

Primena čvrstih disperzija u farmaceutskoj tehnologiji: postupci izrade i metode karakterizacije

Dorđe Medarević, Svetlana Ibrić*, Jelena Đuriš, Zorica Đurić

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

*Autor za korespondenciju: Prof. dr Svetlana Ibrić,
e-mail: svetlana.ibric@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Sve veći broj novosintetisanih lekovitih supstanci pokazuje nisku rastvorljivost u vodi, što dovodi do problema u biološkoj raspoloživosti. Stoga, poboljšanje rastvorljivosti i brzine rastvaranja predstavlja jedan od najvećih izazova prilikom razvoja formulacije. Izrada čvrstih disperzija jedna je od najviše istraživanih tehnika za poboljšanje rastvorljivosti teško rastvornih lekovitih supstanci. Čvrste disperzije predstavljaju disperzije jedne ili više lekovitih supstanci u inertnom nosaču (matriksu), u čvrstom stanju, dobijene metodom topljenja, uz korišćenje rastvarača ili kombinacijom ovih metoda. Nastanak amorfne forme leka, rastvaranje leka u matriksu, smanjenje veličine čestica i njihove aglomeracije, poboljšano kvašenje i solubilizacija molekulima nosača, glavni su mehanizmi koji doprinose poboljšanju rastvorljivosti i brzine rastvaranja leka formulacijom čvrstih disperzija. Ipak, za više od 50 godina istraživanja na ovom polju, svega nekoliko preparata sa čvrstim disperzijama leka pojavilo se na tržištu. Visok odnos lekovita supstanca:ekscipijens, otežan prenos proizvodnje sa laboratorijskog na industrijski nivo, slaba reproduktivnost fizičko-hemijskih karakteristika i problemi sa obezbeđivanjem dugoročne stabilnosti, glavni su problemi u formulaciji čvrstih disperzija. Smatra se da će razvoj i usavršavanje industrijski primenljivih tehnika izrade, kao što su ekstruzija topljenjem i sušenje raspršivanjem, kao i sve veća dostupnost tehnika za fizičko-hemijsku karakterizaciju, doprineti široj primeni tehnike čvrstih disperzija u proizvodnji lekova.

Ključne reči: čvrste disperzije, poboljšanje rastvorljivosti, amorfno stanje, ekstruzija topljenjem, sušenje raspršivanjem

Uvod

Sve veći broj supstanci, kandidata za novi lek, pokazuje nisku rastvorljivost. Smatra se da je udeo takvih supstanci trenutno oko 70% [1], pri čemu se procenjuje da je tržišni udeo preparata sa trenutnim oslobađanjem za peroralnu primenu, koji sadrže supstance koje se smatraju praktično nerastvornim (osnovna rastvorljivost manja od 100 µg/ml) približno oko 40% [2]. Povećanom udelu slabo rastvornih lekovitih supstanci doprineo je razvoj tehnika sinteze hemijskih jedinjenja, koje danas omogućavaju sintezu veoma komplikovanih struktura koje često pokazuju vrlo nisku rastvorljivost, kao i sve veća primena visoko efikasnih tehnika ispitivanja (eng. *high throughput screening*) supstanci kandidata za novi lek. Kako je, zajedno sa permeabilnošću, rastvorljivost ključni faktor uticaja na biološku raspoloživost nakon oralne primene leka, proizilazi da će se kod slabo rastvornih lekova javiti problemi u bioraspoloživosti, a samim tim i u ispoljavanju farmakološkog efekta.

Brojne su tehnike koje se primenjuju za poboljšanje rastvorljivosti teško rastvornih lekovitih supstanci i veliki naponi se ulažu kako u unapređenju postojećih, tako i u razvoj novih tehnika. Jedan od načina za poboljšanje rastvorljivosti teško rastvornih lekovitih supstanci predstavlja hemijska modifikacija supstanci, što se može postići građenjem soli ili rastvornih prolekova. Iako se često primenjuje, tehnika građenja soli nosi sa sobom rizik od rekonverzije u početni slabo rastvorni kiseli ili bazni oblik supstance u gastrointestinalnom traktu [3]. Ostale tehnike obuhvataju smanjenje veličine čestica lekovite supstance, korišćenje različitih polimorfnih oblika, solubilizaciju leka pomoću korastvarača i/ili površinski aktivnih materija, građenje kompleksa sa ciklodekstrinima i formulaciju čvrstih disperzija. Iako smanjenje veličine čestica dovodi do povećanja specifične površine i brzine rastvaranja lekovite supstance, ove čestice su često podložne aglomeraciji, a povećanje slobodne površine dovodi do otežanog kvašenja kod hidrofobnih supstanci [3,4]. Solubilizacijom lekovite supstance najčešće se dobijaju tečni farmaceutski oblici, a takođe postoje i problemi vezani za obezbeđivanje posebnih bezbednosnih uslova pri korišćenju korastvarača, njihovu visoku cenu i potencijalni štetni efekat na zdravlje ljudi i životnu sredinu [3]. Formulacija leka u obliku čvrstih disperzija, iako poznata više od 50 godina, poslednjih nekoliko godina doživljava veliku ekspanziju među tehnikama za poboljšanje rastvorljivosti teško rastvornih lekovitih supstanci. Stoga je cilj ovog rada da prikaže dosadašnja dostignuća u postupcima izrade i metodama fizičko-hemijske karakterizacije čvrstih disperzija.

Čvrste disperzije - definicija i klasifikacija

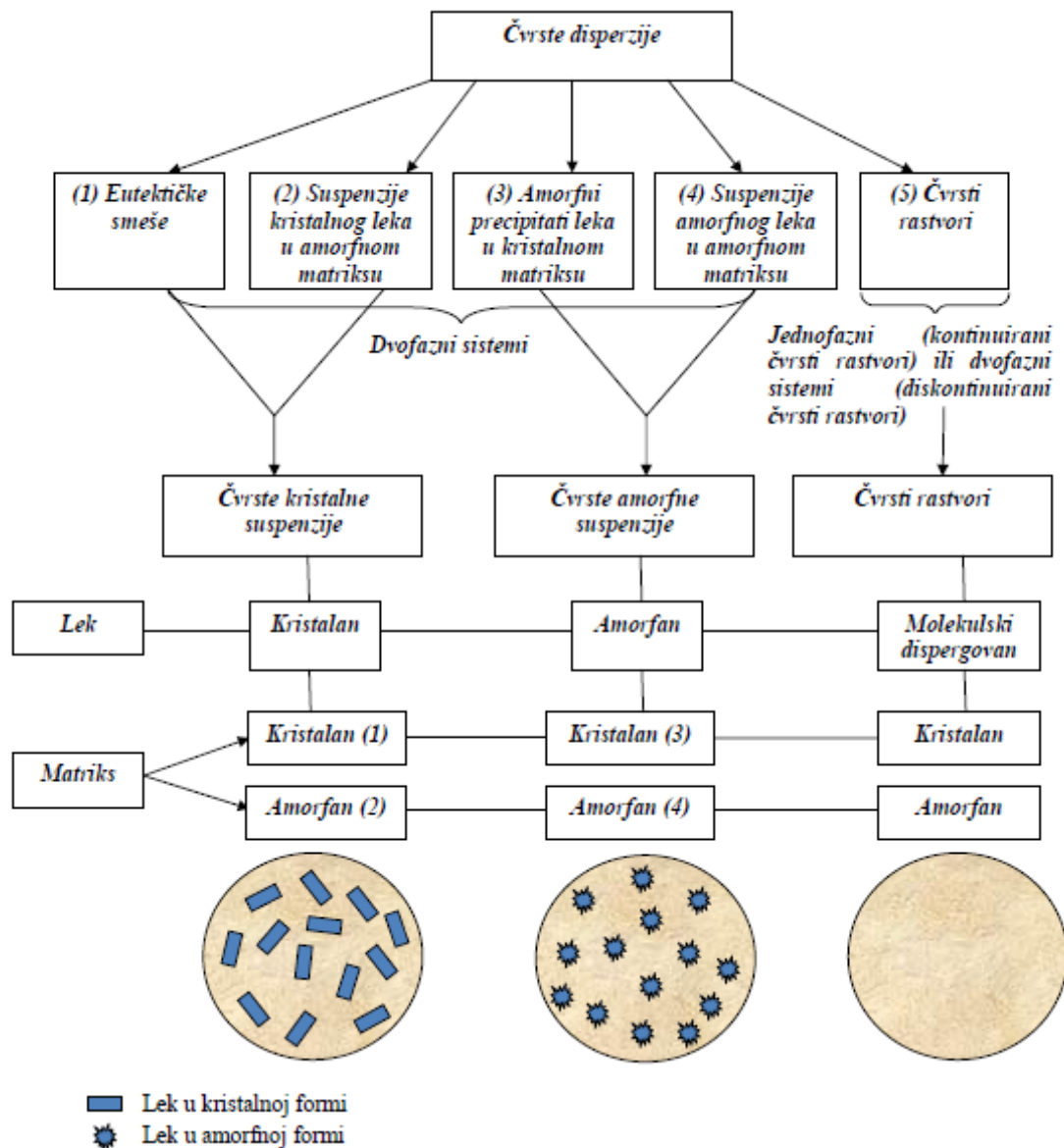
Čvrste disperzije se definišu kao disperzije jedne ili više lekovitih supstanci u inertnom nosaču ili matriksu, u čvrstom stanju, dobijene metodom topljenja, uz korišćenje rastvarača ili kombinacijom ove dve metode [5]. U zavisnosti od fizičkog stanja u kome se nalazi lek (kristalan, amorfan, rastvoren) ili matriks (kristalan, amorfan), čvrste disperzije se mogu klasifikovati u nekoliko grupa.

Eutektička smeša predstavlja smešu dve komponente koje se u potpunosti mešaju u tečnom stanju, a u vrlo ograničenom obimu u čvrstom stanju. Kada se smeša otopljenih komponenti A i B sa sastavom koji je definisan tačkom E (eutektička tačka) hladi, obe komponente počinju da kristališu istovremeno, dajući smešu koja ima temperaturu topljenja nižu od čistih komponenti [4,5,6]. U slučaju eutektičke smeše koju čine lekovita supstanca i matriks, matriks dovodi do slabljenja kristalne rešetke lekovite supstance, što se manifestuje kroz sniženje tačke topljenja smeše u odnosu na čistu supstancu [6]. Kada se eutektička smeša nađe u kontaktu sa vodenim medijumom, dolazi do rastvaranja hidrofилnog matriksa, dok se lekovita supstanca oslobađa u obliku disperzije finih kristala koji, zahvaljujući većoj slobodnoj površini, pokazuju veću brzinu rastvaranja [4,5]. Pored smanjenja veličine kristala, povećanju brzine rastvaranja doprinosi i gore navedeno slabljenje privlačnih sila u kristalnoj rešetki leka, čime se smanjuje energija potrebna za rastvaranje supstance.

Čvrsti rastvori predstavljaju najčešće jednofazne sisteme u kojima je lekovita supstanca dispergovana do molekuskog nivoa. Kako je lekovita supstanca rastvorena u matriksu, brzina rastvaranja supstance u vodenom medijumu određena je brzinom rastvaranja samog matriksa [4]. U zavisnosti od stepena u kome se supstanca meša sa matriksom, čvrsti rastvori mogu biti *kontinualni*, kod kojih se komponente mešaju u svim odnosima i *diskontinualni*, kod kojih je rastvorljivost jedne komponente u drugoj ograničena. Prema načinu na koji je lekovita supstanca distribuirana u odnosu na matriks, čvrsti rastvori mogu biti: substitucionni, intersticijalni i amorfni. Kod *substitucionih čvrstih rastvora*, molekuli leka zamenjuju molekule matriksa u kristalnoj rešetki, dok kod *intersticijalnih* zauzimaju mesta između molekula matriksa. Veličina molekula leka je ključni faktor od koga zavisi koji će od prethodna dva tipa čvrstih rastvora biti zastupljen. Kod *amorfnih (staklastih) čvrstih rastvora*, molekuli leka su nepravilno distribuirani unutar amornog matriksa. Ovaj tip čvrstih rastvora spada u najčešće, pošto je većina polimera koji se koriste u izradi čvrstih disperzija amorfne strukture [4,5]. Kako je rastvorljivost supstanci u matriksu ograničena i često vrlo niska, Goldberg i sar. su predložili da se termin čvrsti rastvor koristi samo kada rastvorljivost lekovite supstance u matriksu prelazi 5%. Kod *amorfnih (staklastih) suspenzija* lekovita

supstanca je u svojoj amorfnoj formi dispergovana u amorfnom matriksu. Lekovita upstanca takođe može biti suspendovana u kristalnoj formi, unutar amorfnog matriksa, kada nastaju *kristalne suspenzije* u amorfnom matriksu. Ukoliko lekovita supstanca precipitira u amorfnoj formi, u kristalnom matriksu nastaju *amorfni precipitati u kristalnom matriksu*, koji se odlikuju većom brzinom rastvaranja u odnosu na disperzije u kojima je lekovita supstanca u kristalnom stanju. Hidrofilni polimeri, kao što je polivinilpirolidon i polietilenglikoli, imaju sposobnost građenja *kompleksa* sa lekovitim supstancama, što može dovesti do povećanja brzine rastvaranja i poboljšanja biološke raspoloživosti, ali je potrebno uzeti u obzir i vrednost konstante disocijacije kompleksa [5]. Kako je za određivanje tačne kategorije čvrstih disperzija često potrebno primeniti veoma složene analitičke tehnike, često se čvrste disperzije klasifikuju samo na osnovu fizičkog stanja leka i to na: čvrste kristalne suspenzije, čvrste amorfne suspenzije i čvrste rastvore. Šematski prikaz klasifikacije čvrstih disperzija dat je na Slici 1.

Poboljšanje rastvorljivosti i brzine rastvaranja lekovitih supstanci iz čvrstih disperzija objašnjava se kombinacijom više mehanizama. Ukoliko je lek u disperziji prisutan u amorfnoj formi, ili u obliku čvrstog rastvora, pri procesu rastvaranja ne dolazi do utroška energije na razgradnju kristalne rešetke, što za rezultat ima znatno veću brzinu rastvaranja [4,7]. Amorfno stanje supstance, iako se odlikuje višim vrednostima rastvorljivosti i brzine rastvaranja u poređenju sa kristalnim, zbog višeg sadržaja energije je termodinamički nestabilno i pokazuje tendenciju ka rekristalizaciji tokom vremena. Fizička nestabilnost amorfne forme lekovite supstance je i glavni razlog koji otežava njenu širu komercijalnu primenu. Dodatni mehanizmi, odgovorni za poboljšanje rastvorljivosti primenom čvrstih disperzija, uključuju smanjenje veličine čestica i smanjenje aglomeracije, poboljšano kvašenje i solubilizaciju lekovite supstance molekulima nosača [5,8].



Slika 1. Šematski prikaz klasifikacije čvrstih disperzija
 Figure 1. Scheme of solid dispersions clasification system

Metode za izradu čvrstih disperzija

Kao što je u samoj definiciji čvrstih disperzija navedeno, one se mogu izraditi metodom topljenja, metodom uz korišćenje rastvarača ili kombinacijom ovih postupaka [5]. S obzirom na veliki napredak nauke i tehnike, u poslednjih nekoliko decenija

razvijene su brojne moderne tehnike za izradu čvrstih disperzija, ali se većina njih može svrstati u neku od prethodno navedene tri grupe.

Metoda topljenja

Metoda topljenja predstavlja prvu primenjenu metodu za izradu čvrstih disperzija. Ovaj metod su primenili Sekiguchi i Obi davne 1961. godine za dobijanje eutektičke smeše sulfatazola i uree [9]. Metod se sastoji od topljenja smeše lekovite supstance i nosača, zatim brzog hlađenja takve smeše, pulverizacije i prosejavanja, čime se dobija praškasti produkt definisane veličine čestica [4]. Iako je metod relativno jednostavan, potrebno je obratiti pažnju na brojne faktore koji se mogu odraziti na karakteristike finalnog proizvoda. Temperatura na koju se zagreva smeša zavisi od temperature topljenja (T_t) njenih sastavnih komponenti. Kako lekovite supstance često imaju visoke T_t , zagrevanje do njihovog topljenja može uzrokovati degradaciju matriksa ili same supstance. Zato se pored metode topljenja smeše lekovite supstance i matriksa sve više koristi metod dispergovanja lekovite supstance u otopljenom matriksu, što omogućava jednostavnu izradu disperzija lekovitih supstanci sa visokom tačkom topljenja [10,11]. Temperatura na koju se smeša hladi, kao i brzina hlađenja, mogu značajno uticati na karakteristike dobijene disperzije. Brzim hlađenjem se utiče na kinetiku procesa kristalizacije, odnosno skraćuje se vreme koje je raspoloživo za proces nukleacije, čime se postiže da se lekovita supstanca u finalnoj disperziji nalazi u amorfnoj formi, ili u obliku finih kristala. Shah i sar. su pokazali da temperatura na koju se smeša hladi značajno utiče na brzinu oslobađanja lekovite supstance, pri čemu je brže oslobađanje zabeleženo ako je smeša hlađena do nižih temperatura, što se pripisuje većem udelu leka u amorfnom obliku [12].

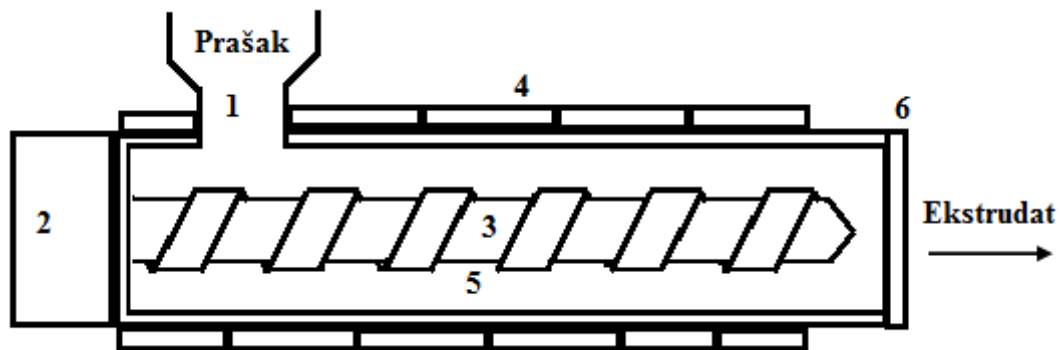
Osamdesetih godina prošlog veka u izradi čvrstih disperzija počinje da se primenjuje tehnika ekstruzije topljenjem, koja se do tada široko primenjivala u industriji plastičnih masa [4]. U toku procesa ekstruzije topljenjem smeša lekovite supstance i ekscipijenasu se topi ili razmekšava pod dejstvom povišene temperature i pritiska koji proizvode pokretni elementi koji ovakvu masu pokreću kroz kontejner, primoravajući je da prolazi kroz otvore na kraju uređaja [13,14]. U zavisnosti od primenjene temperature i svog udela, lekovita supstanca biva otopljena, ili pak rastvorena ili dispergovana u matriksu. Rekristalizacija lekovite supstance nakon hlađenja smeše je otežana zahvaljujući visokom viskozitetu rastopa polimera koji smanjuje pokretljivost molekula i otežava proces nukleacije [4]. Šematski prikaz osnovnih delova ekstrudera dat je na Slikama 2a i 2b. Sam uređaj se sastoji od kontejnera (5), oko koga se nalazi deo, podeljen u više zona, pomoću koga se vrši zagrevanje (4) i pokretnog elementa koji vrši pokretanje i mešanje mase (3). U zavisnosti od tipa pokretnog elementa ekstruderi mogu

biti ram i pužasti. Pored ekstrudera sa jednim pužastim elementom (Slika 2A), razvijeni su i uređaji sa dva ovakva elementa (Slika 2B), koji doprinose boljem mešanju smeše, lakšem dispergovanju lekovite supstance, kao i kraćem vremenu zadržavanja supstanci u kontejneru, čime se smanjuje rizik od pregrevanja i degradacije komponenata smeše. Tehnika ekstruzije topljenjem se danas intezivno razvija u cilju poboljšanja biorasploživosti teško rastvornih lekova. U ovu svrhu najčešće se koriste različiti polimeri, koji moraju da poseduju termoplastične karakteristike, kao i stabilnost na povišenoj temperaturi koja se primenjuje u ovom procesu [14]. Ekstrudabilnost, kao karakteristika materijala, određena je temperaturom staklastog prelaza (T_g) ili T_t , kao i viskozitetom rastopa. Poznato je da supstance velike molekulske mase imaju veliki viskozitet u rastopu, što otežava njihovu ekstruziju [13]. Takođe, visoke vrednosti T_g i T_t često zahtevaju rad na visokim temperaturama, što se može negativno odraziti na stabilnost supstanci. Poznato je da je obim degradacije mnogih supstanci funkcija kumulativne izloženosti visokoj temperaturi, odnosno kako same vrednosti temperature, tako i dužine izlaganja [15]. Preporučuje se da se proces ekstruzije izvodi na temperaturama višim za $20-40^\circ\text{C}$ od T_g [13]. Ukoliko je potrebno izraditi amorfnu čvrstu disperziju pri temperaturi koja je ispod T_t lekovite supstance, potrebno je da matriks poseduje sposobnost da u rastopljenom stanju rastvara čvrstu lekovitu supstancu [15]. Ukoliko polimer koji sačinjava matriks ima visoku T_g , dodatkom plastifikatora omogućava se odvijanje procesa pri nižim temperaturama čime se može sprečiti potencijalna razgradnja aktivne i pomoćnih supstanci. Plastifikatori predstavljaju niskomolekularna jedinjenja, koja ostvarivanjem intermolekularnih veza sa polimernim lancima povećavaju slobodnu zapreminu između njih, čime se snižava T_g i viskozitet polimera.

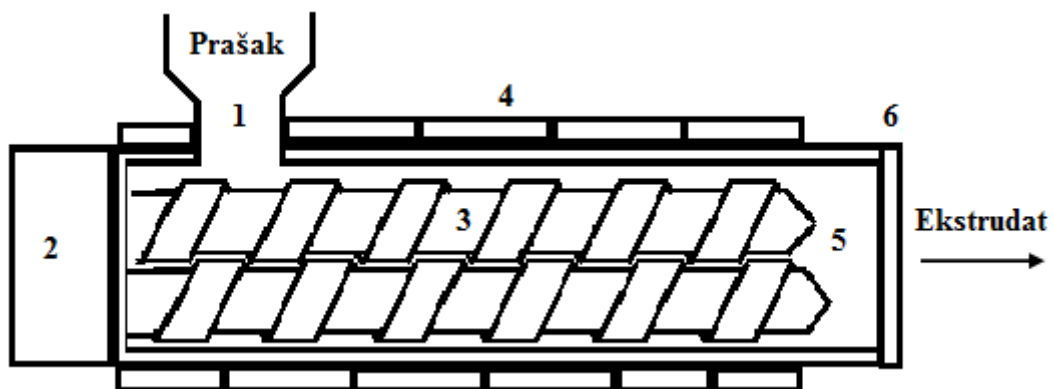
Najčešće korišćeni plastifikatori u tehnici ekstruzije topljenjem su triacetin, estri limunske kiseline i polietilenglikoli niske molekulske mase. Pokazano je i da određene lekovite supstance imaju sposobnost da deluju kao plastifikatori [14]. Iako olakšava sam proces izrade čvrstih disperzija, uključivanje plastifikatora se, sa druge strane, može negativno odraziti na stabilnost ovakvih disperzija. Snižavanjem T_g povećava se molekularna pokretljivost u sistemu, što povećava rizik od rekristalizacije aktivne supstance. Apsorbovana vlaga pokazuje takođe plastifikatorski efekat u mnogim polimernim sistemima [16], a sve izraženiji zahtevi za povećanjem udela lekovite supstance u formulacijama takođe imaju za rezultat snižavanje T_g smeše [17]. Smatra se da se čuvanjem preparata na temperaturama koje su za više od 50°C ispod T_g u velikoj meri suprimira molekulska pokretljivost i sprečava rekristalizacija [18]. Stoga je, kako bi se postigla zadovoljavajuća fizička stabilnost, potrebno da T_g disperzije bude iznad 90°C [17]. Prethodno navedeni faktori koji snižavaju T_g negativno utiču na fizičku

stabilnost disperzija i zato se pristupilo razvoju novih tehnika koje omogućavaju izradu čvrstih disperzija bez dodatka plastifikatora.

a)



b)



Slika 2. Šematski prikaz osnovnih delova ekstrudera sa jednim (a) i dva (b) pužasta elementa. 1-levak; 2-motor; 3-pužasti elementi; 4-elementi za zagrevanje; 5-komora uredaja; 6-deo sa otvorima za oblikovanje ekstrudata

Figure 2. Schematic drawing of the component parts of the single (a) and twin (b) screw extruders. 1-hopper; 2-engine; 3-screw elements; 4-heating elements; 5-barrel; 6-die plate with screens

Nedavno je u izradi čvrstih disperzija metodom topljenja primenjena i nova KinetiSol[®] tehnika. Ova tehnika omogućava prevazilaženje nekih od nedostataka, kako tradicionalne metode topljenja, tako i ekstruzije topljenjem. KinetiSol[®] tehnikom se pomoću elemenata koji rotiraju velikom brzinom unutar cilindričnog kontejnera omogućava generisanje toplote kombinacijom sila smicanja i trenja. Na ovaj način je omogućen brz porast temperature do željene vrednosti, a bez upotrebe spoljašnjeg izvora zagrevanja [19]. U toku procesa se pomoću softvera kontinuirano prati brzina okretanja rotirajućih elemenata i temperatura, i kada se dostigne željena temperatura masa se automatski prazni iz kontejnera [20]. Ovako zagrejana masa se odmah hladi presovanjem između dve ohlađene ploče, a zatim se ohlađena masa melje [17]. Glavna prednost KinetiSol[®] tehnike u odnosu na tradicionalnu metodu topljenja i ekstruziju topljenjem je to što je značajno skraćeno vreme izlaganja proizvoda visokoj temperaturi u toku procesa. Dok kod ekstruzije topljenjem vreme zadržavanja materijala u kontejneru iznosi i do 10 minuta, kod KinetiSol[®] tehnike ono iznosi manje od 30 sekundi [15]. Primenom ekstrudera sa dva rotirajuća elementa (*twin screw extruders*) omogućeno je vreme zadržavanja materijala od oko 2 minuta [21], što je značajno kraće od konvencionalnih ekstrudera, ali ipak daleko duže u odnosu na KinetiSol[®] tehniku. DiNunzio i sar. su u nizu publikacija dokazali prednosti KinetiSol[®] tehnike u odnosu na ekstruziju topljenjem [15,17,20]. Pokazano je da se korišćenjem KinetiSol[®] tehnike umesto ekstruzije topljenjem smanjuje obim degradacije hidrokortizona u formulacijama sa polivinilpirolidonom VA64 i hipromelozom [15]. Takođe, uspešno je izrađena čvrsta disperzija itakonazola sa Eudragit[®] L100-55 i Carbomer 974P polimerima bez dodatka plastifikatora, što je bilo nemoguće postići primenom ekstruzije topljenjem. Disperzije bez dodatka plastifikatora su pokazale za čak 50°C višu vrednost Tg od istih disperzija koje su izrađene ekstruzijom topljenjem uz dodatak plastifikatora, što se posledično i odrazilo na fizičku stabilnost proizvoda, odnosno na brzinu rekristalizacije [17]. KinetiSol[®] tehnika je pokazala i prednost u postizanju bolje homogenosti sistema, što je pokazano na osnovu jedne Tg vrednosti kod disperzija dobijenih KinetSol[®] tehnikom, za razliku od dve Tg vrednosti kod disperzija dobijenih ekstruzijom topljenjem, koje odražavaju razdvajanje faza u sistemu [22].

Metod uz korišćenje rastvarača

Druga velika grupa tehnika za izradu čvrstih disperzija zasniva se na korišćenju različitih, najčešće organskih rastvarača. Lek i nosač koji sačinjava matriks (najčešće različite vrste hidrofilnih polimera) bivaju rastvoreni u određenoj zapremini organskog rastvarača, a zatim rastvarač biva uklonjen primenom različitih tehnika. Dobijena masa posle uklanjanja organskog rastvarača biva zatim podvrgnuta pulverizaciji i

prosejavanju kako bi se postigla kontrolisana veličina čestica [3]. Kako se u formulacijama čvrstih disperzija najčešće sreću hidrofobne lekovite supstance i hidrofilne komponente matriksa, izbor odgovarajućeg rastvarača često može biti problem [23]. Najčešće primenjivani rastvarači su etanol različitih koncentracija, metanol, aceton, hloroform, dihlormetan, kao i smeše različitih rastvarača, a moguće je i koristiti različite rastvarače za rastvaranje aktivne supstance i komponenti matriksa. Zbog određenih prednosti u odnosu na metodu topljenja, metod uz korišćenje rastvarača postaje popularan 70-ih i 80-ih godina prošlog veka. Pošto se u toku procesa nisu koristile visoke temperature, primenom ovog metoda bilo je moguće izraditi čvrste disperzije termolabilnih lekovitih supstanci. Takođe, korišćenjem rastvarača omogućena je izrada matriksa čvrstih disperzija od komponenti koje imaju visoku T_t , odnosno T_g , kao što je polivinilpirolidon [4]. Ipak, primena ove tehnike zahteva velike količine organskih rastvarača, što sa sobom povlači i visoke troškove proizvodnje, a njihovo uklanjanje iz proizvoda zahteva posebne uslove, što za rezultat može imati zaostatak rezidua u finalnom proizvodu i potencijalno štetne posledice na zdravlje korisnika [3,4]. Takođe, pokazano je da male varijacije u uslovima pod kojima se rastvarač uklanja mogu dovesti do velikih promena u karakteristikama finalnog proizvoda [7]. Svi ovi razlozi su doprineli tome da se ekstruzija topljenjem danas smatra metodom izbora u izradi čvrstih disperzija. Ipak, tehnike za uklanjanje rastvarača su značajno unapređene poslednjih godina i pojedine od njih omogućavaju gotovo potpuno njegovo uklanjanje.

Pored jednostavnih tehnika uklanjanja rastvarača zagrevanjem ili korišćenjem rotirajućeg evaporatora, koje se koriste na laboratorijskom nivou, razvijene su i tehnike koje omogućavaju vrlo efikasno uklanjanje rastvarača, a pri tome su pogodne za primenu na industrijskom nivou, kao što su tehnika sušenja raspršivanjem, primena superkritičnog fluida i sprej oblaganje peleta. Sam proces sušenja raspršivanjem sastoji se iz više faza. U prvoj fazi procesa rastvor ili suspenzija se pomoću pumpe dovodi do raspršivača, gde se pod dejstvom sile raspršuje u sitne kapi. Zatim raspršene kapi dolaze u kontakt sa gasom za sušenje, koji je najčešće vazduh, a u nekim slučajevima i azot. Mali dijametar kapi, odnosno veliki odnos površine i zapremine dovodi do brzog uklanjanja rastvarača. Poslednja faza procesa predstavlja odvajanje praškastog produkta sušenja od gasa za sušenje, što se postiže korišćenjem ciklonskih separatora i/ili filterskim vrećama. Ciklonski separator omogućava razdvajanje čestica po veličini, pri čemu se veće čestice prikupljaju, dok sitnije čestice napuštaju komoru u struji gasa za sušenje, koji se potom filtrira kako bi se sprečilo zagađenje okoline. Sušenjem raspršivanjem lekovite supstance zajedno sa polimerima pri izradi čvrstih disperzija, moguće je dobiti stabilizovanu amorfnu formu lekovite supstance, pošto polimeri zahvaljujući svom visokom viskozitetu suprimiraju molekulsku pokretljivost molekula

lekovite supstance i sprečavaju, odnosno usporavaju rekristalizaciju [24]. Sušenje raspršivanjem kurkumina sa polivinilpirolidonom dovelo je do poboljšanja brzine rastvaranja kurkumina, zahvaljujući prelasku u amorfni oblik koji je stabilizovan visoko viskozним polimerom [26]. U nedavno objavljenom radu, Zhao i sar. su ispitali mogućnost dobijanja potpuno amorfne čvrste disperzije paracetamola kao model supstance niske Tg procesom sušenja raspršivanjem sa hidrofilnim polimerima. Primenom kopovidona (heteropolimer vinil-pirolidona i vinil-acetata) dobijena je amorfna čvrsta disperzija pri udelima leka do 40%. Ipak, iznenađujuće je da je efekat stabilizacije amornog oblika leka bio izraženiji kod polimera niže Tg vrednosti. Ovo je objašnjeno nižim viskozitetom ovih rastvora, što omogućava brže sušenje i skraćuje vreme raspoloživo za kristalizaciju u toku faze sušenja [27]. U procesu sušenja raspršivanjem ibuprofena sa nosačima tipa mezoporozne silike dobijene su disperzije u kojima je ibuprofen u obliku nanokristala ili amornom obliku zavisno od veličine pora nosača. Disperzije u kojima je ibuprofen u amornofnoj formi pokazale su brže oslobađanje leka od disperzija nanokristala [28].

Za uklanjanje organskog rastvarača pri izradi čvrstih disperzija može se koristiti i tehnika superkričnog fluida. Iznad kritičnih vrednosti temperature i pritiska (T_c , P_c) superkrični fluid postoji u stanju koje je između gasa i tečnosti, odnosno poseduje gustinu sličnu tečnosti, kompresibilnost i viskozitet kao gasovi, dok je sposobnost difuzije viša nego kod tečnosti. Kao superkrični fluid najčešće se koristi ugljen-dioksid, zbog svoje netoksičnosti, nezapaljivosti, široke dostupnosti i niske vrednosti kritične temperature [29]. Proces se sastoji u rastvaranju lekovite i pomoćnih supstanci u podesnom rastvaraču i simultanom raspršivanju rastvora i ugljen-dioksida u komoru uređaja. Kako se rastvor raspršuje u komoru, rastvarač se brzo ekstrahuje superkričnim fluidom što dovodi do precipitacije čestica čvrste disperzije [3]. Prednosti primene superkričnog fluida su: visok prinos procesa, mogućnost izrade disperzija termolabilnih lekovitih supstanci, nizak sadržaj rezidualnog rastvarača, mogućnost dobijanja željenih karakteristika superkričnog fluida podešavanjem temperature i pritiska [3,29].

Nanošenje rastvora lekovitih supstanci i hidrofilnih polimera na neutralne pelete predstavlja obećavajuću strategiju u poboljšanju biološke raspoloživosti teško rastvornih lekova. Tehniku je relativno lako moguće primeniti i na industrijskom nivou, što često predstavlja problem kod tehnika za izradu čvrstih disperzija. Trenutno je komercijalno dostupan preparat Sporanox[®] (Janssen Pharmaceuticals, SAD), tvrde želatinske kapsule punjene peletama obloženim rastvorom itrakonazola i hidropsipropilmetilceluloze u smeši etanola i dihlormetana. Ovim procesom omogućeno

je da se nakon sušenja dobije čvrsti rastvor itrakonazola u hidroksoipropilmetilcelulozi. Kada se preparat primeni postiže se koncentracija superzasićenja itrakonazola u gastrointestinalnom traktu, koja je stabilna dovoljno dugo, da bi došlo do apsorpcije [30]. Zhang i sar. su uspešno primenili tehniku sprej oblaganja u formulaciji čvrste disperzije lansoprazola sa polivinilpirolidonom. Pri odnosima lek:polimer=1:2 i višim, dobijena je disperzija amornog lansoprazola, što je rezultovalo i značajnim porastom brzine rastvaranja [31]. Sprej oblaganje je uspešno primenjeno i u razvoju čvrstih disperzija desloratadina uz korišćenje povidona i krosopidona, pri čemu je brže oslobađanje leka zabeleženo korišćenjem povidona, sa gotovo potpunim oslobađanjem leka u toku 20 minuta. Dobijene disperzije su pokazale dobru stabilnost nakon izlaganja uslovima ubrzane studije stabilnosti u toku 6 meseci, što se pripisuje tzv. antiplastifikatorskom efektu, odnosno smanjenju pokretljivosti molekula u polimeru visoke Tg, što sprečava rekristalizaciju molekula u amorfnoj formi [32].

Najčešće korišćeni ekscipijensi u izradi čvrstih disperzija

Najčešće korišćeni ekscipijensi u izradi čvrstih disperzija, koji sačinjavaju njihov matriks su: polietilenglikoli (PEG) i polivinilpirolidoni različite molekulske mase (PVP), polivinil alkohol (PVA), unakrsno vezani polivinilpirolidon, polivinilpirolidon-polivinilacetat kopolimer, poloksameri, derivati celuloze - hidroksoipropilmetilceluloza (HPMC), hidroksoipropilceluloza (HPC), hidroksoipropilmetilceluloza-ftalat (HPMCP), hidroksoipropilmetilceluloza acetat sukcinat (HPMCAS), karboksimetilceluloza (CMC), derivati poliakrilne i polimetakrilne kiseline, polioli (sorbitol, manitol) [4].

Zbog svoje relativno niske Tt (ispod 65°C) i dobre rastvorljivosti u većini organskih rastvarača, *polietilenglikoli* (PEG) su pogodni za izradu čvrstih disperzija, kako metodom topljenja, tako i uz korišćenje rastvarača. PEG-ovi, takođe, poseduju sposobnost da solubilizuju neke lekovite supstance, i da poboljšavaju njihovo kvašenje. U literaturi su prisutni kontradiktorni podaci vezani za uticaj dužine lanca PEG-a na brzinu rastvaranja lekovite supstance. Zabeležen je obrnuto proporcionalan odnos između brzine rastvaranja lekovite supstance i dužine lanca PEG-a [4]. Sa druge strane, veća brzina oslobađanja gliburida zabeležena je pri formulaciji u čvrste disperzije sa PEG 6000 u odnosu na disperzije formulisane sa PEG 4000 [33]. Smatra se da se ne može uspostaviti jasna korelacija između molekulske mase PEG-a i brzine rastvaranja leka, već postoji korelacija između stepena kristaliniteta leka u disperziji i brzine rastvaranja lekovite supstance. Tako se pri višim udelima PEG-a u disperziji javlja izraženiji porast brzine rastvaranja lekovite supstance, pošto je lek pri niskim udelima u disperziji prisutan u amorfnoj formi, za razliku od disperzija sa višim udelom leka kod

kojih je lek delimično i u kristalnom stanju [4]. Zerrouk i sar. su pokazali poboljšanje brzine rastvaranja i biološke raspoloživosti karbamazepina, kako u čvrstim disperzijama, tako i u fizičkim smešama sa PEG 6000. Dok pri višim udelima leka nije zabeležena značajna razlika u brzini rastvaranja leka iz čvrstih disperzija i fizičkih smeša, pri nižim udelima leka znatno brže oslobađanje je zabeleženo kod čvrstih disperzija. U formulacijama sa višim udelom leka, lek se u disperziji nalazi u najvećem udelu u kristalnoj formi, tako da su dominantni mehanizmi poboljšanja brzine rastvaranja solubilizacija i poboljšano kvašenje leka, što se može postići i formulacijom fizičkih smeša. Pri nižim udelima leka, lek je zastupljen, ili u amorfnoj formi, ili u obliku mikrokristala, čime se manifestuju stvarni benefiti od formulacije čvrstih disperzija [34]. PEG-ovi se koriste već duži niz godina i odobreni su za različite puteve primene, tako da se generalno smatraju bezbednim za primenu u čvrstim disperzijama. Takođe, veliki broj lekovitih supstanci je kompatibilan sa PEG-ovima. Problem pri formulaciji čvrstih disperzija sa PEG-ovima može predstavljati otežano, a često i nemoguće formulisanje u tablete, zbog mekše konzistencije disperzija, što je naročito izraženo kod PEG-ova niže molekulske mase [4].

Polivinilpirolidoni (PVP) se zbog svoje visoke vrednosti Tg od preko 150°C i dobre rastvorljivosti u većini organskih rastvarača često koriste u izradi disperzija metodom uz korišćenje rastvarača, iako je moguća njihova primena i u ekstruziji topljenjem. Zbog svoje dobre rastvorljivosti u vodi PVP poboljšavaju kvašenje lekovite supstance, što doprinosi bržem rastvaranju leka iz čvrstih disperzija. Kako PVP visoke molekulske mase pokazuju slabiju rastvorljivost u vodi i pri tome daju znatno viskoznije rastvore, njihovom primenom se postiže sporije oslobađanje leka u odnosu na PVP niske molekulske mase [4]. Yaghi i sar. su pri formulaciji čvrstih disperzija sa probukolom i PVP različite molekulske mase postigli brzinu rastvaranja lekovite supstance koja opada u nizu PVP K30>PVP K25>PVP K90¹ [35]. Iako ovaj redosled nije u skladu sa molekulskom masom polimera, može se reći da je povezanost između molekulske mase i brzine oslobađanja leka mnogo pravilnija kod PVP-a u odnosu na PEG polimere [4]. Pokazano je da PVP ispoljava efekat inhibicije kristalizacije lekovite supstance, što u značajnoj meri doprinosi stabilizaciji amorfne čvrste disperzija. Mehanizmi uključeni u inhibiciju kristalizacije uključuju tzv. antiplastifikatorski efekat PVP, koji zapravo označava povišenje Tg smeše lek-polimer u odnosu na sam lek, prisustvo sternih i specifičnih interakcija između lekovite supstance i PVP. Na primeru

¹ Preko K-vrednosti izražava se srednja molekulska masa polivinilpirolidona. Vrednost se računa na osnovu relativnog viskoziteta rastvora PVP u vodi.[36]

model lekovite supstance MK-0591 pokazana je potpuna inhibicija kristalizacije u koncentracijama PVP-a višim od 35 ili 50%, u zavisnosti od tipa PVP-a, pri čemu se efekat ispoljava u nižim koncentracijama kod polimera više molekulske mase. Ovaj efekat nije moguće objasniti samo preko povišenja Tg smeše i smanjenja molekulske pokretljivosti, već je potrebno uzeti u obzir i specifične interakcije lek-polimer, koje su vrlo česte pri primeni PVP-a [37].

Poloksameri, odnosno hemijski polioksietilen-polioksipropilen triblok kopolimeri, predstavljaju nejonske polimere, sastavljene iz hidrofilnih polioksietilenskih segmenata i hidrofobnih polioksipropilenskih segmenata, a često se koriste kao emulgatori ili solubilizatori. U novije vreme poloksameri se sve češće primenjuju i u formulaciji čvrstih disperzija [12,39,40,41]. Niska Tt (<60°C), omogućava laku izradu disperzija metodom topljenja, a zabeležena je uspešna primena i u tehnici sušenja raspršivanjem [42]. Karakteristična semikristalna struktura poloksamera sa kristalnim polioksietilenskim segmentima i amornim polioksipropilenskim segmentima u mnogome utiče na samu strukturu disperzija. Noviji radovi su pokazali da lek u disperzijama sa poloksamerima, dobijenim sušenjem raspršivanjem, kristališe u obliku nanokristalne faze, što predstavlja posledicu kinetike procesa kristalizacije u disperziji lek-polimer, odnosno ravnoteže između procesa nukleacije i rasta kristala [42,43]. Smatra se da su nanokristalni sistemi manje problematični sa aspekta obezbeđivanja dugoročne stabilnosti u odnosu na sisteme koji sadrže amorfnu lekovitu supstancu.

Pored već široko rasprostranjene primene u izradi matriks sistema sa kontrolisanim oslobađanjem, *derivati celuloze (HPC, HPMC, HPMCP, HPMCAS i CMC)* sve više nalaze primenu u izradi čvrstih disperzija. Pokazano je da su ovi polimeri izuzetno efikasni u održavanju stanja superzasićenja nastalog rastvaranjem amorfne lekovite supstance iz čvrstih disperzija [44,45,46]. Primenom HPMCAS u izradi čvrste disperzije amornog felodipina postignuto je održavanje viših koncentracija superzasićenja tokom dužeg vremenskog perioda u poređenju sa HPMC i PVP polimerima. Smatra se da je ovaj efekat posledica inhibicije kristalizacije rastvorene lekovite supstance i to inhibicije same faze rasta kristala, a ne faze nukleacije [44]. Primenom gastrozistentnih polimera poput HPMCAS i HPMCP postiže se bolja bioraspoloživost, pošto ne dolazi do precipitacije lekovite supstance usled brzog rastvaranja polimera u želudačnom soku [45,46]. Pored primene u tehnici izrade čvrstih disperzija metodom uz korišćenje rastvarača HPMC, HPMCP i HPMCAS uspešno su primenjeni i u tehnici ekstruzije topljenjem. Iako su disperzije izrađene sa HPMCP pokazale brzo oslobađanje lekovite supstance, izrada disperzija sa ovim polimerom bila

je otežana visokom vrednošću T_g , a zabeležena je i pojava razdvajanja faza, što daje prednost primeni HPMCAS [47].

Metode za karakterizaciju čvrstih disperzija

Karakterizacija čvrstih disperzija zasniva se na komplementarnoj primeni više analitičkih tehnika, od kojih su najvažnije tehnike termalne analize, difrakcija X-zraka, vibraciona spektroskopija (infracrvena i Raman spektroskopija) i ispitivanje brzine rastvaranja lekovite supstance [4]. Rezultati dobijeni primenom različitih tehnika, često mogu biti kontradiktorni, tako da je za donošenje konačnih zaključaka neophodno prethodno iskustvo, kao i dobro poznavanje fizičko-hemijskih karakteristika komponenata disperzije.

Među tehnikama termalne analize najširu primenu je našla *diferencijalno skenirajuća kalorimetrija (DSC)*. DSC omogućava detekciju i kvantifikaciju svih procesa koji zahtevaju energiju, ili dovode do oslobađanja energije. U karakterizaciji čvrstih disperzija ova tehnika se koristi za ispitivanje fizičkog stanja leka u disperziji, kao i za procenu stepena mešanja ili rastvorljivosti lekovite supstance u matriksu pri različitim temperaturama. Odsustvo pika koji karakteriše topljenje lekovite supstance na DSC termogramu ukazuje da je supstanca u disperziji prisutna u amorfnoj formi ili u obliku čvrstih rastvora. Pomeranje u poziciji pika topljenja ka višim ili nižim temperaturama može ukazati na postojanje interakcija, odnosno mešanja između lekovite supstance i matriksa. Ipak, sa tumačenjem rezultata DSC analize treba biti obazriv. Ovom tehnikom nije moguće detektovati supstance u kristalnom obliku u udelu manjem od 2%. Takođe, u toku samog procesa zagrevanja uzorka može doći do rastvaranja kristalne supstance u otopljenom matriksu ispod njene T_t i samim tim nestanka pika topljenja supstance na DSC termogramu, što dovodi do pogrešnog zaključka da se lek u disperziji prethodno nalazio u amorfnom obliku [4,48].

Termomikroskopija (hot-stage mikroskopija) predstavlja kombinaciju tehnika mikroskopije i termalne analize. Ovom tehnikom omogućeno je vizuelno praćenje fizičkih karakteristika materijala u funkciji temperature i vremena, što može dodatno pomoći u interpretaciji DSC termograma. Kako većina ovakvih uređaja sadrži polarizacioni mikroskop, lako je moguće otkriti da li je supstanca u kristalnom ili amorfnom obliku. Odsustvo dvojnog prelamanja svetlosti predstavlja dokaz da je supstanca u amorfnoj formi. Termomikroskopija omogućava ispitivanje polimorfnih prelaza na osnovu različite morfologije kristalne rešetke polimorfnih oblika i njihove različite T_t . Izdvajanje mehurića gasa iz uzorka pripremljenog uz dodatak mineralnog ulja, ukazuje na prisustvo solvata u uzorku. Ipak, za proučavanje polimorfizma

neophodna je komplementarna primena i drugih tehnika, kao što su difrakcija x-zraka i diferencijalna skenirajuća kalorimetrija [49].

Difrakcija X-zraka predstavlja nezaobilaznu tehniku u karakterizaciji čvrstog stanja, kojom se pouzdano može ustanoviti da li je lek u disperziji prisutan u kristalnom ili amorfnom obliku, kao i koji je polimorfni oblik leka prisutan. Na difraktogramu kristalne supstance pokazuju karakteristične pikove, specifične za svaki kristalni oblik pojedinačne supstance, dok amorfne supstance pokazuju takozvani tip „oreol“ difraktograma, bez izraženih pikova. Za razliku od DSC tehnike, difrakcijom X-zraka se detektuje oblik leka u disperziji na sobnoj temperaturi i ne postoji bojazan od eventualnog uticaja same tehnike na promenu oblika supstance. Ipak primećena je pojava širenja pikova u slučaju prisustva nanokristalne faze, što često može dovesti do pogrešnih zaključaka o prisustvu amorfne faze. Difrakcijom X-zraka nije moguće pouzdano detektovati kristalne supstance u udelu manjem od 5% [48].

Primenom *infracrvene spektroskopije* moguće je detektovati određene promene u kristalnoj strukturi molekula. Ipak, ova tehnika nalazi glavnu primenu u otkrivanju interakcija između lekovite supstance i matriksa u čvrstim disperzijama. Pokazano je da su intermolekulske interakcije lekovite supstance i matriksa od izuzetne važnosti u stabilizaciji čvrstih disperzija amorfne lekovite supstance u matriksu. Pomeranje pikova karakterističnih za funkcionalne grupe ispitivanih supstanci ukazuje na prisustvo intermolekulskih interakcija između lekovite supstance i matriksa [4].

Ispitivanjem brzine rastvaranja lekovite supstance potrebno je pokazati da li je formulacijom čvrstih disperzija postignuto poboljšanje brzine rastvaranja lekovite supstance i koliko dugo se održava koncentracija superzasićenja u rastvoru. Kako bi se dobio uvid u mehanizam odgovoran za poboljšanje brzine rastvaranja, ispitivanje je potrebno izvesti na uzorcima čvrstih disperzija, čiste lekovite supstance i fizičkih smeša lekovite supstance i ekscipijenasa. Ukoliko nema značajnih razlika u poboljšanju brzine rastvaranja lekovite supstance iz čvrstih disperzija u odnosu na fizičke smeše dominantni su efekti solubilizacije i poboljšanog kvašenja lekovite supstance pod dejstvom komponente matriksa. Tek ukoliko postoji razlika u brzini rastvaranja između fizičkih smeša i čvrstih disperzija, može se govoriti o stvarnim benefitima od formulacije čvrstih disperzija [4].

Zaključak

Primenom čvrstih disperzija omogućeno je značajno poboljšanje rastvorljivosti i biološke raspoloživosti teško rastvornih lekovitih supstanci. Sve veći broj ovakvih supstanci, širok izbor ekscipijenasa i tehnika za njihovu izradu, doveli su do velike

ekspanzije istraživanja na polju čvrstih disperzija u poslednjih nekoliko godina. Ipak, za 50 godina koliko traje primena čvrstih disperzija u farmaciji, svega nekoliko ovakvih preparata je našlo svoje mesto na tržištu. Još uvek postoje brojni faktori koji otežavaju širu komercijalnu primenu čvrstih disperzija. Visok odnos lekovita supstanca-ekscipijens, koji otežava formulaciju finalnog oblika, otežan prenos proizvodnje sa laboratorijskog na industrijski nivo, slaba reproduktivnost fizičko-hemijskih karakteristika, problemi sa obezbeđivanjem fizičke stabilnosti u toku roka upotrebe preparata, samo su neki od tih problema. Sve šira primena tehnika poput ekstruzije topljenjem, sušenja raspršivanjem i sprej oblaganja danas omogućava proizvodnju čvrstih disperzija i na industrijskom nivou. Da bi se obezbedila zadovoljavajuća stabilnost ovih preparata neophodna je sveobuhvatna karakterizacija čvrstih disperzija, kako bi se došlo do zaključaka o obliku u kome se lek nalazi u disperziji, eventualno prisutnim intermolekulskim interakcijama, kao i o stepenu mešanja, odnosno rastvorljivosti leka u matriksu. Poznavanje mikrostrukture ovih sistema neophodan je uslov za predviđanje njihove stabilnosti, a kako su ove tehnike danas sve dostupnije, u budućnosti treba očekivati sve češću pojavu preparata koji sadrže čvrste disperzije na tržištu lekova.

Zahvalnica

Ovaj rad je realizovan u okviru projekta TR34007, finansiranog od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

Literatura

1. Ku MS, Dulin W. A biopharmaceutical classification-based Right-First-Time formulation approach to reduce human pharmacokinetic variability and project cycle time from First-In-Human to clinical Proof-Of-Concept. *Pharm Dev Technol.* 2012; 17(3):285-302.
2. Takagi T, Ramachandran C, Bermejo M, Yamashita S, Yu LX, Amidon GL. A provisional biopharmaceutical classification of the top 200 oral drug products in the United States, Great Britain, Spain, and Japan. *Mol. Pharm.* 2006; 3:631–643.
3. Vasconcelos T, Sarmento B, Costa P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug Discov Today.* 2007; 12(23-24):1068-1075.
4. Leuner C, Dressman J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *Eur J Pharm Biopharm.* 2000; 50:47–60.

5. Chiou WL, Riegelman S. Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. *J Pharm Sci.* 1971; 60(9):1281-1302.
6. Aldhubiab B. Prediction of melting point lowering in eutectic mixtures [dissertation]. [Arizona]: The University of Arizona; 2010.
7. Taylor LS, Zografi G. Spectroscopic characterization of interactions between PVP and indomethacin in amorphous molecular dispersions. *Pharm Res.* 1997; 14(12):1691–1698.
8. Craig DQM. The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers. *Int J Pharm.* 2002; 231:131-144.
9. Sekiguchi K, Obi N. Studies on absorption of eutectic mixtures. I. A comparison of the behavior of eutectic mixtures of sulphathiazole and that of ordinary sulphathiazole in man. *Chem. Pharm. Bull.* 1961; 9:866-872.
10. Vippagunta SR, Wang Z, Hornung S, Krill SL. Factors affecting the formation of eutectic solid dispersions and their dissolution behavior. *J Pharm Sci.* 2007; 96(2):294-304.
11. Li FQ, Hu JH, Deng JX, Su H, Xu S, Liu JY. In vitro controlled release of sodium ferulate from Compritol 888 ATO-based matrix tablets. *Int J Pharm.* 2006; 324:152-157,
12. Shah T, Amin AF, Parikh JR, Parikh RH. Process Optimization and Characterization of Poloxamer Solid Dispersions of a Poorly Water-soluble Drug. *AAPS PharmSciTech.* 2007; 8(2):E1-E7
13. Kolter K, Karl M, Nalawade S, Rottmann N. Hot-Melt Extrusion with BASF Pharma Polymers-Extrusion Compendium, 2nd edition. BASF SE. 2011.
14. Crowley MM, Zhang F, Repka MA, Thumma S, Upadhye SB, Battu SK, et al. Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part I. *Drug Dev Ind Pharm.* 2007; 33:909-926.
15. DiNunzio JC, Brough C, Hughey JR, Miller DA, Williams RO, McGinity JW. Fusion production of solid dispersions containing a heat-sensitive active ingredient by hot melt extrusion and Kinetisol® dispersing. *Eur J Pharm Biopharm.* 2010; 74:340-351.
16. Andronis V, Zografi G. The molecular mobility of supercooled amorphous indomethacin as a function of temperature and relative humidity. *Pharm Res.* 1998; 15(6):835-842.
17. DiNunzio JC, Brough C, Hughey JR, Miller DA, Williams RO, McGinity JW. Applications of KinetiSol® Dispersing for the production of plasticizer free amorphous solid dispersions. *Eur J Pharm Sci.* 2010; 40:179-187.
18. Hancock BC, Shamblin SL, Zografi G. Molecular mobility of amorphous pharmaceutical solids below their glass transition temperatures. *Pharm Res.* 1995; 12(6):799–806.
19. Hugheya JR, Keena JM, Broughb C, Saegerc S, McGinitya JW. Thermal processing of a poorly water-soluble drug substance exhibiting a high melting point: The utility of KinetiSol® Dispersing. *Int J Pharm.* 2011; 419:222-230.
20. DiNunzio JC, Brough C, Hughey JR, Miller DA, Williams RO, McGinity JW. Production of advanced solid dispersions for enhanced bioavailability of itraconazole using KinetiSol® Dispersing. *Drug Dev Ind Pharm.* 2010; 36(9):1064-1078.
21. Breitenbach, J. Melt extrusion: from process to drug delivery technology. *Eur J Pharm Biopharm.* 2002; 54:107-117.

22. DiNunzio JC, Brough C, Hughey JR, Miller DA, Williams RO, McGinity JW. Fusion processing of itraconazole solid dispersions by KinetiSol® Dispersing: a comparative study to hot melt extrusion. *J Pharm Sci.* 2010; 99:1239-1253.
23. Serajuddin AT. Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs. *J Pharm Sci.* 1999; 88(10):1058-1066.
24. Paudel A, Worku ZA, Meeus J, Guns S, Van den Mooter G. Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: Formulation and process considerations. *Int J Pharm.* 2013; 453(1):253-284.
25. Mahlin D, Ponnambalam S, Hockerfelt HM, Bergström CAS. Toward in silico prediction of glass-forming ability from molecular structure alone. A screening tool in early drug development. *Mol. Pharm.* 2011; 8:498-506.
26. Paradkar A, Ambike AA, Jadhav BK, Mahadik KR. Characterization of curcumin-PVP solid dispersion obtained by spray drying. *Int J Pharm.* 2004; 271:281-286.
27. Zhao M, Barker SA, Belton PS, McGregor C, Craig DQM. Development of fully amorphous dispersions of a low T_g drug via co-spray drying with hydrophilic polymers. *Eur J Pharm Biopharm.* 2012; 82(3):572-579.
28. Shen SC, Ng WK, Chia L, Hu J, Tan RBH. Physical state and dissolution of ibuprofen formulated by co-spray drying with mesoporous silica: Effect of pore and particle size. *Int J Pharm.* 2011; 410:188-195.
29. Karanth H, Shenoy VS, Murthy RR. Industrially Feasible Alternative Approaches in the Manufacture of Solid Dispersions: A Technical Report. *AAPS PharmSciTech* 2006; 7(4):87.
30. Gilis PA, De Conde V, Vandecruys R, inventors. Beads having a core coated with an antifungal and a polymer. Janssen Pharmaceutica NV. US patent 5 633 015. May 27, 1997.
31. Zhang X, Sun N, Wu B, Lua Y, Guan T, Wua W. Physical characterization of lansoprazole/PVP solid dispersion prepared by fluid-bed coating technique. *Powder Technol.* 2008; 182: 480-485.
32. Kolašinac N, Kachrimanis K, Djuriš J, Homšek I, Grujić B, Ibrić S. Spray coating as a powerful technique in preparation of solid dispersions with enhanced desloratadine dissolution rate. *Drug Dev Ind Pharm.* 2013; 39(7):1020-1027.
33. Betageri GV, Makarla KR. Enhancement of dissolution of glyburide by solid dispersion and lyophilization techniques. *Int J Pharm.* 1995; 126:155-160.
34. Zerrouk N, Chemtob C, Arnaud P, Toscani S, Dugue J. In vitro and in vivo evaluation of carbamazepine-PEG 6000 solid dispersions. *Int J Pharm.* 2001; 225:49-62.
35. Yagi N, Terashima Y, Kenmotsu H, Sekikawa M, Takada M. Dissolution behavior of probucol from solid dispersion systems of probucol-polyvinylpyrrolidone, *Chem. Pharm. Bull.* 1996; 44:241-244.
36. Bühler V. Polyvinylpyrrolidone Excipients for Pharmaceuticals. Povidone, Crospovidone and Copovidone. Springer. Berlin. 2005.
37. Khougaz K, Clas SD. Crystallization Inhibition in Solid Dispersions of MK-0591 and Poly(vinylpyrrolidone) Polymers. *J Pharm Sci.* 2000; 89(10):1325-1334.

38. Rowe RC, Sheskey PJ, Owen S, eds. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 5th ed. American Pharmaceutical Association, Washington DC, 2006.
39. Kolašinac N, Kachrimanis K, Homšek I, Grujić B, Djuric Z, Ibrić S. Solubility enhancement of desloratadine by solid dispersion in poloxamers. *Int J Pharm*. 2012; 436:161-170.
40. Karekar P, Vyas V, Shah M, Sancheti P, Pore Y. Physicochemical investigation of the solid dispersion systems of etoricoxib with poloxamer 188. *Pharm Dev Techn*. 2009; 14(4):373-379.
41. Vyas V, Sancheti P, Karekar P, Shah M, Pore Y. Physicochemical characterization of solid dispersion systems of tadalafil with poloxamer 407. *Acta Pharm*. 2009; 59:453–461.
42. Qian F, Tao J, Desikan S, Hussain M, Smith RL. Mechanistic Investigation of Pluronic® Based Nano-crystalline Drug-polymer Solid Dispersions. *Pharm Res*. 2007; 24(8):1551-1560.
43. Yin SX, Franchini M, Chen J, Hsieh A, Jen S, Lee T, Hussain M, Smith R. Bioavailability enhancement of a COX-2 inhibitor, BMS-347070, from a nanocrystalline dispersion prepared by spray-drying. *J Pharm Sci*. 2005; 94:1598-1607.
44. Konno H, Handa T, Alonzo DE, Taylor LS. Effect of polymer type on the dissolution profile of amorphous solid dispersions containing felodipine. *Eur J Pharm Biopharm*. 2008; 70:493-499.
45. Qian F, Wang J, Hartley R, Tao J, Haddadin R, Mathias N, Hussain M. Solution Behavior of PVP-VA and HPMC-AS-Based Amorphous Solid Dispersions and Their Bioavailability Implications. *Pharm Res*. 2012; 29:2766-2776.
46. Tanno T, Nishiyama Y, Kokubo H, Obara S. Evaluation of Hypromellose Acetate Succinate (HPMCAS) as a Carrier in Solid Dispersions. *Drug Dev Ind Pharm*. 2004; 30(1):9-17.
47. Ghosh I, Snyder J, Vippagunta R, Alvine M, Vakil R, Tong WQ, Vippagunta S. Comparison of HPMC based polymers performance as carriers for manufacture of solid dispersions using the melt extruder. *Int J Pharm*. 2011; 419:12-19.
48. Gibson M, ed. *Pharmaceutical preformulation and formulation: A practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form*, 2nd edition. Informa Healthcare USA, Inc. New York, 2009.
49. Stieger N, Aucamp M, Zhang SW, De Villiers MM. Hot-stage Optical Microscopy as an Analytical Tool to Understand Solid-state Changes in Pharmaceutical Materials. *American Pharmaceutical Review*. 2012.

Solid dispersion application in pharmaceutical technology: methods of preparation and characterization

Đorđe Medarević, Svetlana Ibrić*, Jelena Đuriš, Zorica Đurić

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

* Corresponding author: Prof dr Svetlana Ibrić

e-mail: svetlana.ibric@pharmacy.bg.ac.rs

Summary

A growing number of newly synthesized drugs exhibit low aqueous solubility, leading to poor bioavailability. Therefore, improving drug solubility and dissolution rate became one of the greatest challenges during formulation development. Solid dispersions formulation is one of the commonly investigated techniques for improving solubility of poorly soluble drugs. Solid dispersions are dispersions of one or more drugs in an inert carrier (matrix) in the solid state prepared by melting, solvent, or melting-solvent method. Generation of drug's amorphous form, drug dissolution within the matrix, reducing particle size and agglomeration, improved wetting and drug solubilization by the carrier molecules are the main mechanisms contributing to the improvement of solubility and dissolution rate by solid dispersions formulation. However, during 50 years research of this field, only a few such preparations appeared on the market. High drug:excipients ratio, difficulties in process scale up, poor reproducibility of physico-chemical characteristics and problems in ensuring of long term stability are the main problems in solid dispersions formulation. It is considered that the development and improvement of industrially feasible techniques, such as hot-melt extrusion and spray drying and wider availability of techniques for physico-chemical characterization will contribute to wider application of solid dispersion technique in drugs manufacturing.

Key words: solid dispersions, solubility improvement, amorphous state, hot-melt extrusion, spray drying