

Potencijalna primena surfaktantnih sistema u formulaciji farmaceutskih oblika sa teško rastvorljivim lekovitim supstancama

Mladen R. Milović, Jelena D. Đuriš, Dragana D. Vasiljević, Zorica R. Đurić, Svetlana R. Ibrić

Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Beograd, Srbija

Izvod

U radu je prikazana izrada različitih PEG-40 hidrogenizovano ricinusovo ulje (C)/dietil-englikolmonoetiletar (T) surfaktantnih sistema za peroralnu primenu radi postizanja bržeg rastvaranja ibuprofena u odnosu na komercijalne preparate tipa film tableta i mekih želatinskih kapsula. Surfaktantni sistemi sa C/T odnosom 1:2, 2:1 i 1:1 okarakterisani su ispitivanjem promene električne provodljivosti sistema sa promenom sadržaja vode (% ($m_{\text{vode}}/m_{\text{ukupno}}$)) kao i merenjem veličine prečnika kapi pri sadržaju vode od 95% ($m_{\text{vode}}/m_{\text{ukupno}}$). Formulacije C/T odnosa 2:1 i 1:1 pokazale su brže rastvaranje ibuprofena u odnosu na komercijalni preparat. Izrađene formulacije C/T sistema sa ibuprofenom su zatim adsorbovane na magnezijum-aluminijum-metasilikatu, koji kao adsorbens velike specifične aktivne površine znatno ubrzava rastvaranje ibuprofena pri C/T odnosu 2:1, dok pri drugim C/T odnosima pozitivan uticaj adsorbensa na brzinu rastvaranja ibuprofena izostaje. Pravilnim odabirom odnosa lekovita supstanca/surfaktant/kosurfaktant/adsorbens, moguće je postići brzo rastvaranje teško rastvorljive lekovite supstance iz čvrstih farmaceutskih oblika.

Ključne reči: PEG-40 hidrogenizovano ricinusovo ulje; dietilenglikolmonoetiletar; magnezijum-aluminijum-metasilikat; surfaktantni sistemi; ibuprofen.

Dostupno na Internetu sa adrese časopisa: <http://www.ache.org.rs/HI/>

NAUČNI RAD

UDK 66.094.25:665.335.5

Hem. Ind. 66 (5) 667–676(2012)

doi: 10.2298/HEMIND120130036M

Veliki broj lekovitih supstanci su teško rastvorljive u vodi. S obzirom na to da većinu karakteriše dobra permeabilnost (klasa II prema biofarmaceutskom sistemu klasifikacije), brzina rastvaranja leka predstavlja ograničavajući faktor za njihovu apsorpciju i biološku raspoloživost [1]. Postoji više pristupa u formulaciji farmaceutskih oblika sa teško rastvorljivim supstancama za oralnu primenu. Jedan od pristupa su tzv. „lipidne formulacije“, čiji je klasifikaciju prvi put uveo Pouton [2,3]. Na osnovu Lipidnog klasifikacionog sistema (LKS), lipidne formulacije su na osnovu sastava podeljene u četiri grupe (tabela 1).

U okviru Lipidnog klasifikacionog sistema, smeša, koju čine lekovita supstanca, površinski aktivna mate-

rija (surfaktant) i hidrofилni korastvarač, predstavlja Tip IV lipidne formulacije. Ovakva „lipidna“ formulacija predstavlja surfaktantni sistem, i zapravo ne sadrži u svom sastavu lipidne komponente. Surfaktantni sistemi poseduju znatan kapacitet solubilizacije za veliki broj teško rastvorljivih lekovitih supstanci. Shodno tome, formulisanje surfaktantnog sistema sa teško rastvorljivom lekovitom supstancom predstavlja potencijalni pristup radi poboljšanja brzine rastvaranja lekovite supstance. Određeni broj nejonskih surfaktanata je prihvatljiv za peroralnu primenu, što je dovelo do razvoja nekoliko uspešnih proizvoda tipa surfaktantnih sistema sa novim lekovima, kao što su: Agenerase® (amprenavir) sa D-alfa-tokoferil-PEG-1000-sukcinatom (TPGS),

Tabela 1. Predloženi lipidni klasifikacioni sistem (LKS) sa prikazom uobičajnog sastava lipidnih formulacija [2]

Table 1. The proposed lipid formulation classification system (LFCS) showing typical composition of various types of lipid formulations [2]

Pomoćne materije u formulaciji	Sastav formulacije, mas.%				
	Tip I	Tip II	Tip IIIA	Tip IIIB	Tip IV
Ulje: trigliceridi ili mešani mono i digliceridi	100	40–80	40–80	< 20	–
Surfaktanti nerastvorljivi u vodi (HLB < 12)	–	20–60	–	–	0–20
Surfaktanti rastvorljivi u vodi (HLB > 12)	–	–	20–40	20–50	30–80
Hidrofилni korastvarači (npr. PEG, propilenglikol, transkutol)	–	–	0–40	20–50	0–50

Prepiska: S. Ibrić, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Farmaceutski fakultet, Vojvode Stepe 450, 11000 Beograd, Srbija.

E-pošta: svetlana.ibric@pharmacy.bg.ac.rs

Rad primljen: 30. januar, 2012

Rad prihvaćen: 3. april, 2012

Ketas® (ibudilast) sa Cremophor®-om RH 60, Infree® (indometacin) sa Cremophor®-om RH 60, Fenogal® (fenofibrat) sa Gelucir®-om 44/14, itd. [4]. Pomenuti proizvodi predstavljaju kapsule punjene tečnim ili polučvrstim sadržajem. Glavni nedostaci ovih proizvoda su loša

kompatibilnost surfaktanata i korastvarača koji ulaze u sastav surfaktantnog sistema sa omotačem kapsula kao i zahtevan postupak izrade preparata [5,6]. Za prevazilaženje ovih nedostataka surfaktantni sistemi se mogu formulirati kao čvrsti farmaceutski oblik adsorbovanjem na pogodan nosač. Upotreba eksipijenasa sa odličnom protočnošću i kompresibilnošću, velikom adsorptivnom površinom i kapacitetom adsorpcije može biti potencijalni način za razvoj čvrstih surfaktantnih sistema s ciljem prevazilaženja slabih fizičko-hemijskih karakteristika lekovite supstance i ostalih ekscipijenasa [7]. Karakteristike adsorbensa koji se primenjuju u farmaceutskoj praksi su: stabilna porozna struktura, velika specifična aktivna površina, skladna veličina i volumen pora, kao i lakša potencijalna funkcionalizacija površine. Različite karakteristike adsorbensa otvaraju mogućnost potencijalne kontrole kapaciteta, ali i brzine oslobađanja adsorbovane lekovite supstance. Magnezijum-aluminijum-metasilikat (dostupan pod komercijalnim imenom Neusilin®) predstavlja relativno noviji adsorbens dostupan u više oblika različitih po specifičnoj aktivnoj površini i veličini čestica praška [8]. Pokazano je da kombinacija samoemulgujućeg sistema sa Neusilin®-om UFL2 i Neusilin®-om US2, adsorbensima iste specifične aktivne površine i sastava (magnezijum-aluminijum-metasilikat), ali različite veličine čestica, dovodi do poboljšanja brzine rastvaranja teško rastvorljive lekovite supstance grizeofulvina, prilikom čega se brže rastvaranje postiže sa adsorbensom manje veličine čestica [9]. Poboljšanje biorasploživosti lekovitih supstanci lansoprazola i gentamicina postignuto je kombinacijom nejonskog surfaktanta i adsorbensa magnezijum-aluminijum-metasilikata u odnosu na čistu supstancu [10,11]. Cilj rada je bila izrada i ispitivanje surfaktantnih sistema sa PEG-40 hidrogenizovanim ricinusovim uljem (Cremophor® RH 40) kao surfaktantom i dietilenglikol monoetiletom (Transcutol® P) kao kosurfaktantom/korastvaračem. Ibuprofen je korišćen kao model supstance. Takođe je ispitivana i mogućnost adsorpcije surfaktantnog sistema na magnezijum-aluminijum-metasilikat, adsorbens velike specifične aktivne površine i male veličine čestica. Ispitivana je brzina rastvaranja ibuprofena iz izrađenih formulacija i poređena sa komercijalnim preparatima ibuprofena tipa film tableta i mekih kapsula.

EKSPERIMENTALNI DEO

Materijali

Od nejonskih surfaktanata korišćen je PEG-40 hidrogenizovano ricinusovo ulje (skr. (C); Cremophor® RH 40, BASF, Nemačka). Kao korastvarač korišćen je dietilenglikolmonoetiletar (skr. (T); Transcutol® P, Gattefosse, Francuska). Kao adsorbens korišćen je magnezijum-aluminijum-metasilikat (specifična aktivna površina: 300

m²/g, veličina čestica 2–8 μm) (skr. (N); Neusilin® UFL2, Fuji Hemijska Industrija, Japan). Ibuprofen (skr. (I); Ph. Jug. V) korišćen je kao model supstance. Izrađene formulacije su punjene u tvrde želatinske kapsule veličine 3 (Capsugel®, Colmar, Francuska). Kao referentni preparati ispitivani su registrovani proizvodi na teritoriji Republike Srbije: meke želatinske kapsule (Rapidol, Pharmaswiss) i film tablete ibuprofena (Brufen®, Galenika AD) jačine 200 mg.

Metode

Izrada praznih surfaktantnih sistema

Odmerene količine surfaktanta PEG-40 hidrogenizovanog ricinusovog ulja i korastvarača dietilenglikolmonoetiletra se izmešaju korišćenjem magnetne mešalice (Ika® RH Basic 2, Staufen, Nemačka) na temperaturi 40–45 °C, kako bi se surfaktant otopio. Izrađeni su surfaktantni sistemi sa C/T odnosom 1:2; 1:1 i 2:1.

Izrada surfaktantnih sistema sa ibuprofenom

Sastav ispitivanih formulacija sa ibuprofenom dat je u tabeli 2.

Tabela 2. Sastav formulacija sa ibuprofenom
Table 2. Composition of formulations with ibuprofen

Oznaka formulacije	Sastav	Sadržaj ibuprofena, %
F1	I:T = 1:1	50,00
F2	I:C:T = 2:1:2	40,00
F3	I:C:T = 1:1:1	33,33
F4	I:C:T = 1:2:1	25,00
F5	I:C = 1:2	33,33
F6	(I:T):N = (1:1):1	25,00
F7	(I:C:T):N = (2:1:2):1	20,00
F8	(I:C:T):N = (1:1:1):1	16,67
F9	(I:C:T):N = (1:2:1):1	12,50
F10	(I:C):N = (1:2):1	16,67

Izrada formulacija F1 i F5. Formulacija F1 je izrađena rastvaranjem ibuprofena u dietilenglikolmonoetiletru, I/T odnos 1:1, uz mešanje na magnetnoj mešalici (IKA® RH Basic 2, Staufen, Nemačka), a formulacija F5 rastvaranjem ibuprofena u PEG-40 hidrogenizovanom ricinusovom ulju, I/C odnos 1:2, uz zagrevanje na temperaturi 40–45 °C.

Izrada formulacija F2–F4. Odmerena količina ibuprofena se rastvori u istoj količini dietilenglikolmonoetiletra uz mešanje na magnetnoj mešalici. Radi formiranja surfaktantnih sistema u kojima je C/T odnos 1:2, 1:1 i 2:1, odmerenoj količini datog rastvora dodavano je PEG-40 hidrogenizovano ricinusovo ulje u različitim količinama. Surfaktantni sistemi su mešani na magnetnoj mešalici na temperaturi 40–45 °C kako bi se PEG-40 hidrogenizovano ricinusovo ulje otopilo.

Izrada formulacija F6–F10. Radi formiranja čvstih surfaktantnih sistema sa ibuprofenom, surfaktantni sistemi F1–F5 su adsorbovani na magnezijum-aluminijum-metasilikat (N) u odnosu 1:1 blagim mešanjem pomoću pistila u tarioniku.

Sve izrađene formulacije su punjene u tvrde želatinske kapsule veličine 3.

Konduktometrijska ispitivanja

Konduktometrijsko ispitivanje u okviru karakterizacije surfaktantnih sistema sastojalo se od merenja električne provodljivosti uzoraka u kojima je C/T odnos 1:2, 1:1 i 2:1, uz dodavanje vode. Vodena faza je u malim porcijama dodavana smeši surfaktantnih sistema. Nakon dodavanja svake porcije vode uzorak je izmešan na magnetnoj mešalici, i izmerena mu je električna provodljivost. Merna elektroda konduktometra CDM 230 (Radiometer, Danska) uronjena je u uzorak, a zatim je očitana stabilna vrednost električne provodljivosti na displeju aparata. Merenja su izvedena pri frekvenciji od 94 Hz i na temperaturi od 20 °C. Konduktometar je pre početka merenja kalibrisan standardnim rastvorom kalijum-hlorida koncentracije 0,01 M.

Određivanje perkolacionog praga

Eksperimentalno dobijeni podaci za električnu provodljivost sistema sa različitom koncentracijom vodene faze analizirani su radi određivanja položaja kritičnih frakcija vodene faze, tj. perkolacionog praga. Vrednost perkolacionog praga određena je ekstrapolacijom strmog linearnog dela krive električne provodljivosti u funkciji sadržaja vode primenom softverskog paketa Origin® 8 (OriginLab Corporation, SAD).

Fotonska korelaciona spektroskopija (FKS)

Veličina kapi i polidisperzitet uzoraka ispitivani su fotonskom korelacionom spektroskopijom u uređaju ZetasizerNano ZS90 (Malvern Instruments, Malvern, Velika Britanija), u skladu sa Internacionalnim Standardom ISO 13321 [12]. Aparat je opremljen sa He–Ne laserom na 633 nm. Prečnik kapi (Z–Ave) određen je pod fiksnim uglom od 90°. Sva merenja su izvršena na 25±0,5 °C prilikom čega je korišćena smeša od 95% ($m_{\text{vode}}/m_{\text{ukupno}}$) vode i 5% ($m_{\text{sistema}}/m_{\text{ukupno}}$) odgovarajuće mešavine surfaktanta i korastvarača. Integrisani softver (Dispersion Technology Software, DTS), statističkom analizom podataka izračunava prosečni prečnik kapi sa standardnom devijacijom (SD) i indeks polidisperziteta (Pdl), na osnovu dobijene korelacione funkcije metodom analize kumulanti [13]. Dobijeni rezultati predstavljaju srednju vrednost tri uzastopna merenja za svaki uzorak.

Ispitivanje brzine rastvaranja

Brzina rastvaranja ibuprofena iz različitih formulacija ispitivana je u aparaturi sa korpicama (Ph. Jug. V)

(Erweka DT600, Hausenstamm, Nemačka) pri brzini obrtanja 50 obrt/min. Kao medijum korišćen je fosfatni pufer pH 6,8 pri temperaturi medijuma 37±0,5 °C. Brzina rastvaranja ibuprofena ispitivana je tokom 30 min. Sadržaj ibuprofena u uzorcima (nakon 5, 10, 15, 20 i 30 min) određen je UV spektrofotometrijski korišćenjem uređaja Evolution 300 (Termo Fisher Scientific, Loughborough, Engleska) na talasnoj dužini od 221 nm.

Profili brzine rastvaranja ibuprofena iz različitih formulacija poređeni su sa profilima brzine rastvaranja ibuprofena iz komercijalnih preparata izračunavanjem faktora razlike f_1 i faktora sličnosti f_2 [14]:

$$f_1 = 100 \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n |R_t|} \quad (1)$$

$$f_2 = 50 \log \left\{ 100 \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \right\} \quad (2)$$

gde R_t predstavlja procenat rastvorenog ibuprofena iz referentnog preparata u različitim vremenima uzorkovanja, T_t procenat rastvorenog ibuprofena iz ispitivanih formulacija u različitim vremenima uzorkovanja, a n ukupan broj uzorkovanja. Faktor razlike, f_1 , proporcionalan je prosečnoj razlici između dva profila, dok je faktor sličnosti, f_2 , obrnuto proporcionalan prosečnom kvadratu razlike između dva profila čime se naglašava veća razlika u svim vremenima uzorkovanja.

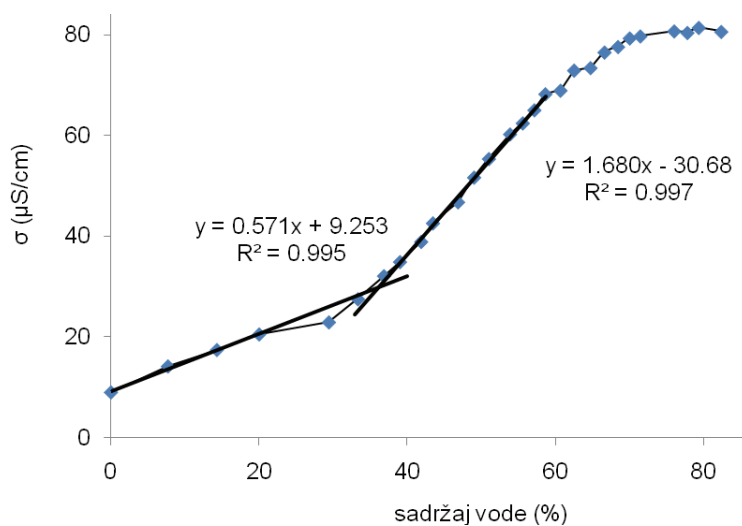
REZULTATI I DISKUSIJA

Rezultati konduktometrijskih ispitivanja i određivanja perkolacionog praga

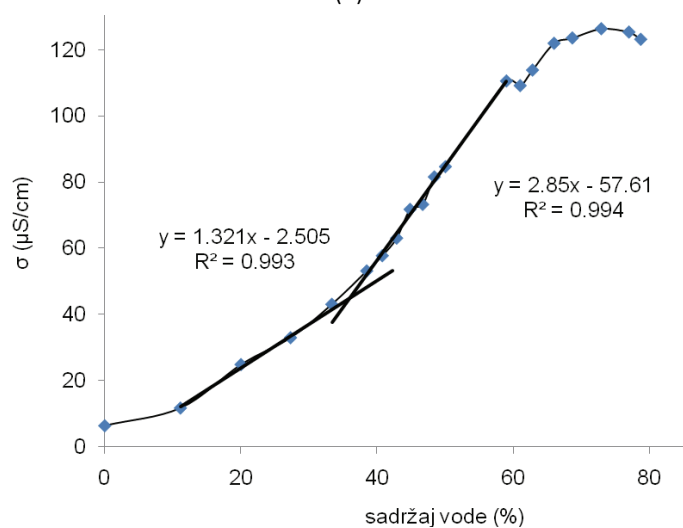
Promena električne provodljivosti surfaktantnih sistema sa povećanjem udela vode ($m_{\text{vode}}/m_{\text{ukupno}}$ u %) prikazana je na slici 1.

Ispitivanje promene električne provodljivosti surfaktantnog sistema nakon dodavanja malih porcija vode, kap po kap uz mešanje, može poslužiti za bolje razumevanje strukturnih promena koje se dešavaju u surfaktantnom sistemu sa povećanjem udela vode ($m_{\text{vode}}/m_{\text{ukupno}}$). Vrednost udela vode ($m_{\text{vode}}/m_{\text{ukupno}}$) koji odgovara početku procesa perkolacije predstavlja perkolacioni prag (F). Vrednosti perkolacionog praga za surfaktantne sisteme u kojima je C/T odnos 1:2, 1:1 i 2:1 izračunate ekstrapolacijom strmog linearnog dela krive električne provodljivosti u funkciji sadržaja vode (slika 1), date su u tabeli 3.

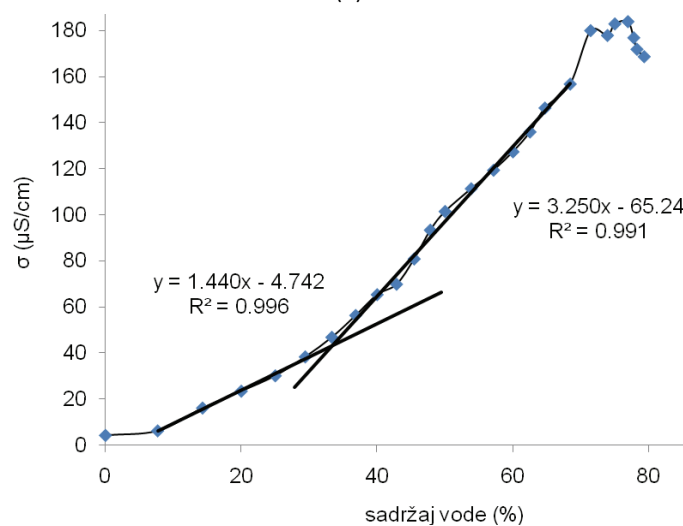
Fenomen perkolacije predstavlja naglu promenu električne provodljivosti sistema, σ , tokom kontinuirane promene nezavisno promenljivog parametra, najčešće zapreminske frakcije dispergovane vode. Promena električne provodljivosti označava promenu mikro-



(A)



(B)



(C)

Slika 1. Promena električne provodljivosti, σ , surfaktantnih sistema sa povećanjem sadržaja vode: A – surfaktantni sistem C/T odnos 1:2; B – surfaktantni sistem C/T odnos 1:1; C – surfaktantni sistem C/T odnos 2:1.

Figure 1. Change in electrical conductivity, σ , of surfactant systems with increasing content of water: A – surfactant system C/T ratio 1:2; B – surfactant system C/T ratio 1:1; C – surfactant system C/T ratio 2:1.

Tabela 3. Vrednost perkolacionog praga za različite surfaktantne sisteme
Table 3. Percolation threshold values for different surfactant systems

C/T odnos	1:2	1:1	2:1
Perkolacioni prag (F): ($m_{\text{vode}}/m_{\text{ukupno}}$) vode, %	35,99	36,06	33,43

strukture sistema u funkciji variranog parametra. Borkovec i saradnici smatraju da oštar skok električne provodljivosti predstavlja prelazak iz sistema u kome je voda unutrašnja faza u bikontinuiran sistem, a daljim povećanjem udela vodene faze nastaje sistem sa kontinuiranom (spoljašnjom) vodenom fazom [15]. Ovaj mehanizam je poznat kao „statičan“ perkolativni model. U skladu sa „dinamičkim“ perkolativnim modelom, skok električne provodljivosti nastaje usled formiranja klastera (grozdova) od vodenih kapi čijom se međusobnom interakcijom omogućava transport naelektrisanja [16–18]. Izbor odgovarajućeg odnosa surfaktanta i kosurfaktanta dovodi do manjeg ili većeg ugrađivanja molekula kosurfaktanta u površinski film surfaktanta [19]. Na taj način molekuli kosurfaktanta smanjuju rigidnost površinskog filma, čine ga fleksibilnijim i deformabilnijim, prilikom čega su interakcije između kapi izraženije, što za posledicu ima veću električnu provodljivost sistema [20]. Sa povećanjem udela vodene faze ispitivani sistemi blago geliraju, što se može smatrati perkolacionim prelazom [21,22], verovatno usled prisustva PEG-40 hidrogenizovanog ricinusovog ulja, za koji je poznato da gelira u prisustvu vode [23]. Prema radu Garcia-Rio i saradnika u sistemima na bazi nejonskih tenzida fenomen perkolacije podrazumeva reorganizaciju strukture posle perkolacionog praga [24,25]. Nagla promena električne provodljivosti, izazvana relativno malim povećanjem udela vode ($m_{\text{vode}}/m_{\text{ukupno}}$), nakon dostizanja kritične vrednosti zapreminske frakcije, značajan je indikator promene zakrivljenosti međupovršinskog filma, koji se sastoji od nejonskih površinski aktivnih materija. Ispitivanjem električne provodljivosti sistema u kome je C/T odnos 1:2, pokazano je da dati surfaktantni sistem sa povećanjem udela vodene faze pokazuje porast električne provodljivosti (slika 1). Električna provodljivost sistema u kome je odnos C/T 1:1 pokazuje više vrednosti duž cele titracione krive, u odnosu na sistem u kome je odnos C/T 1:2, slika 1, što ukazuje na intenzivniju interakciju između strukturnih komponenata datog surfaktantnog sistema [23,26]. Sistem sa odnosom C/T 2:1 pokazuje sličan porast električne provodljivosti sa sistemom u kome je C/T odnos 1:1, do 40% $m_{\text{vode}}/m_{\text{ukupno}}$ (slika 1), nakon čega sledi intenzivniji porast električne provodljivosti. To ukazuje da nakon 40% $m_{\text{vode}}/m_{\text{ukupno}}$ sadržaja vode nastaje intenzivnija promena strukture kao i intenzivnija interakcija između strukturnih komponenata sistema C/T

2:1 u odnosu na C/T 1:1 sistem (slika 1) [23,26]. Slične vrednosti perkolacionog praga surfaktantnih sistema sa različitim odnosom surfaktanta (C) i kosurfaktanta (T) ukazuju da udeo kosurfaktanta ne utiče značajno na položaj perkolacionog praga (tabela 3).

Rezultati fotonske korelacione spektroskopije (FKS)

Rezultati fotonske korelacione spektroskopije prikazani su u tabeli 4.

Tabela 4. Veličina prečnika micela različitih surfaktantnih sistema
Table 4. Diameter of micelles for different surfactant systems

Sastav smeše	Prosečni prečnik čestica \pm SD, nm	Indeks polidisperziteta \pm SD
C:T = 1:2	14,80 \pm 0,07	0,32 \pm 0,02
C:T = 1:1	15,34 \pm 0,03	0,20 \pm 0,03
C:T = 2:1	16,20 \pm 0,02	0,16 \pm 0,02

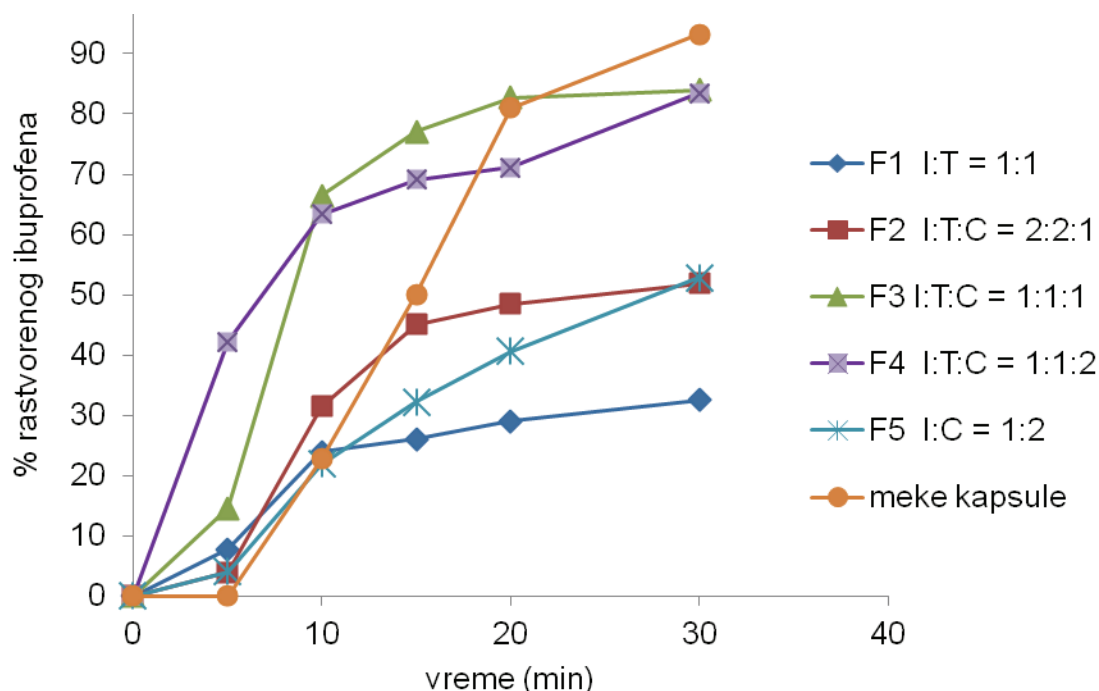
Iz priloženih rezultata može se zaključiti da dati surfaktantni sistemi nakon razblaživanja vodom (95% $m_{\text{vode}}/m_{\text{ukupno}}$) formiraju micelarne rastvore jer je prosečni prečnik kapi manji od 100 nm [19]. Indeks polidisperziteta (*Pdl*) predstavlja meru homogene raspodele veličine prečnika micela, prilikom čega viša vrednost *Pdl* ukazuje na heterogenost sistema [12]. Nakon razblaženja vodom, 95% $m_{\text{vode}}/m_{\text{ukupno}}$, surfaktantni sistemi formiraju micelarne rastvore (prečnik čestica < 100 nm) [26], tabela 4. Sa povećanjem udela PEG-40 hidrogenizovanog ricinusovog ulja može se primetiti blagi porast veličine prečnika micela (tabela 4), što se može objasniti većim udelom hidrofilnih grupa surfaktanta koje dovode do bubrenja micela [19,26]. Veličina prečnika micela koje nastaju razblaživanjem C/T 1:2 sistema je najmanja, međutim visoka vrednost indeksa polidisperziteta (0,322) ukazuje da sistem ima heterogenu raspodelu veličine prečnika micela (tabela 3). Surfaktantni sistem sa odnosom C/T 2:1, iako pokazuje najveću veličinu prečnika micela, ima najmanji indeks polidisperziteta (0,156) što pokazuje da je nakon razblaživanja sa vodom stabilan, a micelle su homogene raspodele veličine prečnika (tabela 4).

Rezultati ispitivanja brzine rastvaranja ibuprofena iz formulacija F1–F10

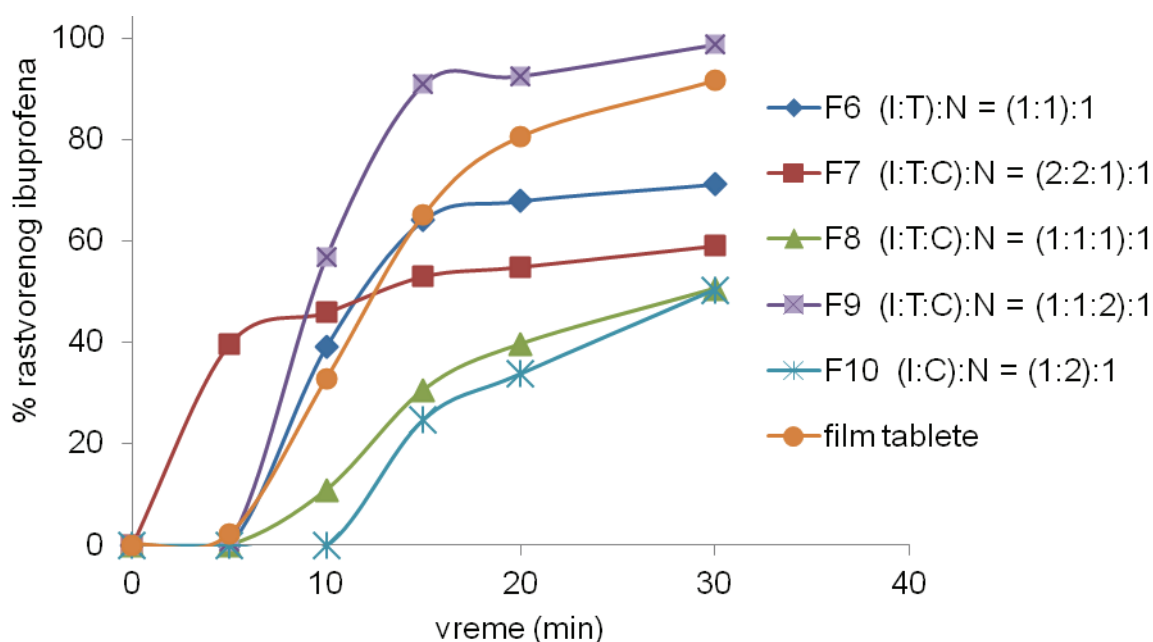
Rezultati ispitivanja brzine rastvaranja ibuprofena iz formulacija F1–F5 i Rapidol®, mekih, želatinskih kapsula, prikazani su na slici 2.

Rezultati ispitivanja brzine rastvaranja ibuprofena iz formulacija F6–F10, koje su nastale adsorbovanjem formulacija F1–F5 na magnezijum-aluminijum-metasilikat, kao i Brufen® film tableta, prikazani su na slici 3.

Surfaktant i kosurfaktant, izmešani u odgovarajućem odnosu, mogu da pokažu sinergizam. Rezultat sinergizma surfaktanta i kosurfaktanta jeste smanjenje



Slika 2. Profili brzine rastvaranja ibuprofena iz formulacija sa tečnim sadržajem u kapsuli.
Figure 2. Dissolution rate profiles of ibuprofen from formulations with liquid composition inside capsules.



Slika 3. Profili brzine rastvaranja ibuprofena iz formulacija sa čvrstim sadržajem u kapsuli.
Figure 3. Dissolution rate profile of ibuprofen from formulations with solid composition inside capsules.

kritične micelarne koncentracije smeše u odnosu na pojedinačne komponente što ima za posledicu da smeša, nakon razblaženja, poseduje veći kapacitet solubilizacije lekovite supstance [26]. Formulacije F1 (I:T = 1:1) i F5 (I:C = 1:2) formulisane su kako bi se ispitaio uticaj pojedinačnih komponenti surfaktantnog sistema na brzinu rastvaranja ibuprofena. Dobijeni profili brzine rastvaranja ibuprofena iz formulacija F1 i F5 ukazuju da

komponente surfaktantnog sistema pojedinačno ne omogućavaju brzo i kompletno rastvaranje ibuprofena, niti poseduju zadovoljavajući kapacitet solubilizacije (slika 2). Nasuprot tome, iz formulacije F3 (I:C:T = 1:1:1) i formulacije F4 (I:C:T=1:2:1) već nakon 30 minuta ispitivanja rastvorilo se više od 80% lekovite supstance, što zadovoljava osnovni farmakopejski zahtev za preparate sa trenutnim oslobađanjem leka (minimum

80% za 30 min). Rastvaranje ibuprofena iz formulacija F3 i F4 je brže u odnosu na komercijalno dostupne meke želatinske kapsule (slika 2). Formulacija F2 (I:C:T = 2:1:2) takođe pokazuje brzo rastvaranje ibuprofena u prvih petnaest minuta trajanja testa, ali je za razliku od formulacija F3 i F4 kapacitet solubilizacije za ibuprofen nakon razblaženja sa medijumom, nizak i do kraja testa se rastvori oko 52% ukupne količine ibuprofena. Najverovatniji razlog nekompletnog rastvaranja leka iz formulacije F2 je manji udeo surfaktanta u odnosu na formulacije F3 i F4 (tabela 1). Ovi rezultati su u skladu sa rezultatima dobijenim merenjem električne provodljivosti i određivanjem veličine kapi. Mali rast električne provodljivosti prilikom razblaživanja surfaktantnog sistema odnosa C/T 1:2 sa vodom (slika 1), kao znak slabe interakcije između kapi vode, koje poseduju površinski film od surfaktanta i kosurfaktanta, i visoka vrednost Pdl pri udelu vode $95\% m_{\text{vode}}/m_{\text{ukupno}}$ (tabela 4), kao znak heterogene raspodele veličine prečnika nastalih micela, ukazuju da najverovatnije dolazi do znatnog prelaska hidrofilnih komponenata micela u vodenu fazu u slobodnom obliku. Ovo verovatno dovodi do destabilizacije micela i samim tim posledičnog smanjenja kapaciteta solubilizacije za lekovitu supstancu [26]. Profili brzine rastvaranja ibuprofena iz formulacija F6–F10 (slika 3) pokazuju da magnezijum–aluminijum–metasilikat, kao adsorbens, značajno utiče na profil brzine rastvaranja ibuprofena. Formulacije F6 i F10 pokazuju više vrednosti rastvorenog ibuprofena (%) u odnosu na analogne formulacije F1 i F5, verovatno zbog velike specifične aktivne površine adsorbensa koja povećava kontaktnu površinu između medijuma i adsorbovanog surfaktantnog sistema, ali je i dalje rastvaranje ibuprofena sporo u prvim minutima trajanja testa (slike 2 i 3). Profili brzine rastvaranja ibuprofena iz formulacija F7–F9 u zavisnosti od C/T odnosa pokazuju različite profile brzine rastvaranja ibuprofena u odnosu na analogne formulacije F2–F4 (slike 2 i 3). Prema radu Agarwal-a i saradnika, adsorbens magnezijum–aluminijum–metasilikat, velike specifične aktivne površine ($300 \text{ m}^2/\text{g}$) i male veličine čestica ($2\text{--}8 \mu\text{m}$), poseduje pore u koje adsorbovani sadržaj može da uđe posredstvom kapilarnih sila u kojima je eventualna kristalizacija supstance onemogućena [9]. Smanjena brzina rastvaranja nakon adsorpcije je posledica precipitacije lekovite supstance na površini adsorbensa [9]. Poređenjem formulacija sa i bez adsorbensa (F7 i F2) nije uočena značajna razlika u ukupnoj količini rastvorenog ibuprofena između formulacija. Brže rastvaranje ibuprofena iz formulacije F7 u početnim minutima ispitivanja u odnosu na formulaciju F2 može se pripisati uticaju velike specifične aktivne površine adsorbensa. U slučaju formulacije F8, kod koje je odnos C/T 1:1, rastvaranje ibuprofena je sporije u poređenju sa formulacijom F3 što ukazuje da pri ovom C/T odnosu najverovatnije dolazi do značajne

precipitacije ibuprofena na površini adsorbensa (slike 2 i 3). Kod formulacija sa C/T odnosom 2:1 bez i sa adsorbensom (F4 i F9) brzina rastvaranje ibuprofena je najveća (slika 3). Ovi rezultati ukazuju da se pri C/T odnosu 2:1 precipitacija ibuprofena na površini adsorbensa ne dešava i da magnezijum–aluminijum–metasilikat, pomoću velike specifične aktivne površine, znatno ubrzava rastvaranje ibuprofena (slike 2 i 3). Profili brzine rastvaranja ibuprofena iz formulacija F6–F10 su upoređivani sa profilom brzine rastvaranja ibuprofena iz Brufen®-a, film tableta. Formulacija F9 pokazuje veoma brzo rastvaranje ibuprofena u prvih 15 minuta ispitivanja (90%), za razliku od komercijalnog preparata, kod koga se, nakon 15 min ispitivanja, rastvorilo svega 65% ibuprofena (slika 3). Vrednosti faktora razlike f_1 i faktora sličnosti f_2 ispitivanih formulacija u odnosu na odgovarajući referentni preparat su izračunate korišćenjem vrednosti rastvorenog ibuprofena (%) pomoću jednačina (1) i (2). Profili brzine rastvaranja formulacija F1–F5, poređeni su sa vrednostima za Rapidol®, meke želatinske kapsule, dok su profili brzine rastvaranja formulacija F6–F10 poređeni sa vrednostima za Brufen® film tablete.

Vrednosti do 15 za f_1 faktor (0–15) i vrednosti veće od 50 za f_2 faktor (50–100) potvrđuju da su profili brzine rastvaranja formulacija koje se porede slični [28–31].

Izračunate vrednosti f_1 i f_2 faktora za brzinu rastvaranja ibuprofena do 30 min prikazane su u tabeli 5.

Posmatranjem izračunatih vrednosti za f_1 i f_2 faktor može se zaključiti da nakon 30 min trajanja testa profili brzine rastvaranja ibuprofena iz ispitivanih formulacija nisu slični sa profilima brzine rastvaranja ibuprofena iz referentnih preparata. Visoke vrednosti faktora razlike f_1 za formulacije F3 i F4 kao i niske vrednosti za faktor sličnosti f_2 (< 50) do 30 min testa (tabela 5) ukazuju da je brzina rastvaranja ibuprofena iz datih formulacija značajno veća u odnosu na brzinu rastvaranja ibuprofena iz Rapidol® mekih želatinskih kapsula. Faktori f_1 i f_2 nakon 30 min za formulaciju F9, koja je pokazala najbrže i potpuno rastvaranje ibuprofena, takođe pokazuju da je brzina rastvaranja ibuprofena iz ispitivane formulacije značajno veća u odnosu na brzinu rastvaranja ibuprofena iz Brufen® film tableta (tabela 5).

ZAKLJUČAK

Dobijeni rezultati ukazuju da surfaktantni sistemi sa odgovarajućim surfaktant/kosurfaktant odnosom mogu znatno da poboljšaju brzinu rastvaranja teško rastvorljivih lekovitih supstanci. Surfaktantni sistemi sa PEG-40 hidrogenizovanim ricinusovim uljem (Cremophor® RH 40) i dietilenglikolmonoetil-etrom (Transcutol® P) karakterisani su merenjem električne provodljivosti i određivanjem veličine kapi i stepena polidisperziteta, prilikom čega se došlo do zaključka da sistem u kome je

Tabela 5. Vrednosti faktora razlike f_1 i faktora sličnosti f_2 profila brzine rastvaranja ispitivanih formulacija u odnosu na referentni proizvod (F1–F5 poređene sa mekim kapsulama; F6–F10 poređene sa film tabletama)

Table 5. Values of difference factor f_1 and similarity factor f_2 for dissolution profiles of investigated formulations relevant to reference product (F1–F5 compared to soft capsules; F6–F10 compared to film tablets)

Komercijalni preparat za upoređivanje	Oznaka formulacije	Vreme trajanja testa min	Rastvoreni ibuprofen %	f_1	f_2
Rapidol® meke želatinske kapsule	F1	30	32,51	58,99	21,29
	F2	30	51,82	37,14	30,91
	F3	30	83,99	38,89	30,75
	F4	30	83,46	49,21	27,44
	F5	30	52,79	41,95	28,53
Brufen® film tablete	F6	30	71,13	8,24	47,44
	F7	30	58,98	44,39	29,04
	F8	30	50,52	51,70	24,87
	F9	30	98,74	25,81	38,55
	F10	30	50,34	60,01	21,96

C/T odnos 2:1 pokazuje najbolje osobine nakon razblaživanja sa vodom. Najveći skok električne provodljivosti sa povećanjem udela vode, koji ukazuje na najintenzivniju interakciju između formiranih kapi, zajedno sa malim stepenom polidisperziteteta, koji ukazuje na homogeno raspodelu veličine prečnika micela – ukazuju da je površinski film koji se sastoji od surfaktanta i kosurfaktanta, u sistemu sa C/T odnosom 2:1, stabilan. To znači da je u sistemu sa C/T odnosom 2:1 prelazak hidrofiličnih komponenata u medijum mali, prilikom čega su formirane micelle stabilne, što dovodi do bolje solubilizacije ibuprofena. Pokazano je da formulacije sa ibuprofenom, F3 i F4, u kojima je C/T odnos 1:1 i 2:1, omogućavaju brzo rastvaranje ibuprofena i nakon razblaženja sa medijumom. Upotreba adsorbensa magnezijum-aluminijum-metasilikata, omogućava adsorbovanje surfaktantnog sistema, pri čemu se u većini slučajeva ne menja njegova sposobnost solubilizacije leka. Iz formulacije u kojoj je C/T odnos 2:1, a koja je adsorbovana na čvrsti nosač, dobijeno je veoma brzo rastvaranje ibuprofena. Ovi rezultati su potvrđeni poređenjem sa komercijalnim formulacijama tipa mekih želatinskih kapsula i film tableta. Pravilnim odabirom odnosa lekovića supstanca/surfaktant/kosurfaktant/adsorbens, moguće je postići brzo rastvaranje teško rastvorljive lekoviće supstance iz čvrstih farmaceutskih oblika.

Zahvalnost

Rezultati rada su u okviru projekta TR34007 „Razvoj proizvoda i tehnologija koji obezbeđuju željeno oslobađanje lekoviće supstance“, koji finansira Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

LITERATURA

[1] L.X. Yu, G.L. Amidon, J.E. Polli, H. Zhao, M.U. Mehta, D.P. Conner, V.P. Shah, L.J. Lesko, M.L. Chen, V.H. Lee, A.S.

Hussain, Biopharmaceutics classification system: the scientific basis for biowaiver extensions, *Pharm. Res.* **19** (2002) 921–925.

- [2] C.W. Pouton, Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system, *Eur. J. Pharm. Sci.* **29** (2006) 278–287.
- [3] W. Colin, C.W. Pouton, J.H. Christopher, Formulation of lipid-based delivery systems for oral administration: Materials, methods and strategies, *Adv. Drug. Deliver. Rev.* **60** (2008) 625–637.
- [4] R.G. Strickley, in: Oral lipid-based formulations: Enhancing the bioavailability of poorly water soluble drugs, D.J. Hauss (Ed.), Informa Healthcare, New York, 2007, pp. 1–31.
- [5] T.C. Ewart, C. Dominique, B. Hassan, Challenges and Opportunities in The Encapsulation of Liquid and Semi-Solid Formulations into Capsules for Oral Administration, *Adv. Drug Deliver. Rev.* **60** (2008) 747–756.
- [6] W.J. Bowtle, in: Oral Lipid-Based Formulations - Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs, D.J. Hauss (Ed.), Informa Healthcare, New York, 2007, pp. 79–106.
- [7] M.K. Gupta, D. Goldman, R.H. Bogner, Y.C. Tseng, Enhanced drug dissolution and bulk properties of solid dispersions granulated with a surface adsorbent, *Pharm. Dev. Technol.* **6** (2001) 563–572.
- [8] C.R. Raymond, J.S. Paul, C.O. Sian, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th ed., Pharmaceutical Press, London, 2006.
- [9] V. Agarwal, A. Siddiqui, H. Ali, S. Nazzal. Dissolution and powder flow characterization of solid self-emulsified drug delivery system (SEDDS), *Int. J. Pharm.* **366** (2009) 44–52.
- [10] I. Yukako, A. Harumi, U. Kaori, I. Kouji, S. Nobuhito, T. Kanji, Effect of adsorbents on the absorption of lansoprazole with surfactant, *Int. J. Pharm.* **289** (2005) 69–77.
- [11] I. Yukako, T. Kusawake, M. Ishida, R. Tawa, N. Shibata, K. Takada, Oral solid gentamicin preparation using emulsi-

- fier and adsorbent, *J. Control. Release.* **105** (2005) 23–31.
- [12] International Standard ISO13321, Methods for determination of particle size distribution part 8: photon correlation spectroscopy, International Organisation for Standardisation (ISO), 1996.
- [13] D.E. Koppel, Analysis of Macromolecular Polydispersity in Intensity Correlation Spectroscopy: The Method of Cumulants, *J. Chem. Phys.* **57** (1972) 4814–4820.
- [14] J.W. Moore, H.H. Flanner, Mathematical comparison of dissolution profiles, *Pharm. Technol.* **20** (1996) 64–74.
- [15] M. Borkovec, H.F. Eicke, H. Hammerich, B. Dasgupta, Two percolation processes in microemulsions, *J. Phys. Chem.* **92** (1988) 206–211.
- [16] S. Ray, S. Paul, S.P. Moulik, Physicochemical Studies on Microemulsions: V. Additive Effects on the Performance of Scaling Equations and Activation Energy for Percolation of Conductance of Water/AOT/Heptane Microemulsion, *J. Colloid. Interf. Sci.* **183** (1996) 6–12.
- [17] S.P. Moulik, G.C. De, B.B. Bhowmik, A.K. Panda, Physicochemical Studies on Microemulsions. 6. Phase Behavior, Dynamics of Percolation, and Energetics of Droplet Clustering in Water/AOT/*n*-Heptane System Influenced by Additives (Sodium Cholate and Sodium Salicylate), *J. Phys. Chem., B* **103** (1999) 7122–7129.
- [18] S.K. Hait, A. Sanyal, S.P. Moulik, Physicochemical Studies on Microemulsions. 8. The Effects of Aromatic Methoxy Hydrotropes on Droplet Clustering and Understanding of the Dynamics of Conductance Percolation in Water/Oil Microemulsion Systems, *J. Phys. Chem., B* **106** (2002) 12642–12650.
- [19] D. Attwood, A.T. Florence, Surfactant systems: their chemistry, pharmacy and biology, Chapman and Hall, London, 1983.
- [20] M.J. Hou, M. Kim, D.O. Shah, A light scattering study on the droplet size and Interdroplet interaction in microemulsions of AOT-oil-water system, *J. Colloid. Inter. Sci.* **123** (1988) 398–421.
- [21] D. Stauer, Scaling theory of percolation clusters, *Phys. Rep.* **54** (1979) 1.
- [22] D. Stauer, Introduction to Percolation Theory, Taylor & Francis, London, 1985.
- [23] M.J. Rosen, Surfactants and Interfacial Phenomena, 3rd ed., John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, 2004.
- [24] L. Garcia-Rio, P. Herves, J.R. Leis, J.C. Mejuto, Influence of crown ethers and macrocyclic kryptands upon the percolation phenomena in AOT/isooctane/H₂O microemulsions, *Langmuir* **13** (1997) 6083–6088.
- [25] D. Alvarez, L. Garcia-Rio, J.C. Mejuto, J.M. Navaza, Effect of Temperature on the conductivity of Sodium Bis (2-ethylhexil) sulfosuccinate + 2,2,4-Trimethylpenatane + Water microemulsions. Influence of Amines, *J. Chem. Eng. Data* **43** (1998) 433–435.
- [26] M. Clausse, J. Payerlasse, C. Boned, J. Heil, L. Nicoles, A. Zradba, Solution Properties of Surfactants, Plenum Press, New York, 1983.
- [27] Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Physical Chemical and Biopharmaceutical Principles in the Pharmaceutical Sciences P.J. Sinko, Y. Sigh (Eds.), 6th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2006.
- [28] FDA, Guidance for Industry: Immediate Release Solid Oral Dosage Forms – Scale-up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; *In Vitro* Dissolution Testing and *In Vivo* Bioequivalence Documentation, Center for Drug Evaluation and Research, Rockville, MD, 1995.
- [29] FDA, Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, Center for Drug Evaluation and Research, Rockville, MD, 1997.
- [30] FDA, Guidance for Industry, SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms – Scale-up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; *In Vitro* Dissolution Testing and *In Vivo* Bioequivalence Documentation, Center for Drug Evaluation and Research, Rockville, MD, 1997.
- [31] V.P. Shah, Y. Tsong, P. Sathe, J.P. Liu, *In vitro* dissolution profile comparison – statistics and analysis of the similarity factor, f_2 , *Pharm. Res.* **15** (1998) 889–896.

SUMMARY

POTENTIAL APPLICATION OF SURFACTANT SYSTEMS IN FORMULATION OF DOSAGE FORMS WITH SLIGHTLY SOLUBLE SUBSTANCES

Mladen R Milović, Jelena D. Đuriš, Dragana D. Vasiljević, Zorica R. Đurić, Svetlana R. Ibrić

University of Belgrade, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, Belgrade, Serbia

(Scientific paper)

In order to achieve fast release of ibuprofen, a slightly soluble model substance (0.52×10^{-4} mol/l), surfactant systems for oral use with different PEG-40 hydrogenated castor oil (C)/diethylene glycol monoethyl ether (T) ratios were investigated. Comparison between dissolution profiles for ibuprofen from formulated systems and from two commercial products, film tablets and soft capsules, is presented in this paper. Photon correlation spectroscopy has shown that after high dilution with water, the surfactant systems were able to form micellar solutions. The size of micelles varied from 14.8 ± 0.075 nm to 16.2 ± 0.021 nm with increasing C/T ratio from 1:2 to 2:1. Although increasing content of PEG-40 hydrogenated castor oil resulted in formation of larger micelles, the lower values of polydispersity index indicated that a more homogeneous distribution of micelle sizes was gained. Conductometric analysis had demonstrated that the system composing of C/T ratio 2:1 showed the most pronounced interaction between droplets, which can be seen as a high rise of electrical conductivity with increasing water content ($w_{\text{water}}/w_{\text{total}}$) in the sample. No significant difference in percolation threshold between formulations with different C/T ratios was observed. Different surfactant systems were adsorbed on magnesium aluminometasilicate, as adsorbent with high specific active surface (≈ 300 m²/g), in order to investigate the potential influence of adsorbent on ibuprofen dissolution rate. Formulated systems, with or without adsorbent, were filled in hard gelatin capsules. The dissolution profiles of ibuprofen from different formulations were obtained in 30 min by dissolution apparatus with rotating baskets and compared with dissolution profiles of ibuprofen from commercial products. For formulations without adsorbent faster release of ibuprofen in the first minutes of the dissolution test, showed formulations with C/T ratio 2:1 and 1:1. Magnesium aluminometasilicate, as adsorbent with high specific surface area, significantly improved release rate of ibuprofen from formulation with C/T ratio 2:1. However, for the formulation with C/T ratio 1:1, significantly lower release of ibuprofen was observed. Formulations with other C/T ratios in terms of fast ibuprofen release did not give satisfying results. The obtained results show that in comparison to dissolution profile of ibuprofen from commercial products proper C/T ratio as well as magnesium aluminometasilicate, as adsorbent with high specific surface area, can significantly increase release of ibuprofen.

Keywords: PEG-40 hydrogenated castor oil • Diethylene glycol monoethyl ether • Surfactant systems • Magnesium aluminometasilicate • Ibuprofen