uzyskania najlepszej poprawy szybkości rozpuszczania wielu substancji leczniczych, a także łatwości proszkowania uzyskanych produktów, co stanowi podstawę do otrzymania doustnych stałych postaci leku [101, 102].

Dubois i Ford [97] wykazali na przykładzie 14 substancji leczniczych, że poprawa szybkości rozpuszczania substancji leczniczej wynika tylko i wyłącznie z właściwości glikoli polioksyetylenowych, gdy stosowane są w stałych rozproszeniach w nadmiarze np.: w przypadku fenylobutazonu 1:50, paracetamolu 1:6.

Również ilość substancji leczniczej w układzie ma wpływ na zwiększenie szybkości rozpuszczania. Zazwyczaj dla poprawy dostępności farmaceutycznej konieczne jest użycie nośnika w ilości kilkakrotnie przewyższającej ilość substancji leczniczej. Analiza danych piśmiennictwa wykazała, że optymalne wyniki badań uzyskano z układów o zawartości substancji leczniczej od 2 do 20%, a nośnika od 80 do 98% [103]. W badaniach dotyczących stałych rozproszeń oksazepamu o zawartości od 5 do 80% substancji leczniczej wybrano jako optymalny układ zawierający 10% substancji leczniczej i 90% nośnika [86]. Również w przy-

padku nifedypiny [83] z układów o zawartości 5 i 10% substancji leczniczej obserwowano wzrost ilości rozpuszczonej substancji leczniczej w porównaniu z układami zawierającymi 20 i 50% substancji niezależnie od stopnia rozdrobnienia stałego rozproszenia. Jednak największą różnicę, około 80% wykazano w przypadku wielkości cząstek w zakresie 600 – 425 μm .

Nieliczne tylko doniesienia [97] wskazują na brak stabilności stałych rozproszeń w Makroglu sporządzonych metodą stapiania. Stwierdzono zmniejszenie długości łańcuchów polimerowych w glikolach polioksyetylenowych podczas procesu sporządzania stałych rozproszeń disulfiramu, chlorotiazidu i chloropropamidu. Ponadto w przypadku stosowania nośników o mniejszej masie cząsteczkowej może dochodzić do zaburzeń w procesie bezpośredniego tabletkowania tj. przyklejania się masy tabletkowej do stempli [104, 101].

Poliwinylopirolidon będący mieszaniną przede wszystkim liniowych polimerów 1-winylo-2-pyrolidon o różnej długości łańcuchów, charakteryzuje się małą toksycznością. Polimery o masie cząsteczkowej od 2500 do 300000 są przede wszystkim stosowane do sporządzania stałych rozproszeń metodą odparowania [20, 29, 35, 39, 47, 62, 105, 106]. Wysoka temperatura transformacji polimerów w formę szklistą znacznie ogranicza możliwość stosowania ich w metodzie stapiania. W wyniku wytworzenia stałych rozproszeń uzyskano poprawę dostępności farmaceutycznej między innymi: allbendazolu [39], fenytoiny [103], furosemidu [107], indometacyny [103], piroksykamu [108] i sulfatiazolu [103].

Ostatnio wprowadzono do badań inne rodzaje polimerów z grupami poliwinylowymi tj.: poliwinylalkohol (PVA), poliwinylpirolidon poprzecznie usieciowany (PVP-CL) i kopolimer poliwinylpirolidonu z poliwinyllooctanem (PVP-PVA).

Użycie kopolimeru PVP-PVA przyczyniło się do 25-krotnego zwiększenia szybkości rozpuszczania substancji o właściwościach cytostatycznych HO-221 [103]. Równie dobre wyniki uzyskano w przypadku stałego rozproszenia karbamazepiny (1:4) [74]. Tę znaczną poprawę szybkości rozpuszczania substancji leczniczych należy przypisać tworzeniu się formy bezpostaciowej w wyniku zastosowanej technologii sporządzania stałych rozproszeń tj. metodą odparowania.

W przeciwieństwie do PVP jak i kopolimeru PVP-PVA, charakteryzujących się dobrą rozpuszczalnością w wodzie, trzeci z wymienionych nośników PVP-CL ma jedynie zdolność pęcznienia w wodzie. Pomimo to w przypadku zastosowania PVP-CL w układach stałych rozproszeń uzyskano 5,8-krotny wzrost szybkości rozpuszczania furosemidu w porównaniu

do samej substancji leczniczej [109]. Również i tu przyczyną było uzyskanie formy bezpostaciowej furosemidu.

W nowszych badaniach uwzględniono również półsyntetyczne, rozpuszczalne w wodzie oraz w rozpuszczalnikach organicznych, pochodne celulozy: hydroksypropyloceluloza, hydroksypropylometyloceluloza, octanoftalan hydroksypropylometylocelulozy. Stwierdzono znaczną poprawę szybkości rozpuszczania nilwadypiny, benidypiny w stałych rozproszeniach w HPMC sporządzonych metodą odparowania [103]. W przypadku stałych rozproszeń nifedypiny lepsze wyniki uzyskano stosując HPMC niż PVP lub PVA [40]. Z kolei na przykładzie stałych rozproszeń flurbiprofenu [36] z hydroksypropylocelulozą o mniejszej masie cząsteczkowej (SSL) wykazano wzrost szybkości rozpuszczania substancji leczniczej.

Polimery z grupy pochodnych kwasu akrylowego i metakrylowego stosowane w technologii postaci leku przede wszystkim jako substancje powlekające znalazły również zastosowanie w sporządzaniu stałych rozproszeń [110]. Eudragit E rozpuszczalny w środowisku kwaśnym okazał się odpowiedni dla benidypiny, której szybkość rozpuszczania była znacznie większa ze stałych rozproszeń w porównaniu do samej substancji leczniczej [111]. Natomiast Eudragit L rozpuszczalny w środowisku obojętnym z powodzeniem stosowano w przypadku gryzeofulwiny [112].

Zwracają również uwagę prace [6, 49, 63] w których po raz pierwszy użyto Poloxamer (kopolimer polietylenoglikolu i polipropylenoglikolu) oraz Gelucire (mieszanina mono-, di- i triglicerydów, mono-, diestrów kwasów tłuszczowych i glikolu polioksyetylenowego) ocenione jako najmniej toksyczne spośród wszystkich syntetycznych emulgatorów. Do sporządzania stałych rozproszeń fenylobutazonu stosowano polimer kondensacyjny glikoli polioksypropylenowych z glikolami polioksyetylenowymi o konsystencji stałej typu F (Synperonic F127) posiadający zdolność adsorpcji na powierzchni hydrofobowych proszków [63]. Wykonano dwa rodzaje stałych rozproszeń metodą stapiania: zawierające samą substancję leczniczą lub z osadzonym na jej powierzchni polimerem w ilości ok. 0,05%. Nośnikiem całego układu był również Poloxamer. Po 140 minutach z 10% układów fenylobutazonu rozpuściło się około 4-krotnie więcej fenylobutazonu w porównaniu z samą substancją leczniczą oraz około 5-krotnie więcej w przypadku stałego rozproszenia zawierającego fenylobutazon z osadzonym Poloxamerem. Wynika z tego, że większy wpływ na poprawę szybkości rozpuszczania substancji leczniczej ma charakter kontaktu polimeru z powierzchnią cząstek substancji leczniczej niż jego ilość w układzie.

Interesującą jest również propozycja stosowania Gelucire jako nośnika stałych rozproszeń, co udowodniono na przykładzie karbamazepiny [75], nifedypiny [84], oraz naproksenu [80], progesteronu [80], cynaryzyny [59, 60]. W przypadku karbamazepiny zastosowano dwa rodzaje nośników: Gelucire 44/14 oraz Gelucire 50/13. W obu przypadkach stwierdzono znaczny wzrost szybkości rozpuszczania. Po 5 godzinach z układów zawierających 50% nośnika uwolniła się ponad 40-krotnie większa ilość karbamazepiny w porównaniu z samą substancją leczniczą. Nawet gdy ilość nośnika w stałym rozproszeniu była niewielka (9,1%) wzrost ten był ponad trzydziestokrotny. Jest to pierwszy rodzaj nośnika, którego użycie w ilości poniżej 10% powoduje znaczny wzrost szybkości rozpuszczania substancji leczniczej, co jest bardzo istotne w procesie użycia stałego rozproszenia do formułowania stałych postaci leku. Dotychczas stałe rozproszenia opracowywano z substancjami leczniczymi stosowanymi w małych dawkach, gdyż konieczne było użycie znacznych ilości nośnika. Wyniki uzyskane dla karbamazepiny skłaniają do podjęcia badań z substancjami leczniczymi trudno rozpuszczalnymi w wodzie, stosowanymi w leczeniu również w większych dawkach [76].

Nośnikami stałych rozproszeń mogą być również cukry, alkohole wielohydroksylowe oraz polisacharydy. Jednak wysoka temperatura topnienia oraz słaba rozpuszczalność w rozpuszczalnikach organicznych stanowią ograniczenia w ich szerszym stosowaniu. O poprawie dostępności farmaceutycznej ze stałych rozproszeń prednizolonu [99], fenytoiny [100], nitrofurantoiny [113] przy użyciu mannitolu, sorbitolu, ksylitolu świadczą wyniki cytowanych prac.

Dobre wyniki uzyskano stosując także nośniki pochodzenia naturalnego: chitozan oraz jego pochodne [114] oraz kolagen (Gelita Collagel) [101, 115, 116]. Dwu do trzykrotny wzrost szybkości rozpuszczania nifedypiny ze stałych rozproszeń chitozanu oraz sześciokrotny w przypadku oksazepamu ze stałych rozproszeń w Gelita Collagel w porównaniu do samej substancji leczniczej są tego dowodem.

Dotychczas omówione przykłady stałych rozproszeń dotyczyły układów dwuskładnikowych. W celu uzyskania dalszej poprawy dostępności farmaceutycznej i biologicznej substancji leczniczej proponuje się wprowadzenie do układu drugiego nośnika, tym samym wytworzenie układów trójskładnikowych. Do układów zawierających stałe rozproszenia testosteronu, gryzeofulwiny z glikolami polioksyetylenowymi wprowadzono polisorbitat 80, Brij 35 lub laurylosiarczan sodu [67, 70, 117, 118]. Spośród badanych substancji najlepsze wyniki uzyskano stosując laurylosiarczan sodu. Całkowite rozpuszczenie gryzeofulwiny

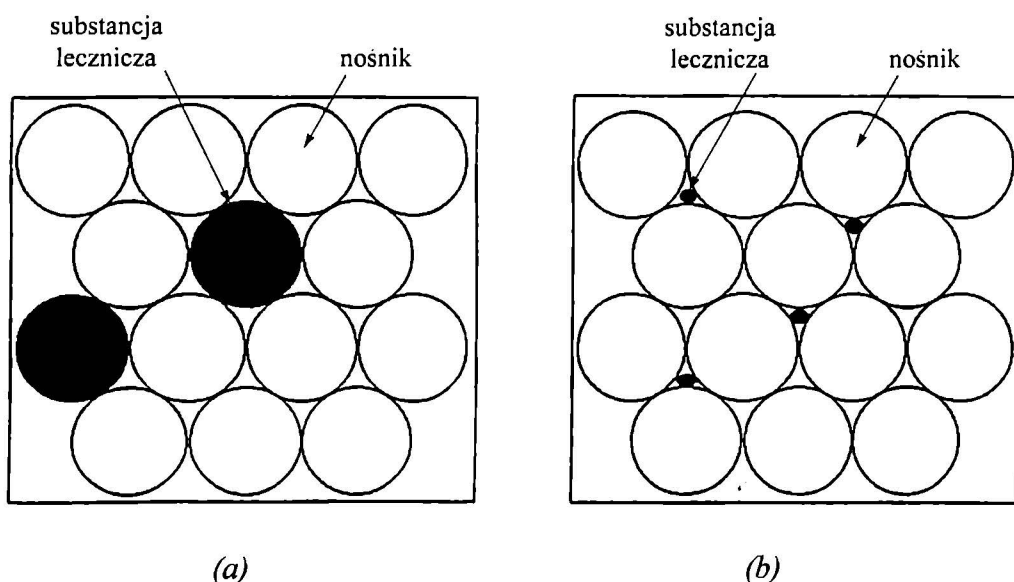
w nośnikach uzyskano przy 2% dodatku tenzydu. Poprawę dostępności farmaceutycznej z trójskładnikowych stałych rozproszeń uzyskano w przypadku albendazolu, przy zastosowaniu układu dwóch nośników, pochodnych celulozy: HPMC i HPMCP. Wzrost szybkości rozpuszczania substancji leczniczej ze stałych rozproszeń jest efektem oddziaływania nośników [119, 120].

Mura [71] sporządził metodą odparowania trójskładnikowe stałe rozproszenie ibuproksamu z PVP K30 i Makrogolem 4000 (20:40:40). Była to pierwsza propozycja zastosowania w jednym układzie dwóch nośników w równych ilościach. Wynikiem takiego rozwiązania było uzyskanie całkowitego rozpuszczenia ibuproksamu po 60 minutach, podczas gdy po tym czasie ze stałych rozproszeń w Makrogolu, a także w PVP (20:80) rozpuściło się odpowiednio około 70% i 80% substancji leczniczej. Dzięki zastosowaniu kombinacji nośników uzyskano wzmożony wpływ na szybkość rozpuszczania substancji leczniczej, przy czym zdolność tworzenia układu amorficznego przypisuje się PVP, a Makrogolowi zwiększenie działania solubilizującego.

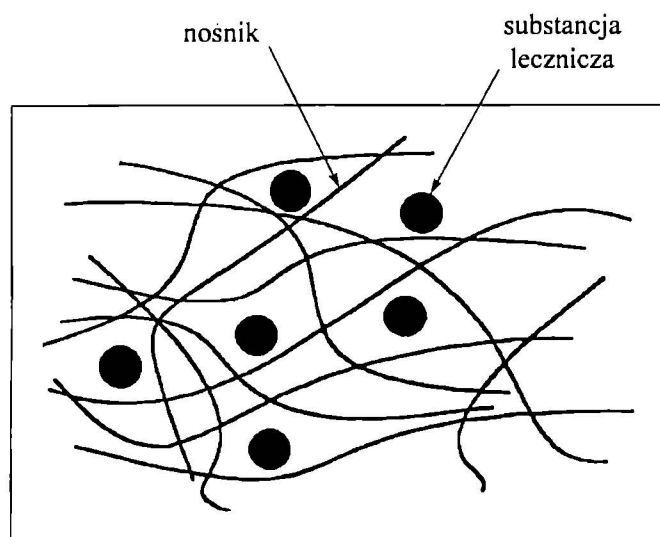
Metodą ekstruzji topliwej sporządzono trójskładnikowe stałe rozproszenia progesteronu i naproksenu w układzie nośników Makrogol 8000 lub Gelucire 50/13 oraz glinokrzemian magnezu o właściwościach adsorbujących [80]. Do stopionego adsorbenta wprowadzono kroplami stopioną substancję leczniczą z polimerowym nośnikiem. Wyniki badań szybkości rozpuszczania wskazują zasadność tworzenia takich układów. Jednakże w badaniach stabilności wykazano, że trwałymi układami są tylko te, które zawierają Makrogol 8000.

Wiele miejsca w cytowanym piśmiennictwie poświęcono próbom wyjaśnienia mechanizmu poprawy dostępności farmaceutycznej substancji leczniczej ze stałych rozproszeń. Stwierdzono możliwość oddziaływania sił międzycząsteczkowych pomiędzy substancją leczniczą a nośnikiem, istotne jest również ich wzajemne ułożenie w wytworzonym stałym rozproszeniu. W zależności od wielkości cząstek substancji leczniczej i nośnika różny może być sposób powstawania stałych rozproszeń. Gdy różnica w wielkości cząstek nie przekracza 15% tworzą się układy substytucyjne [1], co oznacza, że cząstki substancji leczniczej wbudowują się w miejsce cząstek nośnika w taki sposób, że każda z nich otoczona jest nośnikiem (ryc.1a). Cząstki substancji leczniczych różniące się znacznie rozmiarem w porównaniu z cząstkami nośnika wbudowują się w wolne przestrzenie siatki nośnika tworząc tym samym układy interstycyjne (ryc. 1b). W zależności od rodzaju i ilości nośnika, a także zastosowanej techniki sporządzania stałych rozproszeń mogą powstawać układy amorficzne [103],

w których cząstki substancji leczniczej są molekularnie rozproszone w nośniku, w sposób nieregularny (ryc. 2).



Ryc. 1. Stałe roztwory: substytucyjny (a) i interstycyjny (b).



Ryc. 2. Amorficzny stały roztwór.

Szkliste roztwory lub zawiesiny są układami, w których zarówno substancja lecznicza jak i nośnik znajdują się w stanie bezpostaciowym charakterystycznym dla szkła.

Rodzaj stałych rozprożeń oraz przemiany jakim podlega substancja lecznicza w trakcie ich sporządzania można określić metodami fizyko-chemicznymi. Szczególnie przydatne w tym zakresie są: termiczna analiza różnicowa (DTA) [121], różnicowa kalorymetria

skaningowa (DSC) [13, 15, 22, 27, 60, 66, 71, 75, 92, 122, 123], badania rentgenograficzne (X-ray) [13, 33, 60, 62, 64, 66, 83, 84, 85, 93, 122, 124, 125], metody mikroskopowe przy użyciu mikroskopu polaryzacyjnego oraz elektronowego mikroskopu skaningowego [62, 66, 126], a także metodą spektroskopii w podczerwieni (IR) [27, 29, 93].

Znaczna poprawa dostępności farmaceutycznej substancji leczniczej ze stałych rozproszeń jest często wynikiem jej obecności w formie bezpostaciowej [24, 122]. Brak charakterystycznego piku dla danej substancji na termogramach DTA lub DSC, a także pików dyfrakcyjnych w obrazie rentgenograficznym jest tego dowodem. Potwierdzenie stanowią mogą również wyniki analiz mikroskopowych, dzięki którym możliwe jest stwierdzenie izotropii formy bezpostaciowej lub anizotropii formy krystalicznej. Zmiany strukturalne, a także zanik struktury krystalicznej substancji leczniczej mogą być identyfikowane metodą spektroskopii w podczerwieni, gdyż zmiany wiązań pomiędzy grupami funkcyjnymi substancji tworzących układ stałego rozproszenia są możliwe do odczytania przy porównaniu widm.

Większość cytowanych w piśmiennictwie prac dotyczy poprawy dostępności farmaceutycznej substancji leczniczej ze stałych rozproszeń w formie produktów sproszkowanych. Znacznie mniej doniesień jest na temat technologii wytwarzania postaci leku z użyciem stałych rozproszeń.

Spośród cytowanych wymienić należy zastosowanie stałych rozproszeń w doustnych postaciach leku jak: tabletki, kapsułki, peletki, granulaty, a także w maściach i czopkach [17, 24, 25, 26, 30, 36, 42, 43, 45, 52, 53, 77, 79, 82, 127, 128, 129, 130, 131]. Przykłady zestawiono w tabeli 4.

Ford [132] wykazał, że szybkość uwalniania ındometacyny z tabletek zawierających stałe rozproszenie w Makroglu 6000 jest znacznie większa, a czas rozpadu krótszy w porównaniu z tabletkami zawierającymi samą substancję leczniczą. Podobną zależność stwierdził Valleri w przypadku glibenklamidu [133]. Zwrócił jednak uwagę na różnice w profilu uwalniania substancji leczniczej w zależności od stosowanej metody tabletkowania. Metodą bezpośredniego tabletkowania uzyskano znacznie lepsze wyniki. Wprowadzenie pośredniego procesu tj. granulacji na mokro spowodowało spowolnienie uwalniania glibenklamidu, a profil uwalniania był podobny jak w przypadku tabletek zawierających mieszaninę fizyczną.

Metodę tę jednak z powodzeniem zastosował Abberger [65] w celu sporządzenia tabletek zawierających również stałe rozproszenia glibenklamidu w Makroglu, lecz o mniejszej masie cząsteczkowej 4000.

Tab. 4. Postacie leku ze stałymi rozproszeniami

Postać leku	Substancja lecznicza	Nośnik
Tabletki	oksazepam	Makrogol 6000
	gryzeofulwina	ksylitol, Makrogol 6000, laurylosiarczan sodu
	oksazepam	Gelita Collagel (KLH)
	kwas mefenamowy	Makrogol 3350, Tween 20
	indometacyna	Eudragit: RS 100, L 100
	itrakonazol	MCC, Primojel, PVP-Cl, Ac-Di-Sol
	glibenklamid	Makrogol 4000, Makrogol 6000
	paracetamol	mannitol
	kofeina	nikotynamid
Kapsułki	piroksykam	Makrogol 4000
	oksazepam	Makrogol 4000
	diklofenak	EC, chitosan
	nifedypina	Makrogol 6000
Peletki	nifedypina	HPMC
	ketoprofen	Makrogol 6000, KLH-T
	progesteron	PVP-Kollidon 30
Granulaty	flurbiprofen	HPC, tlenek polietylenowy
	oksprelolol	EC, HPC
	monofenylbutazon	Makrogol 4000, Makrogol 6000
Maści	dienogest	laktoza
Czopki	diazepam	amylodekstryny
Mikrosfery	gryzeofulwina	fosfatydylocholina
	nitrazepam	
	diazepam	

Proces bezpośredniego tabletkowania stałego rozproszenia oksazepamu w PEG 6000 [53] tylko w nieznacznym stopniu spowolniło proces uwalniania substancji leczniczej w porównaniu do układów proszkowych. Po 4 godzinach różnice w ilości uwolnionego oksazepamu wyniosły zaledwie od 0,6% do 1,5%.

Jak wynika z piśmiennictwa glikole polioksyetylenowe stosowane są w stałych rozproszeniach w ilości wielokrotnie przekraczającej ilość substancji leczniczej. Z uwagi na ich stosunkowo niską temperaturę topnienia zwrócono uwagę na możliwość występowania zaburzeń w procesie tabletkowania polegających na przyklejaniu się masy tabletkowej do powierzchni stempli [121]. Zjawisku temu można zapobiec poprzez wprowadzenie dodatkowo odpowiednich substancji pomocniczych jednak ich ilość ograniczona jest wielkością tabletki.

W przypadku zastosowania hydrolizatu kolagenu (Gelita Collagel) jako nośnika stałego rozproszenia oksazepamu uzyskanie tabletek o odpowiednich parametrach mechanicznych wymagało brykietowania masy tabletkowej przed właściwym procesem tabletkowania [53].

Powyższe dane wskazują, iż wybór technologii sporządzania tabletek zależy przede wszystkim od właściwości fizycznych stałego rozproszenia. Sjökwist [68] zwróciła również uwagę na wymogi, jakie powinien spełniać nośnik stosowany do wytwarzania tabletek ze stałymi rozproszeniami, zwłaszcza otrzymywanymi metodą stapiania. Powinien się on charakteryzować nie tylko niską temperaturą topnienia, ale również zapewniać stabilność substancji leczniczej podczas wytwarzania stałego rozproszenia, oraz łatwo się proszkować gdyż ułatwia to prawidłowy sposób przebiegu tabletkowania.

W celu ograniczenia ilości dodatkowych substancji pomocniczych w celu sporządzania doustnych postaci leku ze stałymi rozproszeniami, Chowdary i Rao [25] próbowali stosować substancje wypełniające (laktoza, MCC) oraz rozsadzające (Primojel, PVP-CL, Ac-Di-Sol) jako nośniki stałych rozproszeń itrakonazolu. Rozpuszczoną w rozpuszczalnikach organicznych substancję leczniczą łączono z poszczególnymi substancjami pomocniczymi, a następnie suszono w temperaturze 60°C przez 4 godziny. Uzyskano w ten sposób poprawę szybkości rozpuszczania itrakonazolu ze wszystkich badanych rodzajów stałych rozproszeń. Bardziej efektywnymi nośnikami okazały się substancje rozsadzające. Pod względem skuteczności oddziaływania można je uszeregować w sposób następujący: Ac-Di-Sol > PVP-CL > Primojel. 28-krotny wzrost szybkości rozpuszczania substancji leczniczej ze stałych rozproszeń (1:1) w Primojel autorzy tłumaczą tworzeniem się łatwiej

rozpuszczalnej formy bezpostaciowej itrakonazolu, co znalazło potwierdzenie w badaniach uwalniania itrakonazolu z tabletek zawierających ww. stałe rozproszenia.

Obok modyfikacji technologicznych tabletek coraz szerszy zakres badań dotyczy doustnych systemów wielokompartimentowych, do których zaliczane są peletki. Peletki to mikrokulki, wielkości od 0,2 do 2 mm stosowane w kapsułkach lub tabletkach. Zalety ich stosowania to m.in. zwiększenie powierzchni, z której następuje uwalnianie substancji leczniczej, jednolitość kształtu i wielkości, lepsze wykorzystanie zamkniętej w układzie substancji leczniczej, możliwość modyfikacji profilu uwalniania i wchłaniania substancji leczniczej, a także przejścia przez poszczególne odcinki przewodu pokarmowego. W wyniku ich stosowania zmniejsza się efekt działania drażniącego.

Peletki można otrzymać różnymi metodami [134], m.in. przez powlekanie obojętnych rdzeni roztworem lub zawiesiną substancji leczniczej [135, 136], granulację na mokro [135, 137, 138, 139] przez peletyzację na drodze stapiania [140], lub w wyniku stosowania procesu ekstruzji i sferonizacji [141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158]. Hsiu i inni [82] zastosowali metodę powlekania rdzeni cukrowych w celu otrzymania peletek ze stałym rozproszeniem nifedypiny w HPMC (1:1, 1:3). Roztwór acetonowo-wodny substancji leczniczej i nośnika rozpylano na powierzchni rdzeni przy użyciu atomizera, a następnie otrzymane peletki poddawano suszeniu. W wyniku odparowania rozpuszczalnika zewnętrzną warstwę tworzyło stałe rozproszenie, co potwierdzono badaniami różnicowej kalorymetrii skaningowej. Uzyskano w ten sposób znaczną poprawę szybkości uwalniania nifedypiny.

W podobny sposób sporządzono peletki ze stałym rozproszeniem budezonidu w polimerach jonowych i niejonowych użytych jako nośniki [56]. Znaczną poprawę szybkości uwalniania substancji leczniczej autorzy pracy przypisują przede wszystkim wytworzeniu stałego rozproszenia. Zwracają jednak uwagę, że również rdzenie cukrowe charakteryzujące się aktywnością osmotyczną w środowisku rozpuszczania mogą wywierać wpływ na profil uwalniania. Opisana powyżej metoda powlekania rdzeni okazała się także skuteczna w przypadku stałego rozproszenia progesteronu [50]. Natomiast w przypadku dwu- i trójskładnikowych stałych rozproszeń omeprazolu [159] i ketoprofenu [77] zastosowano metodę ekstruzji i sferonizacji. Mieszaninę stałych rozproszeń i substancji pomocniczych (mikrokryształiczna celuloza, laktoza) zwilżano odpowiednim rozpuszczalnikiem. Z uzyskanej masy formowano ekstrudaty o średnicy 1 mm, które następnie poddawano procesowi sferonizacji. W wyniku zastosowanej metody sporządzania peletek uzyskano 2,5-krotny

wzrost ilości uwolnionego omeprazolu z peletek zawierających stałe rozproszenie w porównaniu z peletkami zawierającymi samą substancję leczniczą.

Celem zasadniczym prowadzenia badań dotyczących stałych rozproszeń jest uzyskanie poprawy dostępności biologicznej trudno rozpuszczalnych substancji leczniczych.

Wyniki badań dostępności biologicznej niektórych z omawianych substancji leczniczych potwierdzają słuszność kierunku prac nad opracowaniem technologii sporządzania stałych rozproszeń.

Poprawę dostępności biologicznej oksazepamu wyrażoną dwukrotnym wzrostem pola powierzchni pod krzywą: stężenie – czas (AUC), w porównaniu z samą substancją leczniczą uzyskano po dożołądkowym podaniu szczurom stałego rozproszenia oksazepamu w Gelita Collagel [121].

Badania dostępności biologicznej stałych rozproszeń przeciwgrzybiczej substancji leczniczej MBF 1041 w HP-55 [33] wykazały, że po dożołądkowym podaniu zawiesiny stałego rozproszenia uzyskano 17-krotny wzrost pola powierzchni pod krzywą: stężenie – czas (AUC) w porównaniu do samej substancji leczniczej. Podobne badania prowadzono dla substancji o właściwościach cytostatycznych HO-221 w stałym rozproszeniu z ftalanem hydroksypropylometylocelulozy (HPMCP) lub kopolimerem PVP-PVA [160]. 3,5-krotny wzrost dostępności biologicznej HO-221 stwierdzono po podaniu stałego rozproszenia PVP-PVA, natomiast całkowite wchłonięcie substancji leczniczej z przewodu pokarmowego nastąpiło po podaniu stałego rozproszenia w HPMCP. Tę znaczną różnicę w wynikach badań należy przypisać właściwościom użytych nośników. HPMCP zabezpiecza substancję przed oddziaływaniem środowiska soku żołądkowego, a jej rozpuszczenie następuje dopiero w środowisku o pH 6,5. Kopolimer PVP-PVA jest przykładem nośnika rozpuszczalnego niezależnie od pH środowiska dlatego w środowisku kwasu żołądkowego następuje częściowe wytrącenie substancji leczniczej i stąd niższe wyniki badań dostępności biologicznej.

W badaniach na ludziach wykazano, że po doustnym podaniu gryzeofulwiny w formie stałego rozproszenia w PEG 6000 następuje szybkie i całkowite wchłonięcie substancji leczniczej z przewodu pokarmowego niezależnie od zastosowanej metody sporządzania stałych rozproszeń [7]. Sumaryczna ilość wydalanego z moczem metabolitu: 6-metylogryzeofulwiny po podaniu doustnym stałego rozproszenia gryzeofulwiny w PEG oraz podaniu dożylnym roztworu Gris były zbliżone. Wyniki powyższych badań potwierdzone badaniami klinicznymi zaowocowały wprowadzeniem do lecznictwa tabletek ze stałym rozproszeniem gryzeofulwiny (Gris-PEG®) oraz karbamazepiny (Tegretol®).

Wzrost zainteresowania problematyką stałych rozproszeń obserwowany na przestrzeni ostatnich lat wiąże się z wprowadzeniem do lecznictwa coraz większej ilości substancji leczniczych trudno lub praktycznie nierozpuszczalnych w wodzie. Różnorodność proponowanych technik sporządzania stałych rozproszeń stwarza możliwość zastosowania ich w przypadku wielu substancji leczniczych o różnych właściwościach fizyko-chemicznych. Spośród przedstawionych w niniejszym opracowaniu metod sporządzania stałych rozproszeń przedmiotem szczególnego zainteresowania jest metoda stapiania oraz topliwej ekstruzji, ze względu na możliwość szerszego wykorzystania na skalę przemysłową. Zaletą jest również to, że proponowane nośniki stałych rozproszeń są substancjami pomocniczymi o określonych właściwościach, udowodnionym przeznaczeniu w technologii postaci leku, stosowane w przemyśle farmaceutycznym. Eliminuje to konieczność wykonywania dodatkowych badań, m.in. toksyczności, dokumentujących możliwość ich użycia w produkcji leków.

Należy więc oczekiwać, że szereg proponowanych w piśmiennictwie rozwiązań technologicznych może stanowić podstawę opracowań na skalę przemysłową.

II. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

Praktyczne zastosowanie stałych rozproszeń do sporządzania stałych postaci leku znajduje szczególne uzasadnienie w przypadku substancji leczniczych stosowanych w małych dawkach. Jak wynika z przeglądu piśmiennictwa ilość nośnika konieczna do poprawy dostępności farmaceutycznej trudno rozpuszczalnych substancji leczniczych jest często ponad 10-krotnie większa niż ilość substancji leczniczej zawarta w stałym rozproszeniu. Z tych względów poszukuje się takich rozwiązań, które zapewniłyby znaczną poprawę szybkości rozpuszczania substancji leczniczych, z równoczesną ilościową modyfikacją stosowanych substancji pomocniczych.

Formułowanie trójskładnikowych stałych rozproszeń w miejsce dwuskładnikowych stanowić może interesującą propozycję rozwiązania tego problemu. Zakres dotychczas prowadzonych badań jest ograniczony. Określono wpływ Tweenu [79, 81], laurylosiarczanu sodu [16, 67, 69, 70, 117] na poprawę szybkości rozpuszczania substancji leczniczych ze stałych rozproszeń zawierających Makrogol w ilości 10-krotnie przewyższającej ilość substancji leczniczej, a także PVP i mocznika stosowanych w równych ilościach z glikolami polioksyetylenowymi [71].

Z dotychczasowych badań wynika, że wybór odpowiednich nośników do formułowania stałych rozproszeń istotnie wpływa na poprawę dostępności farmaceutycznej danej substancji leczniczej.

W niniejszej pracy do sporządzania trójskładnikowych stałych rozproszeń zastosowano obok Makrogolu 6000, pochodne hydrolizatu kolagenu tj.: Gelita Collagel, Geliderm (KLH-T), Gelita-Sol. Założenia badań oparto na dotychczasowych wynikach prac doświadczalnych prowadzonych w tutejszej katedrze. 4-6-krotny wzrost ilości rozpuszczonego prednizolonu, ketoprofenu, oksazepamu z dwuskładnikowych stałych rozproszeń (1:10) w Makrogolu 6000 stanowiły podstawę kontynuowania badań zmierzających do poprawy dostępności farmaceutycznej ww. substancji leczniczych.

Spośród pochodnych hydrolizatu kolagenu jedynie Gelita Collagel po raz pierwszy z powodzeniem został zastosowany w badaniach w tutejszej katedrze jako nośnik dwuskładnikowych stałych rozproszeń. Wstępne badania dotyczące Gelita Collagel jak i dwóch pozostałych pochodnych hydrolizatu kolagenu uzasadniały możliwość zastosowania ich w trójskładnikowych stałych rozproszeniach obok glikolu polioksyetylenowego.

W celu dokonania oceny możliwości zastosowania trójskładnikowych stałych rozproszeń w technologii stałych postaci leku, do badań wybrano jako modelowe 3 substancje lecznicze tj.: prednizolon, ketoprofen, oksazepam zaliczane do grupy bardzo trudno rozpuszczalnych w wodzie. Substancje te są przedmiotem wielokierunkowych badań dotyczących opracowania różnych postaci leku [110, 124, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182]. Wybór tych substancji podyktowany był zamiarem oceny uniwersalności proponowanych układów trójskładnikowych dla substancji leczniczych o różnych właściwościach fizykochemicznych.

Wymienione wyżej substancje lecznicze stosowane są doustnie w postaci tabletek lub kapsułek [183]. Z uwagi na liczne działania niepożądane jak np. owrzodzenia żołądka i jelit w przypadku prednizolonu [184, 185], wrzody żołądka, krwawienia, niestrawności, biegunki, wymioty w przypadku ketoprofenu [186] oraz uzależnienie i wzrost tolerancji przy dłuższym stosowaniu w przypadku oksazepamu [187], założenia niniejszej pracy uwzględniają również opracowanie receptury peletek jako układów wielokompartimentowych, uznawanych w terapii jako bezpieczniejsze.

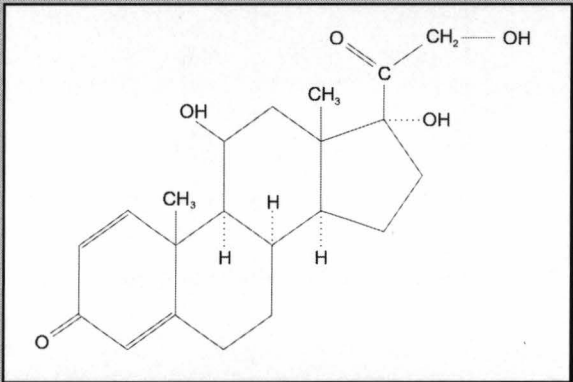
Cel pracy realizowano w oparciu o:

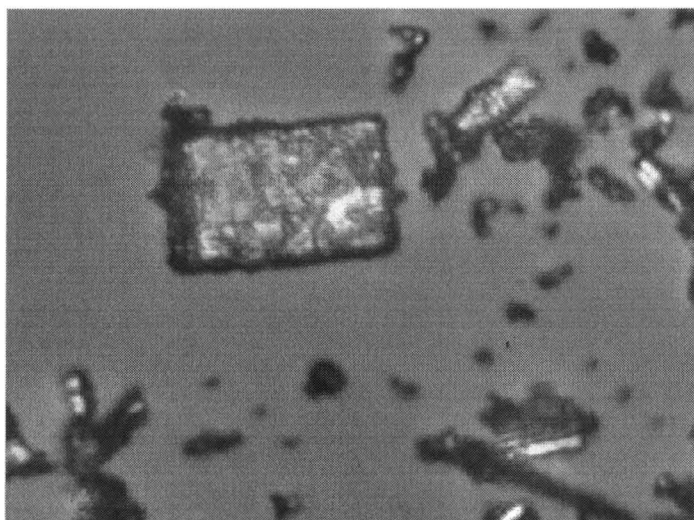
- opracowanie technologii sporządzania trójskładnikowych stałych rozproszeń ww. substancji leczniczych,
- określenie właściwości fizyko-chemicznych sporządzonych stałych rozproszeń,
- ocenę dostępności farmaceutycznej substancji leczniczej ze stałych rozproszeń w porównaniu z mieszaninami fizycznymi i samą substancją leczniczą,
- opracowanie technologii sporządzania stałych postaci leku: peletek i tabletek zawierających trójskładnikowe stałe rozproszenia, mieszaniny fizyczne i samą substancję leczniczą,
- ocenę dostępności farmaceutycznej badanych substancji leczniczych ze stałych postaci leku zawierających ww. układy.

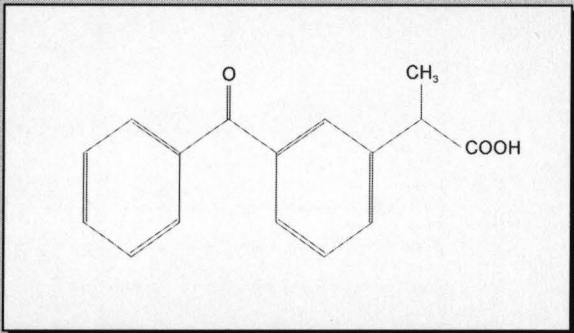
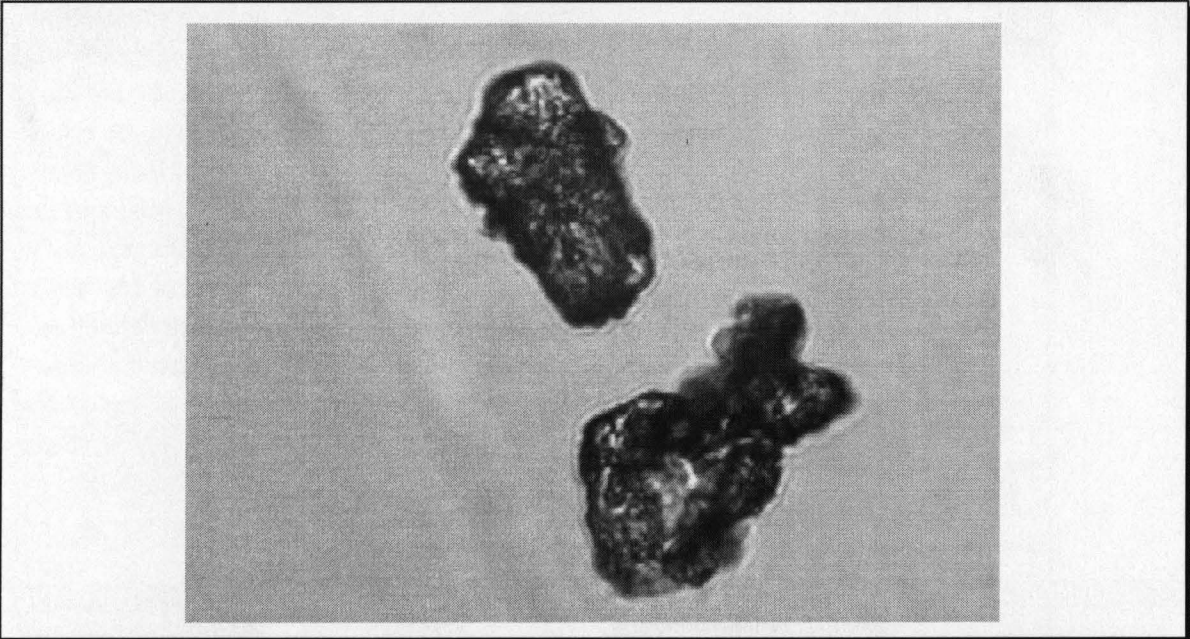
III. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

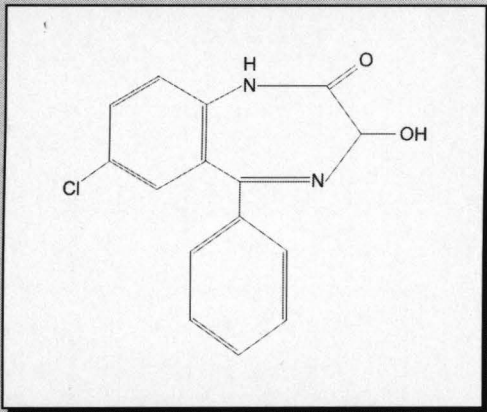
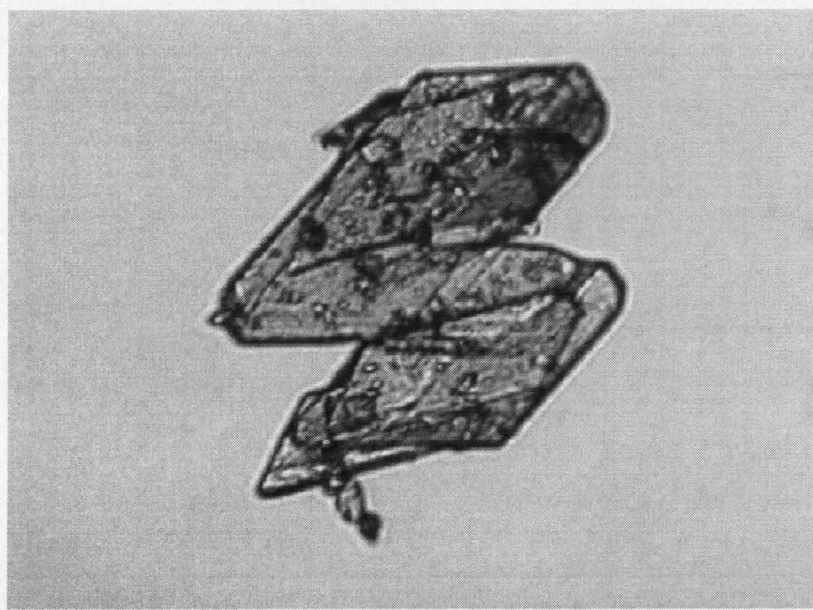
1. Substancje użyte do badań

1.1. Substancje lecznicze

Prednizolon	
nazwa chemiczna i wzór strukturalny	11β,17α,21 -trihydroksy -1,4-pregnadieno -3,2 O-dion 
wzór sumaryczny	$C_{21}H_{28}O_5$
masa cząsteczkowa	360,45
temperatura topnienia	229 - 230 °C
rozpuszczalność	substancja rozpuszcza się w etanolu, trudno rozpuszcza się w chloroformie, praktycznie nie rozpuszcza się w wodzie
producent	Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne „Polfar”

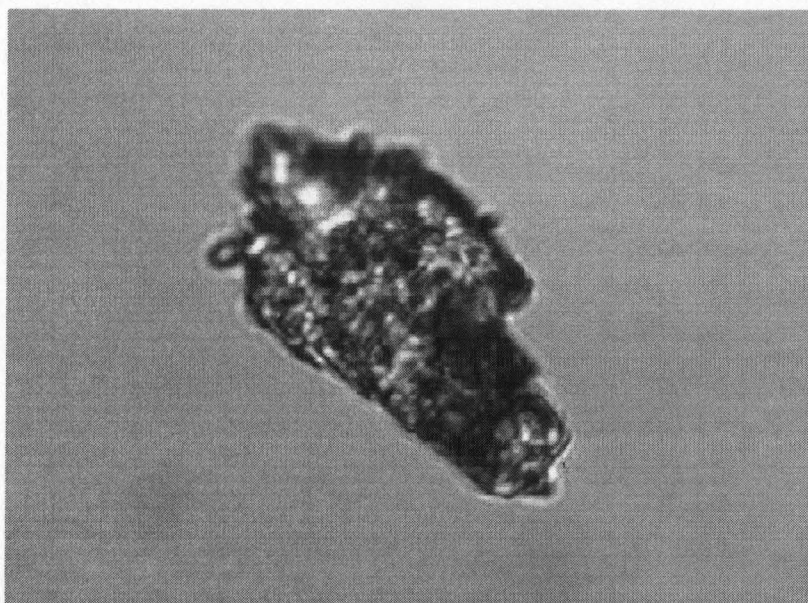


Ketoprofen	
nazwa chemiczna i wzór strukturalny	Kwas 2-(3-benzoilo -fenylo)- propionowy 
wzór sumaryczny	$C_{16}H_{14}O_3$
masa cząsteczkowa	254,29
temperatura topnienia	95 °C
rozpuszczalność	substancja rozpuszcza się w etanolu i eterze etylowym, praktycznie nie rozpuszcza się w wodzie
producent	Rhône-Poulenc, France
	

Oksazepam		
nazwa chemiczna i wzór strukturalny	7-chloro-1,2-dihydro- 3-hydroksy-2-okso- -5-fenyl-3H- 1,4-benzodiazepina	
wzór sumaryczny	$C_{15}H_{15}N_2O_2$	
masa cząsteczkowa	286,72	
temperatura topnienia	204 - 205 °C	
rozpuszczalność	substancja dość trudno rozpuszcza się w etanolu, praktycznie nie rozpuszcza się w wodzie	
		

1.2. Nośniki stałych rozproszeń

Glikol polioksyetylenowy 6000 (Makrogol, PEG)	
mieszanina polimerów tlenku etylenu, o konsystencji stałej	
wzór chemiczny	$\text{HO} - \text{CH}_2 - (\text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2)_n - \text{CH}_2\text{OH} \quad (n=115-160)$
masa cząsteczkowa	6 000 - 7 500
temperatura topnienia	61°C
rozpuszczalność	rozpuszcza się w wodzie, acetonie, etanolu 95%, glicerolu 86%, estrach i chlorowcowęglowodorach
producent	Laborchemikalien Karl Roth OH G75 Karlsruhe West



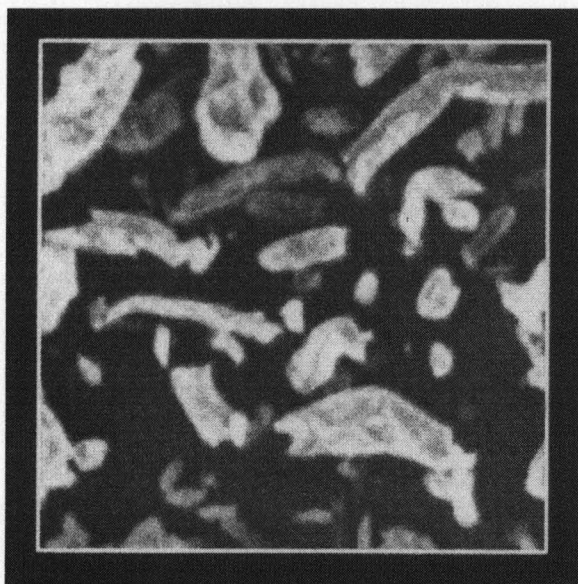
Gelita Collagel (KLH)	
hydrolizat kolagenu otrzymany w procesie hydrolizy enzymatycznej	
pH (10%, 20°C)	5,5 - 6,5
rozpuszczalność	łatwo rozpuszcza się w wodzie
punkt izoelektryczny	5,0 - 8,0
producent	Deutsche Gelatine Fabriken Stoess A.G. Eberbach

Geliderm 3000 - KLH Tenzyd 3000 (KLH-T)	
sól sodowa N-kokoilo-proteiny	
masa cząsteczkowa	3 000
pH (1%, 20°C)	5,5 - 7,0
gęstość	1,120 g/cm ³
lepkość (20°C)	max. 1000 mPas
producent	Deutsche Gelatine Fabriken Stoess A.G. Eberbach

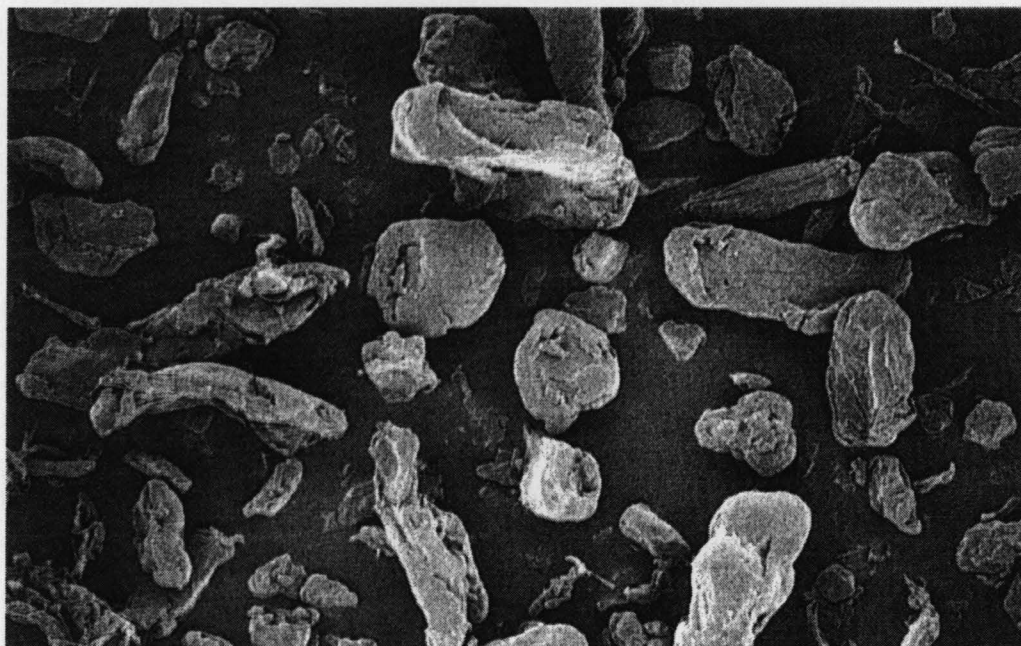
Gelita-Sol D (Gel-Sol)	
wysoko oczyszczony hydrolizat kolagenu	
masa cząsteczkowa	3 000
pH (20%, 20°C)	5,5 - 7,0
lepkość (20%, 25°C)	3,2 - 4,7 mPas
rozpuszczalność	łatwo rozpuszcza się w wodzie
producent	Deutsche Gelatine Fabriken Stoess A.G. Eberbach

1.3. Substancje pomocnicze do sporządzania tabletek i peletek

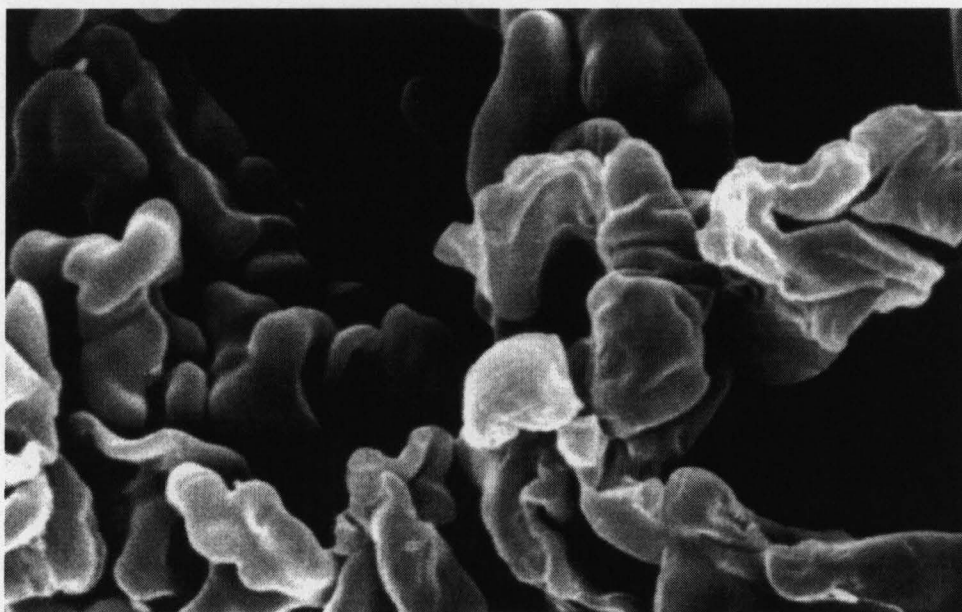
Celuloza mikrokrystaliczna (VivaPur 101)	
zdepolimeryzowana celuloza otrzymywana na drodze chemicznej i mechanicznej z α -celulozy	
masa cząsteczkowa	30 000 - 50 000
pH (1%, 20°C)	5,0 - 7,0
gęstość	0,3 g/cm ³
wielkość cząstek	50 μ m
wilgotność	max 6%
rozpuszczalność	nie rozpuszcza się w wodzie (ulega rozproszeniu) nie rozpuszcza się w rozcieńczonych kwasach, olejach, tłuszczach i większości rozpuszczalników organicznych
producent	J.Rettenmaier & Söhne Gmbh + Co



Hydroksypropyloceluloza (L-HPC, LH-31)	
Hydroksypropylowy eter celulozy o niskim stopniu podstawienia	
masa cząsteczkowa	30 000 - 50 000
pH (1%, 20°C)	5,0 - 7,0
gęstość	0,3 g/cm ³
wielkość cząstek	25 µm
wilgotność	max 6%
rozpuszczalność	nie rozpuszcza się w wodzie (ulega rozproszeniu) nie rozpuszcza się w rozcieńczonych kwasach, olejach, tłuszczach i większości rozpuszczalników organicznych
producent	Shin Etsu Chemical Co., Japan



Poliwinylopirolidon poprzecznie usieciowany (PVP-CL)	
odmiana poliwinylopirolidonu powstała przez polimeryzację 1-winylo,2-pirolidonu	
masa cząsteczkowa	10 000 - 700 000
pH (1%, 20°C)	5,0 - 7,0
gęstość	0,3 g/cm ³
wielkość cząstek	25 µm
wilgotność	max 6%
rozpuszczalność	nie rozpuszcza się w wodzie (pęcznieje), nie rozpuszcza się w rozcieńczonych kwasach, olejach, tłuszczach i większości rozpuszczalników organicznych
producent	Aldrich-Chemie



Laktoza jednowodna 100 M	
nazwa chemiczna	4-(β-D-galaktozydo)-D-glukoza
wzór sumaryczny	$C_{12}H_{22}O_{11} \times H_2O$
masa cząsteczkowa	360,31
pH (10%, 20°C)	4 - 6,5
gęstość	1,53-1,56 g/cm ³
temperatura topnienia	201-202 °C
rozpuszczalność	łatwo rozpuszcza się w wodzie bardzo trudno rozpuszcza się w etanolu praktycznie nie rozpuszcza się w eterze, chloroformie
producent	Bufa B.V.

Aerosil 200	
bezpостaciowy dwutlenek krzemu, otrzymywany przez płomieniową hydrolizę tetrachlorku krzemu w fazie gazowej	
wzór sumaryczny	SiO ₂
masa cząsteczkowa	60,08
pH (4% zawiesina wodna)	3,5 - 4,4
wielkość cząstek	10 - 40 nm
rozpuszczalność	nie rozpuszcza się w wodzie (ulega koloidalnemu rozproszeniu) nie rozpuszcza się w kwasach i rozcieńczonych wodorotlenkach
producent	Deutsche Gold - u.Silberscheideanstalt, Frankfurt, Niemcy

Odczynniki: 0,1 mol/l kwas solny

2. Aparatura

- Aparat do badania twardości tabletek, VanKel Tablet Hardness Tester VK 200
- Aparat do badania czasu rozpadu tabletek model Erweka ZT3 Erweka Apparatebau GmbH, Heusenstamm, Niemcy,
- Aparat do pomiaru temperatury topnienia Boëtiusa HMK 66/1528, Franz Küstner Nachf. K.G., Drezno, Niemcy,
- Aparat fotograficzny Canon EOS 5000,
- Ekstruder Aleksanderwerk typ GA 65,
- Ekstruder Pharmex 35T, Gabler, Szwajcaria
- Friabilator Roche'a, Zakład Doświadczalny Mechanizacji Przemysłu Farmaceutycznego „Polfa” Kraków,
- Mikroskop stereoskopowy MST-132 ZOOM,
- Mikroskop polaryzacyjno-interferencyjny z torem wizyjnym, PZO, Warszawa
- Mikser Turbula T2A, Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel,
- Mikser planetarny Kenwood Major,
- Suszarka elektryczna z wymuszonym obiegiem powietrza Oven, Prolabo, Francja,
- Rentgenodyfraktometr proszkowy, Philips Fa, Philips, Kassel, Niemcy,
- Różnicowy kalorymetr skaningowy PL-DSC Polymer Laboratories GmbH, Walldorf, Niemcy,
- Sferonizator G.B. Caleva 120 SPH,
- Sferonizator Sphaeromat SPH250, Gabler, Szwajcaria,
- Sita testowe CISA, Barcelona,
- Spektrofotometr Unicam UV-Vis Helios β, USA
- Sześciomiejscowy aparat do badania szybkości uwalniania substancji leczniczych firmy VanKel, VanKel Dissolution-Tester VK-700, USA
- Tensjometr Krüss K12, Krüss GmbH, Hamburg, Niemcy,
- Tabletkarka uderzeniowa EKO Korsch, Emil Korsch Maschinenfabrik, Berlin, Niemcy,
- Wytrząsarka do sit Retsch AS 200 Control, F.Kurt Retech GmbH, Haan, Niemcy,
- Wytrząsarka Skaker bath 609/A, Węgry,

3. Sporządzanie preparatów do badań

3.1. Produkty sproszkowane

Do badań sporządzono układy zawierające: prednizolon, ketoprofen i oksazepam o składzie podanym w tabelach 5, 6, 7.

Tab. 5. Skład ilościowy stałych rozproszeń i mieszanin fizycznych.

Prednizolon [g]	Makrogol 6000 [g]	KLH [g]	KLH-T [g]	Gel-Sol D [g]
1,0	6,0	—	—	—
1,0	5,0	1,0	—	—
1,0	4,0	2,0	—	—
1,0	3,0	3,0	—	—
1,0	2,5	—	0,5	—
1,0	5,0	—	1,0	—
1,0	5,5	—	0,5	—
1,0	5,7	—	0,3	—
1,0	5,9	—	0,1	—
1,0	5,0	—	—	1,0
1,0	4,0	—	—	2,0
1,0	3,0	—	—	3,0

Tab. 6. Skład ilościowy stałych rozproszeń i mieszanin fizycznych

Ketoprofen [g]	Makrogol 6000 [g]	KLH [g]	KLH-T [g]	Gel-Sol D [g]
1,0	1,0	—	—	—
1,0	6,0	—	—	—
1,0	9,0	—	—	—
1,0	6,0	3,0	—	—
1,0	8,0	1,0	—	—
1,0	5,5	—	0,5	—
1,0	5,9	—	0,1	—
1,0	8,5	—	0,5	—
1,0	8,9	—	0,1	—
1,0	6,0	—	—	3,0
1,0	8,0	—	—	1,0

Tab. 7. Skład ilościowy stałych rozproszeń i mieszanin fizycznych

Oksazepam [g]	Makrogol 6000 [g]	KLH [g]	KLH-T [g]
1,0	6,0	—	—
1,0	5,0	1,0	—
1,0	4,0	2,0	—
1,0	3,0	3,0	—
1,0	5,7	—	0,3
1,0	5,5	—	0,5

3.1.1. Stałe rozproszenia

Stałe rozproszenia sporządzono metodą stapiania. Makrogol 6000 ogrzewano w parownicy na łaźni wodnej lub piaskowej do całkowitego stopienia nośnika, po czym dodawano w odpowiedniej ilości drugi nośnik tj. KLH, Gel-Sol. Ze względu na płynną postać KLH-T, mieszano go z Makrogolem i razem stapiano. Następnie dodawano substancję leczniczą, cały czas mieszając do całkowitego stopienia wszystkich składników. Schładzano w temperaturze pokojowej lub na łaźni lodowej przy ciągłym mieszaniu, aż do zestalenia. W przypadku stałych rozproszeń prednizolonu i oksazepamu schładzanie prowadzono w temperaturze pokojowej, a stałe rozproszenia ketoprofenu, zarówno w temperaturze pokojowej jak i na łaźni lodowej. Po 24 godzinach przechowywania w eksykatorze masę rozdrabniano, proszkowano i ujednoliciano wielkość cząstek przez przesiewanie w zestawie sit 0,49 mm i 0,20 mm.

3.1.2. Mieszaniny fizyczne

Mieszaniny fizyczne sporządzono przez dokładne roztarcie i wymieszanie substancji leczniczej z nośnikami oraz ujednolicenie przez przesiewanie w zestawie sit 0,49 i 0,20 mm.

3.2. Tabletki

Opracowano technologie sporządzania tabletek zawierających trójskładnikowe stałe rozproszenie prednizolonu, ketoprofenu i oksazepam. Spośród 29 rodzajów stałych rozproszeń (SR) do sporządzania tabletek wybrano następujące układy:

- prednizolon – Makrogol – KLH-T (1 + 5,5 + 0,5)
- prednizolon – Makrogol – KLH (1 + 4 + 2)
- ketoprofen – Makrogol – KLH-T (1 + 8,9 + 0,1)
- oksazepam – Makrogol – KLH-T (1 + 5,5 + 0,5)

Tabletki sporządzono metodą bezpośredniego tabletkowania przy użyciu tabletkarki uderzeniowej *Korsch EKO*. Do tabletkowania użyto stempli o powierzchni płaskiej i średnicy 6 mm.

Ostateczny skład recepturowy tabletek ustalono na podstawie badań wstępnych. Z uwagi na obecność Makrogolu 6000 jako nośnika, konieczny był dobór substancji pomocniczych zapewniający właściwe przeprowadzenie procesu tabletkowania oraz uniemożliwiający przywieranie powierzchni tabletek w czasie przechowywania.

Ilościowy skład masy tabletkowej był zmieniany z uwagi na tendencje do przyklejania się masy tabletkowej do stempli w końcowym etapie tabletkowania. W celu wyeliminowania ww efektów do masy tabletkowej zawierającej stałe rozproszenia oksazepam konieczne było dodanie laktozy.

Proponowany skład recepturowy tabletek zapewnia uzyskanie tabletek o dobrych właściwościach mechanicznych, zgodnie z wymaganiami FPV.

Do badań porównawczych wykonano dodatkowo tabletki z mieszaninami fizycznymi i tabletki z samą substancją leczniczą i chlorkiem sodu w miejsce nośnika.

Skład masy tabletkowej wyrażony w gramach na 100 tabletek:

prednizolon	0,50	} SR lub MF
Makrogol 6000/KLH-T, KLH	3,00	
Avicel PH-102	5,95	
PVP-CL	0,50	
Aerosil 200	0,05	

ketoprofen	1,00	} SR lub MF
Makrogol 6000/KLH-T	9,00	
Avicel PH-102	2,45	
PVP-CL	0,50	
Aerosil 200	0,05	

oksazepam	1,00	} SR lub MF
Makrogol 6000/KLH-T	6,00	
Laktoza	3,00	
Avicel PH-102	3,20	
PVP-CL	0,60	
Aerosil 200	0,20	

Do stałego rozproszenia dodawano stopniowo substancje pomocnicze: mikrokrystaliczną celulozę, poliwinylpirolidon i koloidalna krzemionkę, w ilości i kolejności podanej w przepisie. Po dokładnym wymieszaniu tłoczono tabletki o średnicy 6 mm.

3.2.1. Badanie tabletek

Ocenę sporządzonych tabletek dokonano w oparciu o badania:

- twardości tabletek - w aparacie VanKel Tablet Hardness Tester VK 200. Wyniki stanowią średnią arytmetyczną z 10 pomiarów. Przedstawiono je w tabelach: 8, 9, 10.
- ścieralności tabletek - w friabilatorze Roche'a wg FPV. Do bębna aparatu wkładano po 20 odpylonych i dokładnie zważonych tabletek. Badanie prowadzono przez okres 4 min. Tabletki po odpyleniu ponownie ważono. Obliczono ubytek masy (%).
- czasu rozpadu tabletek - w aparacie do badania czasu rozpadu tabletek zgodnie z monografią ogólną „Tabulettae” – FP V tom V.

Tab. 8. Parametry tabletek ze stałym rozproszeniem prednizolonu (SR), mieszaniną fizyczną (MF) i prednizolonem (P)

Tabletki		P	P - Makrogol - KLH-T		P - Makrogol - KLH	
			1 + 5,5 + 0,5		1 + 4 + 2	
			SR	MF	SR	MF
czas rozpadu	[min]	3,20	3,00	2,50	2,50	3,00
twardość	[kg]	6,90	6,05	7,33	7,15	6,70
ścieralność	[%]	0,76	0,37	0,22	0,35	0,33

Tab. 9. Parametry tabletek ze stałym rozproszeniem ketoprofenu (SR), mieszaniną fizyczną (MF) i ketoprofenem (K)

Tabletki		K	K - Makrogol - KLH-T	
			1 + 8,9 + 0,1	
			SR	MF
czas rozpadu	[min]	3,00	6,20	6,00
twardość	[kg]	6,30	6,40	6,31
ścieralność	[%]	0,35	0,10	0,15

Tab. 10. Parametry tabletek ze stałym rozproszeniem oksazepam (SR), mieszaniną fizyczną (MF) i oksazepamem (O)

Tabletki		O	O - Makrogol - KLH-T	
			1 + 5,5 + 0,5	
			SR	MF
czas rozpadu	[min]	3,70	3,20	3,50
twardość	[kg]	7,80	8,60	8,20
ścieralność	[%]	0,30	0,50	0,40

3.3. Peletki

Do sporządzania peletek wybrano następujące trójskładnikowe stałe rozproszenia (SR) prednizolonu, ketoprofenu i oksazepamu:

- prednizolon – Makrogol – KLH-T (1 + 2,5 + 0,5)
- ketoprofen – Makrogol – KLH-T (1 + 8,9 + 0,1)
- oksazepam – Makrogol – KLH-T (1 + 2,5 + 0,5)

Peletki sporządzano metodą ekstruzji i sferonizacji. Jako substancje pomocnicze użyto: mikrokrystaliczną celulozę (VivaPur 101), laktozę, hydroksypropylocelulozę (LH-31) oraz poliwinylpirolidon poprzecznie usieciowany (PVP-CL). Równocześnie sporządzono peletki z samą substancją leczniczą i substancjami pomocniczymi. Skład badanych formułacji przedstawiono w tabelach 11, 12, 13.

Tab. 11. Skład peletek ze stałym rozproszeniem prednizolonu (SR) lub samą substancją leczniczą (P)

Skład formułacji					
P	SR	VivaPur 101	laktoza	LH31	PVP-CL
—	5,00	95,00	—	—	—
1,25	—	95,00	3,75	—	—
—	5,00	90,00	—	—	5,00
1,25	—	90,00	3,75	—	5,00
—	5,00	—	95,00	—	—
1,25	—	—	98,75	—	—
—	5,00	10,00	85,00	—	—
1,25	—	10,00	88,75	—	—
—	5,00	—	—	95,00	—
1,25	—	—	—	98,75	—

Tab. 12. Skład peletek ze stałym rozproszeniem ketoprofenu (SR) lub samą substancją leczniczą (K)

Skład formulacji			
K	SR	VivaPur 101	laktoza
—	1,00	1,35	3,15
1,00	—	1,80	4,20

Tab. 13. Skład peletek ze stałym rozproszeniem oksazepamu (SR) lub samą substancją leczniczą (O)

Skład formulacji				
O	SR	VivaPur 101	laktoza	LH31
—	5,00	95,00	—	—
1,25	—	95,00	3,75	—
—	5,00	—	—	95,00
1,25	—	—	3,75	95,00

Przy opracowywaniu technologii sporządzania peletek metodą ekstruzji i sferonizacji należy zwrócić uwagę na szereg czynników, które mają wpływ na jakość produktu finalnego tj.:

- ilość i rodzaj rozpuszczalnika dodanego do mieszaniny sproszkowanych składników w celu uzyskania plastycznej masy poddawanej następnie ekstruzji i sferonizacji,
- rodzaj ekstrudera,
- szybkość obrotów tłoka w ekstruderze,
- średnicę oczek w sitach lub walcach ekstrudera, w zależności od rodzaju urządzenia,
- temperaturę procesu ekstruzji,
- prędkość obrotu tarczy sferonizatora,
- czas trwania sferonizacji,
- czas suszenia peletek.

Tab. 14. Wpływ parametrów procesu ekstruzji i sferonizacji na jakość peletek z prednizolonem

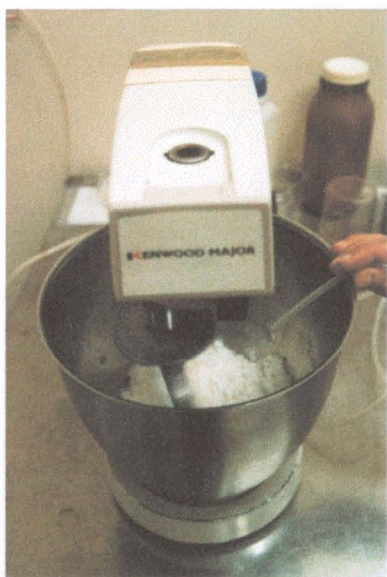
Formulacja			ekstruzja		sferonizacja		peletki	
			ilość wody [ml]	ϕ sita [mm]	szybkość [obr/min]	czas [min]		
I	SR laktoza	5,00g 95,00g	15	1,5	900	1	proszek	
					1460	1		
			11	1,5	620	0,5	owalny kształt z dużą ilością proszku	
					330	2 + 2 + 2		
					475	1 + 2		
			11	1,5	475	0,5 + 0,5	zróżnicowany kształt i wielkość	
					ponowna ekstruzja			
					330	0,5 + 0,5		
					475	0,5		
					330	0,5		
			11	1,25	620	0,25	proszek	
					330	2 + 2		
					ponowna ekstruzja			
					620	0,5		
					475	0,5		
					330	0,5		
II	prednizolon laktoza	1,25g 98,75g	18	1,5	330	5	b. zróżnicowany kształt i wielkość	
			18	1,25	330	2		
					475	1		
III	SR VivaPur 101 laktoza	5,00g	20	1,25	475	1+1+1+1	kształt owalny	
		10,00g 85,00g	21	1	475	2 + 1 + 1	kształt owalny	
IV	prednizolon VivaPur 101 laktoza	1,25g 10,00g 88,75g	21	1	330	1	zróżnicowana wielkość peletek z dużą ilością o małych rozmiarach i kształcie owalnym	
				ponowna ekstruzja				
				1,25	330	1+1+1+2		
			24	1,25	620	0,5	zróżnicowana wielkość peletek z dużą ilością o małych rozmiarach i kształcie owalnym	
					475	1		
					330	1		
					ponowna ekstruzja			
					330	1+2+1+1		kształt zbliżony do kulistego

Tab. 14. – cd. Wpływ parametrów procesu ekstruzji i sferonizacji na jakość peletek z prednizolonem

Formulacja			ekstruzja		sferonizacja		peletki
			ilość wody [ml]	ϕ sita [mm]	szybkość [obr/min]	czas [min]	
V	SR VivaPur 101	5,00g	110	1,5	1040	3	duże rozmiary
		95,00g		ponowna ekstruzja			
				1180	3	kuliste - niejednolite	
			100	1,5	1180	3	poprawa wyglądu
			100	1,5	1040	3	kuliste
VI	prednizolon VivaPur 101 laktoza	1,25g 95,00g 3,75g	100	1,5	1040	3	kuliste
VII	SR PVP VivaPur 101	5,00g 5,00g 90,00g	100	1,5	1040	3	kuliste - w miarę jednolite
VIII	prednizolon laktoza PVP VivaPur 101	1,25g 3,75g 5,00g 90,00g	100	1,5	1040	3	kuliste - w miarę jednolite
IX	SR LH-31	5,00g 95,00g	300	1,5	900	5	kuliste
		2		900	5		
X	prednizolon LH-31	1,25g	310	1,5	900	5	kuliste
		98,75g		2	900	5	
			310	1,5	900	5	
				2	900	5	

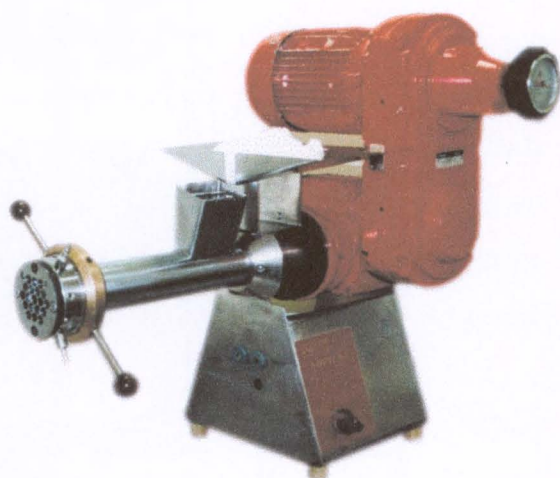
Tab. 15. Wpływ parametrów procesu ekstruzji i sferonizacji na jakość peletek z oksazepamem

Formulacja			ekstruzja		sferonizacja		peletki
			ilość wody [ml]	ϕ sita [mm]	szybkość [obr/min]	czas [min]	
I	oksazepam laktoza LH-31	1,25g 3,75g 95,00g	300	1,5	900	5	kuliste, jednolite
II	SR LH-31	5,00g 95,00g	270	1,5	900	2 + 3	kuliste, w miarę jednolite
			265	1,5	900	5	kuliste, jednolite
III	oksazepam VivaPur 101 laktoza	1,25g 95,00g 3,75g	110	1,5	1040	3 + 3	duże kule
			110	1,5	1040	2 + 1 + 1	kuliste, w miarę jednolite
IV	SR VivaPur 101	5,00g 95,00g	105	1,5	1040	2 + 0,5 + 0,5	zróżnicowana wielkość peletek, kształt owalny
					ponowna ekstruzja		
					1600	1	poprawa wyglądu, bardziej kuliste
					1040	1	
					1040	1 + 0,5	
					1040	3	kuliste, w miarę jednolite



Fot. 1
Mieszalnik planetarny

Po uzyskaniu plastycznej masy wytłaczano ekstrudaty przy użyciu ekstrudera aksjalnego (Pharmex 35T Gabler) przy szybkości obrotów 50 obr/min i średnicy oczek tarczy: od 1,25 do 2,0 mm (fot. 2).



Fot. 2. Ekstruder



Fot. 3. Sferonizator

Wilgotne ekstrudaty poddano procesowi sferonizacji w sferonizatorze (Sphaeromat SPH 250 Gabler) przy szybkości obrotów tarczy w zakresie od 330 do 1875 obr/min (fot. 3). Gotowe peletki pozostawiono do wysuszenia w suszarce elektrycznej z wymuszonym obiegiem powietrza w temp 50°C, wilgotności względnej do 5% na okres 24 godzin. Do badań porównawczych wykonano dodatkowo peletki z samą substancją leczniczą.

W tabeli 14 zebrano dane doświadczalne obrazujące wpływ rodzaju i ilości substancji pomocniczych oraz parametrów procesu ekstruzji i sferonizacji na kształt i jednolitość peletek z prednizolonem. W przypadku użycia laktozy jako substancji pomocniczej stosowano od 11 do 18 ml wody na 100 g suchej masy proszków w zależności od obecności stałego rozproszenia lub samej substancji leczniczej. Wprowadzenie mikrokrystalicznej celulozy do masy proszków spowodowało konieczność zwiększenia ilości wody od 20 ml (formulacja III i IV) do 110ml (formulacja V do VIII). Natomiast 3-krotnie większej ilości wody w stosunku do suchej masy należało użyć w przypadku zastosowania hydroksypropylocelulozy tj. od 300 do 310 ml na 100 g proszków.

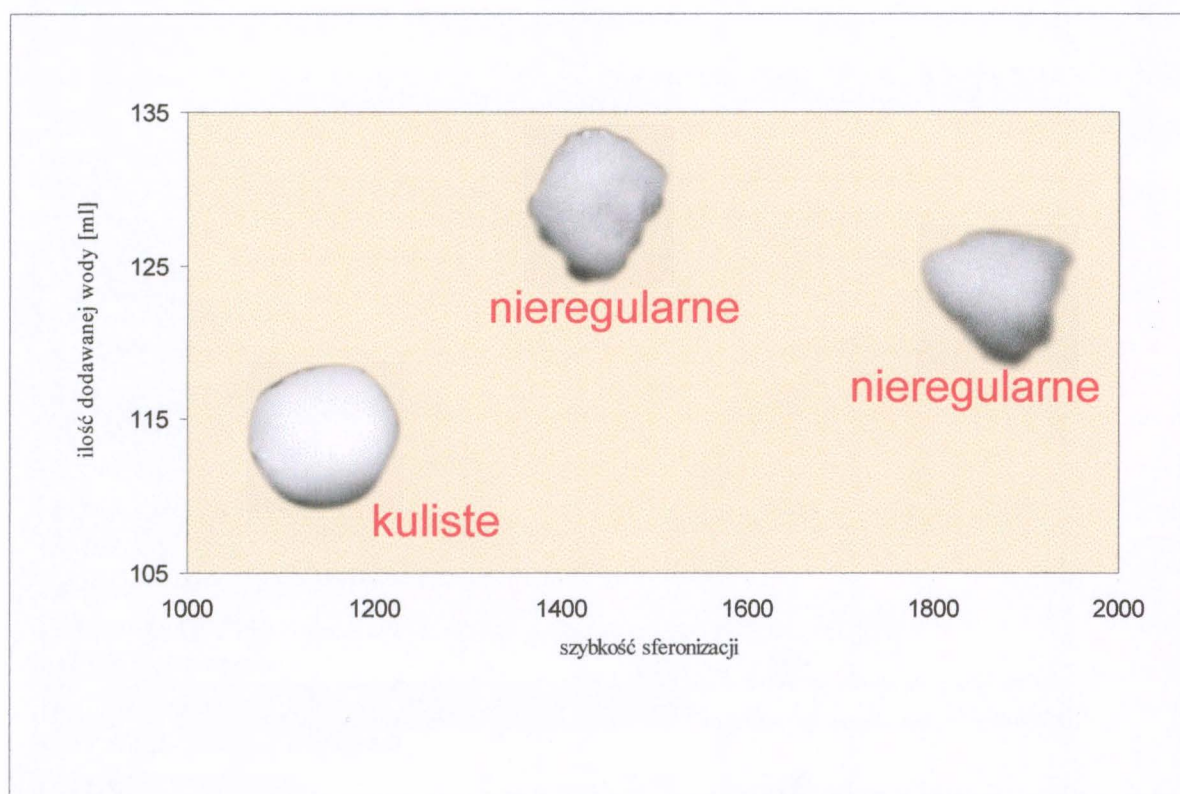
Ze względu na zakładaną wielkość peletek w granicach 1,0-1,6 mm należało tak dobrać wielkość oczek tarczy w ekstruderze, aby otrzymane ekstrudaty, poddane procesowi sferonizacji i suszeniu dały ostatecznie wymagane rozmiary peletek. Z tego powodu średnicę perforacji tarczy w ekstruderze aksjalnym zmieniano w granicach od 1,25 do 2,00 mm. Dobór parametrów procesu sferonizacji tj.: szybkości obrotów tarczy sferonizatora oraz czasu trwania sferonizacji jest bardzo istotny. Niewłaściwie dobrana prędkość obrotów tarczy sferonizatora może powodować: tworzenie aglomeratów, utrudniać uzyskanie kulistego kształtu peletek oraz małą wydajność procesu.

W celu ustalenia właściwego toku postępowania i określenia ostatecznego składu receptury peletek badania wykonywano etapami. Po wprowadzeniu każdej zmiany w procesie ekstruzji lub sferonizacji oglądano w mikroskopie optycznym powierzchnie oraz kształt zarówno ekstrudatów jak i peletek. W zależności od uzyskanych obrazów mikroskopowych wydłużano stopniowo czas sferonizacji lub zmieniano szybkość obrotów sferonizatora, jak to miało miejsce w przypadku formulacji II do IV.

Na podstawie przeprowadzonych prób doboru parametrów technologicznych sporządzania peletek z prednizolonem analizowano wpływ ilości wody, niezbędnej do zaro-bienia masy sproszkowanych składników stałych oraz szybkości obrotów tarczy sferonizatora na ostateczny kształt peletek, przy zachowaniu stałych wartości pozostałych parametrów: tj. średnicy oczek sita w ekstruderze oraz czasu trwania sferonizacji (ryc. 3).

Wyniki powyższych badań pozwoliły na ustalenie warunków prowadzenia procesu ekstruzji i sferonizacji oraz składu jakościowego i ilościowego mieszaniny proszków w celu otrzymania peletek o określonych właściwościach. Proponuje się użycie mikrokrystalicznej celulozy lub hydroksypropylocelulozy jako substancji pomocniczych. Tok sporządzania peletek zawierających stałe rozproszenie prednizolonu przebiegał następująco: po dokładnym

zmieszaniu składników i zarobieniu ich wodą (w ilości 300 g w przypadku LH-31 i 100 g w przypadku VivaPur) wytłaczano ekstrudaty w ekstruderze wyposażonym w tarczę o średnicy oczek 1,5 mm. Wilgotne ekstrudaty poddawano sferonizacji przy zastosowaniu odpowiednich parametrów: 900 obr/min przez okres 5 min dla LH-31 i 1040 obr/min przez 3 min dla VivaPur.



Ryc. 3. Wpływ ilości dodawanej wody i szybkości sferonizacji na kształt peletek z SR prednizolonu

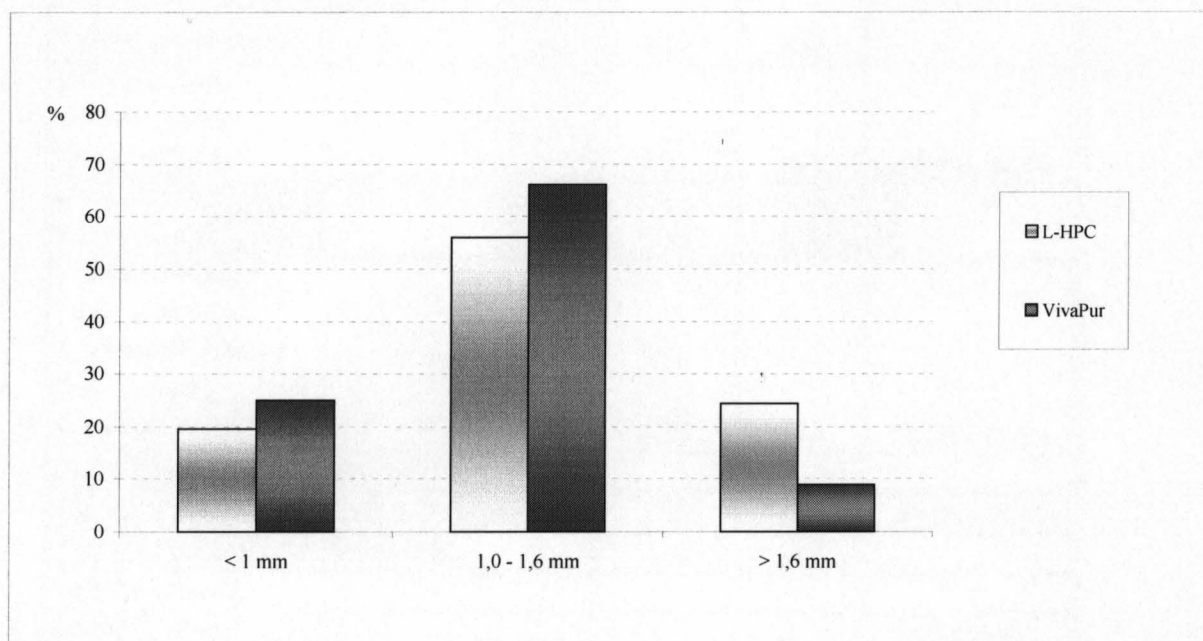
Przy opracowywaniu sposobu sporządzania peletek z oksazepamem i ketoprofenem opierano się na wynikach doświadczeń dotyczących prednizolonu. Z tego względu wprowadzono mniejszą ilość zmiennych. Zakres badań dotyczących oksazepamu ilustrują dane zamieszczone w tabeli 15. Peletki ze stałym rozproszeniem lub samym oksazepamem sporządzono w następujący sposób: mieszaninę proszków zwilżano wodą w ilości 105 do 300 ml na każde 100 g masy stale mieszając, aż do uzyskania plastycznej masy. Przy użyciu ekstrudera, wyposażonego w tarczę o średnicy oczek 1,5 mm, wytłaczano ekstrudaty, które następnie poddano sferonizacji przy szybkości obrotów tarczy sferonizatora od 900 do 1600 obr/min. Wilgotne peletki pozostawiono do wysuszenia w suszarce, w temperaturze 50°C przez okres 24 godzin.

Peletki z ketoprofenem sporządzono w następujący sposób: stałe rozproszenie ketoprofenu, mieszanie fizyczną lub samą substancję leczniczą z dodatkiem substancji pomocniczych mieszano w mieszalniku przez okres 5 minut. Następnie stopniowo zwilżano wodą destylowaną (26 g na 100 g suchej masy) stale mieszając, aż do uzyskania plastycznej masy. Ekstrudaty wytłaczano przy użyciu ekstrudera typu walcowego (CrA65 Alexanderwerk), o średnicy 70 mm, średnicy oczek walca 1,2 mm i prędkości 150 obr/min. Następnie poddawano je sferonizacji w sferonizatorze (Caleva 1205PA) przez 10 minut, przy szybkości obrotów tarczy 1000 obr/min. Czas i prędkość procesu sferonizacji dobrano eksperymentalnie w celu uzyskania peletek o odpowiednich parametrach. Gotowe peletki suszono w temperaturze 30°C przez 24 godziny.

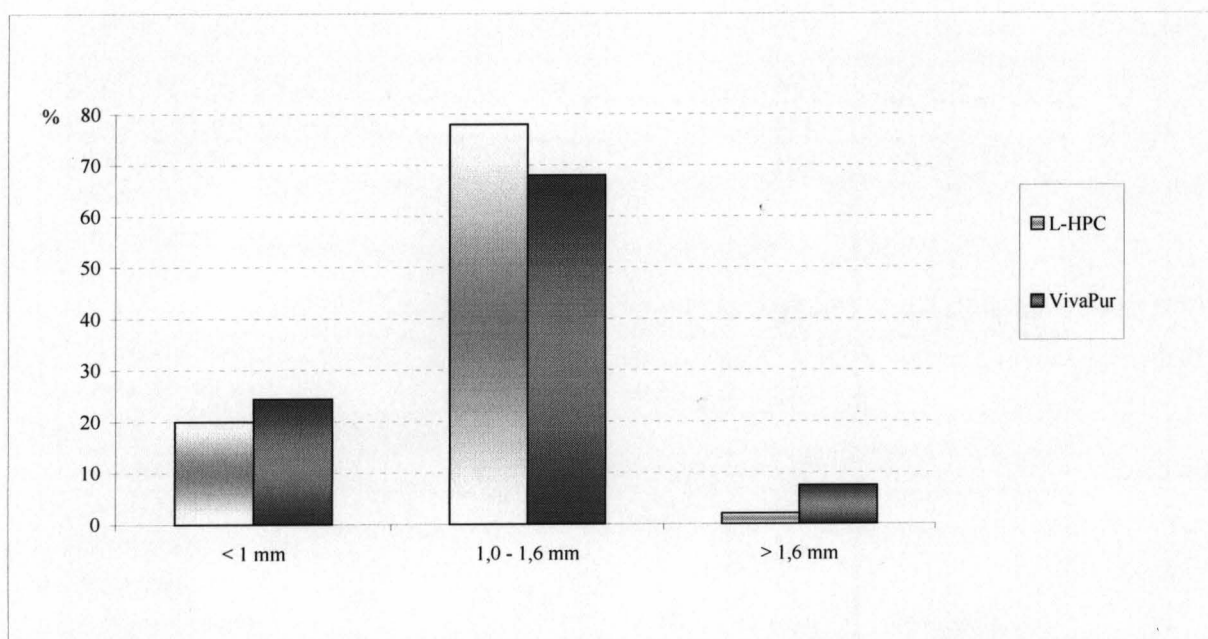
3.3.1. Badanie peletek

Ocenę sporządzonych peletek przeprowadzono w oparciu o następujące badania:

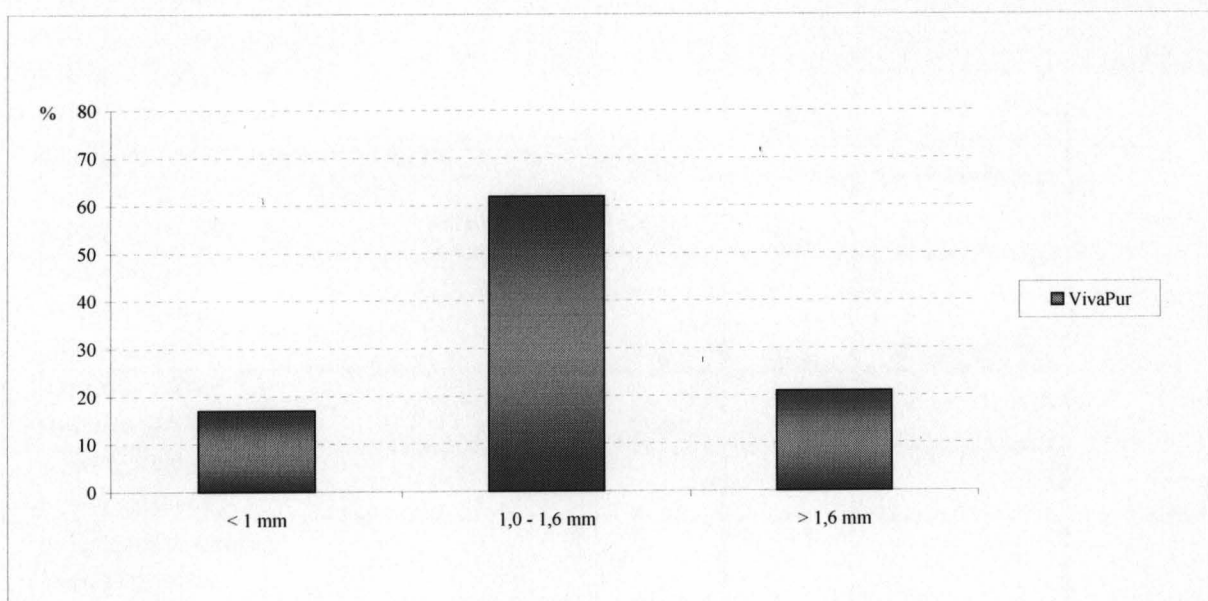
- analizę granulometryczną,
- badanie odporności mechanicznej na ścieranie,
- badanie twardości,
- ocenę stopnia kulistości i powierzchni peletek,
- badanie szybkości uwalniania substancji leczniczej z peletek.



Ryc. 4. Analiza granulometryczna peletek z prednizolonem



Ryc. 5. Analiza granulometryczna peletek z oksazepamem



Ryc. 6. Analiza granulometryczna peletek z ketoprofenem

- Analizę granulometryczną przeprowadzono przy użyciu wytrząsarki mechanicznej (Bioblock) w zestawie trzech sit o odpowiednio dobranej średnicy oczek: 1,6; 1,25; 1,0 mm, przez 5 minut przy szybkości drgań 150/min. Na podstawie masy peletek na każdym sicie oraz odbieralniku obliczono zawartość procentową w poszczególnych przedziałach wielkości peletek. Wyniki przedstawiono na rycinach 4, 5, 6.
- Badanie odporności mechanicznej na ścieranie przeprowadzono w friabilatorze (wg firmy Erweka), w czasie 10 min, do którego dodano obok peletek szklane kulki o średnicy 5 mm.
- Badanie twardości w aparacie VK 200 przeprowadzono dla 20 losowo wybranych peletek z każdej formulacji. Wyniki zebrano w tabeli 16.

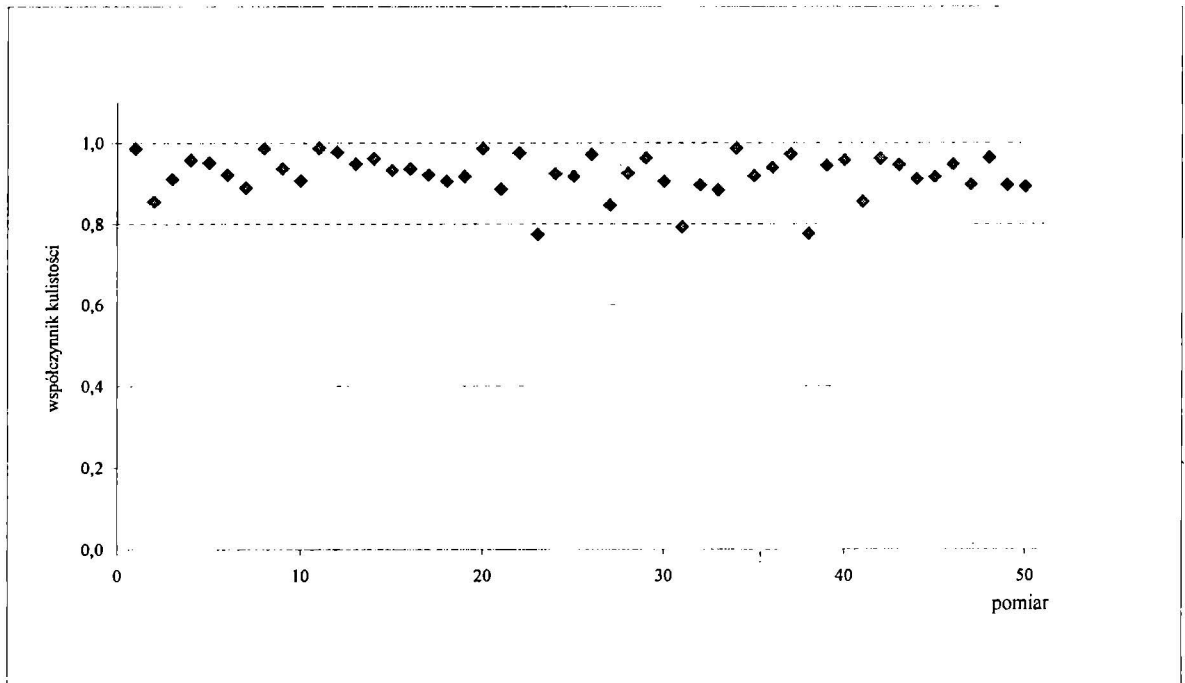
Tab. 16. Parametry mechaniczne peletek

Peletki	twardość	ścieralność
	[kg]	[%]
prednizolon	2,44	0,020
SR prednizolonu	2,67	0,016
ketoprofen	0,90	0,300
SR ketoprofenu	0,70	1,000
oksazepam	2,70	0,035
SR oksazepamu	2,80	0,020

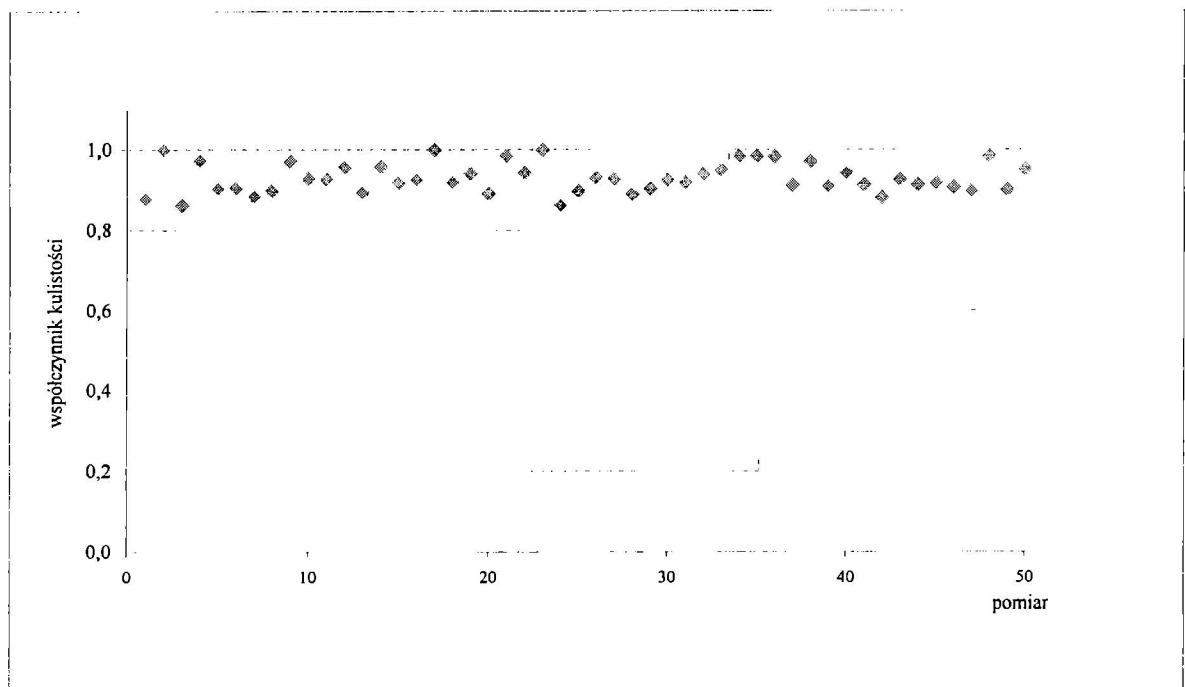
- Kulistość peletek określono przez obliczenie współczynnika kulistości, tj. stosunku najmniejszej do największej średnicy mikrokulki. Badanie przeprowadzono dla 50 losowo wybranych peletek zawierających stałe rozproszenie prednizolonu oraz różne substancje pomocnicze tj.: hydroksypropylocelulozę (LH-31) i mikrokryształiczną celulozę (VivaPur). Na rycinie 7 i 8 przedstawiono wartości uzyskanych kolejno pomiarów.

Wartości współczynnika dążące do jedności wskazują na zbliżanie się peletki do formy idealnie kulistej.

Kształt i powierzchnie peletek obserwowano przy pomocy mikroskopu stereoskopowego MST-132 Zoom (ryc. 9, 10).

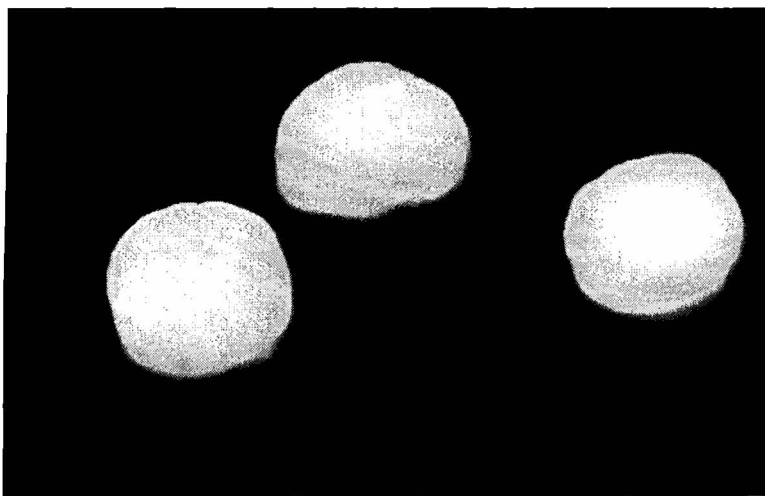


Ryc. 7. Współczynnik kulistości peletek z VivaPur

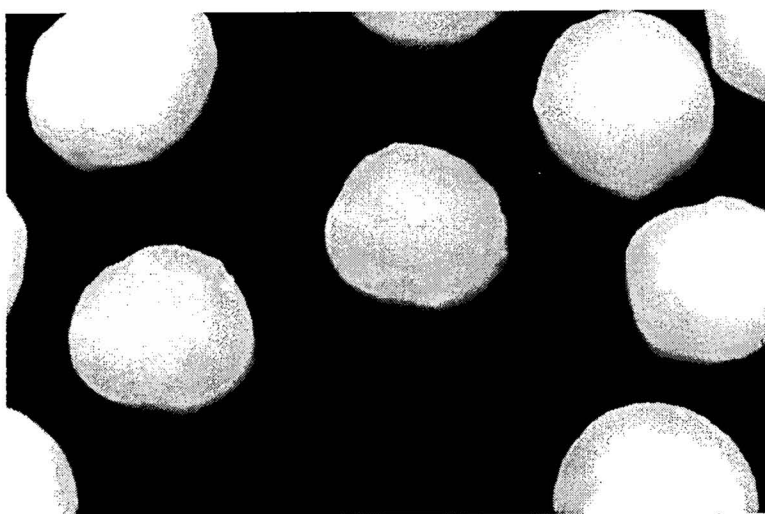


Ryc. 8. Współczynnik kulistości peletek L-HPC





Ryc. 9. Peletki ze stałym rozproszeniem prednizolonu – VivaPur (40 x)



Ryc. 10. Peletki ze stałym rozproszeniem prednizolonu – L-HPC (40 x)

4. Badanie dostępności farmaceutycznej substancji leczniczych z układów proszkowych

4.1. Badanie rozpuszczalności

Odważki ketoprofenu, oksazepamu, prednizolonu, mieszanin fizycznych i stałych rozproszeń o zawartości 50 mg substancji leczniczej umieszczono w kolbach z doszlifowanym korkiem o pojemności 50 ml do których dodawano po 15 ml wody destylowanej. Tak przygotowane kolbki wytrząsano w termostatowej łaźni wodnej w temperaturze 37°C przez 24 godziny. Po tym czasie roztwory sączono przez sączki membranowe o średnicy porów 0,22 μm . Po odpowiednim rozcieńczeniu oznaczano zawartość substancji leczniczej metodą spektrofotometryczną przy odpowiedniej długości fali: prednizolon – $\lambda=246\text{ nm}$, ketoprofen – $\lambda=262\text{ nm}$, oksazepam – $\lambda=236\text{ nm}$.

Wyniki badań stanowiące średnią z trzech pomiarów dla każdej próbki przedstawiono na rycinach i zebrano w tabelach 17, 18, 19.

Tab. 17. Rozpuszczalność prednizolonu (P) z układów stałych rozproszeń i mieszanin fizycznych

Badane układy		Rozpuszczalność	
		[mg/ml]	
		MF	SR
P + Makrogol	1 + 6	0,45	0,54
P + Makrogol + KLH-T	1 + 2,5 + 0,5	0,40	0,52
	1 + 5,9 + 0,1	0,45	0,54
	1 + 5,7 + 0,3	0,46	0,55
	1 + 5,5 + 0,5	0,48	0,56
	1 + 5 + 1	0,45	0,55
P + Makrogol + KLH	1 + 5 + 1	0,50	0,53
	1 + 4 + 2	0,51	0,55
	1 + 3 + 3	0,50	0,54
P + Makrogol + Gel-Sol	1 + 5 + 1	0,52	0,54
	1 + 4 + 2	0,52	0,54
	1 + 3 + 3	0,52	0,55
Prednizolon		0,26	

Tab. 18. Rozpuszczalność ketoprofenu (K) z układów stałych rozproszeń i mieszanin fizycznych

Badane układy		Rozpuszczalność	
		[mg/ml]	
		MF	SR
K + Makrogol	1 + 6	0,17	0,24
	1 + 9	0,29	0,34
K + Makrogol + KLH-T	1 + 5,9 + 0,1	0,27	0,30
	1 + 5,5 + 0,5	0,20	0,23
	1 + 8,9 + 0,1	0,32	0,43
Ketoprofen		0,13	

Tab. 19. Rozpuszczalność oksazepamu (O) z układów stałych rozproszeń i mieszanin fizycznych

Badane układy		Rozpuszczalność	
		[mg/ml]	
		MF	SR
O + Makrogol	1 + 6	0,04	0,05
O + Makrogol + KLH	1 + 4 + 2	0,07	0,08
O + Makrogol + KLH-T	1 + 5,5 + 0,5	0,07	0,09
Oksazepam		0,04	

4.2. Badanie właściwości fizycznych otrzymanych układów

Badania miały na celu określenie jakim przemianom podlegają sporządzone dwu- i trójskładnikowe układy stałych rozproszeń o różnej zawartości stosowanych nośników. Badania przeprowadzono również w celu wyjaśnienia w jakiej formie krystalograficznej występuje w nich badana substancja lecznicza.

Analiza termomikroskopowa

Pomiary temperatury topnienia substancji leczniczych, nośników i stałych rozproszeń wykonano przy użyciu aparatu Bötius'a. Obserwacje prowadzono w zakresie temperatur od 20°C do 300°C. Wyniki zebrano w tabelach 20, 21, 22.

Różnicowa kalorymetria skaningowa DSC

Przeprowadzono badania dla prednizolonu, ketoprofenu, wybranych układów stałych rozproszeń i mieszanin fizycznych w różnicowym kalorymetrze skaningowym PL-DSC firmy *Fa.Rheometric*. Pomiarów dokonywano podczas podgrzewania próbek o masie 2mg od 20°C do 160°C ze stałą szybkością 5°C/min w atmosferze azotu. Wyniki zestawiono w tabeli 23 i na rycinach 11 i 14.

Badania rentgenograficzne

Przeprowadzono je dla prednizolonu, ketoprofenu, oksazepamu, mieszanin fizycznych i stałych rozproszeń. Do badań użyto dyfraktometru proszkowego firmy Philips. Stosowano monochromatyczne promieniowanie miedziowe Cu-K $_{\alpha}$ ($\lambda=1,5418\text{\AA}$) z filtrem Ni.

Obraz dyfrakcyjny rejestrowano w zakresie kątów 2 Theta 0°-35°. Wyniki badań przedstawiono w tabeli 24.

Rentgenogramy prednizolonu, ketoprofenu, oksazepamu, glikolu polioksyetylenowego i wybranych, najlepszych stałych rozproszeń ww. substancji leczniczych przedstawiono na rycinach 12, 13, 15.

Obrazy z mikroskopu polaryzacyjno-interferencyjnego przedstawiono na rycinie 16.

Tab. 20. Wyniki analizy termomikroskopowej stałych rozprożeń prednizolonu

Badane układy		Temperatura topnienia [°C]	Uwagi
prednizolon		240-241	–
Makrogol 6000		59-61	–
KLH		–	nie topi się temp. 195-200°C – żółknięcie temp. 215°C - brunatnienie
Gel-Sol		–	nie topi się temp. 208-210°C – żółknięcie temp. 250°C - brunatnienie
Stałe rozproszenia			
P - Makrogol	1 + 6	58	Pierwszy zakres temperatur odpowiada początkowi procesu topnienia. W topiących się kroplach widoczne drobne kryształy. Obraz nie ulega zmianie aż do osiągnięcia drugiego zakresu temperatur, w którym obserwowano całkowite stopienie układu
		175-180	
P - Makrogol - KLH	1 + 5 + 1	59	
		170	
	1 + 4 + 2	59	
		168-175	
	1 + 3 + 3	59-60	
		170-180	

Tab. 20. – cd. Wyniki analizy termomikroskopowej stałych rozprożeń prednizolonu

P - Makrogol - KLH-T	1 + 5,9 + 0,1	57	Pierwszy zakres temperatur odpowiada początkowi procesu topnienia. W topiących się kroplach widoczne drobne kryształy. Obraz nie ulega zmianie aż do osiągnięcia drugiego zakresu temperatur, w którym obserwowano całkowite stopienie układu
		165-170	
	1 + 5,7 + 0,3	56-57	
		165-170	
	1 + 5,5 + 0,5	57	
		165-170	
P - Makrogol - Gel-Sol	1 + 5 + 1	56-57	początek procesu topnienia brunatnienie
		160-165	
	1 + 5 + 1	57-58	
		155-160	
	1 + 4 + 2	58	
		165-175	
	1 + 3 + 3	57-58	
		205	

Tab. 21. Wyniki analizy termomikroskopowej stałych rozprożeń ketoprofenu

Badane układy		Temperatura topnienia [°C]	Uwagi
ketoprofen	–	95	–
Makrogol 6000	–	59-61	–
Stałe rozproszenia			
K - Makrogol	1 + 1	51	wszystkie składniki układu topią się równocześnie
	1 + 6	55	
	1 + 9	56	
K - Makrogol - Gel-Sol	1 + 8 + 1	57	
	1 + 6 + 3	58	
K - Makrogol - KLH	1 + 8 + 1	56	
	1 + 6 + 3	58	
K - Makrogol - KLH-T	1 + 5,5 + 0,5	55	
	1 + 5,9 + 0,1	55	
	1 + 8,5 + 0,5	57	
	1 + 8,9 + 0,1	56	

Tab. 22. Wyniki analizy termomikroskopowej stałych rozprożeń oksazepamu

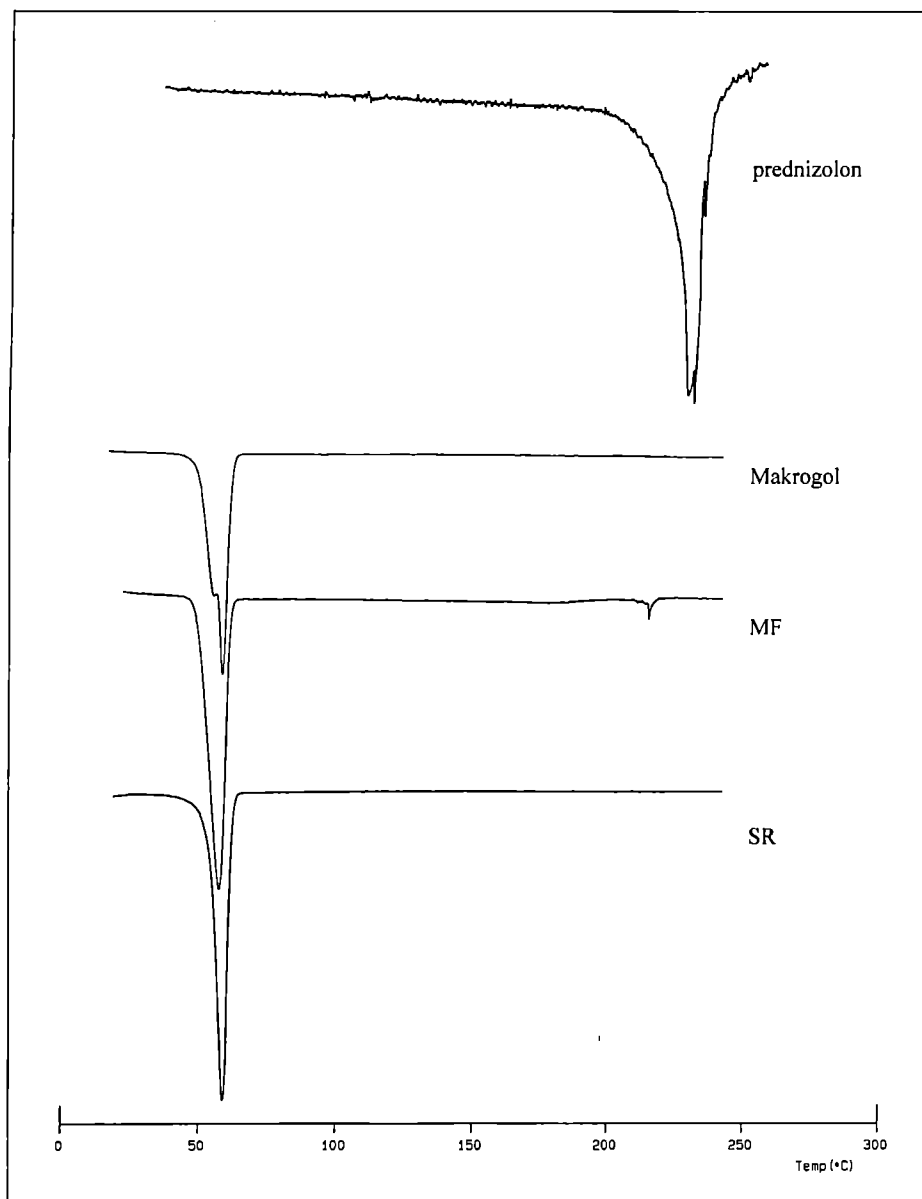
Badane układy		Temperatura topnienia [°C]	Uwagi
oksazepam	–	204-205	–
Makrogol 6000	–	59-61	–
Stale rozproszenia			
O - Makrogol	1 + 6	59-60	Pierwszy zakres temperatur odpowiada początkowi procesu topnienia nośnika, na powierzchni którego widoczne drobne kryształy oksazepamu. Obraz pozostaje bez zmian do następnego zakresu temperatur, w którym obserwowano całkowite stopienie składników układu
		140-142	
O - Makrogol - KLH	1 + 5 + 1	59	
		140-142	
	1 + 4 + 2	59	
		140-155	
	1 + 3 + 3	59	
		185-190	
O - Makrogol - KLH-T	1 + 5,7 + 0,3	59-60	
		140-145	
	1 + 5,5 + 0,5	59-60	
		140-145	

Tab. 23. Wyniki badań różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC)

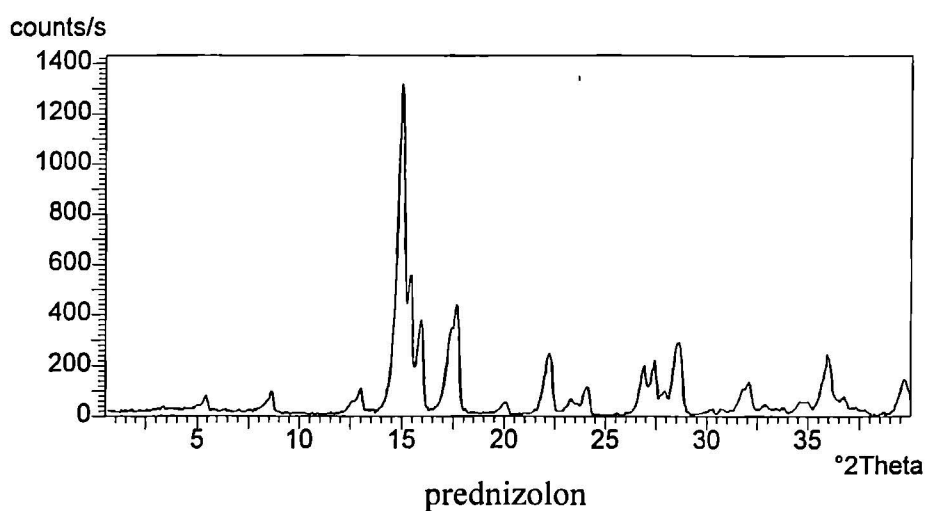
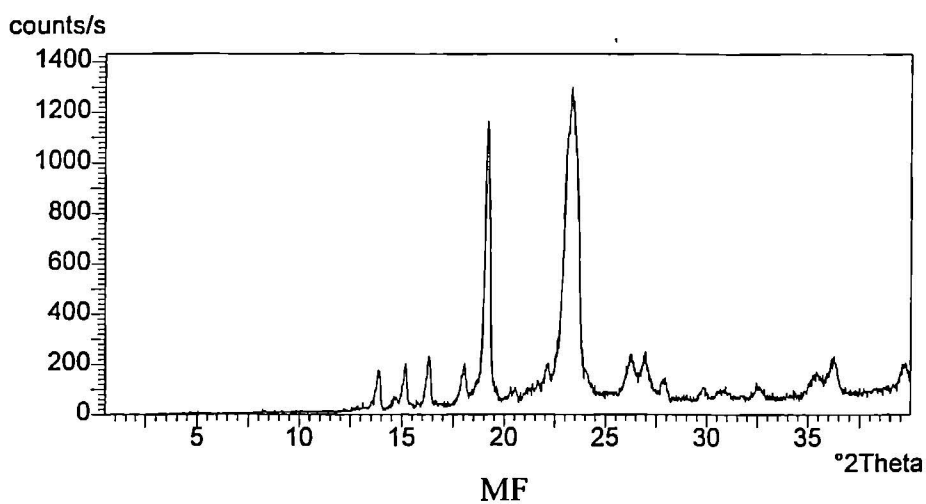
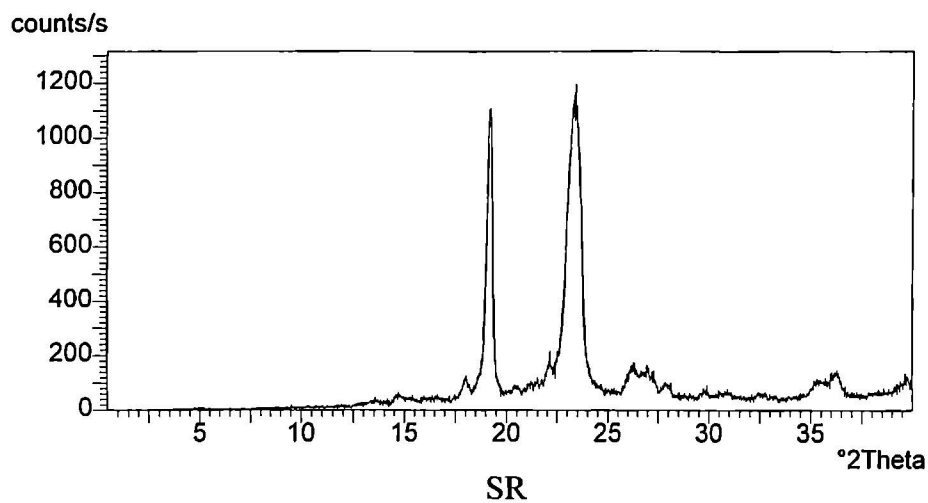
Preparat	DSC	
Prednizolon	pik	230°
Makrogol 6000	pik	60°
Prednizolon + Makrogol + KLH-T (1+5,5+0,5) - SR	pik	60°
Prednizolon + Makrogol + KLH-T (1+5,5+0,5) - MF	pik	60°, 215°
Ketoprofen	pik	90°
Makrogol 6000	pik	60°
Ketoprofen + Makrogol + KLH-T (1+8,9+0,1) - SR	pik	60°
Ketoprofen + Makrogol + KLH-T (1+8,9+0,1) - MF	pik	60°

Tab. 24. Wyniki badań rentgenograficznych (X-ray)

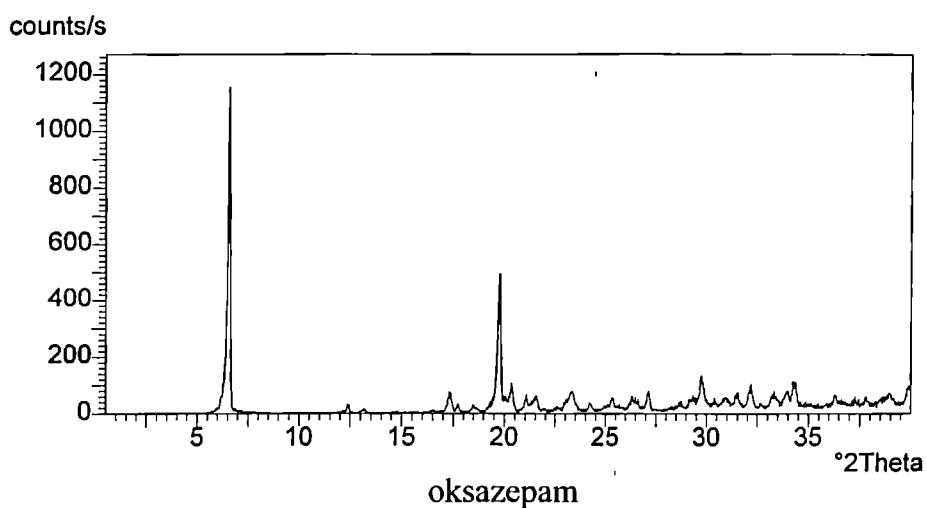
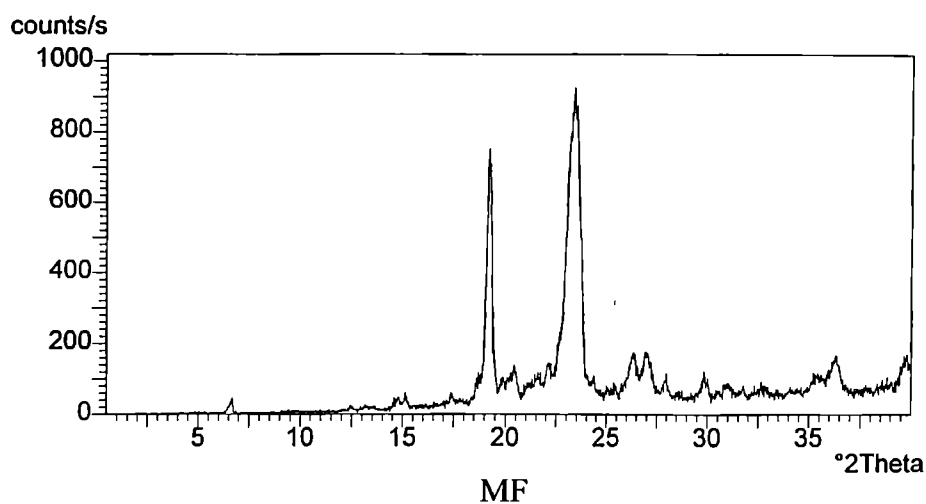
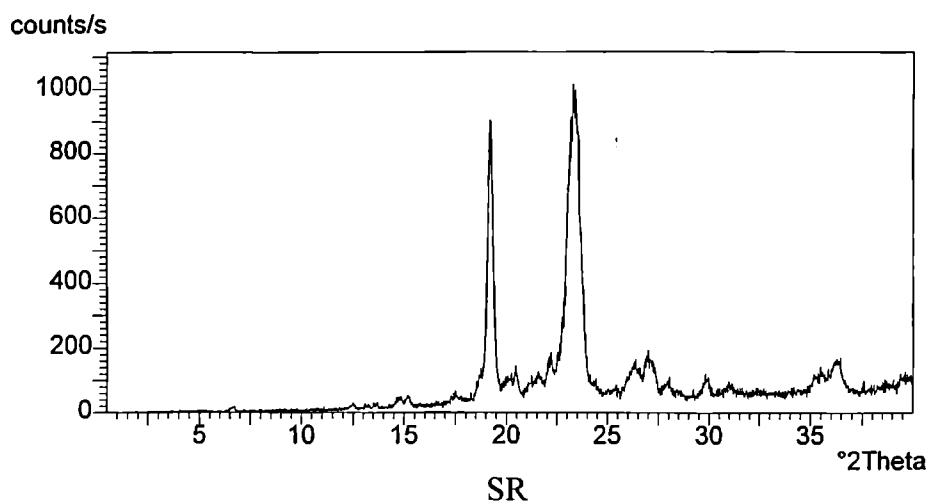
Preparat	X-ray (2 Theta)				
Prednizolon	15°	17°			
Makrogol 6000		18°		23°	
Prednizolon + Makrogol + KLH-T (1+5,5+0,5) - SR		18°		23°	
Prednizolon + Makrogol + KLH-T (1+5,5+0,5) - MF	15°	17°	18°		23°
Prednizolon + Makrogol + KLH (1+4+2) - SR	15°	17°	18°		23°
Prednizolon + Makrogol + KLH (1+4+2) - MF	15°	17°	18°		23°
Ketoprofen	6°	13°	14°	17°	22°
Makrogol 6000		18°		23°	
Ketoprofen + Makrogol + KLH-T (1+8,9+0,1) - SR		18°		23°	
Ketoprofen + Makrogol + KLH-T (1+8,9+0,1) - MF	6°	13°	14°	18°	23°
Oksazepam	7°			19°	
Makrogol 6000		18°		23°	
Oksazepam + Makrogol + KLH-T (1+5,5+0,5) - SR	7°		18°	19°	23°
Oksazepam + Makrogol + KLH-T (1+5,5+0,5) - MF	7°		18°	19°	23°
Oksazepam + Makrogol + KLH (1+4+2) - SR	7°		18°	19°	23°
Oksazepam + Makrogol + KLH (1+4+2) - MF	7°		18°	19°	23°



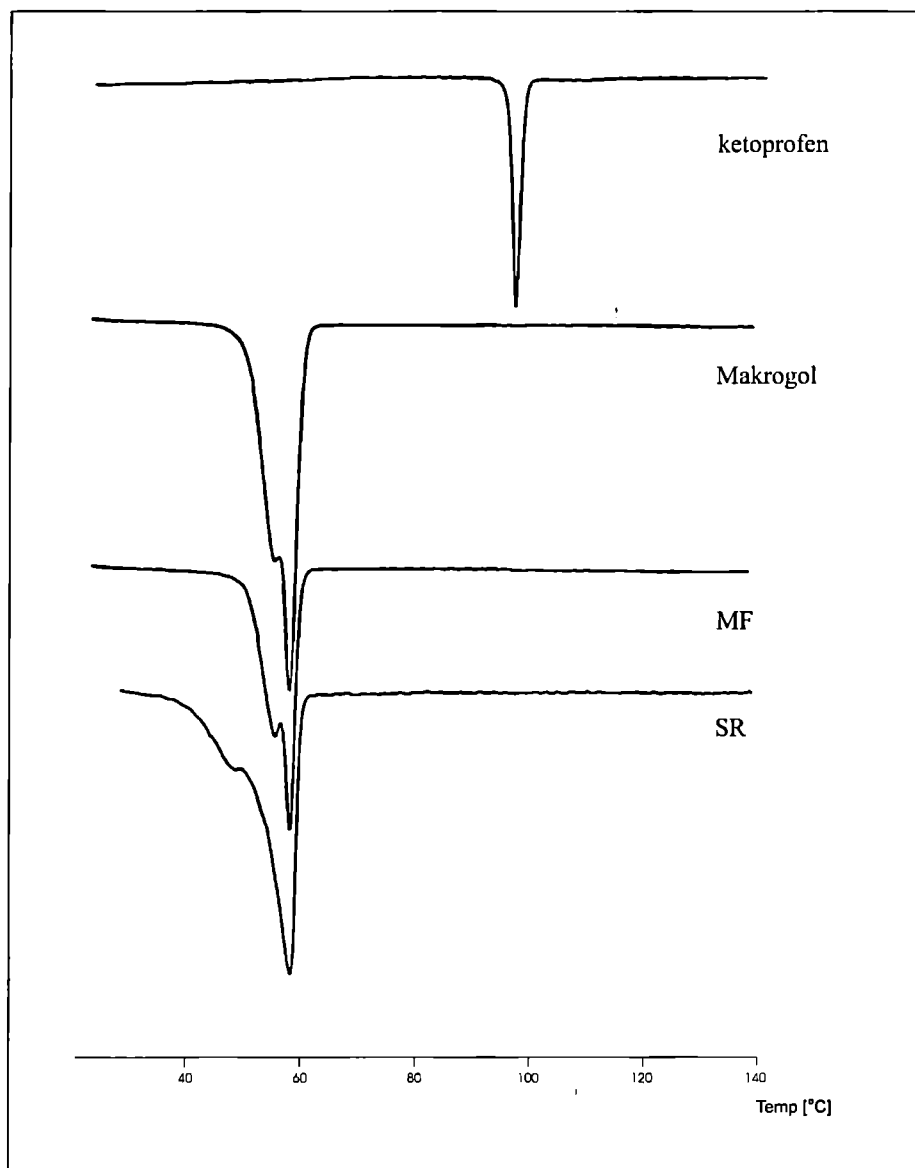
Ryc. 11. Termogramy DSC prednizolonu, Makrogolu 6000, stałego rozproszenia (SR), mieszaniny fizycznej (MF) o składzie: O-Makrogol-KLH-T (1+5,5+0,5)



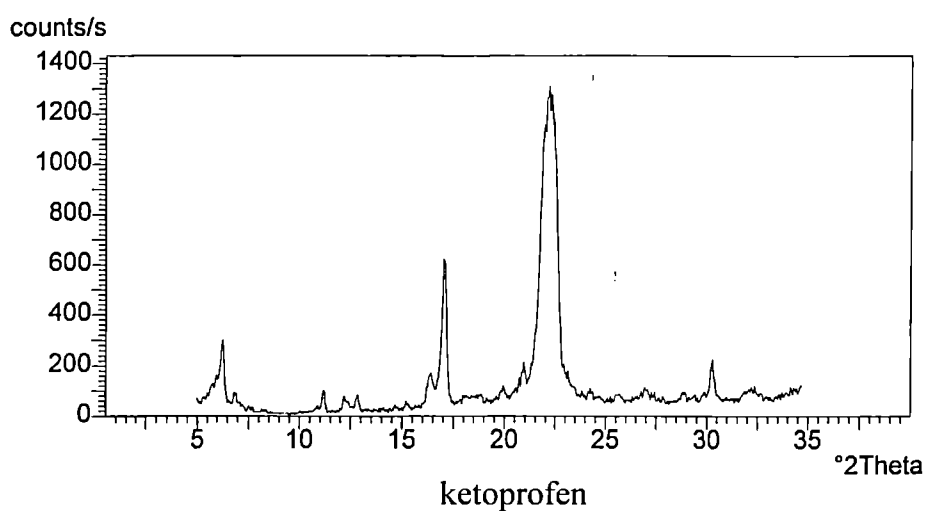
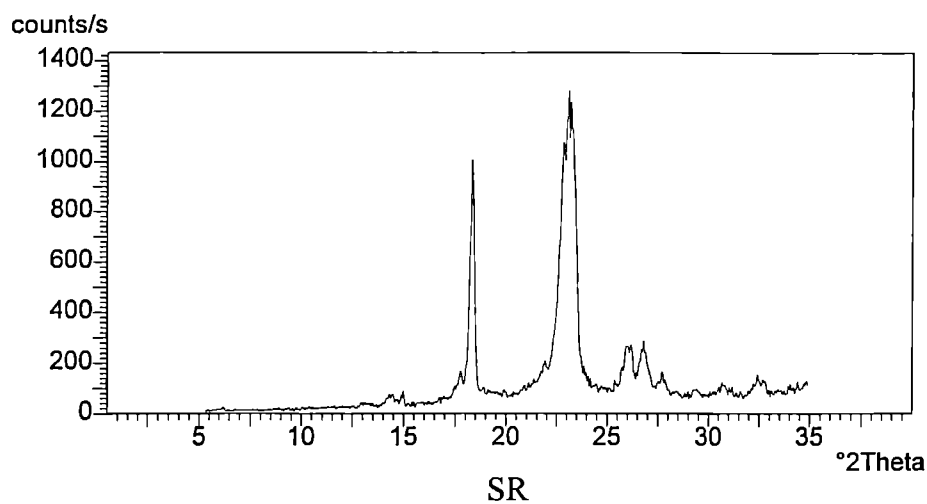
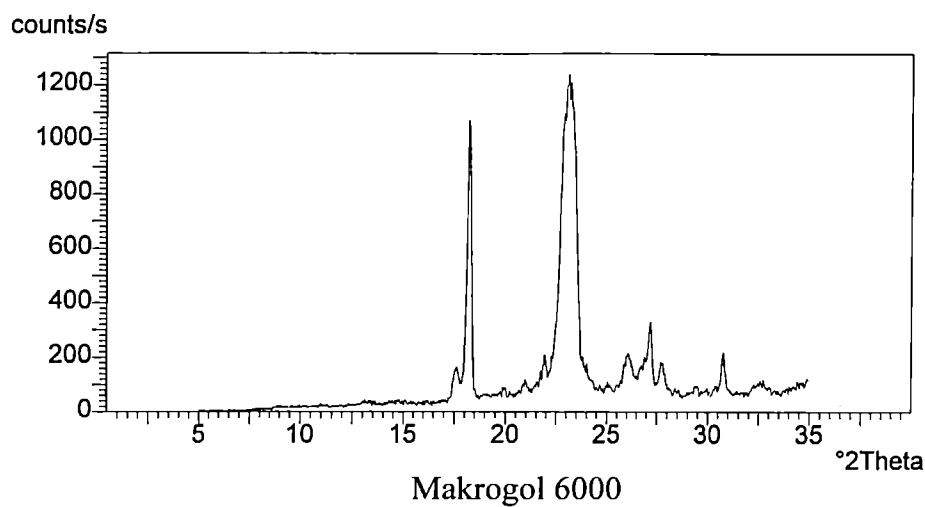
Ryc. 12. Rentgenowski obraz dyfrakcyjny prednizolonu, stalego rozproszenia (SR), mieszaniny fizycznej (MF) o składzie: P-Makrogol-KLH-T (1+5,5+0,5)



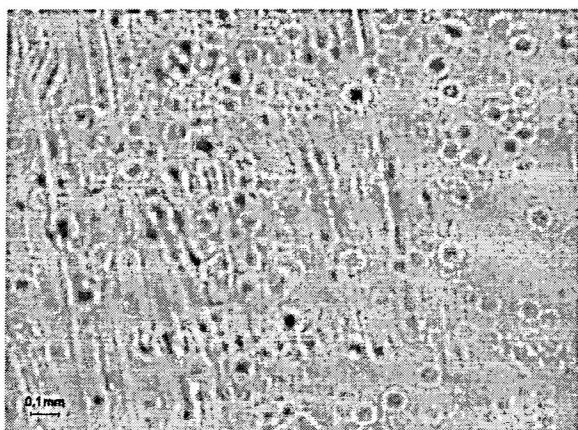
Ryc. 13. Rentgenowski obraz dyfrakcyjny oksazepamu, stalego rozproszenia (SR), mieszaniny fizycznej (MF) o składzie: O-Makrogoł-KLH-T (1+5,5+0,5)



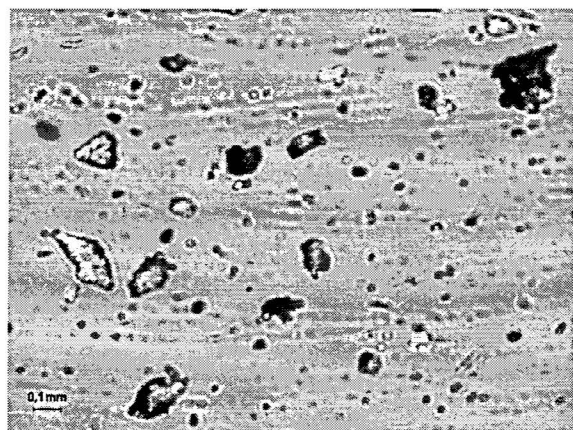
Ryc. 14. Termogramy DSC ketoprofenu, Makrogolu 6000, stałego rozproszenia (SR), mieszaniny fizycznej (MF) o składzie: K-Makrogol-KLH-T (1+8,9+0,1)



Ryc. 15. Rentgenowski obraz dyfrakcyjny ketoprofenu, Makrogolu 6000 i stalego rozproszenia (SR) o składzie: K-Makrogol-KLH-T (1+8,9+0,1)

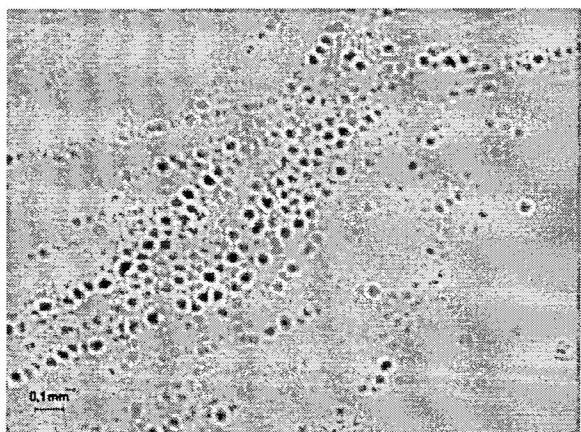


SR

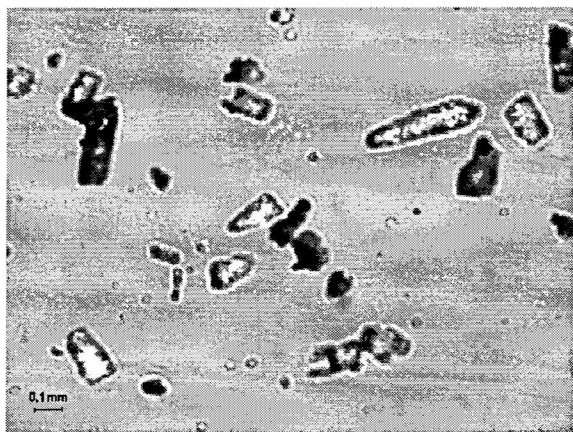


MF

prednizolon-Makrogol-KLH-T (1+5,5+0,5)

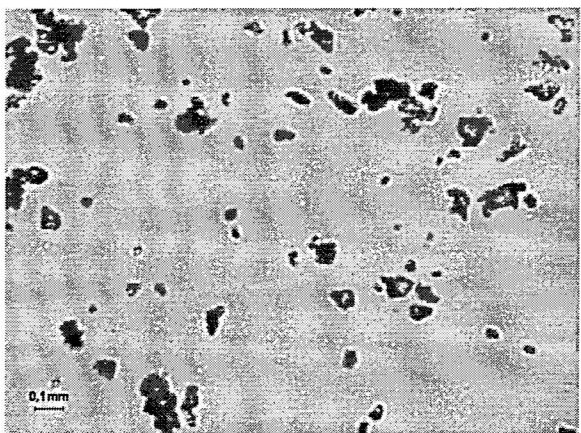


SR

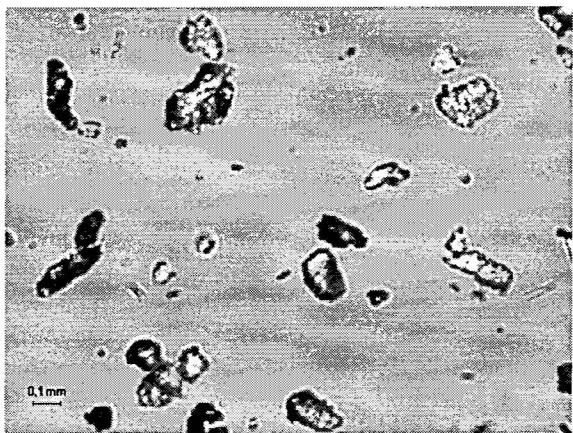


MF

ketoprofen-Makrogol-KLH-T (1+8,9+0,1)



SR



MF

oksazepam-Makrogol-KLH-T (1+5,5+0,5)

Ryc. 16. Obrazy z mikroskopu polaryzacyjno-interferencyjnego.

4.3. Badanie napięcia powierzchniowego

Pomiary napięcia powierzchniowego 0,1% roztworu stałego rozproszenia prednizolonu lub mieszany fizycznej przeprowadzono za pomocą tensjometru K-12 firmy Kruss GmbH. Zastosowano metodę pierścieniową.

Wyniki badań przedstawione w tabeli 25 stanowią średnią arytmetyczną z 10 pomiarów.

Tab. 25. Wyniki badań napięcia powierzchniowego roztworów stałych rozproszeń prednizolonu i mieszanin fizycznych

Skład	Mieszanina fizyczna	Stale rozproszenie
	[mN/m]	[mN/m]
Prednizolon – Makrogol 6000 (1 + 6)	62	60
Prednizolon – Makrogol 6000 – KLH-T (1 + 5,9 + 0,1)	50	45
Prednizolon – Makrogol 6000 – KLH-T (1 + 5,7 + 0,3)	46	39
Prednizolon – Makrogol 6000 – KLH-T (1 + 5,5 + 0,5)	39	37
Prednizolon – Makrogol 6000 – KLH-T (1 + 5,0 + 1,0)	38	35

Woda destylowana – 70,66 mN/m

4.4. Badanie szybkości rozpuszczania substancji leczniczych z układów proszkowych

Badanie przeprowadzono metodą łopatkową wg FP V w sześciomiejscowym aparacie firmy VanKel. Zlewki o pojemności 1300 ml napełniono 1000 ml wodą destylowaną. Próbkę w ilości odpowiadającej 100 mg substancji leczniczej umieszczono w woreczkach flizelinowych, obciążonych kulką szklaną i umocowano do mieszadła łopatkowego pod dolną krzywizną na głębokości 1,5 cm od dna naczynia. Badanie przeprowadzono w temperaturze 37°C przy szybkości obrotów mieszadła 50 obr/min. W ustalonych odstępach czasu pobierano próbki w ilości 5 ml i uzupełniano wodą destylowaną lub 0,1 mol/l kwasem solnym do określonej objętości. Zawartość substancji leczniczej oznaczono metodą spektrofotometryczną przy odpowiedniej długości fali. Wyniki badań będące średnią z trzech pomiarów przedstawiono na rycinach 17 do 29 i zebrano w tabelach 26 do 33.

Tab. 26. Ilość rozpuszczonego prednizolonu (P) ze stałych rozproszeń (SR) i mieszanin fizycznych (MF)

czas	prednizolon		P - Makrogol			
			1 + 6			
			SR		MF	
[min]	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel
5	—	—	27,08	13,63	16,67	5,71
10	—	—	31,91	20,45	19,20	2,02
15	—	—	33,89	18,16	20,49	3,81
20	—	—	34,70	16,87	20,94	5,18
30	18,22	1,94	35,59	16,75	21,46	2,13
40	—	—	37,53	22,70	22,87	3,45
50	—	—	39,34	24,92	24,02	5,02
60	20,50	0,49	42,66	26,27	24,92	4,84
90	22,85	0,22	45,21	28,01	26,35	7,93
120	23,90	0,65	50,12	29,49	29,08	9,56

Dla każdego punktu czasowego obliczano współczynnik zmienności Srel wg następującego wzoru:

$$S_{rel} = \frac{SD}{\bar{x}} \cdot 100$$

SD – średnie odchylenie od pojedynczego pomiaru

$\bar{x}$ – średnie stężenie

$$SD = \pm \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Tab. 27. Ilość rozpuszczonego prednizolonu (P) ze stałych rozproszeń (SR) i mieszanin fizycznych (MF)

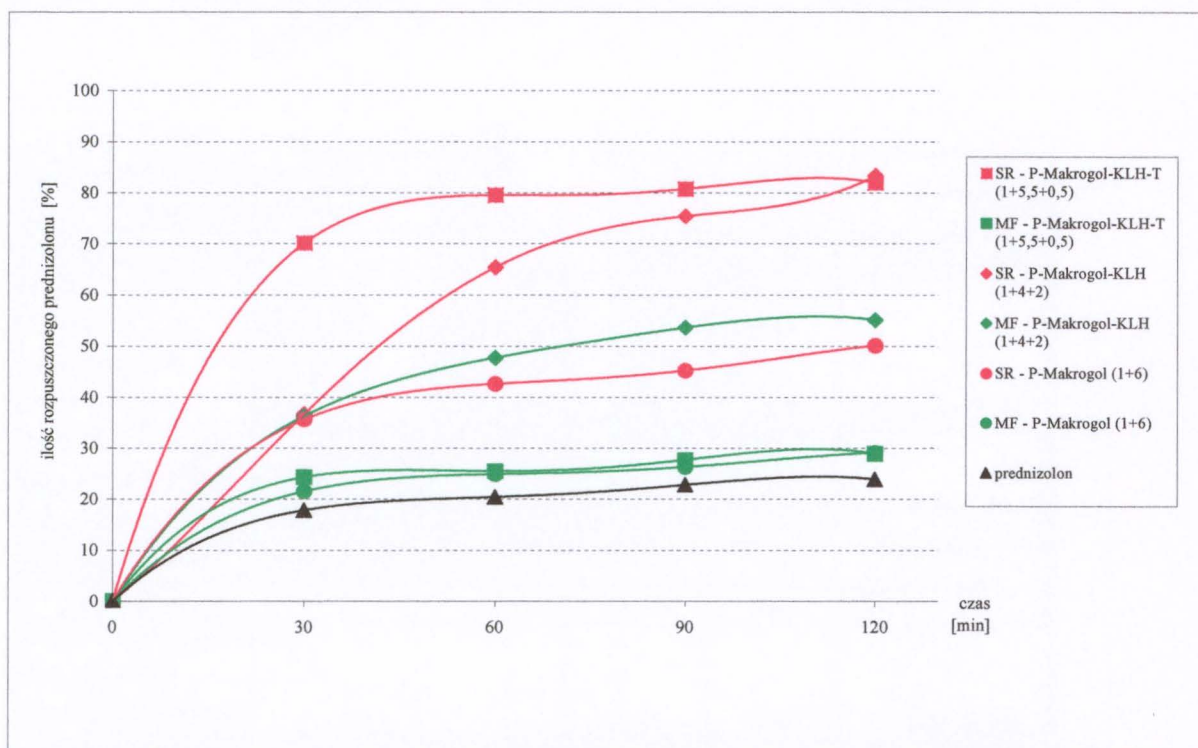
czas	P - Makrogol - Gel-Sol											
	1 + 5 + 1				1 + 4 + 2				1 + 3 + 3			
	SR		MF		SR		MF		SR		MF	
[min]	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel
5	16,93	0,67	18,33	0,58	16,15	2,79	19,14	2,88	22,27	7,46	16,45	2,58
10	19,70	1,08	19,58	4,88	20,50	7,49	21,19	5,21	23,55	4,74	20,28	1,57
15	20,15	3,86	21,03	2,86	21,02	7,74	22,08	5,03	24,06	6,94	20,94	0,57
20	22,75	5,28	22,00	0,32	22,94	5,91	22,58	2,51	24,91	10,90	22,45	3,12
30	25,93	0,14	24,25	1,75	26,18	7,94	24,64	9,01	26,25	12,77	25,29	0,06
40	27,76	5,04	24,90	1,42	32,04	14,15	26,72	10,46	28,73	15,58	31,95	0,42
50	29,93	0,59	26,84	1,50	34,28	12,19	28,41	9,86	31,21	17,94	34,02	1,10
60	35,18	0,30	29,85	0,71	36,34	8,78	29,69	14,89	35,16	18,85	35,63	0,20
90	42,10	0,17	38,25	0,74	42,89	10,08	33,74	13,16	42,37	23,55	42,73	0,08
120	45,08	0,08	41,05	0,17	47,27	12,99	42,90	14,26	51,44	8,01	47,24	0,10

Tab. 28. Ilość rozpuszczonego prednizolonu (P) ze stałych rozproszeń (SR) i mieszanin fizycznych (MF)

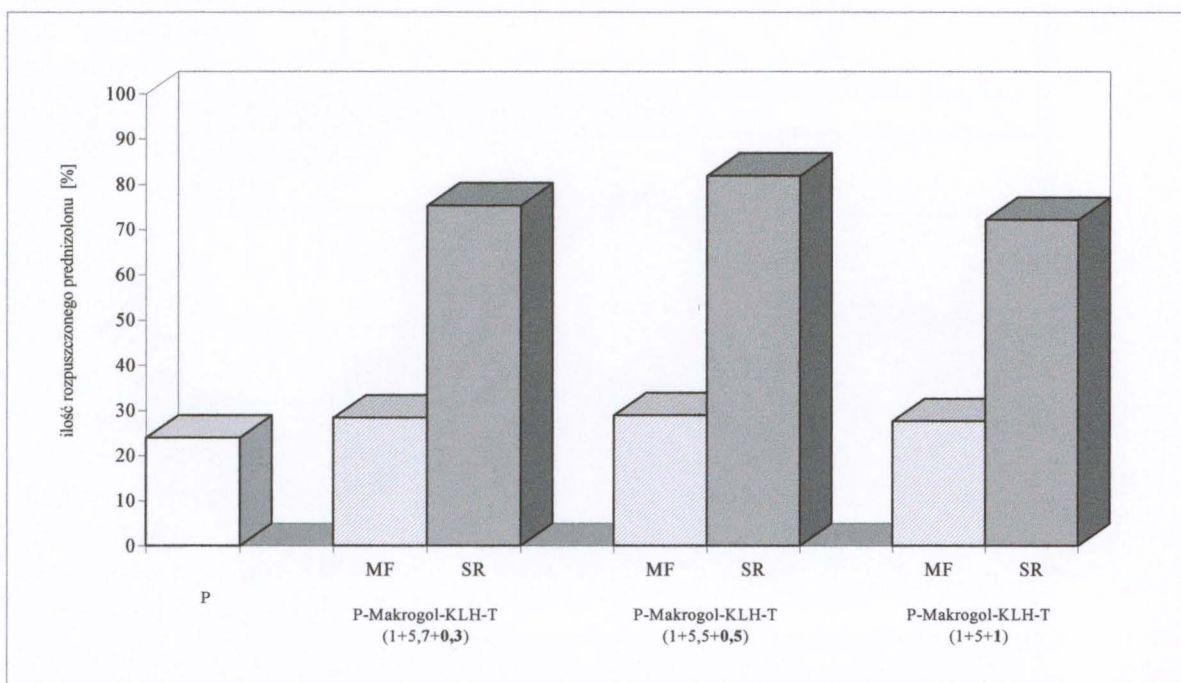
czas	P - Makrogol - KLH											
	1 + 5 + 1				1 + 4 + 2				1 + 3 + 3			
	SR		MF		SR		MF		SR		MF	
[min]	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel
5	20,10	0,89	17,19	0,03	19,53	3,99	19,79	8,20	19,27	2,34	19,55	6,73
10	28,23	19,19	18,31	2,49	25,10	6,24	24,06	9,96	22,75	5,95	22,27	5,21
15	33,84	19,79	19,29	0,45	26,52	6,18	27,56	7,58	23,91	1,90	24,40	4,35
20	36,88	14,85	20,10	0,89	30,47	2,56	31,25	6,60	27,08	4,42	27,77	5,60
30	41,85	15,61	21,61	1,84	36,72	4,43	36,36	4,49	31,12	10,17	29,82	2,46
40	49,09	8,28	22,61	2,02	48,51	5,68	40,18	1,98	38,57	8,89	39,75	3,01
50	52,20	10,93	24,12	1,63	56,04	7,28	42,73	3,69	45,79	11,90	44,70	2,14
60	56,36	7,80	25,85	4,10	65,44	1,88	47,73	6,27	51,49	9,35	50,42	1,61
90	64,71	2,95	32,86	5,52	75,39	2,75	53,59	6,14	62,16	4,90	62,00	0,81
120	67,38	4,54	41,35	5,05	83,32	1,49	55,15	6,27	71,32	1,81	66,54	0,71

Tab. 29. Ilość rozpuszczonego prednizolonu (P) ze stałych rozproszeń (SR) i mieszanin fizycznych (MF)

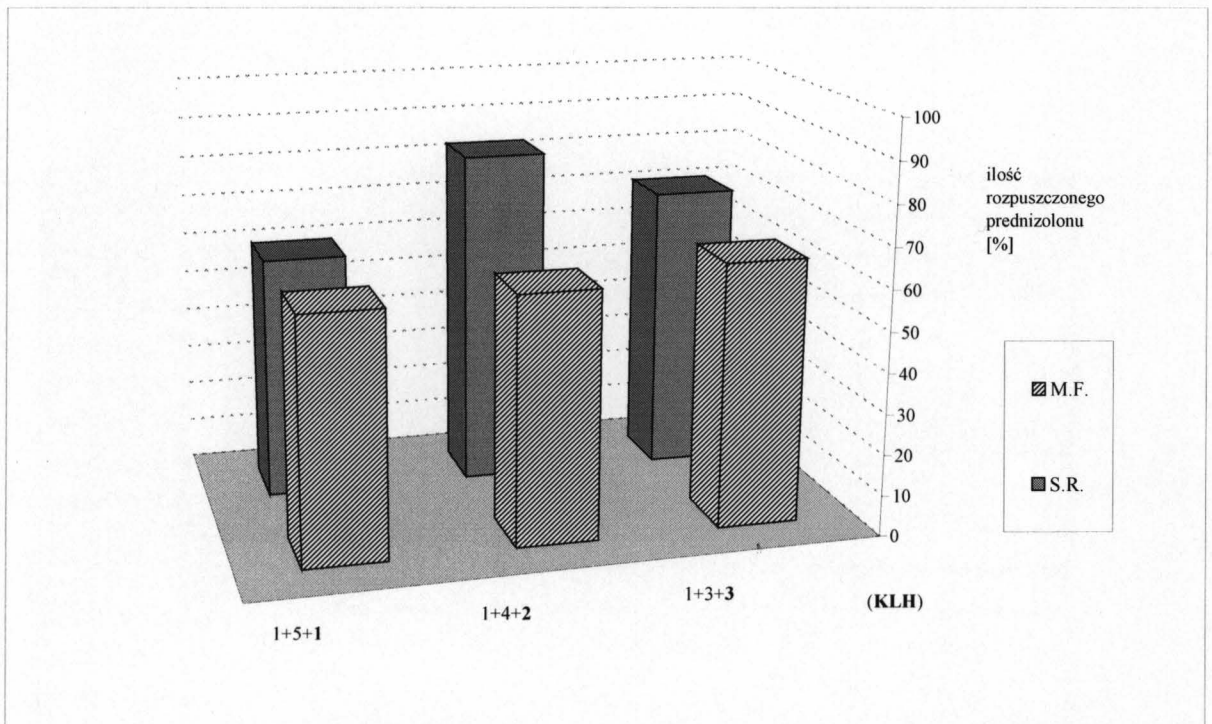
P – Makrogol – KLH-T																				
czas	1 + 5 + 1						1 + 5,5 + 0,5						1 + 5,7 + 0,3						1 + 5,9 + 0,1	
	SR		MF		SR		MF		SR		MF		SR		MF		SR		MF	
	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel
5	24,39	18,00	17,58	2,22	41,15	9,55	18,75	4,16	39,58	2,29	17,97	4,34	21,15	7,01	17,58	2,22				
10	27,76	1,51	19,23	2,03	50,21	16,50	20,93	5,69	46,29	2,92	20,11	5,10	27,45	2,88	19,23	2,03				
15	31,03	2,93	21,04	1,14	57,33	18,44	23,64	11,92	48,87	3,21	21,54	4,22	31,52	2,30	21,04	1,14				
20	35,00	7,25	21,77	0,21	60,94	22,35	23,96	12,32	50,52	3,57	22,36	4,05	37,56	1,94	21,80	0,37				
30	44,28	0,73	22,76	1,32	70,10	16,82	24,34	5,59	55,72	1,42	22,93	2,49	43,30	1,29	23,01	1,04				
40	49,21	2,85	23,64	0,15	73,31	12,72	26,54	11,97	60,79	3,33	23,43	2,12	47,55	5,40	23,56	0,42				
50	52,54	1,22	24,40	0,64	76,80	11,75	29,49	17,41	63,33	2,49	23,96	0,34	52,67	4,94	23,95	0,21				
60	64,60	0,61	25,54	0,31	79,00	8,22	25,50	8,01	67,55	6,05	27,77	1,63	62,27	0,65	24,18	0,95				
90	71,52	1,44	26,36	0,23	80,17	5,64	27,71	9,19	72,31	5,49	28,35	1,23	69,81	1,14	25,77	0,78				
120	80,28	0,84	27,42	0,60	81,86	3,59	28,89	10,94	75,27	2,14	28,90	0,62	72,51	1,04	26,73	0,57				



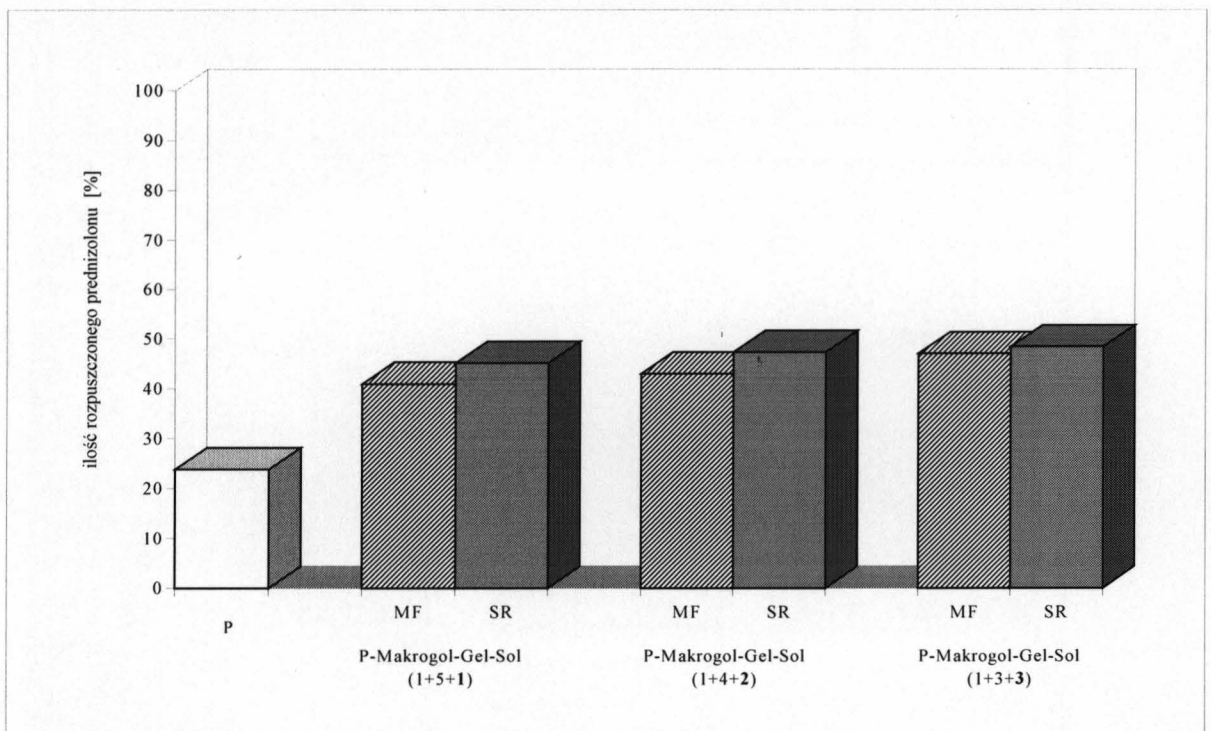
Ryc. 17. Szybkość rozpuszczania prednizolonu z układów proszkowych: prednizolon (P), mieszaniny fizyczne (MF), stałe rozproszenia (SR)



Ryc. 18. Ilość (%) rozpuszczonego prednizolonu po 120 min z układów proszkowych: prednizolon (P), mieszaniny fizyczne (MF), stałe rozproszenia (SR)



Ryc. 19. Ilość (%) rozpuszczonego prednizolonu po 120 min z układów proszkowych: mieszaniny fizyczne (MF), stałe rozproszenia (SR) prednizolon-Makrogol-KLH



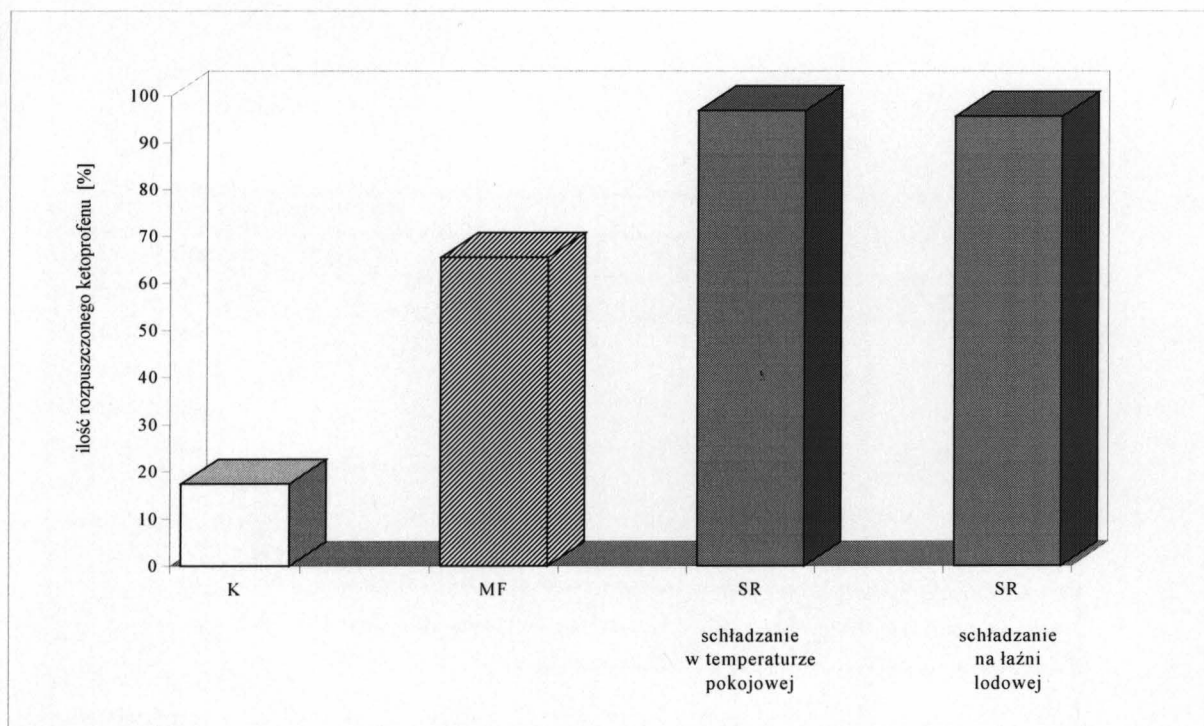
Ryc. 20. Ilość (%) rozpuszczonego prednizolonu po 120 min z układów proszkowych: prednizolon (P), mieszaniny fizyczne (MF), stałe rozproszenia (SR)

Tab. 30. Ilość rozpuszczonego ketoprofenu (K) ze stałych rozproszeń (SR) i mieszanin fizycznych (MF)

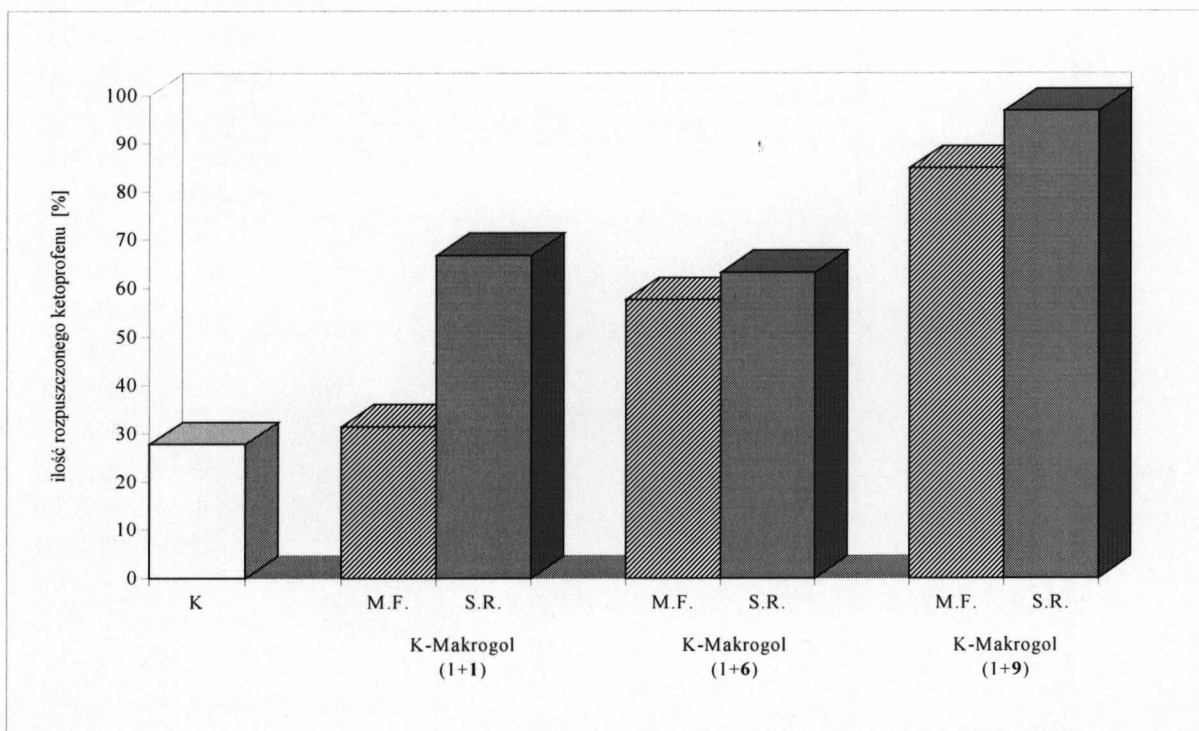
czas	K - Makrogol													
	1 + 1				1 + 6				1 + 9					
	SR		MF		SR		MF		SR		MF			
[min]	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel
5	8,14	0,74	11,30	0,88	9,45	1,06	33,15	0,45	28,20	2,13	40,10	0,37	37,09	1,65
10	10,34	0,58	15,19	0,66	10,90	0,46	47,43	0,42	36,74	0,27	69,30	0,43	47,00	1,06
20	14,94	0,40	21,49	0,93	15,25	0,33	49,74	0,12	44,59	0,02	84,94	1,36	57,28	0,35
30	17,43	3,24	29,74	0,20	18,70	0,53	50,87	0,26	48,50	0,41	88,79	0,12	65,48	0,18
45	19,89	0,35	40,66	0,74	20,15	0,74	53,43	0,66	50,08	0,24	93,54	0,21	76,10	0,26
60	22,38	0,89	46,61	0,43	23,50	4,26	58,51	0,15	53,52	0,34	95,90	0,05	79,07	0,32
90	24,41	1,64	57,85	0,52	26,80	3,73	60,86	0,23	54,37	0,06	96,30	0,10	83,80	0,12
120	27,88	0,36	66,76	0,06	31,50	4,76	69,29	0,32	57,63	0,26	96,85	0,05	84,88	0,12

Tab. 31. Ilość rozpuszczonego ketoprofenu (K) ze stałych rozprożeń (SR) i mieszanin fizycznych (MF)

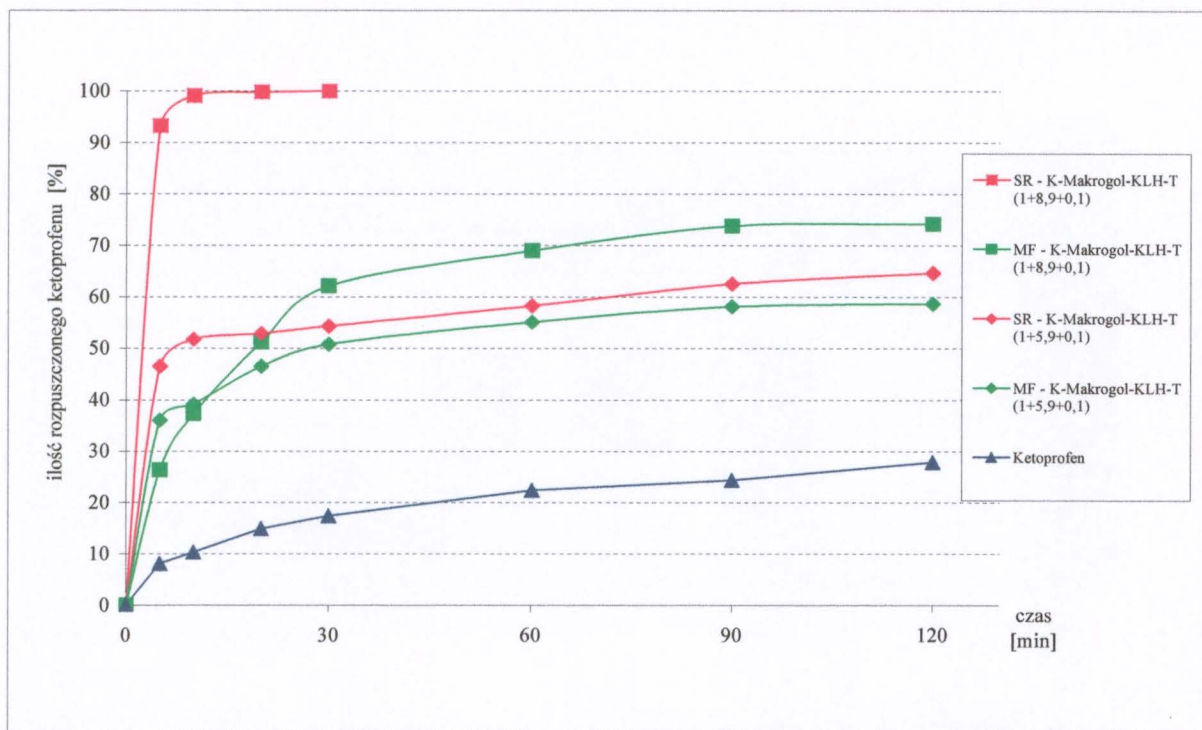
K - Makrogol – K LH-T												
czas	1 + 5,5 + 0,5						1 + 5,9 + 0,1					
	SR			MF			SR			MF		
	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel
5	42,50	0,35	31,20	0,48	0,35	0,11	44,20	0,11	29,20	0,34	93,30	0,16
10	47,73	0,21	38,14	0,26	0,28	0,28	51,74	0,28	39,17	0,08	99,10	0,10
20	50,33	0,40	44,97	0,22	0,26	0,26	52,86	0,26	46,52	0,21	99,80	0,20
30	51,91	0,17	48,22	0,41	0,37	0,37	53,34	0,37	50,74	0,32	100,0	0,00
45	53,62	0,37	50,07	0,60	0,36	0,36	56,05	0,36	52,80	0,28	—	—
60	54,16	0,18	52,34	0,38	0,17	0,17	58,29	0,17	55,12	0,18	—	—
90	59,00	0,25	55,40	0,27	0,06	0,06	62,56	0,06	58,12	0,31	—	—
120	61,97	1,61	58,13	0,46	0,09	0,09	64,69	0,09	58,72	0,14	—	—



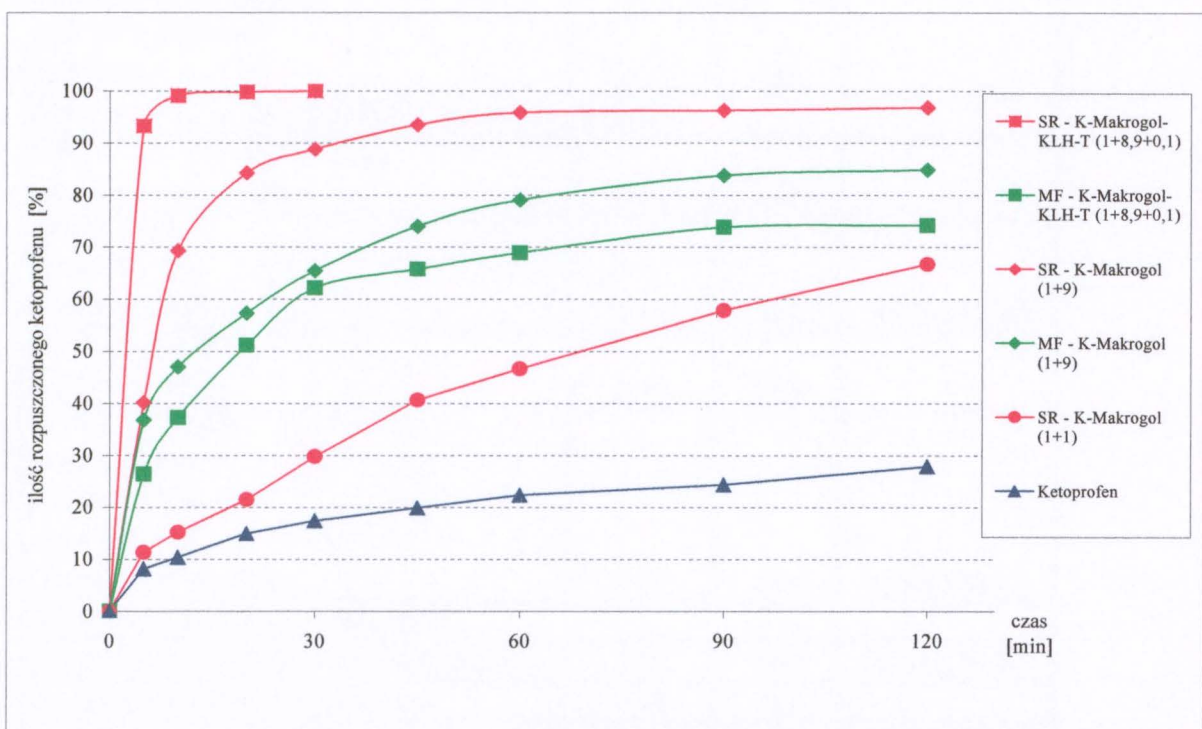
Ryc. 21. Ilość (%) rozpuszczonego ketoprofenu po 30 min z układów proszkowych: ketoprofen (K), mieszaniny fizyczne (MF), stałe rozproszenia (SR), ketoprofen-Makrogol-KLH-T (1+8,9+0,1)



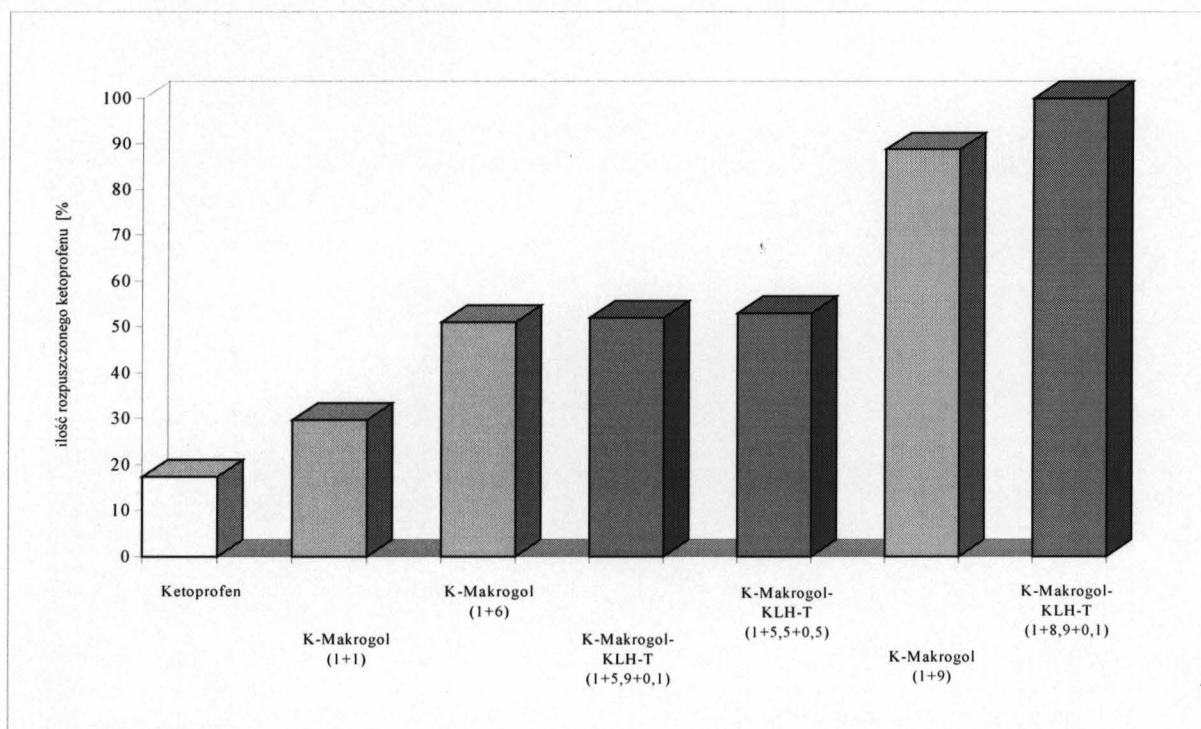
Ryc. 22. Ilość (%) rozpuszczonego ketoprofenu po 120 min z układów proszkowych: ketoprofen (K), mieszaniny fizyczne (MF), stałe rozproszenia (SR)



Ryc. 23. Szybkość rozpuszczania ketoprofenu z układów proszkowych: ketoprofen (K), mieszaniny fizyczne (MF), stałe rozproszenia (SR)



Ryc. 24. Szybkość rozpuszczania ketoprofenu z układów proszkowych: ketoprofen (K), mieszaniny fizyczne (MF), stałe rozproszenia (SR)



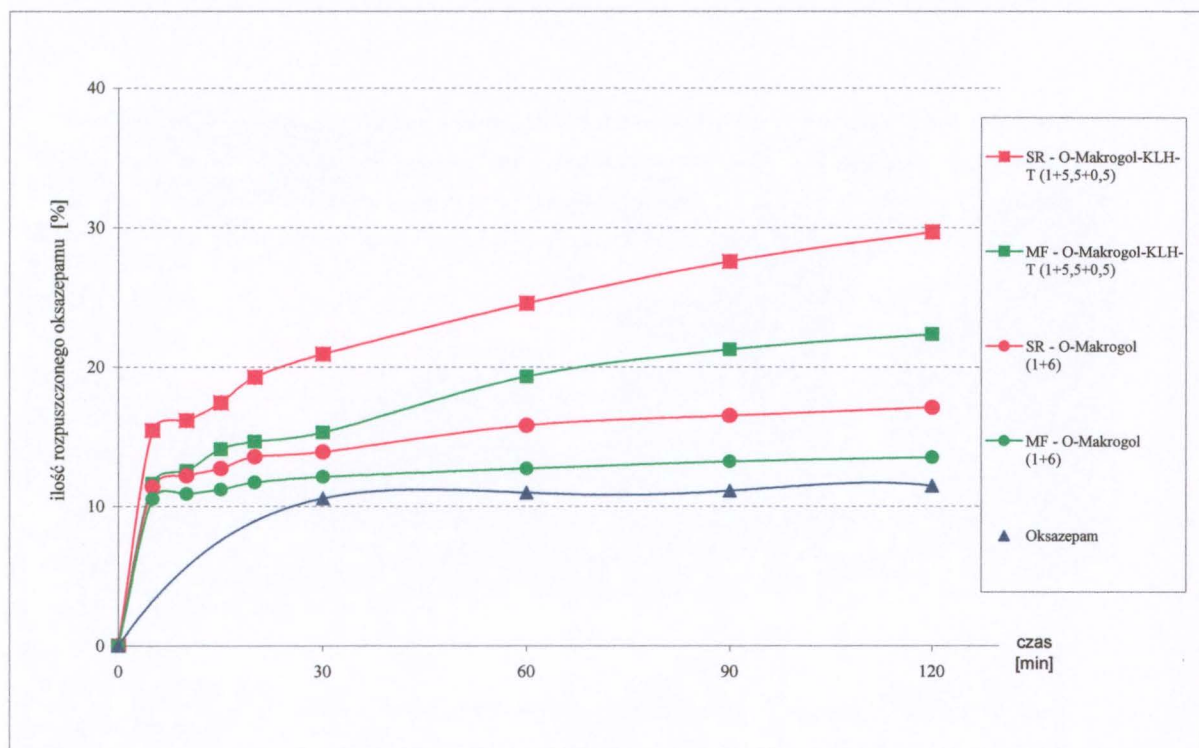
Ryc. 25. Ilość (%) rozpuszczonego ketoprofenu po 30 min ze stałych rozproszeń

Tab. 32. Ilość rozpuszczonego oksazepamu (O) ze statych rozproszeń (SR) i mieszanin fizycznych (MF)

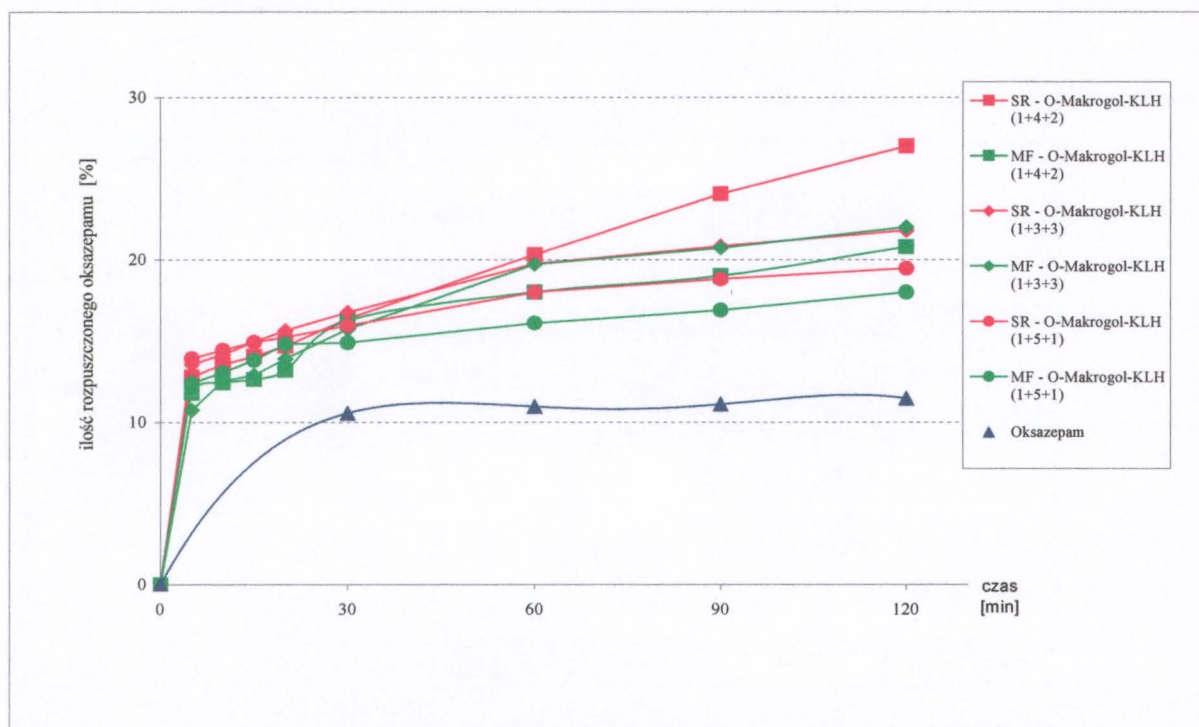
czas		O – Makrogol - KLLH											
		1 + 5 + 1				1 + 4 + 2				1 + 3 + 3			
		SR		MF		SR		MF		SR		MF	
[min]													
	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]
5	—	—	13,92	0,42	12,40	0,81	12,78	0,59	11,78	13,57	0,90	10,74	0,76
10	—	—	14,44	0,59	13,05	0,77	13,54	1,35	12,42	14,15	0,71	12,51	0,72
15	—	—	14,92	0,45	13,82	0,55	14,06	0,72	12,63	14,96	0,69	12,91	0,76
20	—	—	15,23	0,49	14,81	0,64	14,67	0,58	13,20	15,65	0,64	13,91	1,09
30	10,56	1,33	15,93	0,19	14,82	0,70	16,35	0,35	16,08	16,76	0,60	15,59	0,90
40	—	—	16,50	0,83	15,23	0,68	17,76	0,57	16,75	18,14	0,56	17,56	0,73
50	—	—	17,62	0,59	15,61	0,71	19,24	0,38	17,71	19,33	0,39	18,87	0,56
60	10,94	0,48	18,02	0,48	16,12	0,75	20,34	0,50	18,00	19,71	0,13	19,74	0,51
90	11,10	0,45	18,77	0,55	16,90	0,30	24,07	0,31	18,93	20,84	0,55	20,75	0,48
120	11,46	0,79	19,43	0,59	18,04	0,57	26,98	0,46	20,67	21,83	0,27	21,80	1,30

Tab. 33. Ilość rozpuszczonego oksazepamu (O) ze stałych rozprożeń (SR) i mieszanin fizycznych (MF)

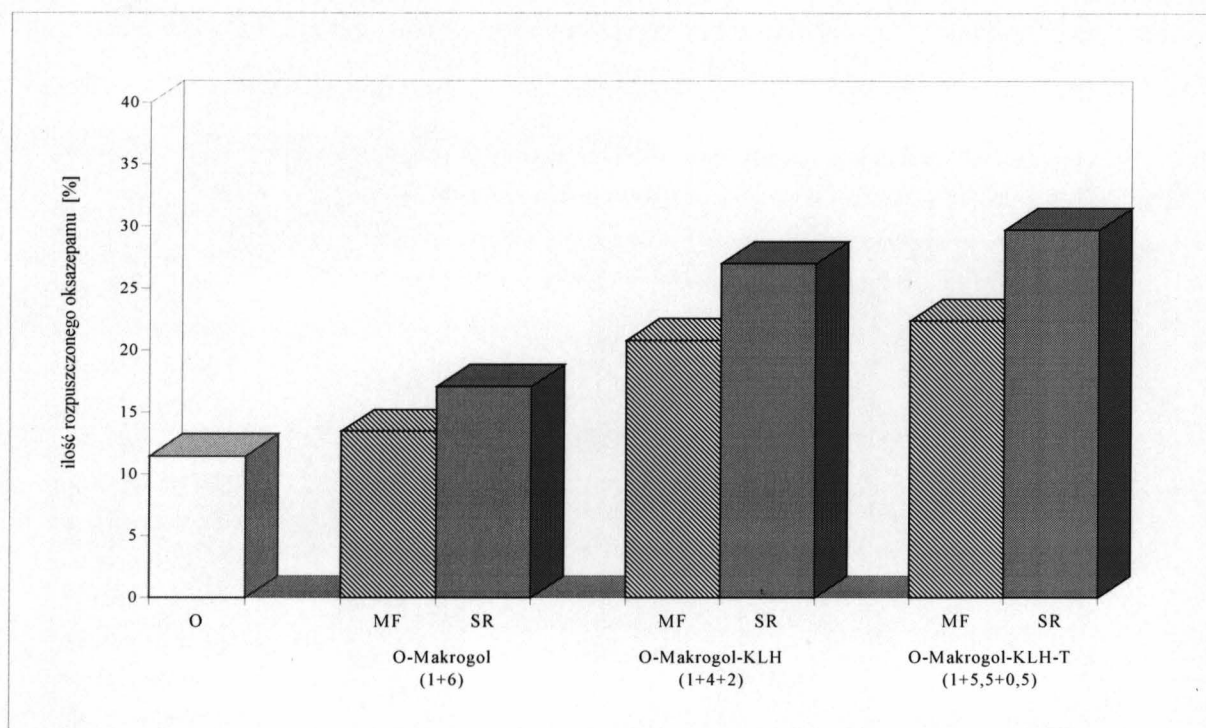
czas	O – Makrogol						O – Makrogol – KLH-T					
	1 + 6						1 + 5,7 + 0,3					
	SR		MF		SR		MF		SR		MF	
[min]	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel
5	11,38	0,31	10,53	1,01	16,06	0,64	11,60	0,86	15,45	0,65	11,62	1,08
10	12,20	0,58	10,88	0,98	17,83	0,43	12,35	0,81	16,16	0,62	12,54	0,69
15	12,70	0,56	11,20	0,63	18,62	0,61	13,83	0,75	17,42	1,01	14,09	1,08
20	13,55	0,52	11,70	0,60	19,38	0,65	14,20	1,41	19,25	0,52	14,64	0,87
30	13,83	0,77	12,08	0,29	20,22	1,36	14,88	0,81	20,91	0,25	15,32	0,50
40	14,38	0,25	12,28	0,29	22,41	0,38	15,13	0,69	21,44	0,82	16,66	0,60
50	15,00	0,47	12,53	0,28	22,81	0,40	16,23	0,47	23,33	0,87	17,97	1,43
60	15,85	0,45	12,68	0,28	23,57	0,53	17,78	0,71	24,55	0,41	19,25	0,93
90	16,55	0,43	13,18	0,27	25,10	0,40	19,55	1,42	27,55	3,45	21,48	2,30
120	18,03	0,16	13,95	0,51	27,10	0,18	21,04	0,48	29,72	0,26	21,87	7,02



Ryc. 26. Szybkość rozpuszczania oksazepamu z układów proszkowych: oksazepam (O), mieszaniny fizyczne (MF), stałe rozproszenia (SR)



Ryc. 27. Szybkość rozpuszczania oksazepamu z układów proszkowych: oksazepam (O), mieszaniny fizyczne (MF), stałe rozproszenia (SR)



Ryc. 28. Ilość (%) rozpuszczonego oksazepamu z układów proszkowych po 120 min: oksazepam (O), mieszaniny fizyczne (MF), stałe rozproszenia (SR)

Ryciny 17 do 20 obrazują przebieg szybkości rozpuszczania prednizolonu z trójskładnikowych i dwuskładnikowych stałych rozproszeń w porównaniu z mieszaninami fizycznymi i samą substancją leczniczą.

Wpływ sposobu schładzania podczas sporządzania stałych rozproszeń metodą stapiania na ilość rozpuszczonego ketoprofenu po 30 minutach ilustruje rycina 21.

Ryciny 22 i 25 obrazują ilości rozpuszczonego ketoprofenu z dwu i trójskładnikowych stałych rozproszeń oraz mieszanin fizycznych po 120 minutach lub po 30 minutach.

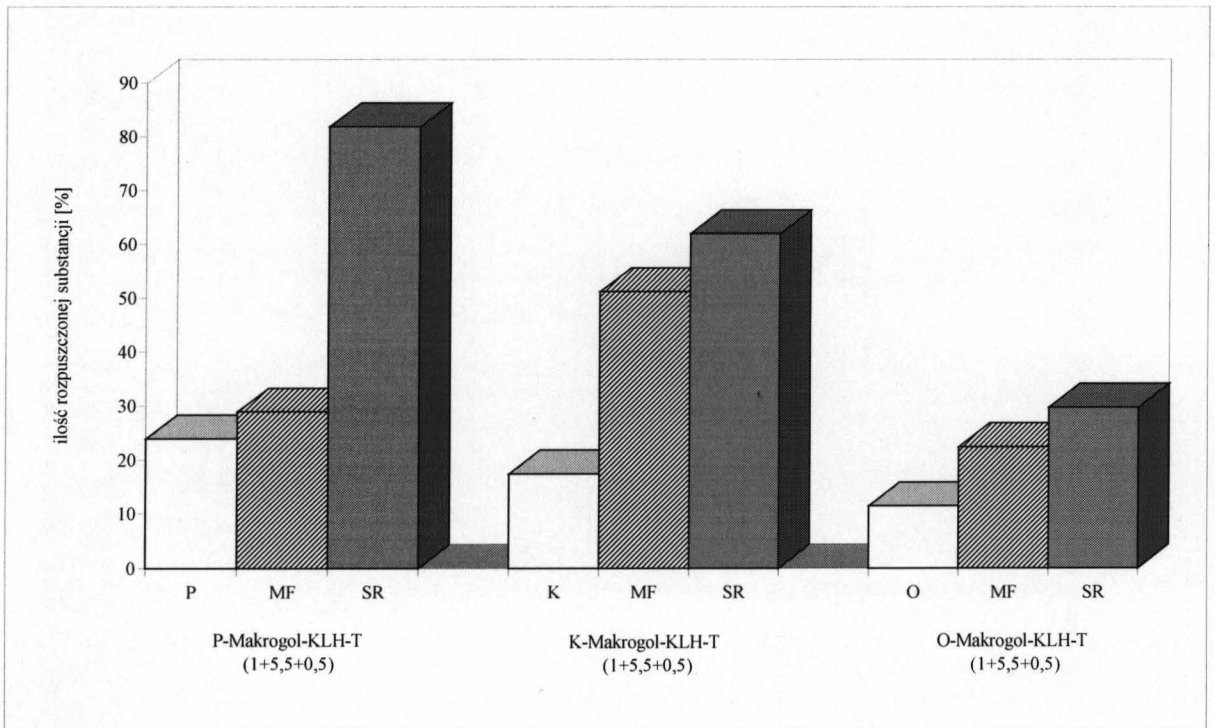
Rycina 23 przedstawia profil rozpuszczania ketoprofenu z trójskładnikowych stałych rozproszeń i mieszanin fizycznych.

Na rycinie 24 przedstawiono przebieg szybkości rozpuszczania ketoprofenu ze stałych rozproszeń i mieszanin fizycznych w postaci układów dwuskładnikowych: K-Makrogol 6000 (1+1, 1+9) i trójskładnikowego: K-Makrogol 6000-KLH-T (1+8,9+0,1).

Wykresy na rycinach 26, 27 przedstawiają szybkości rozpuszczania oksazepamu z układów trójskładnikowych stałych rozproszeń w Makrogol-KLH-T (5,5+0,5) w porównaniu z układem dwuskładnikowym w Makrogol oraz trójskładnikowych Makrogol-KLH-T o wzrastającej zawartości drugiego nośnika.

Rycina 28 ilustruje ilości rozpuszczonego oksazepamu po 120 minutach zarówno z układów trójskładnikowych jak i dwuskładnikowego w Makroglu 6000 w porównaniu z mieszaniną fizyczną i samą substancją leczniczą.

Ilość uwolnionego prednizolonu, ketoprofenu i oksazepamu ze stałych rozproszeń: substancja lecznicza–Makrogol–KLH-T (1+5,5+0,5) po 120 minutach przedstawiono na rycinie 29.



Ryc. 29. Ilość (%) rozpuszczonego prednizolonu (P), ketoprofenu (K) i oksazepamu (O) z układów proszkowych po 120 min z mieszaniny fizycznej (M.), stałego rozproszenia (SR).

5. Badanie dostępności farmaceutycznej substancji leczniczych ze stałych postaci leku

5.1. Badanie szybkości uwalniania substancji leczniczych z tabletek

Badanie prowadzono metodą łopatkową wg FPV do wody w sześciomiejscowym aparacie VanKel opisaną w rozdziale 4.3. Do badań użyto tabletki zawierające 5 mg prednizolonu lub 10 mg ketoprofenu i oksazepamu. Wykonano oznaczenia ilości uwolnionej substancji leczniczej z tabletek trzech formułacji: ze stałym rozproszeniem, mieszaniną fizyczną i samą substancją leczniczą. Wyniki stanowiące średnią z trzech pomiarów przedstawiono na rycinach 30 do 33 oraz w tabelach 34 i 35.

Na rycinie 30 porównano ilości uwolnionego prednizolonu po 120 minutach z tabletek zawierających stałe rozproszenia: prednizolon-Makrogol-KLH-T (1+5,5+0,5) i prednizolon-Makrogol-KLH (1+4+2) z tabletkami zawierającymi mieszaniny fizyczne o analogicznym składzie oraz samą substancję leczniczą.

Rycina 31 ilustruje profil uwalniania prednizolonu z tabletek zawierających stałe rozproszenie i mieszaninę fizyczną o składzie: prednizolon-Makrogol-KLH-T (1+5,5+0,5), tabletek z samym prednizolonem oraz układów proszkowych stałych rozproszeń o tej samej zawartości substancji leczniczej.

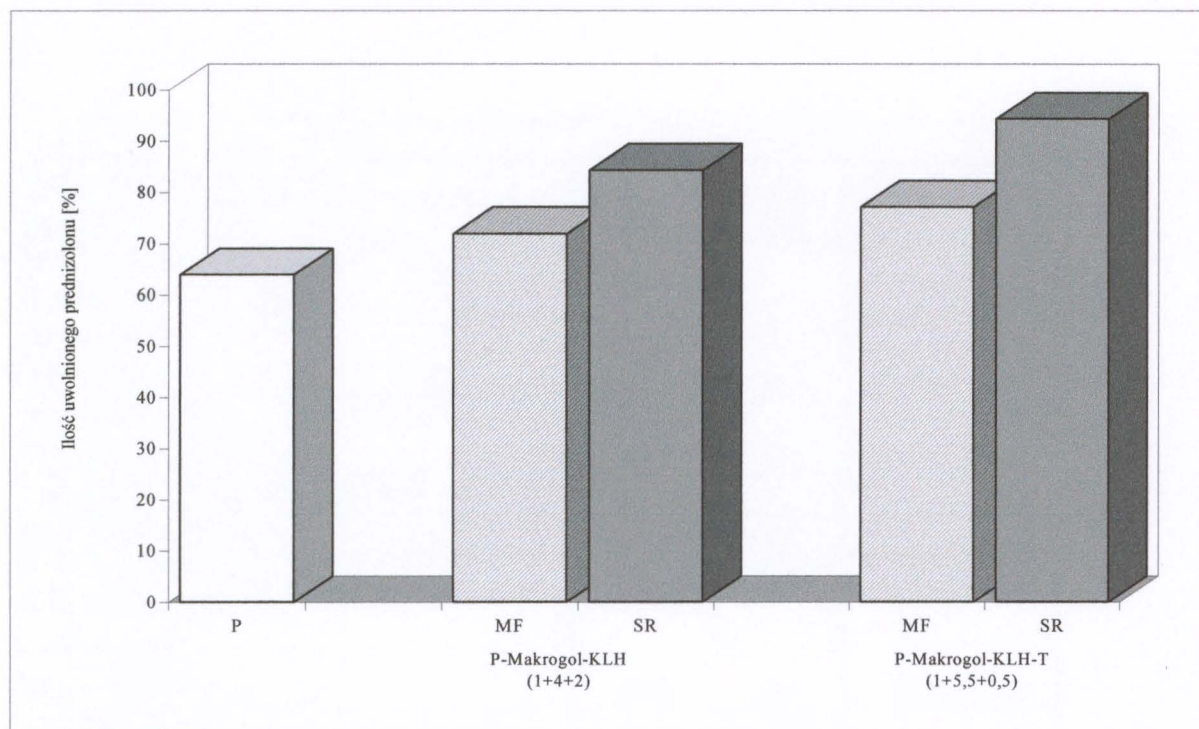
Na rycinie 32 przedstawiono szybkość uwalniania ketoprofenu z tabletek zawierających stałe rozproszenie, mieszaninę fizyczną o składzie: ketoprofen-Makrogol-KLH-T (1+8,9+0,1), tabletek z samą substancją leczniczą oraz układów proszkowych stałych rozproszeń.

Rycina 33 obrazuje przebieg szybkości uwalniania oksazepamu z tabletek zawierających stałe rozproszenie i mieszaninę fizyczną o składzie: oksazepam-Makrogol-KLH-T (1+5,5+0,5), tabletek z samym oksazepamem oraz układów proszkowych stałych rozproszeń.

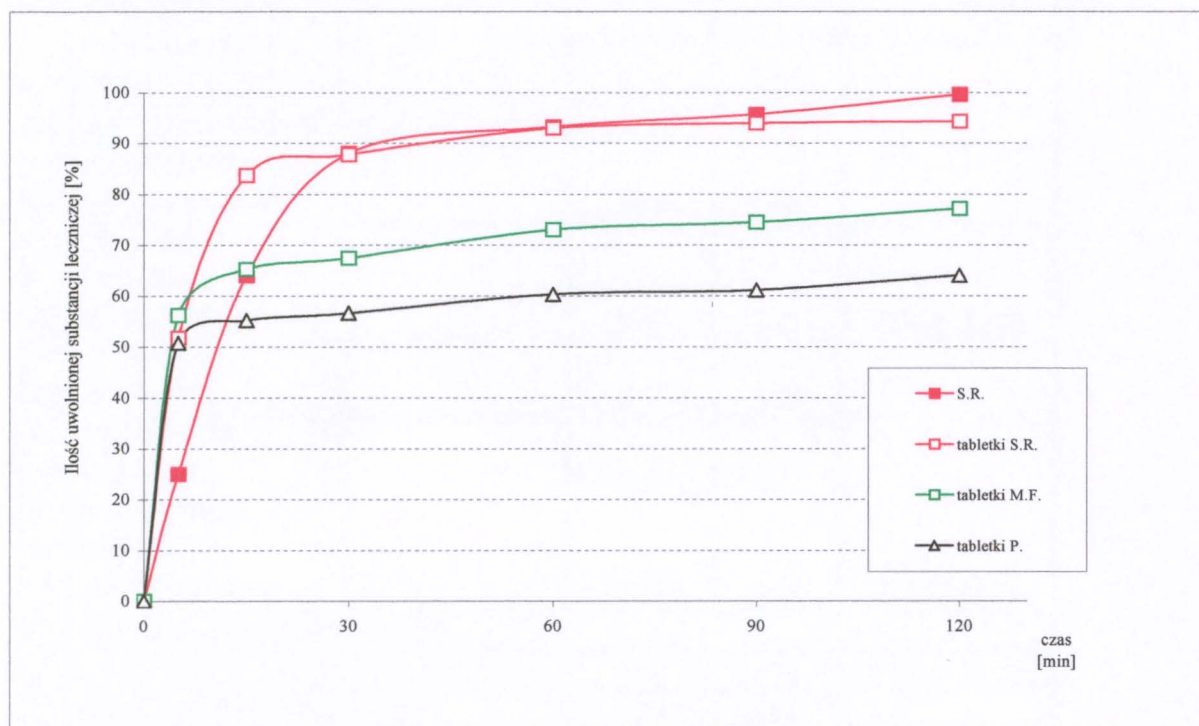
W tabelach 34 i 35 zestawiono wyniki badań szybkości uwalniania prednizolonu i oksazepamu z tabletek bezpośrednio po sporządzeniu oraz po okresie jednego roku przechowywania w temperaturze pokojowej.

Tab. 34. Ilość uwolnionego prednizolonu z tabletek zawierających prednizolon, stałe rozproszenie (SR), mieszaninę fizyczną (MF) o składzie: P-Makrogol-KLH-T (1+5,5+0,5)

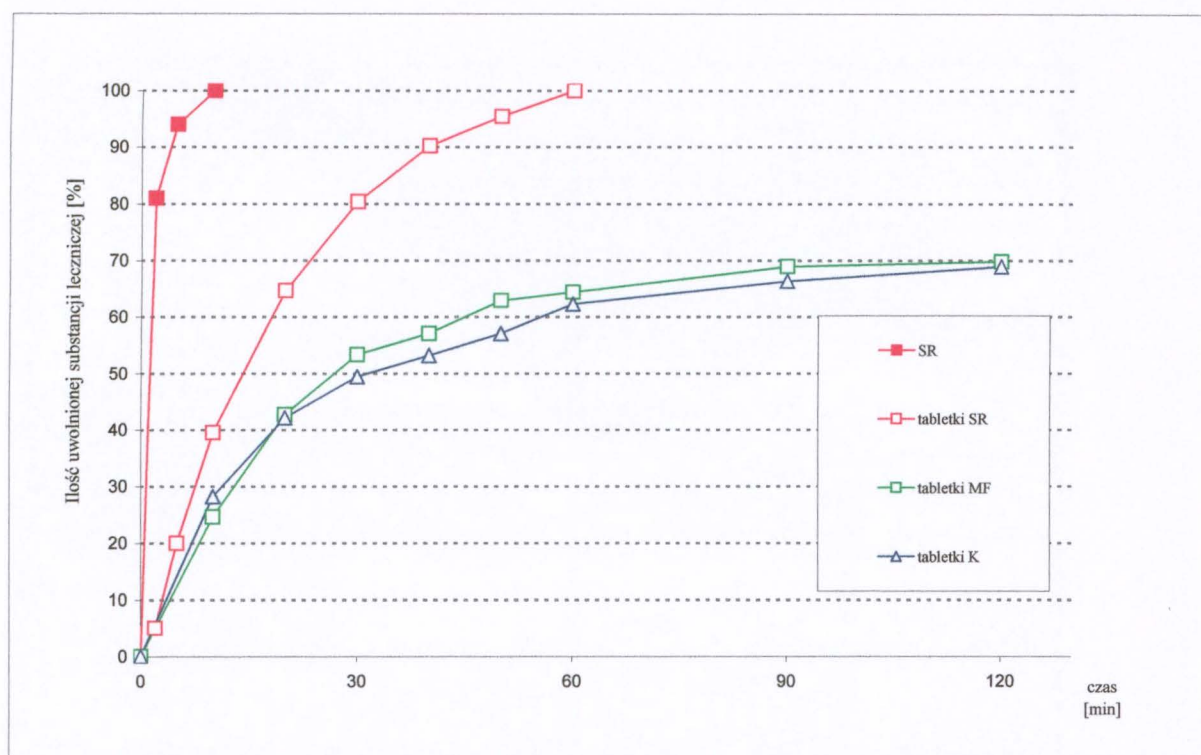
czas	prednizolon				SR				MF			
	po sporządzeniu		po 1 roku		po sporządzeniu		po 1 roku		po sporządzeniu		po 1 roku	
[min]	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel
5	50,76	0,99	48,50	1,03	51,59	1,11	50,55	0,99	56,25	2,77	55,02	1,00
10	53,20	0,28	51,90	0,96	78,64	0,64	77,85	0,64	63,06	0,02	61,65	0,81
15	55,20	0,27	53,77	1,14	83,72	0,72	82,85	0,60	65,19	0,19	63,85	0,94
20	55,93	0,54	54,50	0,92	85,94	0,51	85,00	0,59	66,41	0,30	65,93	0,46
30	56,63	1,10	54,80	1,97	87,77	0,80	86,95	0,58	67,46	0,39	66,90	0,82
40	57,83	1,04	57,10	1,05	89,36	0,22	88,80	0,17	69,69	0,72	67,75	0,74
50	58,65	0,85	58,00	0,34	91,57	0,55	91,00	0,60	70,74	0,32	69,87	0,39
60	60,27	0,12	59,80	1,00	92,95	0,32	92,27	0,68	73,08	0,20	72,95	0,41
90	61,10	0,33	60,70	1,65	93,19	0,27	93,00	0,54	74,53	0,11	73,15	0,41
120	63,97	0,74	62,90	0,95	94,34	0,25	94,00	0,16	77,51	0,89	76,25	0,26



Ryc. 30. Ilość uwolnionego prednizolonu po 120 min z tabletek zawierających: prednizolon (P), mieszaninę fizyczną (MF), stałe rozproszenie (SR)



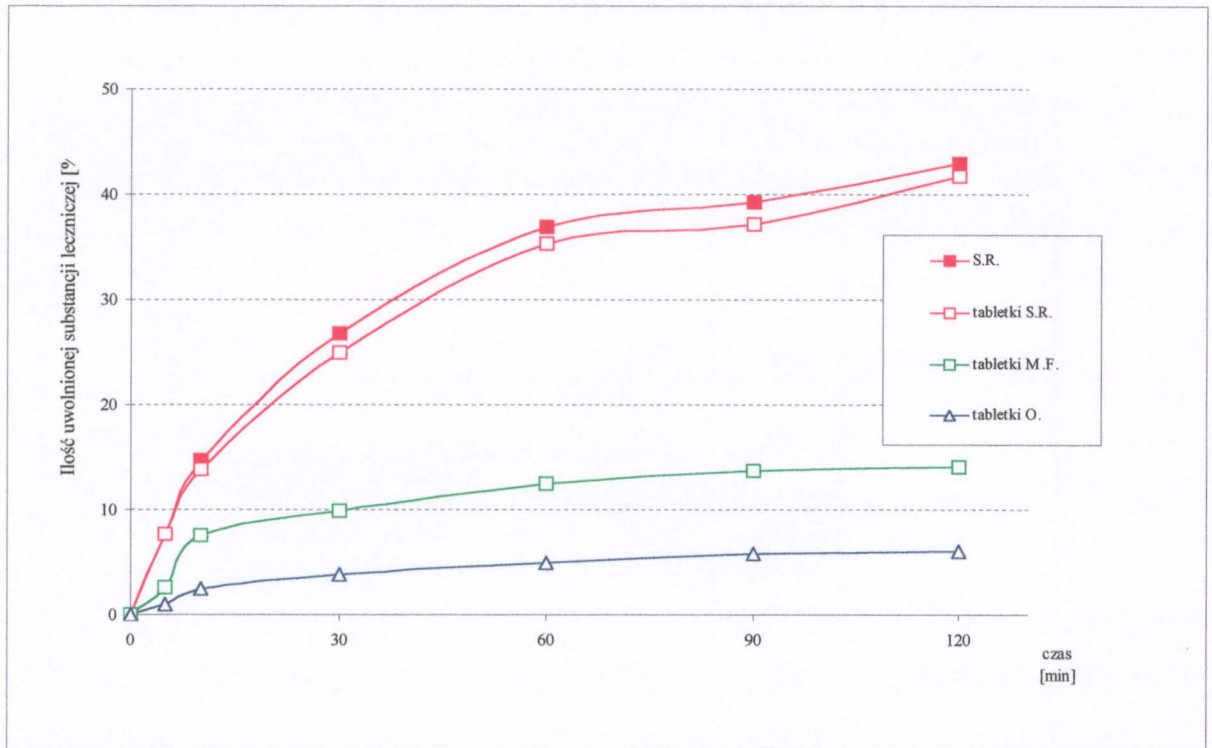
Ryc. 31. Profil uwalniania prednizolonu z tabletek zawierających: prednizolon (P), stałe rozproszenie (SR) mieszaninę fizyczną (MF) oraz układu proszkowego P-Makrogol-KLH-T (1+5,5+0,5)



Ryc. 32. Szybkość uwalniania ketoprofenu z tabletek zawierających ketoprofen (K), stałe rozproszenie (SR), mieszaninę fizyczną (MF) i układu proszkowego: K-Makrogol-KLH-T (1+8,9+0,1)

Tab. 35. Ilość uwolnionego oksazepamu z tabletek zawierających oksazepam (O), stałe rozproszenie (SR), mieszaninę fizyczną (MF)

czas [min]	okszazepam				SR				MF			
	po sporządzeniu		po 1 roku		po sporządzeniu		po 1 roku		po sporządzeniu		po 1 roku	
	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel
5	–	–	–	–	7,60	0,71	5,48	0,86	2,60	0,60	2,02	0,94
10	2,50	0,42	2,31	1,05	13,84	0,68	11,20	0,74	7,50	0,97	5,40	0,65
30	3,85	0,96	3,50	0,72	24,90	0,54	20,96	0,68	9,82	0,84	8,35	0,52
60	4,90	1,05	4,06	0,48	35,30	0,21	32,10	0,52	12,45	0,35	11,05	0,40
90	5,80	0,70	4,98	0,53	37,10	0,50	36,98	0,36	13,70	0,45	12,72	0,38
120	6,10	0,68	5,20	0,26	41,70	0,36	39,15	0,28	14,10	0,56	13,10	0,73
180	6,40	0,40	5,80	0,20	43,20	0,92	41,50	0,60	15,05	0,90	13,90	0,75
240	6,80	0,55	6,10	0,43	44,55	0,77	42,74	0,40	16,10	0,40	14,21	0,65



Ryc. 33. Szybkość uwalniania oksazepamu z tabletek zawierających oksazepam (O), stałe rozproszenie (SR), mieszaninę fizyczną (MF) i układu proszkowego: O-Makrogol-KLH-T (1+5,5+0,5)

5.2. Badanie szybkości uwalniania substancji leczniczych z peletek

Badanie szybkości uwalniania prednizolonu, oksazepamu i ketoprofenu z peletek zamkniętych w kapsułkach prowadzono metodą łopatkową opisaną w rozdziale 5.1. Wyniki badań stanowią średnią z trzech pomiarów. Na rycinach 34 do 36 przedstawiono szybkość uwalniania substancji leczniczych z peletek zawierających wybrane trójskładnikowe stałe rozproszenia:

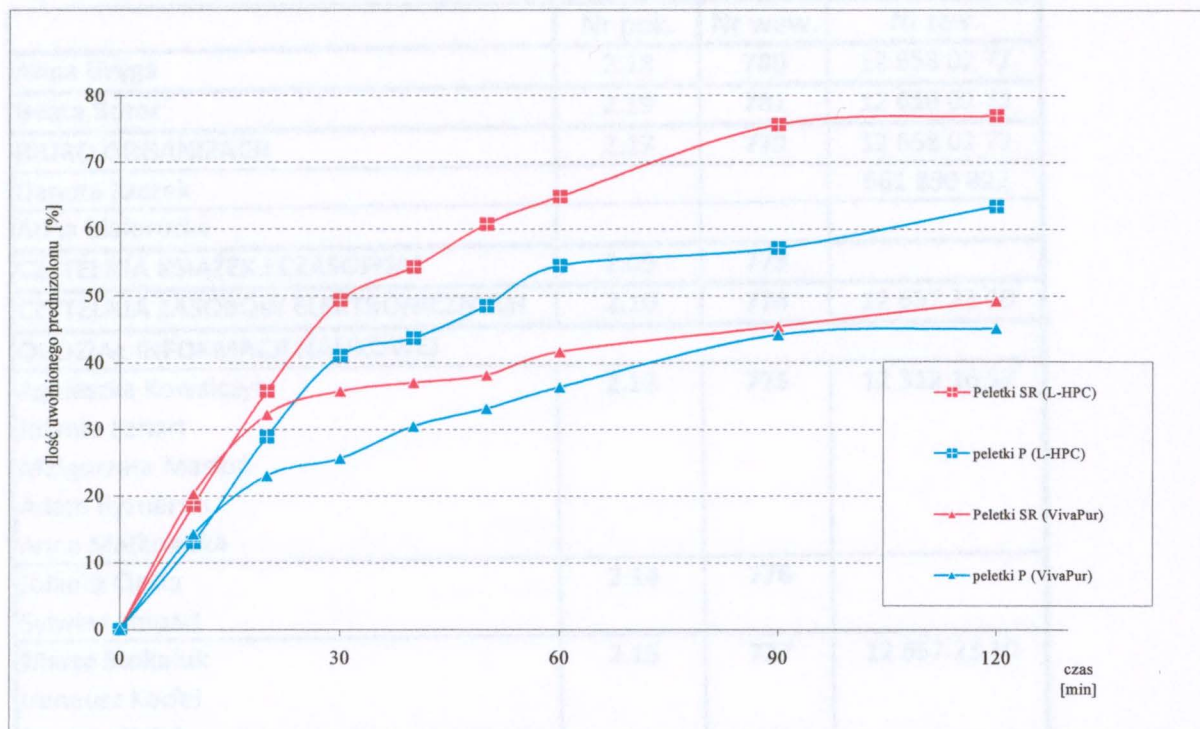
- prednizolon-Makrogol-KLH-T (1+2,5+0,5),
- ketoprofen-Makrogol-KLH-T (1+8,9+0,1),
- oksazepam-Makrogol-KLH-T (1+2,5+0,5)

sporządzone z zastosowaniem mikrokryształicznej celulozy i hydroksypropylocelulozy w porównaniu z układami proszkowymi.

W tabeli 36 i 37 zestawiono wyniki badań szybkości uwalniania prednizolonu i ketoprofenu z peletek bezpośrednio po sporządzeniu oraz po jednym roku przechowywania w temperaturze pokojowej w przypadku peletek z prednizolonem i po 6 miesiącach w przypadku peletek z ketoprofenem.

Tab. 36. Ilość uwolnionego prednizolonu z peletek z L-HPC

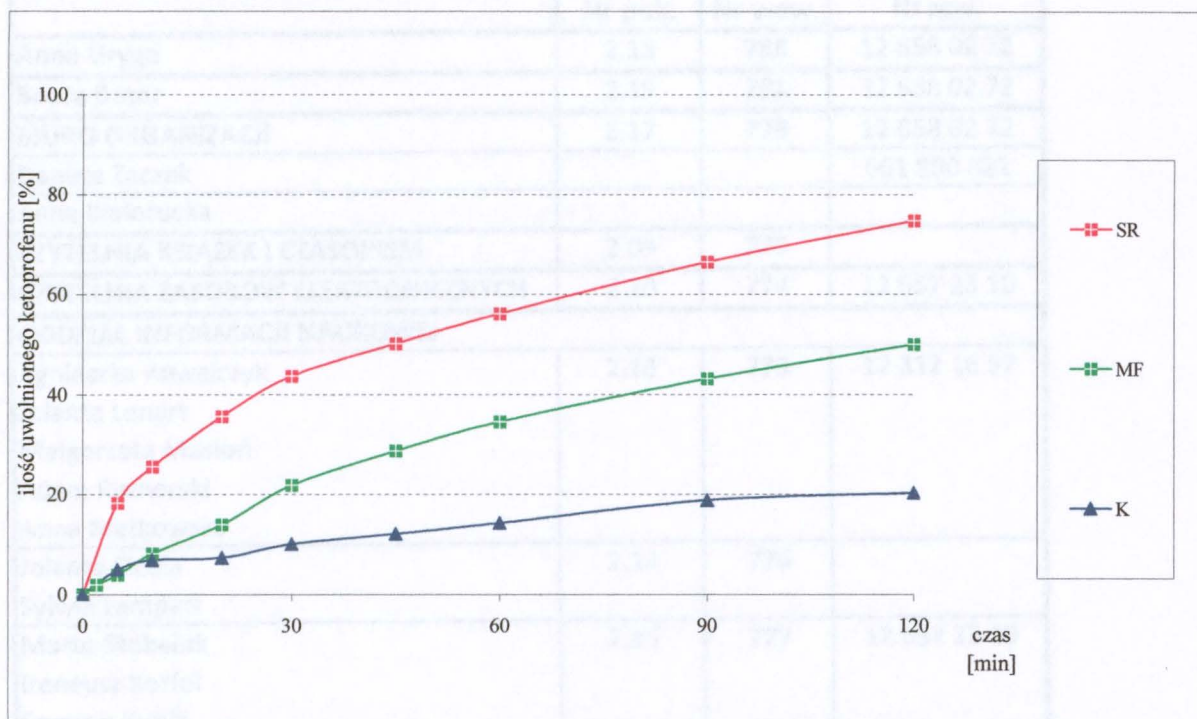
czas	prednizolon				SR			
	po sporządzeniu		po 1 roku		po sporządzeniu		po 1 roku	
[min]	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel
10	13,07	4,98	12,72	2,87	18,61	8,07	16,80	2,98
20	28,89	3,46	25,70	2,72	35,72	2,00	31,40	1,91
30	41,08	1,40	37,40	1,07	49,36	1,13	46,50	1,08
40	43,70	1,60	42,50	1,65	54,30	0,92	52,00	1,54
50	48,50	1,24	47,50	1,26	60,70	1,32	58,50	0,85
60	54,50	1,10	52,50	0,95	64,81	1,23	63,90	1,56
90	57,20	1,22	55,50	1,08	75,57	0,73	74,00	2,03
120	63,40	1,26	62,00	0,81	76,95	0,96	75,50	6,62



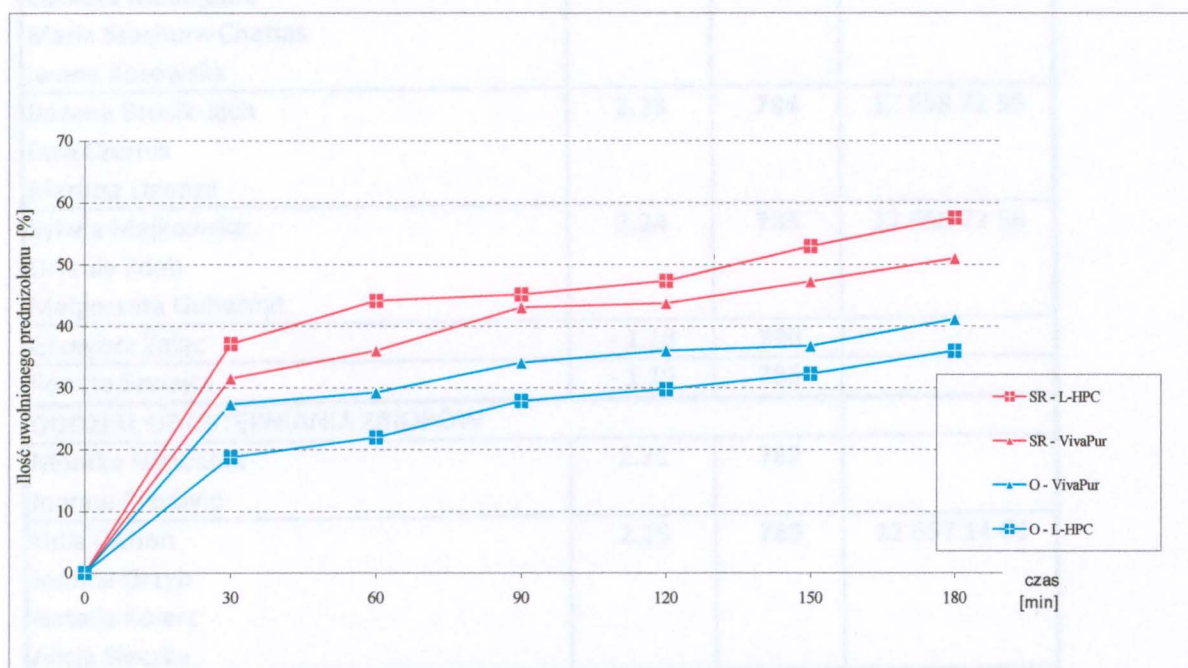
Ryc. 34. Szybkość uwalniania prednizolonu z peletek zawierających stałe rozproszenie (SR) lub samą substancję leczniczą (P)

Tab. 37. Ilość uwolnionego ketoprofenu z peletek

czas [min]	ketoprofen				SR			
	po sporządzeniu		po 6 miesiącach		po sporządzeniu		po 6 miesiącach	
	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel	[%]	Srel
2	4,50	4,02	2,30	5,32	13,62	2,75	14,61	4,15
5	4,94	2,50	2,90	3,20	18,16	2,01	19,74	3,90
10	6,88	0,80	4,16	2,55	25,54	1,80	26,43	3,10
20	7,31	0,75	6,83	2,40	36,65	2,10	36,25	2,05
30	10,05	0,42	8,74	1,90	43,69	1,40	43,46	1,80
45	12,10	0,68	11,09	0,70	50,20	1,70	50,06	1,60
60	14,20	0,70	13,46	0,60	56,11	1,10	56,75	0,70
90	18,60	0,60	16,20	0,65	66,46	1,05	67,41	0,85
120	20,30	0,90	20,04	0,42	74,71	0,60	74,52	0,40



Ryc. 35. Szybkość uwalniania ketoprofenu z peletek zawierających stałe rozproszenie (SR), mieszaninę fizyczną (MF) lub samą substancję leczniczą (K).



Ryc. 36. Szybkość uwalniania oksazepamu z peletek zawierających stałe rozproszenia (SR) lub samą substancję leczniczą (O)

IV. OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ

Ocenę trójskładnikowych stałych rozprożeń prednizolonu, ketoprofenu, oksazepamu dokonano przez porównanie z dwuskładnikowymi stałymi rozproszzeniami zawierającymi glikol polioksyetylenowy 6000. Do sporządzenia trójskładnikowych układów użyto oprócz glikolu polioksyetylenowego, KLH, KLH-T lub Gel-Sol. Wprowadzenie drugiego nośnika wiązało się ze zmniejszeniem ilości glikolu polioksyetylenowego w układzie.

W oparciu o wyniki badań wstępnych, do sporządzania dwu- i trójskładnikowych stałych rozprożeń wybrano metodę stapiania. Ze względu na konieczność uzyskania produktu sypkiego, nadającego się do dalszego wykorzystania w procesie tabletkowania lub peletyzacji, zaproponowano tok postępowania przedstawiony w części doświadczalnej (str. 40).

Zarówno sposób wprowadzenia substancji leczniczej do układu nośników, jak i sposób schładzania stanowią etapy krytyczne niniejszego procesu.

Jak wynika z badań własnych [121, 188, 189] oraz z piśmiennictwa [78, 75, 70, 80, 84] stałe rozproszczenia metodą stapiania można otrzymywać albo przez równoczesne stapianie substancji leczniczych i nośników albo kolejne łączenie składników po uprzednim stopieniu każdego z nich.

W niniejszej pracy zastosowano oba sposoby postępowania, jednakże pierwszy okazał się niekorzystny w przypadku każdej z proponowanych receptur. Otrzymano stałe rozproszczenia o konsystencji lepkiej (woskowatej), w wyniku czego podczas ujednolicania wielkości cząstek miało miejsce zaklejanie oczek sit. Uzyskanie produktu zdatnego do proszkowania możliwe było wówczas, gdy substancję leczniczą wprowadzano dopiero do stopionego nośnika.

Różnice we właściwościach fizycznych stałych rozprożeń zaobserwowano również w zależności od zastosowanego sposobu schładzania. Lepsze właściwości fizyczne uzyskano w procesie powolnego schładzania w temperaturze pokojowej. Metoda schładzania nie miała natomiast wpływu na ilość rozpuszczonej substancji leczniczej w poszczególnych przedziałach czasowych. Przykład stanowią wyniki badań ketoprofenu. Po 30 minutach rozpuszczania stwierdzono tylko niewielkie różnice (ryc. 21). Sporządzenie stałych rozprożeń według każdej z proponowanych receptur (str. 38) zapewniło zwiększenie rozpuszczalności (tab. 17) i szybkości rozpuszczania prednizolonu (tab. 26-29). Stwierdzono jednakże zróżnicowanie w profilach rozpuszczania substancji leczniczej w zależności od rodzaju użytych

nośników oraz ich zawartości w układzie. Sumaryczna ilość nośników we wszystkich sporządzonych układach była sześciokrotnie większa niż substancji leczniczej (tab. 5).

Ilość rozpuszczonego po 2 godzinach prednizolonu z dwuskładnikowych stałych rozproszeń w Makrogol 6000 była 2-krotnie większa w porównaniu z ilością samej substancji leczniczej i 1,7-krotnie większa od ilości prednizolonu rozpuszczonego z mieszaniny fizycznej (tab. 26, ryc. 17).

Częściowe zastąpienie Makrogolu 6000 drugim nośnikiem tj. KLH lub tenzydem KLH-T spowodowało 2- do 3,4-krotny wzrost ilości rozpuszczonego prednizolonu z trójskładnikowych stałych rozproszeń po dwóch godzinach (tab. 28, 29, ryc. 17, 18, 19). Spośród badanych układów najlepsze wyniki szybkości rozpuszczania uzyskano z układów: prednizolon-Makrogol-KLH (1+4+2) oraz prednizolon-Makrogol-KLH-T (1+5,5+0,5) (tab. 28, 29, ryc. 17). W obu przypadkach stwierdzono 3,4-krotny wzrost ilości rozpuszczonego prednizolonu w stosunku do samej substancji leczniczej i 1,6-krotny w porównaniu z dwuskładnikowym stałym rozproszeniem w Makrogolu 6000 (1+6) po 2 godzinach. Świadczy to o synergistycznym oddziaływaniu solubilizującym drugiego nośnika.

Z pozostałych trójskładnikowych układów stałych rozproszeń uzyskano również większą ilość rozpuszczonej substancji leczniczej niż z układów dwuskładnikowych (tab. 28, ryc. 19). Nie stwierdzono jednak wyraźnej zależności pomiędzy ilością rozpuszczonego prednizolonu a zawartością drugiego nośnika w układzie. Z układów o najmniejszej zawartości KLH (1+5+1) rozpuściło się około 67% prednizolonu. Dwukrotne zwiększenie ilości KLH w układzie (1+4+2) spowodowało wzrost ilości rozpuszczonego prednizolonu do wartości 83,3%. Natomiast z układów zawierających 3-krotnie większą jego ilość, równą ilości Makrogolu 6000 (prednizolon-Makrogol-KLH 1+3+3), rozpuściło się tylko 71,32% prednizolonu.

W przypadku trójskładnikowych stałych rozproszeń zawierających KLH-T jako drugi nośnik, wraz ze zwiększeniem ilości KLH-T w układzie, w zakresie od 0,1 do 0,5 cz.w., stwierdzono zwiększanie ilości rozpuszczonego prednizolonu (tab. 29). Po dwóch godzinach z układu: prednizolon-Makrogol-KLH-T (1+5,9+0,1) rozpuściło się 72,5% prednizolonu, zaś z układu: prednizolon-Makrogol-KLH-T (1+5,5+0,5) – 81,86%. Dalsze zwiększanie zawartości KLH-T w stałym rozproszeniu nie przyniosło poprawy szybkości rozpuszczania, gdyż z układu: prednizolon-Makrogol-KLH-T (1+5+1) ilość rozpuszczonego prednizolonu była podobna i wynosiła 80,28%. Na tej podstawie skład stałego rozproszenia: prednizolon-Makrogol-KLH-T (1+5,5+0,5) uznano jako optymalny (ryc. 18).

Z porównania wyników badań dwóch układów prednizolon-Makrogol-KLH (1+4+2) oraz prednizolon-Makrogol-KLH-T (1+5,5+0,5) uznanych jako najlepsze wynika, że po 2 godzinach rozpuszczania uzyskano podobną ilość rozpuszczonego prednizolonu, jednak przy zastosowaniu 4-krotnie mniejszej ilości KLH-T w porównaniu do KLH (tab. 28, 29). Ponadto proces rozpuszczania prednizolonu zachodzi szybciej z układów zawierających KLH-T jako drugi nośnik. Już po 30 minutach ze stałych rozproszeń zawierających Makrogol-KLH-T rozpuściło się około dwukrotnie więcej prednizolonu niż ze stałych rozproszeń zawierających Makrogol i KLH.

Analogiczne badania przeprowadzone z mieszaninami fizycznymi wskazują na solubilizujący wpływ stosowanych nośników (tab. 26-29). Profil rozpuszczania prednizolonu z trójskładnikowych mieszanin fizycznych zawierających KLH-T był zbliżony do profilu rozpuszczania z dwuskładnikowych mieszanin fizycznych: prednizolon-Makrogol 6000 (tab. 26, 29). Po 2 godzinach rozpuszczania uzyskano tylko około 1,2-krotny wzrost ilości rozpuszczonego prednizolonu. Ponadto nie stwierdzono wpływu ilości KLH-T w mieszaninach fizycznych na poprawę szybkości rozpuszczania (tab. 29, ryc. 18).

Natomiast w przypadku zastosowania KLH w mieszaninach fizycznych z Makrogolem wyraźnie zaznaczył się wpływ solubilizujący KLH, o czym świadczy 1,4- do 2,2-krotny wzrost ilości rozpuszczonego prednizolonu w porównaniu z mieszaninami fizycznymi zawierającymi tylko Makrogol 6000 (tab. 26, 28).

Wyniki badań szybkości rozpuszczania oksazepamu z trójskładnikowych stałych rozproszeń świadczą o podobnych zależnościach uzyskanych w przypadku prednizolonu.

Najlepszymi układami okazały się również stałe rozproszenia zawierające w swym składzie 0,5 cz. KLH-T lub 2 cz. KLH tj.: oksazepam-Makrogol-KLH-T (1+5,5+0,5), oksazepam-Makrogol-KLH (1+4+2). Ilość oksazepamu rozpuszczonego po dwóch godzinach była odpowiednio: 2,6 i 2,3-krotnie większa w porównaniu z samą substancją leczniczą oraz 1,6 i 1,5-krotnie większa w porównaniu z dwuskładnikowymi stałymi rozproszczeniami (tab. 32, 33, ryc. 26, 27, 28). Efekt solubilizujący nośników był podobny, gdyż z obu rodzajów mieszanin fizycznych po dwóch godzinach uzyskano około 1,8-krotne zwiększenie ilości rozpuszczonego oksazepamu w porównaniu z samą substancją leczniczą. Wyniki badań rozpuszczalności wskazują na ok.2,1-krotny wzrost rozpuszczalności zarówno prednizolonu jak i oksazepamu z omawianych układów stałych rozproszeń (tab. 17, 19). Rozpuszczalność obu substancji leczniczych z pozostałych układów niewiele odbiegała od wyżej omawianych.

W przypadku ketoprofenu różnice w profilu rozpuszczania substancji leczniczej z analogicznych układów dwu- i trójskładnikowych stałych rozproszeń z KLH-T były niewielkie (tab. 30, 31). Niezależnie od rodzaju układu ilość rozpuszczonego po dwóch godzinach ketoprofenu była ok. 2,2-krotnie większa od ilości samej substancji leczniczej. W badaniach dotyczących określenia wpływu ilości Makrogolu na szybkość rozpuszczania ketoprofenu z układów dwuskładnikowych najlepsze wyniki uzyskano w przypadku stałych rozproszeń zawierających dziewięciokrotnie większą ilość nośnika (tab. 30). Po dwóch godzinach rozpuściło się 96,85% ketoprofenu, co stanowi ponad 3,3-krotnie większą ilość w porównaniu do samej substancji leczniczej. Wprowadzenie do układu dwuskładnikowego zaledwie 0,1 cz.w. KLH-T spowodowało znaczne zwiększenie szybkości rozpuszczania, powodując już po 30 minutach całkowite rozpuszczenie ketoprofenu (tab. 31).

Potwierdzeniem uzyskanych zależności są wyniki badań rozpuszczalności (tab. 18). Ze stałych rozproszeń zawierających dziewięciokrotnie większą ilość nośnika niż substancji leczniczej uzyskano 3,3-krotny oraz 2,6-krotny wzrost rozpuszczalności ketoprofenu odpowiednio z układu trójskładnikowego ketoprofen-Makrogol-KLH-T (1+8,9+0,1) i dwuskładnikowego ketoprofen-Makrogol (1+9). Natomiast w przypadku stałych rozproszeń zawierających sześciokrotnie większą ilość nośnika uzyskano 1,8- do 2,3-krotny wzrost rozpuszczalności zarówno z układów dwu- jak i trójskładnikowych.

Trzecim z proponowanych nośników, pochodnych hydrolizatu kolagenu jest Gelita-Sol D (Gel-Sol). Z badań szybkości rozpuszczania prednizolonu z trójskładnikowych stałych rozproszeń wynika, że ilość rozpuszczonego prednizolonu po 2 godzinach zwiększa się wraz ze zwiększeniem ilości Gel-Sol w układzie (tab. 27, ryc. 20). Jednakże tylko w przypadku użycia go w ilości równoważnej z Makrogolem (prednizolon-Makrogol-Gel-Sol: 1+3+3) wyniki badań szybkości rozpuszczania były zbliżone do wyników dwuskładnikowych stałych rozproszeń, tj. odpowiednio 51,4% i 50,12% rozpuszczonego prednizolonu (tabele 26, 27). Z pozostałych układów: prednizolon-Makrogol-Gel-Sol (1+5+1) i (1+4+2) uzyskano niższe wartości: 45,08% i 47,27% rozpuszczonego prednizolonu. Ponadto różnice w profilu rozpuszczania prednizolonu ze stałych rozproszeń i mieszanin fizycznych były niewielkie (tab. 27). Wyniki badań rozpuszczalności wskazują na brak wpływu wytwarzania stałych rozproszeń na poprawę rozpuszczalności prednizolonu (tab. 17).

Spośród omawianych powyżej nośników interesującym jest KLH-T, który zastosowany nawet w niewielkich ilościach w układach stałych rozproszeń wpływa w znaczący sposób na poprawę dostępności farmaceutycznej wszystkich badanych substancji leczniczych.

Wyniki badań napięcia powierzchniowego roztworów stałych rozproszeń prednizolonu wskazują na wpływ ilości użytego KLH-T w układach trójskładnikowych (tab. 25).

W porównaniu do układów dwuskładnikowych stałych rozproszeń wprowadzenie zaledwie 0,1 cz. KLH-T w układzie tj. ok. 1,4% spowodowało obniżenie napięcia powierzchniowego z 60 mN/m do 45 mN/m. Wraz ze zwiększeniem ilości KLH-T do 1 cz.w. w układzie (ok. 14%) różnica w obniżeniu napięcia powierzchniowego wynosiła 10 mN/m. Wyniki napięcia powierzchniowego mieszanin fizycznych były wyższe, mieściły się w granicach od 62-38 mN/m. Przedstawione powyżej dane świadczą o dobrych właściwościach zwilżających badanych układów.

W procesie wytwarzania stałych rozproszeń dochodzi do całkowitego rozpuszczenia cząstek prednizolonu w jednorodnym stopie nośników. Potwierdzenie stanowią wyniki badań mikroskopowych (tab. 20). Niezależnie od zawartości KLH-T w układzie obserwowano w temperaturze 56-57°C topienie się Makrogolu 6000, na powierzchni którego widoczne były drobne kryształy prednizolonu, które wraz ze wzrostem temperatury zmniejszały swoją wielkość. Całkowite stopienie obserwowano w zakresie temperatur 165°C - 170°C, a więc znacznie niższej niż temperatura topnienia prednizolonu (240°C).

W badaniach różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC) stałego rozproszenia prednizolon-Makrogol-KLH-T (1+5,5+0,5) stwierdzono obecność tylko jednego pików endotermicznego charakterystycznego dla Makrogolu. Natomiast w mieszaninie fizycznej obok pików endotermicznego Makrogolu w temperaturze 215°C występuje niewielki pik endotermiczny prednizolonu (ryc. 11). Obecność krystalicznego prednizolonu w mieszaninach fizycznych wykazano również w badaniach rentgenograficznych. Charakterystyczne pików dyfrakcyjne dla prednizolonu przy kącie 2 Theta 15° i 17° są widoczne w przypadku próbek mieszaniny fizycznej, natomiast w stałym rozproszeniu wyraźnie widoczne są pików charakterystyczne tylko dla Makrogolu, przy kącie 2 Theta 18° i 23° (ryc. 12). Świadczyć to może o powstaniu stałego roztworu prednizolonu w układzie dwóch nośników Makrogol 6000-KLH-T.

W badaniach mikroskopowych stałych rozproszeń z KLH i Gel-Sol stwierdzono również dwuetapowy proces topnienia próbek (tab. 20). Podobnie jak w przypadku KLH-T proces topnienia próbek stałych rozproszeń z KLH rozpoczynał się w zakresie temperatur 58°C-60°C, zaś całkowite ich stopienie następowało w wyższej temperaturze tj. w zakresie 170°C-180°C w zależności od składu ilościowego. Jednakże analiza rentgenograficzna w tym przypadku wykazała obecność pików charakterystycznych dla prednizolonu (tab. 24).

Wyniki badań DSC i rengenograficznych stanowią dowód, że formy stałych roztworów uzyskano również w przypadku ketoprofenu i oksazepamu, przy zastosowaniu układu nośnikowego substancja lecznicza-Makrogol-KLH-T (tab. 23, 24).

Badania w mikroskopie polaryzacyjnym wykazały, że tylko w mieszaninach fizycznych występują w formie krystalicznej (ryc. 16).

Biorąc pod uwagę różnice w masie cząsteczkowej badanych substancji leczniczych oraz nośników należy uznać, że otrzymane stałe roztwory o molekularnym rozproszeniu substancji leczniczych są układami interstycyjnymi. Oznacza to, że cząsteczki substancji leczniczej są wbudowane między cząsteczkami nośnika, co zapewnia stabilność układu.

W oparciu o wyniki badań produktów sproszkowanych do opracowania receptury tabletek i peletek wybrano stałe rozproszenia o najkorzystniejszych właściwościach fizyko-chemicznych. Tabletki zawierały stałe rozproszenia prednizolonu, ketoprofenu, oksazepamu w Makroglu z dodatkiem KLH-T, a w przypadku prednizolonu także z KLH jako drugim nośnikiem (str. 41).

Parametry wszystkich tabletek sporządzonych wg proponowanych receptur spełniały wymogi FP V: czas rozpadu mieścił się w granicach 2,5 do 6,2 min, ścieralność poniżej 1% (od 0,1 do 0,5% – tab. 8-10). W przypadku prednizolonu i oksazepamu czasy rozpadu tabletek były podobne. Natomiast tabletki ze stałym rozproszeniem i mieszaniną fizyczną ketoprofenu charakteryzowały się dwukrotnie dłuższym czasem rozpadu w porównaniu z tabletkami zawierającymi samą substancję leczniczą.

Wyniki badań szybkości uwalniania prednizolonu, ketoprofenu i oksazepamu z tabletek potwierdziły wyniki uzyskane dla produktów sproszkowanych. Ilość uwolnionej substancji leczniczej po dwóch godzinach była największa z tabletek zawierających stałe rozproszenia, niezależnie od jej rodzaju. W przypadku tabletek zawierających stałe rozproszenia i mieszaniny fizyczne z KLH-T prednizolonu (ryc. 31) uzyskano po 2 godzinach odpowiednio: 1,6-krotny i 1,3-krotny wzrost ilości uwolnionej substancji leczniczej w porównaniu z tabletkami samego prednizolonu. Tabletkowanie stałego rozproszenia nie wpłynęło na spowolnienie uwalniania substancji leczniczej, o czym świadczą ok. 1% różnice w ilości uwolnionego prednizolonu.

Z przebiegu krzywych uwalniania prednizolonu z trzech badanych formułacji tabletek wynika, że znaczne przyspieszenie procesu uwalniania substancji leczniczej nastąpiło w ciągu pierwszych 15 minut. Potem wzrost ilości substancji był niewielki i równomierny w poszczególnych przedziałach czasu. Z tabletek ze stałym rozproszeniem uwolniło się 83,72%

prednizolonu już po 15 minutach. Po 2 godzinach wartość ta zwiększyła się o 10,62% (tab. 34, ryc. 31). Podobną zależność stwierdzono w przypadku pozostałych formułacji. Po 15 minutach uwolniło się odpowiednio 65,19% i 55,20% prednizolonu z tabletek z mieszaniną fizyczną i samą substancją leczniczą, zaś po 2 godzinach już tylko o około 12% i około 8% więcej.

W przypadku tabletek zawierających stałe rozproszenia z KLH: prednizolon-Makrogol-KLH (1+4+2) po dwóch godzinach uwolniło się 84,4% prednizolonu (ryc. 30). Wartość ta jest o około 10% mniejsza niż z tabletek zawierających KLH-T, co świadczy o skuteczniejszym oddziaływaniu KLH-T jako drugiego nośnika stałych rozproszeń. Wyniki badań szybkości uwalniania w przypadku tabletek zawierających mieszaniny fizyczne obydwu układów były zbliżone (72%, 77,16%).

Stałe rozproszenia z KLH-T o składzie analogicznym jak w przypadku prednizolonu zastosowane w tabletkach z oksazepamem dały podobne wyniki (tab. 35, ryc. 33). Najwięcej oksazepamu uwolniło się z tabletek zawierających stałe rozproszenia. Po dwóch godzinach 44,55% substancji leczniczej przeszło do roztworu, co stanowi około 3-krotnie większą ilość w porównaniu z tabletkami z mieszaniną fizyczną i około 7-krotnie większe w porównaniu z tabletkami zawierającymi samą substancję leczniczą. I w tym przypadku wyniki badań uzyskane dla tabletek i produktów sproszkowanych wskazują na nieznaczny wpływ procesu tabletkowania na profil uwalniania oksazepamu z poszczególnych formułacji (tab. 35, ryc. 33).

Profil uwalniania ketoprofenu z tabletek zawierających stałe rozproszenia miał inny przebieg niż omówione powyżej wyniki oksazepamu i prednizolonu. Uwalnianie ketoprofenu (ryc. 32) następowało stopniowo tak, że po jednej godzinie całkowita ilość zawartej w nich substancji leczniczej przeszła do roztworu. W tym przypadku proces tabletkowania wpłynął spowalniająco na rozpuszczanie ketoprofenu, gdyż z produktów sproszkowanych stałych rozproszeń substancja lecznicza rozpuściła się całkowicie już po 10 minutach. Ilość ketoprofenu uwolnionego po 60 minutach z tabletek zawierających stałe rozproszenie była około 1,6-krotnie większa w porównaniu z tabletkami zawierającymi samą substancję leczniczą.

Analiza powyższych wyników badań wskazuje na nieznaczny wpływ procesu tabletkowania na profil uwalniania prednizolonu i oksazepamu z tabletek zawierających stałe rozproszenia: substancja lecznicza-Makrogol-KLH-T (1+5,5+0,5). Większe różnice stwierdzone w przypadku ketoprofenu: substancja lecznicza-Makrogol-KLH-T (1+8,9+0,1) można tłumaczyć zastosowaniem układu o zwiększonej ilości glikolu polioksyetylenowego. W tabletkach

ilość glikolu polioksyetylenowego była 3-krotnie większa w porównaniu z innymi substancjami pomocniczymi. W wyniku procesu tabletkowania może dochodzić do nadtapiania glikolu polioksyetylenowego i silniejszego wiązania cząsteczek pozostałych substancji zawartych w masie tabletkowej. Świadczyć o tym może również dwukrotnie dłuższy czas rozpadu omawianych tabletek w porównaniu z tabletkami stałych rozproszeń prednizolonu i oksazepamu.

Wyniki badań uwalniania prednizolonu i oksazepamu z tabletek zawierających stałe rozproszenia, po okresie 1 roku przechowywania w temp. pokojowej, wskazują na nieznaczne tylko różnice (maksymalnie około 2%) ilości uwolnionej substancji leczniczej w poszczególnych przedziałach czasowych (tab. 34).

Proces sporządzania peletek metodą ekstruzji i sferonizacji jest procesem bardziej złożonym technologicznie od procesu tabletkowania, jednak korzyści wynikające ze stosowania peletek są na tyle oczywiste, że wszelkie próby ich uzyskania są uzasadnione.

Do badań wybrano układy stałych rozproszeń zawierających KLH-T jako drugi nośnik. Z uwagi na złożoność procesu technologicznego zastosowanie w przypadku prednizolonu i oksazepamu układów: substancja lecznicza-Makrogol-KLH-T (1+5,5+0,5) wymagało użycia znacznych ilości substancji pomocniczych. Z tych względów opracowano recepturę peletek prednizolonu i oksazepamu zawierających stałe rozproszenia o składzie: substancja lecznicza-Makrogol-KLH-T (1+2,5+0,5). W przypadku peletek z ketoprofenem, zastosowano podobnie jak w tabletkach, stałe rozproszenie: substancja lecznicza-Makrogol-KLH-T (1+8,9+0,1). Sporządzone peletki metodą ekstruzji i sferonizacji, wielkości 1,0-1,6 mm, charakteryzowały się dobrymi parametrami technologicznymi: ścieralnością w granicach od 0,02% do 1,00%, twardością od 0,7 do 2,8 kg (tab. 16).

Z przeprowadzonych badań wynika, że właściwości fizyczne peletek zależały od rodzaju substancji pomocniczych (tab. 14). Najczęściej stosowana jest mikrokryształiczna celuloza, laktoza oraz ich mieszaniny w różnych proporcjach [138, 139, 142, 143, 144, 145, 153, 154, 155, 156, 157, 190, 191]. Najnowsze opracowania [143, 146, 152, 192] dotyczą zalet i wad stosowania innych pochodnych celulozy.

Wpływ rodzaju substancji pomocniczych, jak i parametrów procesów technologicznych przedstawiono na przykładzie peletek z prednizolonem (tab. 14). Ustalenie ilości rozpuszczalnika koniecznego do związania masy proszkowej do ekstruzji stanowi jeden z istotnych etapów, gwarantujących odpowiednią jakość peletek. Niewłaściwe sporządzenie produktu pośredniego, tj. ekstrudatów uniemożliwia nadanie im podczas sferonizacji kulis-

tego kształtu. Natomiast w procesie sferonizacji istotnymi parametrami są: czas sferonizacji i szybkość obrotów tarczy sferonizatora. Właściwy dobór ww. parametrów decyduje o ostatecznym kształcie i powierzchni peletek.

Dane doświadczalne jak i ocena wizualna otrzymanych produktów, przedstawione w tabeli 14, są dowodem złożoności tego procesu. Z analizy danych dotyczących ilości wody koniecznej do związania 100 g masy proszkowej jednoznacznie wynika, że najmniejsza jej ilość ok. 11 ml potrzebna była w przypadku zastosowania laktozy jako substancji pomocniczej. Pomimo zmiany szybkości obrotów tarczy sferonizatora w zakresie od 330 - 620 obr/min i wydłużenia czasu sferonizacji od 0,5 min do 6 min, uzyskano peletki o zróżnicowanym kształcie i wielkości. W wyniku zwiększenia ilości wody zaledwie o 4 ml przy równoczesnym zwiększeniu szybkości obrotów sferonizatora nastąpiło rozbicie ekstrudatów do proszku.

Wprowadzenie do masy proszkowej mikrokrystalicznej celulozy (VivaPur 101) w ilości od 90 do 95% okazało się korzystne (tab. 14, rp. V - VIII). W wyniku użycia jej w ilości tylko 10% (tab. 14, rp. III - IV) i ze zwiększenia ilości wody do 24 ml, uzyskano w dalszym ciągu produkty o kształcie owalnym i różnej wielkości. Poddanie tych produktów ponownej ekstruzji i sferonizacji przez okres 5 min spowodowało nadanie im kształtu zbliżonego do kulistego. Dalsze zwiększenie ilości celulozy mikrokrystalicznej do 90% wiązało się z koniecznością użycia 100 g wody na 100 g masy proszkowej. Niezależnie od tego, czy do sporządzania obu rodzajów formulacji peletek użyto mikrokrystalicznej celulozy, czy też jej mieszaniny z laktozą, otrzymano peletki o kształcie kulistym (tab. 14, rp. V, VI). Wprowadzenie do masy proszkowej dodatkowo PVP (tab. 14, rp. VII, VIII) nie zmieniło właściwości fizycznych peletek. Uzyskanie kulistego kształtu peletek wynikało również ze zmiany parametrów sferonizacji, zwiększenia obrotów tarczy sferonizatora do 1040 obr/min przez okres 3 min (ryc. 9). Etap ten określany jest mianem etapu krytycznego w niniejszym procesie technologicznym. Potwierdzeniem są wyniki uzyskane w przypadku peletek sporządzonych wg receptury V. Zwiększenie szybkości obrotów tarczy sferonizatora do 1180 obr/min oraz zwiększenie ilości wody o 10 ml powoduje zróżnicowanie wielkości peletek. Jak widać na rycinie 3 nawet nieznaczne zwiększenie ilości wody wpływa niekorzystnie na kształt peletek. Zwiększenia szybkości obrotów sferonizatora sprawiło, że kształt uzyskanych produktów był nieregularny.

Zastosowanie hydroksypropylocelulozy (L-HPC) w miejsce mikrokrystalicznej celulozy okazało się korzystne (tab. 14, ryc. 10), jednak wiązało się z koniecznością użycia

3-krotnie większej ilości wody w stosunku do masy proszkowej. Do uzyskania peletek o kształcie kulistym wystarczała szybkość obrotów tarczy sferonizatora rzędu 900 obr/min, niezbędny był jednak dłuższy czas sferonizacji - 5 minut.

Analiza granulometryczna wykazała, iż w wyniku zastosowanej technologii sporządzania peletek przy użyciu VivaPur lub L-HPC uzyskano peletki z prednizolonem o zakładanej wielkości w granicach 1,0 - 1,6 mm, odpowiednio w ilości 57% i 68% (ryc. 4). W przypadku oksazepamu uzyskano odwrotną zależność: 78% stanowiły peletki z VivaPur, 68% z L-HPC (ryc. 5). W przypadku peletek z ketoprofenem 62% miało planowaną wielkość (ryc. 6).

Wartości współczynników kulistości peletek (ryc. 7, 8) świadczą o lepszym efekcie uzyskanym w wyniku zastosowania L-HPC niż VivaPur.

W badaniach szybkości uwalniania prednizolonu z peletek stwierdzono również wpływ rodzaju substancji pomocniczej użytej do sporządzania peletek (ryc. 34). Zarówno w przypadku peletek ze stałym rozproszeniem jak i samą substancją leczniczą lepsze wyniki uzyskano w przypadku zastosowania L-HPC. Z peletek zawierających stałe rozproszenia prednizolonu, ilość uwolnionej substancji leczniczej po 120 min. wynosiła 76,95%, co stanowiło około 1,6-krotnie większą ilość niż w przypadku użycia VivaPur, jednakże tylko 1,2-krotnie większa niż z peletek z samą substancją leczniczą.

Podobną zależność stwierdzono również w przypadku oksazepamu (ryc. 36). Z peletek sporządzonych z L-HPC, zawierających stałe rozproszenia uwolniło się 58% oksazepam, czyli 1,7-krotnie więcej substancji leczniczej, niż z peletek zawierających sam oksazepam oraz około 1,3-krotnie więcej niż z peletek ze stałym rozproszeniem sporządzonych przy użyciu VivaPur.

Natomiast w przypadku ketoprofenu, peletki o dobrych właściwościach fizycznych i mechanicznych uzyskano w wyniku zastosowania mieszaniny mikrokryształicznej celulozy i laktozy (3+7) (ryc. 35). Z peletek zawierających stałe rozproszenia uwolniło się 74,71% substancji leczniczej, co stanowi 3,7-krotnie większą ilość niż w przypadku peletek z samym ketoprofenem.

Różnice w ilości uwolnionego prednizolonu i ketoprofenu z peletek zawierających stałe rozproszenia bezpośrednio po sporządzeniu i po okresie przechowywania (odpowiednio po 12 i 6 miesiącach) wynosiły zaledwie 0,8% (tab. 36, 37).

Podsumowanie

Wyniki badań zawartych w niniejszej pracy potwierdzają słuszność poczynionych założeń. Poprzez formułowanie stałych rozproszeń uzyskano poprawę dostępności farmaceutycznej prednizolonu, oksazepamu ketoprofenu, niezależnie od właściwości fizykochemicznych. Uzyskano ok. 2-krotny wzrost rozpuszczalności substancji leczniczych (z układów 1+6), niezależnie od bezwzględnej rozpuszczalności samych substancji leczniczych.

Należy podkreślić, że ilość użytych nośników w stałych rozproszeniach prednizolonu i oksazepamu była 6-krotnie większa niż ilość każdej z wymienionych substancji leczniczych, a tylko w przypadku ketoprofenu 9-krotnie większa. We wszystkich badanych układach glikol polioksyetylenowy 6000 znajdował się w przeważającej ilości. Jak wynika z piśmiennictwa [101], w przypadku dwuskładnikowych stałych rozproszeń w Makroglu najlepsze wyniki poprawy dostępności farmaceutycznej prednizolonu i oksazepamu uzyskano, gdy zawartość substancji leczniczej w układzie wynosiła 10%. Wskazuje to na konieczność użycia glikolu polioksyetylenowego w ilości 9-krotnie przewyższającej ilość substancji leczniczej.

W niniejszej pracy wykazano, na przykładzie prednizolonu i oksazepamu, że podobny efekt można uzyskać poprzez zastosowanie dwóch nośników, przy równoczesnym zmniejszeniu ich ilości w układzie. Zabieg ten jest korzystny, gdyż stałe rozproszenia stanowią produkt do dalszych procesów technologicznych przy opracowywaniu postaci leku. Od ilości użytych substancji pomocniczych zależy masa proponowanej postaci leku, co w przypadku np. tabletek przekłada się na ich wielkość.

Spośród hydrolizatów kolagenów proponowanych jako drugi nośnik stałych rozproszeń, znaczącą poprawę szybkości rozpuszczania substancji leczniczych uzyskano poprzez zastosowanie KLH-T – nośnika, który po raz pierwszy został użyty w badaniach dotyczących stałych rozproszeń. Po 2 godzinach odnotowano 1,6-krotny wzrost ilości rozpuszczonego prednizolonu i oksazepamu z układów trójskładnikowych w porównaniu z dwuskładnikowymi i odpowiednio 3,4-krotny oraz 2,6-krotny w porównaniu z samą substancją leczniczą. Zastosowanie KLH-T do układów stałego rozproszenia z ketoprofenem spowodowało całkowite rozpuszczenie ketoprofenu w ciągu 30 minut.

Tę znaczną poprawę szybkości rozpuszczania substancji leczniczych, niezależną od ich właściwości należy przypisać otrzymaniu formy stałych roztworów, w przypadku użycia układu nośników: Makrogol-KLH-T w proporcji 5,5+0,5 w przypadku prednizolonu i oksazepamu oraz 8,9+0,1 w przypadku ketoprofenu. Zależność ta znajduje potwierdzenie

również w odniesieniu do opracowanych stałych postaci leku. Z tabletek i peletek zawierających stałe rozproszenia uzyskano najlepsze wyniki poprawy dostępności farmaceutycznej wszystkich badanych substancji leczniczych.

V. WNIOSKI

1. Opracowana technologia sporządzania trójskładnikowych stałych rozproszeń zapewnia uzyskanie poprawy dostępności farmaceutycznej prednizolonu, oksazepam, ketoprofenu niezależnie od ich właściwości fizykochemicznych.
2. Wybór nośników zarówno pod względem rodzaju, jak i ilości jest istotnym etapem w technologii stałych rozproszeń.
3. Zastosowanie dodatkowego nośnika w dwuskładnikowych stałych rozproszeniach przyczyniło się do poprawy dostępności farmaceutycznej, z równoczesnym korzystnym zmniejszeniem ilości substancji pomocniczych.
4. Spośród badanych nośników najlepszym okazał się układ: Makrogol 6000-KLH-Tenzyd 3000 (KLH-T) w proporcji: 5+0,5 w przypadku prednizolonu i oksazepamu oraz 8,9+0,1 w przypadku ketoprofenu.
5. Poprawa dostępności farmaceutycznej trudno rozpuszczalnych substancji leczniczych wynika z uzyskanego w procesie sporządzania stałych rozproszeń, stałego roztworu substancji leczniczych w układzie nośników: Makrogol-KLH-T.
6. Użycie trójskładnikowych stałych rozproszeń badanych substancji leczniczych w procesie sporządzania zarówno tabletek jak i peletek jest technologicznie możliwe i celowe.
7. Z tabletek i peletek zawierających trójskładnikowe stałe rozproszenia uzyskano najlepsze wyniki poprawy dostępności farmaceutycznej badanych substancji leczniczych.

VI. PIŚMIENNICTWO

1. Chiou W.L., Riegelman S.: *Pharmaceutical application of solid dispersion systems*. J. Pharm. Sci., 60, 1971, 1281-1302.
2. Fawaz F., Bonini F., Guyot M., Bildet J., Maury M., Lagueny A.M.: *Bioavailability of norfloxacin from PEG 6000 solid dispersion and cyclodextrin inclusion complexes in rabbits*. Int. J. Pharm. 132, 1996, 271-275.
3. Trapani G., Franco M., Latrofa A., Pantaleo M.R., Provenzano M.R., Sanna G., Maciocco E., Liso G.: *Physicochemical characterization and in vivo properties of Zolpidem in solid dispersions with polyethylene glycol 4000 and 6000*. Int. J. Pharm. 184, 1999, 121-130.
4. Grave A., Mielck J.B.: *Chemical stability of octreotide lyophilized from buffered solutions and in buffered solid dispersion with polycarbophil*. 4-th World Meeting ADRITELF/APGI/APV, Florence, April 2002, 435-436.
5. Okonogi S., Oguchi T., Yonemochi E., Puttipatkhachorn S., Yamamoto K.: *Improved dissolution of ofloxacin via solid dispersion*. Int. J. Pharm. 156, 1997, 175-180.
6. Sekiguchi K., Obi. N.: *Studies on absorption of eutectic. A comparison of behavior of eutectic mixture of sulfathiazole and that of ordinary sulfathiazole in man*. Chem. Pharm. Bull. 9, 1961, 866-872.
7. Chiou W.L., Riegelman S.: *Preparation and dissolution characteristics of several fast-release solid dispersions of griseofulvin*. J. Pharm. Sci., 1969, 1505-1510.
8. Ford J.L., Stewart A.F., Dubois J.L.: *The properties of solid dispersions on indomethacin or phenylbutazone in polyethylene glycol*. Int. J. Pharm. 28, 1986, 11-22.
9. McGinity J.W., Maincent P., Steinfink H.: *Physico-chemical properties of solid dispersions prepared by the melt method*. 3rd Int. Conf. On Pharmaceutical Technology, Paris, 1983, 211-217.
10. Sugimoto M., Okagaki T., Narisawa S., Koida Y., Nakajima K.: *Improvement of dissolution characteristics and bioavailability of poorly water-soluble drugs by novel cogrinding method using water-soluble polymer*. Int. J. Pharm. 160, 1998, 11-19.
11. Yamamura S., Rogers J.A.: *Characterization and dissolution behavior of nifedipine and phosphatidylcholine binary systems*. Int. J. Pharm. 130, 1996, 65-73.

12. Nyström C., Sjökvist E.: *Solid dispersions for fast release and dissolution of drug with low aqueous solubility*. 3rd Int. Conf. On Pharmaceutical Technology, Paris, 1983, 91-103.
13. Fuji M., Terai H., Mori T., Sawada Y., Matsumoto M.: *The properties of solid dispersion of indomethacin, ketoprofen and flubiprofen in phosphatidylcholine*. Int. Pharm. Sci. 86, 1997, 854-857.
14. Ginés J.M., Arias M.J., Moyano J.R., Sánchez-Soto P.J.: *Thermal investigation of crystallization of polyethylene glycols in solid dispersions containing oxazepam*. Int. J. Pharm. 143, 1996, 247-253.
15. Dittgen M., Fricke S., Gerecke H., Osterwald H.: *Hot spin mixing – a new technology to manufacture solid dispersions, part 1: Testosterone*. Pharmazie 50, 1995, H.3, 225-226.
16. Dittgen M., Fricke S., Gerecke H., Osterwald H.: *Hot spin mixing – a new technology to manufacture solid dispersions, part 3: Progesterone*. Pharmazie 50, 1995, H.7, 507-508.
17. Dittgen M., Gräser Th., Kaufmann G., Gerecke H., Osterwald H., Oettel M.: *Hot spin mixing – a new technology to manufacture solid dispersions, part 2: Dienogest*. Pharmazie 50, 1995, H.6, 438-439.
18. Leuner C., Six K., Van den Mooter G., Brewster M., Peeters J., Dressman J.B.: *Dissolution of itraconazole solid dispersions prepared by coevaporation and hot-stage extrusion*. Proc. 4-th World Meeting ADRITELF/APGI/APV, Florence, April 2002, 1413-1414.
19. Kennedy J.P., Niebergall P.J.: *Evaluation of extended-release applications for solid dispersion hot-melt fluid bed coatings utilizing hydrophobic coating agents*. Pharm. Dev. and Tech. 3(1), 1998, 95-101.
20. Frontini R., Mielck J.B.: *Interactions between bendroflumethiazide and water soluble polymers. I. Solubility of bendroflumethiazide in water from solid dispersions and formation of associates under climatic stress*. Eur. J. Pharm. Biopharm. 43, 1997, 185-191.
21. Fuji M., Hasegawa J., Kitajima H., Matsumoto M.: *The solid dispersion of benzodiazepines with phosphatidylcholine. The effect of substituents of benzodiazepines on the formation of solid dispersions*. Chem. Pharm. Bull. 39(11), 1991, 3013-3017.
22. Kerc J., Srcic S., Kofler B.: *Alternative solvent-free preparation methods for felodipine surface solid dispersions*. Drug Dev. and Ind. Pharm. 24(4), 1998, 359-363.

23. Ozeki T., Yuasa H., Kanaya Y.: *Application of the solid dispersion method to the controlled release of medicine. IX. Difference in the release of flurbiprofen from solid dispersions with poly(ethylene oxide) and hydroxypropylcellulose and the interaction between medicine and polymers.* Int. J. Pharm. 155, 1997, 209-217.
24. Yuasa H., Ozeki T., Takahashi H., Kanaya Y., Ueno M.: *Application of the solid dispersion method to the controlled release of medicine. VI. Release mechanism of a slightly water soluble medicine and interaction between Flurbiprofen and hydroxypropyl cellulose in solid dispersion.* Chem. Pharm. Bull 42(2), 1994, 354-358.
25. Chowdary K.P.R., Rao S.S.: *Investigation of dissolution enhancement of itraconazole by solid dispersion in superdisintegrants.* Drug Development and Industrial Pharmacy 26 (11), 2000, 1207-1211.
26. Khan M.A., Karnachi A.A., Agarwal V., Vaithiyalingam S.R., Nazzal S., Reddy I.K.: *Stability characterization of controlled release coprecipitates and solid dispersions.* J. Controlled Release 63, 2000, 1-6.
27. Pignatello R., Ferro M., De Guidi G., Salemi G., Vandelli M.A., Guccine S., Geppi M., Forte C., Puglisi G.: *Preparation, characterisation and photosensitivity studies of solid dispersion of diflunisal and eudragit RS 100 and RL 100.* Int. J. Pharm. 218, 2001, 27-42.
28. Torrado S., Torrado S., Torrado J.J., Cadórniga R.: *Preparation, dissolution and characterization of albendazole solid dispersions.* Int. J. Pharm. 140, 1996, 247-250.
29. Bogdanova K., Müller B., Nikolova P.: *New aspects of the ibuprofen/polyvinylpyrrolidone interactions.* Proc. 4-th World Meeting ADRITELF/APGI/APV, Florence, April 2002, 1403-1404.
30. Sadeghi F., Sadr A.: *Effect of polymer viscosity and plasticizer type on drug release from ethylcellulose matrices prepared by solid dispersion technique.* Proc. 4th World Meeting ADRITELF/APGI/APV, Florence, April 2002, 629-630.
31. De Villers M.M., Liebenberg W., Malan S.F., Gerber J.J.: *The dissolution and complexing properties of ibuprofen and ketoprofen when mixed with N-methylglucamine.* Drug Dev. and Industr. Pharm. 25(8), 1999, 967-972.
32. Habib J., Phan M.T., Owusu-Ababio G.: *Dissolution profiles of flurbiprofen in phospholipid solid dispersions.* Drug Dev. and Ind. Pharm. 24(11), 1998, 1077-1082.
33. Kai T., Akiyama Y., Nomura S., Sato M.: *Oral absorption improvement of poorly soluble drug using solid dispersion technique.* Chem. Pharm. Bull. 44(3), 1996, 568-571.

34. Ozeki T., Yuasa H., Kanaya Y.: *Controlled release from solid dispersion composed of poly(ethylene oxide)-Carbopol interpolymer complex with various cross-linking degrees of Carbopol*. Journal of Controlled Release 63, 2000, 287-295.
35. Tantishaiyakul V., Kaewnopparat N., Ingkatawornwong S.: *Properties of solid dispersions of piroxicam in polyvinylpyrrolidone*. Int. J. Pharm. 181, 1999, 143-151.
36. Yuasa H., Takahashi H., Ozeki T., Kanaya Y., Ueno M.: *Application of the solid dispersion method to the controlled release of medicine. III. Control of the release rate of slightly water soluble medicine from solid dispersion granules*. Chem. Pharm. Bull. 41(2), 1993, 397-399.
37. Ozeki T., Yuasa H., Kanaya Y.: *Mechanism of medicine release from solid dispersion composed of poly(ethylene oxide)-carboxyvinylpolymer interpolymer complex and pH effect on medicine release*. Int. J. Pharm. 171, 1998, 123-132.
38. Iglesias R., Taboada C., Souto C., Martinez-Pecheco R., Gómez-Amoza L., Concheiro A.: *Development of tablets for controlled joint release of nifedipine and atenolol*. Drug Dev. and Industr. Pharm. 24(9), 1998, 835-840.
39. Torrado S., Torrado S., Torrado J.J. Cadorniga R.: *Preparation, dissolution and characterization of albendazole solid dispersions*. Int. J. Pharm. 140, 1996, 247-250.
40. Okimoto K., Miyake M., Ibuki R., Yasumura M., Ohnishi N., Nakai T.: *Dissolution mechanism and rate of solid dispersion particles of nilvadipine with hydroxypropyl-methylcellulose*. Int. J. Pharm. 159, 1997, 85-93.
41. Ozeki T., Yuasa H., Kanaya Y., Oishi K.: *Application of the solid dispersion method to the controlled release of medicine. V. Suppression mechanism of the medicine release rate in the three-component solid dispersion system*. Chem. Pharm. Bull. 42(2), 1994, 337-343.
42. Yuasa H., Ozeki T., Kanaya Y., Oishi K.: *Application of the solid dispersion method to the controlled release of medicine. IV. Precise control of the release rate of a water soluble medicine by using the solid dispersion method applying the difference in the molecular weight of a polymer*. Chem. Pharm. Bull. 41(5), 1993, 933-936.
43. Fernández M., Margarit M.V., Rodríguez I.C., Cerezo A.: *Dissolution kinetics of piroxicam in solid dispersion with polyethylene glycol 4000*. Int. J. Pharm. 98, 1993, 29-35.

44. Khan G.M., Jiabi Z.: *Preparation, characterization, and dissolution studies of ibuprofen solid dispersions using polyethylene glycol (PEG), Talc and PEG-Talc as dispersion carriers*. Drug Dev. and Ind. Pharm. 24(5), 1999, 455-462.
45. Fujii M., Hasegawa J., Kitajima H., Matsumoto M.: *The solid dispersion of benzodiazepins with phosphatidylcholine. The effect of substituents of benzodiazepins on the formation of solid dispersions*. Chem. Pharm. Bull. 39(11), 1991, 3013-3017.
46. Chiba Y., Kohri N., Iseki K., Miyazaki K.: *Improvement of dissolution and bioavailability for mebendazole, an agent for human echinococcosis by preparing solid dispersion with polyethylene glycol*. Chem. Pharm. Bull. 39(8), 1991, 2158-2160.
47. Usui. F., Maeda K., Kusai A., Ikeda M., Nishimura K., Yamamoto K.: *Dissolution improvement of RS-8359 by the solid dispersion prepared by the solvent method*. Int. J. Pharm. 170, 1998, 247-256.
48. Jans-Frontini H., Mielck J.B.: *Stability of drugs in solid dispersions: Effect of glass transition on degradation kinetics under stress in systems of reserpine and PVP*. Eur. J. Pharm. Biopharm. 42(5), 1996, 303-312.
49. Frontini R., Mielck J.B.: *Interactions between bendroflumethiazide and water soluble polymers. II. Factors promoting drug-polymer association*. Eur. J. Pharm. Biopharm. 43, 1997, 309-314.
50. Duclos R., Locardel J., Terracol D.: *Enhancement of the bioavailability of progesterone via a solid dispersion*. 3rd Int. Conf. On Pharmaceutical Technology, Paris, 1983, 387-390.
51. El-Zein H., Riad L., Elbary A.A.: *Enhancement of carbamazepine dissolution – in vitro and in vivo evaluation*. Int. J. Pharm. 168, 1998, 209-220.
52. Jachowicz R.: *Stale rozproszenia jako układy o kontrolowanym uwalnianiu substancji leczniczych*. Farmacja Polska, Tom 55, nr 3, 1999, 155-160.
53. Jachowicz R., Nürnberg E.: *Enhanced release of oxazepam from tablets containing solid dispersions*. Int. J. Pharm. 159, 1997, 149-158.
54. Yano K., Kajiyama A., Yamazaki. S., Matsumura Y., Watanabe K., Yamamoto K.: *In vitro stability and in vivo absorption studies of colloidal particles formed from a solid dispersion system*. Chem. Pharm. Bull. 44(12), 1996, 2309-2313.
55. Vera N., Veiga M.D., Cadorniga R.: *Solid dispersions of oxodipine/PEG6000. Characterization and dissolution study*. S.T.P. Pharma Sciences 1(2), 1991, 125-129.

56. Rudolph M.W., Beckert T.E., Petereit H.U., Dressman J.B.: *Improving the dissolution rate of budesonide by preparing a solid dispersion on non pareils in a fluidized bed apparatus*. Proc. 4-th World Meeting ADRITELF/APGI/APV, Florence, April 2002, 497-498.
57. Francés C., Veiga M.D., Español O.M., Cadorniga R.: *Preparation, characterization and dissolution of ciprofloxacin/PEG6000 binary systems*. Int. J. Pharm. 77, 1991, 193-198.
58. Kearney A.A., Gabriel D.L., Metha S.C., Radbaugh G.W.: *Effect of polyvinylpyrrolidone on the crystallinity and dissolution rate of solid dispersions of the antiinflammatory CI-987*. Int. J. Pharm. 104, 1994, 169-174.
59. Ginés J.M., Veiga M.D., Arias M.J., Rabasco A.M.: *Elaboration and thermal study of interactions between cinnarizine and gelucire 53/10 physical mixtures and solid dispersions*. Int. J. Pharm. 126, 1995, 287-291.
60. Kalava B.S., Demirel M., Yazan Y.: *Formulation and in vitro evaluation of cinnarizine solid dispersion*. 4-th World Meeting ADRITELF/APGI/APV, Florence, April 2002, 531-532.
61. Verheyen S., Augustins P., Blaton N., Kinget R., Van den Mooter G.: *Influence of ageing on the physical characteristics of solid dispersions of polyethylene glycol 6000 and diazepam*. 4-th World Meeting ADRITELF/APGI/APV, Florence, April 2002, 405-406.
62. Karavas E., Bikiaris D., Loenidas D.D., Xanakis A., Georgarakis E.: *Novel drug delivery systems for felodipine, based on nanodispersions with polyvinylpyrrolidone*. Proc. 4-th World Meeting ADRITELF/APGI/APV, Florence, April 2002, 1521-1522.
63. Rouchotas C., Cassidy O.E., Rowley G.: *Comparison of surface modification and solid dispersion techniques for drug dissolution*. Int. J. Pharm. 195, 2000, 1-6.
64. Franco M., Trapani G., Latrofa A., Tullio C., Provenzano M.R., Serna M., Muggironi M., Biggio G., Liso G.: *Dissolution properties and anticonvulsant activity of phenytoin-polyethylene glycol 6000 and polyvinylpyrrolidone K-30 solid dispersions*. Int. J. Pharm. 225, 2001, 63-73.
65. Abberger Th., Bartsch S.E., Zidorn Ch.H.W., Burger A.: *Increase of release of glibenclamide from tableted solid dispersion with granule size*. Proc. 3rd World Meeting APV/APGI, Berlin, 2000, 917-918.

66. Bartsch S.E., Stzschko D., Abberger Th., Griesser U.J.: *Characterisation of crystalline and amorphous glibenclamide as well as their physical mixtures and solid dispersions with PEG 4000*. Proc. 4-th World Meeting ADRITELF/APGI/APV, Florence, April 2002, 413-414.
67. Aldén M., Tegenfeldt J., Sjökvist E.: *Structure of solid dispersions in the system polyethylene glycol-griseofulvin with additions of sodium dodecyl sulphate*. Int. J. Pharm. 83, 1992, 47-52.
68. Sjökvist E., Nyström C.: *Physicochemical aspects of drug release. XI. Tableting properties of solid dispersions, using xylitol as carrier material*. Int. J. Pharm. 67, 1991, 139-153.
69. Wulff M., Alden M., Craig D.Q.M.: *An investigation into the critical surfactant concentration for solid solubility of hydrophobic drug in different polyethylene glycols*. Int. J. Pharm. 142, 1996, 189-198.
70. Sjökvist E., Nystrom Ch., Alden M.: *Physicochemical aspects of drug release XVI. The effect of storage on drug dissolution from solid dispersions and the influence of cooling rate and incorporation of surfactant*. Int. J. Pharm. 90, 1993, 105-118.
71. Mura P., Rabasco A.M., Gines J.M., Cirri M., Moyano J.R., Gonzalez-Rodriquez M.L.: *The effect of some hydrophylic carriers, alone or in combinations, on the solubility and dissolution properties of ibuprofen*. Proc. 4-th World Meeting ADRITELF/APGI/APV, Florence, April 2002, 481-482.
72. Bogdanova Sv., Sidzhakova D., Karaivanova V., Georgieva Sv.: *Aspects of the interactions between indomethacin and nicotinamide in solid dispersions*. Int. J. Pharm. 163, 1998, 1-10.
73. Six K., Leurrer C., Dressman J.Jr., Verreck C., Peeters J., Brewster M., Augustijns P., Kinget R., Van den Mooter G.: *Physicochemical and pharmaceutical characterization of solid dispersions of itraconazole with 3 types of HPHC 2910 prepared by hot-stage extrusion*. Proc. 4-th World Meeting ADRITELF/APGI/APV, Florence, April 2002, 1425-1426.
74. Zingone G., Rubessa F.: *Release of carbamazepine from solid dispersions with polyvinylpyrrolidone/vinylacetate copolymer (PVP/VA)*. S.T.P. Pharma Sciences 4 (2), 1944, 122-127.
75. Perissutti B., Rubessa F., Princivalle F.: *Solid dispersions of carbamazepine with Gelucire 44/14 and 50/13*. S.T.P. Pharma Sciences 10 (6), 2000, 479-484.

76. Zerrouk N., Chemtob C., Arnaud P., Toscani S., Dogue J.: *In vitro and vivo evaluation of carbamazepine – PEG 6000 solid dispersions*. Int. J. Pharm. 225, 2001, 49-62.
77. Jachowicz R., Nürnberg E., Pieszczyk B., Kluczykowska B., Maciejewska A.: *Solid dispersion of ketoprofen in pellets*. Int. J. Pharm., 206, 2000, 13-21.
78. Margarit M.V., Rodríguez I.C., Cerezo A.: *Physical characteristic and dissolution kinetics of solid dispersions of ketoprofen and polyethylene glycol 6000*. Int. J. Pharm. 108, 1994, 101-107.
79. Owusu-Ababio G., Ebube N.K., Reams R., Habib M.: *Comparative dissolution studies for alefenamic acid-polyethylene glycol solid dispersion systems and tablets*. Pharm. Dev. and Tech. 3(3), 1998, 405-412.
80. Gupta M.K., Bogner R.H., Goldman D., Tseng Yin-Chao: *Mechanism for further enhancement in drug dissolution from solid dispersion granules upon storage*. Pharm. Dev. and Tech. 7(1), 2002, 103-112.
81. Mura P., Faucci M.T., Manderioli A., Bramanti G., Parrini P.: *Thermal behavior and dissolution properties of naproxen from binary and ternary solid dispersions*. Drug Development and Industrial Pharmacy 25 (3), 1999, 257-264.
82. Ho H-O., Su H-L., Tsai T., Sheu M-T.: *The preparation and characterization of solid dispersion on pellets using a fluidized-bed system*. Int. J. Pharm. 139, 1996, 223-229.
83. Lin C.W., Cham. T.M.: *Effect of particle size on the available surface area of nifedipine from nifedipine-polyethylene glycol 6000 solid dispersions*. Int. J. Pharm. 127, 1996, 261-272.
84. Vippagunta S.R., Maul K.A., Tallavajhala S., Grant D.J.W.: *Solid-state characterization of nifedipine solid dispersion*. Int. J. Pharm. 236, 2002, 111-123.
85. Urbanetz N.A., Lippold B.C.: *Stability and stabilization of solid dispersions of nifedipine and polyoxyethylene*. 3rd World Meeting APV/APGI, Berlin, 2000, 115-116.
86. Jachowicz R.: *Dostępność farmaceutyczna oksazepamu ze stałego rozproszenia*. Farmacja Polska 50, nr 3, 1994, 89-94.
87. Lloyd G.R., Craig D.Q.M., Smith A.: *An investigation into the production of paracetamol solid dispersions in PEG 4000 using hot stage differential interference contrast microscopy*. Int. J. Pharm. 158, 1997, 39-46.
88. Keipert S., Fedder J., Böhm A., Hanke B.: *Interactions between cyclodextrins and pilocarpine – as an example of a hydrophilic drug*. Int. J. Pharm. 142, 1996, 153-162.

89. Pieszczyk B., Jachowicz R., Bataille B., Delalonde M., Maciejewska A.: *Formulation and rheology of piroxicam solid dispersion pellets*. 4th World Meeting ADRITELF/APGI/APV, Florence, April 2002, 1417-1418.
90. Kędzierewicz F., Villieras F., Zinutti C., Hoffman M., Maincent P.: *A 3 year stability study of tolbutamide solid dispersions and β -cyclodextrin complex*. Int. J. Pharm. 117, 1995, 247-251.
91. Arias M.J., Ginés J.M., Moyano J.R., Rabasco A.M.: *Dissolution properties and in vivo behaviour of triamterene in solid dispersions with polyethylene glycols*. Pharm. Acta Helv. 71, 1996, 229-235.
92. Damian F., Blaton N., Naesens L., Balzarini J., Augustijns P., Kinget R., Van den Mooter G.: *An investigation of the thermal properties of binary solid dispersions of UC-781 with PEG6000 and Gelucire 44/14 by differential scanning calorimetry*. Proc. 3rd World Meeting APV/APGI, Berlin, 2000, 913-914.
93. Damian F., Blaton N., Naesens L., Balzarini J., Augustijns P., Kinget R., Van den Mooter G.: *The use of X-ray powder diffraction and FT-IR spectroscopy to characterise solid dispersions of UC-781 with PEG6000 and Gelucire 44/14*. Proc. 3rd World Meeting APV/APGI, Berlin, 2000, 915-916.
94. Delahaye N., Duclos R., Saiter J.M.: *Characterization of PEG6000 phase transitions. Influence of kinetic conditions*. Int. J. Pharm. 157, 1997, 27-34.
95. Schmidt P.C., Srcic, Grünwald-Graf G.: *Does exist polymorphism for medium molecular weight polyethylene glycols?* Proc. 2-nd World Meeting APGI/APV, Paris, 25-28 V 1998, 11.
96. Lheritier J., Chauvet A., Abramovici B., Masse J.: *Improvement of the dissolution kinetics of SR 33557 by means of solid dispersions containing PEG 6000*. Int. J. Pharm. 123, 1995, 273-279.
97. Dubois J.L., Ford J.L.: *Similarities in the release rates of different drugs from polyethylene glycol 6000 solid dispersions*. J. Pharm. Pharmacol. 37, 1985, 494-495.
98. Jachowicz R., Pieszczyk B., Kluczykowska B., Maciejewska A.: *Ternary solid dispersion of ketoprofen in pellets*. Farm. Vest. 50, 1999, 310-312.
99. Jachowicz R.: *Dissolution rates of partially water-soluble drugs from solid dispersion systems I. Prednisolone*. Int. J. Pharm. 35, 1987, 1-5.
100. Jachowicz R.: *Dissolution rates of partially water-soluble drugs from solid dispersion systems. II Phenytoin*. Int. J. Pharm., 35, 1987, 7-12.

101. Jachowicz R., Nurnberg E., Hoppe R.: *Solid dispersion of oxazepam*.
Int. J. Pharm. 99, 1993, 321-325.
102. Serajuddin A.: *Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs*.
J. Pharm. Sci. Vol. 88, No. 10, 1999, 1058-1066.
103. Leuner Ch., Dressman J.: *Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions*. Eur. J. Pharm. Biopharm. 50, 2000, 47-60.
104. Shah J.C., Chen J.R., Chow D.: *Preformulation study of etoposide. 2. Increased solubility and dissolution rate by solid-solid dispersions*. Int. J. Pharm. 113, 1995, 103-111.
105. Hajratwala R., Ho D.S.S.: *Effect of ageing of hydrocortisone-polyethylene glycol 6000 and hydrocortisone-polyvinylpyrrolidone dispersions*.
J. Pharm. Sci. 73, 1994, 1539-1541.
106. Hops C., Muller B.W.: *Characterization of self-forming ibuprofen-polyvinylpyrrolidone solid dispersions*. 3rd World Meeting APV/APGI, Berlin, 2000, 919-920.
107. Doherty C., York P.: *Mechanisms of dissolution of frusemide/PVP solid dispersion*.
Int. J. Pharm. 34, 1987, 197-205.
108. Tantishaiyakul V., Kaewnopparat N., Ingkatawornwong S.: *Properties of solid dispersions of piroxicam in polyvinylpyrrolidone K-30*. Int. J. Pharm. 143, 1996, 59-66.
109. Shin S., Oh I., Lee Y., Choi Y., Choi J.: *Enhanced dissolution of furosemide by coprecipitating or cogrinding with crospovidone*. Int. J. Pharm. 175, 1998, 17-24.
110. Esposito E., Roncarati R., Cortesi R., Cervellati F., Nastruzzi C.: *Production of eudragit microparticles by spray-drying technique: Influence of experimental parameters on morphological and dimensional characteristics*.
Pharm. Dev. and Tech. 5(2), 2000, 267-278.
111. Suzuki H., Miyamoto N., Masada T., Hayakawa E., Ito K.: *Solid dispersion of benidipine hydrochloride. Preparations using different solvent systems and dissolution properties*. Chem. Pharm. Bull. 44, 1996, 364-371.
112. Hasegawa A., Kawamura R., Nakagawa H., Sugimoto J.: *Physical properties of solid dispersions of poorly water-soluble drugs with enteric coating agents*.
Chem. Pharm. Bull. 33, 1985, 3429-3435.
113. Ali A.A., Gorashi A.S.: *Absorption and dissolution of nitrofurantoin from different experimental formulation*. Int. J. Pharm. 19, 1984, 297-306.

114. Portero A., Remunanlopez C., Vilajato J.L.: *Effect of chitosan and chitosan glutamate enhancing the dissolution properties of the poorly water soluble drug nifedipine*. Int. J. Pharm. 175, 1998, 75-84.
115. Nürnberg E., Kutz G.: *Kollagenhydrolysat als pharmazeutische Hilfsstoffe*. Pharm. Ztg. Wiss. 134, 1989, 27-32.
116. Nürnberg E., Schenk D.: *Tablettierung mit Kollagen – Produkten*. Pharm. Ind. 50, 1988, 97-104.
117. Sjökvist E., Nyström C., Aldén M., Caram-Lelham N.: *Physicochemical aspects of drug release. XIV. The effects of some ionic and non-ionic surfactants on properties of a sparingly soluble drug in solid dispersions*. Int. J. Pharm. 79, 1992, 123-133.
118. Yakou S., Yamazaki S., Sonobe T., Nagai T., Sugihara M.: *Dissolution and bioavailability of phenytoin in Phenytoin-Polyvinylpyrrolidone-Sodium deoxycholate coprecipitate*. Chem. Pharm. Bull. 34(8), 1986, 3408-3414.
119. Betageri G.V., Makarla K.R.: *Enhancement of dissolution of glyburide by solid dispersion and lyophilization techniques*, Int. J. Pharm. 126, 1995, 155-160.
120. Jachowicz R., Maciejewska A.: *Trójskładnikowe stałe rozproszenia oksazepamu*. Farmacja Polska tom LIV nr 2, 1998, 70-73.
121. Jachowicz R.: *Biofarmaceutyczna ocena stałych rozproszeń oksazepamu*. Rozprawa hab., Wydawnictwo Collegium Medicum UJ, Kraków, 1995.
122. Hancock B.C., Parks M.: *What is the true solubility advantage for amorphous pharmaceuticals?* Pharm. Res. 17(4), 2000, 397-403.
123. Sánchez-Soto P.J., Ginés J.M., Rabasco A.M., Justo A., Pérez Rodríguez J.L.: *Thermal study of diazepam-poly (ethylene glycol) 6000 solid dispersions*. Thermochemica Acta 158, 1990, 225-234.
124. Berthold A., Cremer K., Kreuter J.: *Collagen microparticles: carriers for glucocorticosteroids*. Eur. J. Pharm. Biopharm. 45, 1998, 23-29.
125. Maciejewska A., Jachowicz R., Lasserre Y., Bataille B., Jacob M.: *Prednisolone solid dispersion in pellets*. Proc. 3rd Polish-German Conference "Pharmacy Before the Third Millennium", Poznań, 1999, 43.
126. Yener G., Topaloglu Y., Breitzkreutz J.: *Enhancement of the dissolution of tiaprofenic acid through a solid dispersion with skimmed milk*. S.T.P. Pharma Sciences 10 (5), 2000, 401-404.

127. Dangprasirt P., Pongwai S.: *Development of diclofenac sodium controlled release solid dispersion powders and capsules by freeze drying technique using ethylcellulose and chitosan as carriers*. Drug Dev. and Ind. Pharm. 24(10), 1998, 947-953.
128. Kinget R., Kemel R.: *Preparation and properties of granulates containing solid dispersions*. Acta Pharm. Technol. 31(2), 1985, 57-62.
129. Vudathala G.K., Rogers J.A.: *Microencapsulation of solid dispersions: release of Griseofulvin from Griseofulvin: phospholipid coprecipitates in microspheres*. Pharm. Research Vol. 9, No 6, 1992, 759-763.
130. Viana M., Caramigeas E., Vachan M.G., N'Dri B., Chulia D.: *Effect of formulation excipients and the manufacturing process for solid dosage form on the initial dissolution of theophylline*. S.T.P. Pharma Sci. 10(5), 2000, 363-371.
131. Remunan G., Bretat M.J., Nunez A., Jato J.L.V.: *Accelerated stability study of sustained release nifedipine tablets prepared with Gelucire*. Int. J. Pharm. 80, 1992, 151-159.
132. Ford J.L., Rubinstein M.H.: *Formulation and ageing of tablets, prepared from indomethacin-polyethylene glycol 6000 solid dispersions*. Pharm. Acta Helv. 55, 1980, 5-7.
133. Valleri M., Mura P., Maestrelli F., Zaccaria A., Ballerini R.: *Improvement of glyburide dissolution from tablets by solid dispersion with polyethylene glycol 6000*. 4th World Meeting ADRITELF/APGI/APV, Florence, April 2002, 179-180.
134. Palmieri G.F., Grifantini R., Di Martino P., Martelli S.: *Emulsion/solvent evaporation as an alternative technique in pellet preparation*. Drug Dev. and Industr. Pharm. 26(11), 2000, 1151-1158.
135. Kristensen J., Schaefer T., Kleinebudde P.: *Direct pelletization in a rotary processor controlled by torque measurements I. Influence of process variable*. Pharm. Dev. and Tech. 5(2), 2000, 247-256.
136. Beckert T.E., Lehmann K., Schmidt P.C.: *Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets*. Int. J. Pharm. 143, 1996, 13-23.
137. Vonk P., Guillaume C.P.F., Ramaker J.S., Normans H., Kossen N.W.F.: *Growth mechanisms of high-shear pelletisation*. Int. J. Pharm. 157, 1997, 93-102.
138. Vertommen J., Kinget R.: *The influence of five selected processing and formulation variables on the release of riboflavin from pellets produced in a rotary processor*. S.T.P. Pharma Sci. 6(5), 1996, 335-340.

139. Vertommen J., Rombaut P., Michael A.: *Estimation of the amount of water removed by gap and atomization air streams during pelletization in a rotary processor.* Pharm. Dev. and Tech. 3(1), 1998, 63-72.
140. Schaefer T.: *Melt pelletization in a high shear mixer X. Agglomeration of binary mixtures.* Int. J. Pharm. 139, 1996, 149-159.
141. Basit A.W., Newton J.M., Lacey L.F.: *Formulation of ranitidine pellets by extrusion-spheronization with little or no microcrystalline cellulose.* Pharm. Dev. and Tech. 4(4), 1999, 499-505.
142. Iloanusi N.O., Schwartz J.B.: *The effect of wax on compaction of microcrystalline cellulose beads made by extrusion and spheronisation.* Drug Dev. and Industr. Pharm. 24(1), 1998, 37-44.
143. Chatlapalli R., Rohera B.D.: *Physical characterisation of HPMC and HEC and investigation of their use as pelletization aids.* Int. J. Pharm. 161, 1998, 179-193.
144. El Saleh F., Jumaa M., Hassan I., Kleinebudde P.: *Influence of cellulose type on the properties of extruded pellets II. Production and properties of pellets.* S.T.P. Pharma Sci. 10(5), 2000, 379-385.
145. Thoma K., Ziegler J.: *Investigations on the influence of the type of extruder for pelletization by extrusion-spheronization II. Sphere characteristics.* Drug Dev. and Industr. Pharm. 24(5), 1998, 413-422.
146. Kleinebudde P.: *Application of low substituted hydroxypropylcellulose (L-HPC) in the production of pellets using extrusion/spheronization.* Int. J. Pharm. 96, 1993, 119-128.
147. Sousa J.J., Sousa A., Podczek F., Newton J.M.: *Influence of process conditions on drug release from pellets.* Int. J. Pharm. 144, 1996, 159-169.
148. Vervaet C., Baert L., Remon J.P.: *Extrusion –spheronization. A literature review* Int. J. Pharm. 116, 1995, 131-146.
149. Sonaglio D., Bataille B., Terol A., Jacob M., Pauvert B., Cassanas G.: *Physical characterisation of two types of microcrystalline cellulose and feasibility of microspheres by extrusion/spheronisation.* Drug Dev. and Industr. Pharm 21(5), 1995, 537-547.
150. Bataille B., Rahman L., Jacob M.: *Etude des parametres de formulation sur les caracteristiques physico-techniques de granules de theophylline obtenus par extrusion-spheronisation.* Pharm. Acta Helv. 66(8), 1991, 233-236.

151. Duru C., Gaudy D., Sousa Labo J.M., Bataille B., Jacob M., Puech A.: *Lyodisponibilité comparée du principe actif de comprimés obtenus à partir de grains classiques et de grains extrudés/sphéronisés*. S.T.P. Pharma Sci. 4(3), 1994, 226-229.
152. Kaisri Umpreyn, Padungkwan Chitropas, Sukavat Amasekajorn: *Influence of process variables on physical properties of the pellets using extruder and spheronizer*. Drug Dev. and Industr. Pharm 25(1), 1999, 45-61.
153. Nürnberg E., Wunderlich J.: *Manufacturing pellets by extrusion and spheronization (part I)*. Pharm. Tech. Eur. 11(2), 1999, 41-47.
154. Bataille B., Amourdedieur A., Sonaglio D., Terol A., Cassanas G., Jacob M., Puech A.: *Preformulation in extrusion-spheronization: behavioural study of two microcel cellulose grades*. Pharmazie 52(2), 1997, 138-144.
155. Sonaglio D., Bataille B., Ortigosa C., Jacob M.: *Factorial design in the feasibility of producing Microcel MC101 pellets by extrusion/spheronization*. Int. J. Pharm. 115, 1995, 53-60.
156. Sonaglio D., Bataille B., Jacob M.: *Effects of extrusion and formulation parameters on the production of paracetamol – microcrystalline cellulose extrudates*. Pharm. Acta Helv. 72, 1997, 69-74.
157. Newton J.M., Chapman S.R., Rowe R.C.: *The assessment of the scale-up performance of the extrusion/spheronization process*. Int. J. Pharm. 120, 1995, 95-99.
158. Baert L., Remon J.P., Elbers J.A.C., Van Bommel E.M.G.: *Comparison between a gravity feed extruder and a twin screw extruder*. Int. J. Pharm. 99, 1993, 7-12.
159. Czech A., Jachowicz R., Niwiński K.: *Stale rozproszenia omeprazolu w postaci peletek*. Farmacja Polska 56, 15, 2000, 766-770.
160. Kondo N., Iwao T., Hirai K-I., Fukuda M., Yamanouchi K., Yokoyama K., Miyaji M., Ishihara Y., Kon K., Ogawa Y., Mayumi T.: *Improved oral absorption of enteric coprecipitates of a poorly soluble drug*. J. Pharm. Sci. 83, 4, 1994, 566-569.
161. Ishibashi T., Hatano H., Kobayashi M., Mizobe M., Yoshino H.: *In vivo drug release behavior in dogs from a new colon-targeted delivery system*. Journal of Controlled Release 57, 1999, 45-53.
162. Mühlen A., Mühlen E., Niehus H., Mehnert W.: *Atomic force microscopy studies of solid lipid nanoparticles*. Pharmaceutical Research Vol. 13, No 9, 1996, 1411-1416.
163. Friend D.R., Chang G.W.: *A colon-specific drug delivery system based on drug glycosides and the glycosidases of colonic bacteria*. Int. Med. Chem. 27, 1984, 261-266.

164. Carelli V., Di Colo G., Nannipieni E., Poli B., Serafini MF.: *Polyoxyethylene-poly-(methacrylic acid-co-methyl methacrylate) compounds for site-specific peroral delivery*. Int. J. Pharm. 202, 2000, 103-112.
165. Jnouye K., Machida Y., Nagai T.: *Sustained release tablets based on chitosan and carboxymethylcellulose sodium*. Drug Design and Delivery 1, 1987, 297-305.
166. Sancin P., Caputo O., Cavallari C., Passerini N., Rodriquez L., Cini M., Fini A.: *Effect of ultrasound-assisted compaction on ketoprofen/Eudragit S100 mixtures*. Eur. J. Pharm. Sci. 7, 1999, 207-213.
167. Ahn H.J., Kim K.M., Kim C.K.: *Enhancement of bioavailability of ketoprofen using dry elixir as a novel dosage form*. Drug Dev. Int. Pharm. 24, 1998, 697-701.
168. Orienti J., Gianasi E., Zecchi V., Conte U.: *Release of ketoprofen of mikrosferes poli (2-hydroxyethyl-methakrylate)-CO- β -metakryloylooxyethyl deoxycholatem cross-linked with ethylene glycol dimethacrylate and tetraethylene glicol dimethacrylate*. Eur. J. Pharm. Biopharm. 41, 1995, 247-253.
169. Giunchedi P., Conti B., Maggi L., Conte U.: *Cellulose acetate butyrate and polycaprolactone for ketoprofen spray-dried microsphere preparation*. J. Microencaps. 11, 1994, 381-393.
170. Guzman M., Molpeceres J., Garcia F., Aberturas M.R.: *Preparation, characterisation and in vitro drug release of poli- ϵ -caprolactate and hydroxypropyl metylcelulose phtalate ketoprofen loaded microspheres*. J. Microencaps. 12, 1995, 25-39.
171. Kawashima Y., Iwamoto T., Niwa T., Takeuchi H., Hino T.: *Role of the solvent – diffusion rate modifier in a new emulsion solvent diffusion method for preparation of ketoprofen microspheres*. J. Microencaps. 10, 1993, 329-340.
172. Pavanetto F., Perugini P., Conti. B., Modena T., Genta I.: *Evaluation of process parameters involved in chitosan microsphere preparation by the o/w/o multiple emulsion method*. J. Microencaps. 13, 1996, 679-688.
173. Giunchedi P., Torre M.L., Maggi L., Conti B., Conte U.: *Cellulose acetate trimellitate ethylcellulose blends for non-steroidal anty-inflammatory drug (NSAID) microspheres*. J. Microencaps. 12, 1995, 89-98.
174. Pimlott S.J., Addy M.: *Evaluation of a method to study the uptake of prednisolone sodium phosphate from different oral mucosal sites*. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 60, 1985, 35-37.

175. Spireas S., Sadu S.: *Enhancement of prednisolone dissolution properties using liquisolid compacts*. Int. J. Pharm. 166, 1998, 177-188.
176. Jnouye K., Machida Y., Sannan T., Nagai T.: *Buoyant sustained release tablets based on chitosan*. Drug Design and Delivery 2, 1988, 165-175.
177. Hildebrand G.E., Müller G., Goymann C.: *Ketoprofen sodium preparation and its formation of mixed crystals with ketoprofen*. J. Pharm. Sci. 86, 1997, 854-594.
178. Daffonchio L., Bestetti A., Clavenna G., Fedele G., Ferrari M.P., Omini C.: *Effect of a new foam formulation of ketoprofen lysine salt in experimental models of inflammation and hyperalgesia*. Drug. Res. 45, 1995, 590-594.
179. Jnouye K., Machida Y., Sannan T., Nagai T.: *Buoyant sustained release granules based on chitosan*. Drug Design and Delivery 4, 1989, 55-67.
180. Imai T., Nishiyama T., Shameem M., Otagiri M.: *Casein hydrolysate as a rapid and/or enteric dissolving additive for oral drugs*. Pharm. Dev. and Tech. 3(2), 1998, 225-232.
181. Jain N.K., Singhai A.K. Jain S.: *Hydrotropic solubilization of ketoprofen*. Pharmazil 51, 1996, 236-249.
182. Jaksic P., Mlinaric-Majewski K., Zork B., Bumic M.: *Macromolecular prodrugs VI. Kinetic study of poly[α, β (N-2 hydroksyethyl-DL-aspartamide)] ketoprofen hydrolysis*. Int. J. Pharm. 135, 1996, 177-185.
183. Drug information for the health care professional USPD I 2000 vol.1.
184. Kostowski W., Kubikowski P.: *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii i farmakologii klinicznej*. Wydawnictwo Lekarskie, PZWL, 1991.
185. Danysz A., Kleinrok Z.: *Podstawy farmakologii*. Wydawnictwo Volumed, Wrocław, 1996.
186. Podlewski J.K., Chalibogowska-Podlowska A.: *Leki współczesnej terapii*. 1998.
187. Nowakowska E.: *Badania nad rozwojem tolerancji i zależności na benzodiazepiny – Rozprawa habilitacyjna AM w Poznaniu*. 1992.
188. Maciejewska A., Jachowicz R.: *Ternary solid dispersion tablets with prednisolone*. 2nd World Meeting Proc. APV/APGJ, Paris, 1988, 423-424.
189. Maciejewska A., Pieszczyk B., Jachowicz R.: *Zastosowanie glikoli polioksyetylenowych jako substancji polimerowych do formowania trójskładnikowych stałych rozprożeń*. Proc. Gliwickie Seminarium Polimerowe, 1997, 361-364.
190. Fekete R., Zelkó R., Marton S., Rócz J.: *Effect of the formulation parameters on the characteristics of pellets*. 24(11), 1998, 1073-1076.

191. Heng P.W.S., Koo O.M.Y.: *A study of the effects of the physical characteristics of microcrystalline cellulose on performance in extrusion spheronization.*
Pharm. Res. 18(4), 2001, 480-486.
192. Vervaet C., Baert L., Remon J.P.: *Extrusion-spheronisation – a literature review.*
Int. J. Pharm. 116, 1995, 131-146.

