

Sodobni pristopi k izdelavi trdnih disperzij z izboljšano biološko uporabnostjo učinkovin

Contemporary approaches to solid dispersions production with improved drug bioavailability

Odon Planinšek

Povzetek: Velik delež novih zdravilnih učinkovin je težko vodotopnih, kar omejuje njihovo absorpcijo. Povečevanje biološke uporabnosti teh spojin je eden izmed največjih izzivov razvoja sodobnih farmacevtskih oblik. Z razvojem trdnih disperzij lahko pogosto presežemo omejitve drugih metod povečevanja hitrosti raztapljanja, kot so: tvorba soli, solubilizacija z uporabo sotopil ali zmanjševanje velikosti delcev in dosežemo želeno sproščanje učinkovine. Po stiku trdne disperzije z vodnim medijem pride do hitre raztopitve pomožne snovi, težko topna učinkovina pa se sprosti v obliki koloidnih delcev z veliko specifično površino, s čimer se povečata njena hitrost raztapljanja in biološka uporabnost. Prispevek obravnava omejitve, ki so v preteklosti preprečevale industrijsko proizvodnjo trdnih disperzij, kamor spadajo predvsem zapleteni postopki izdelave, slaba ponovljivost fizikalno-kemijskih lastnosti, omejitve povezane z razvojem ustrezne farmacevtske oblike in fizikalna nestabilnost. Prav tako so opisane tudi tehnologije, ki danes omogočajo industrijsko proizvodnjo trdnih disperzij, kot so: oblaganje sladkornih jader v zvrtničenih plasteh, iztiskanje talin, neposredno polnjenje želatinskih kapsul s talinami, uporaba površinsko aktivnih snovi in tehnologija s superkritičnimi fluidi.

Gljučne besede: trdne disperzije, biološka uporabnost, hitrost raztapljanja

Abstract: Large percentage of new drug compounds are poorly water soluble. Bioavailability increase of these compounds represents one of the major challenge in the development of drug formulations. To achieve desired drug release, the development of solid dispersions can overcome the limitations of approaches such as salt formation, solubilization by cosolvent or particle size reduction. After the solid dispersion is exposed to aqueous media, the carrier dissolves and the drug is released as fine colloidal particles with large surface area that increases dissolution rate and bioavailability. Article discusses limitations that disabled industrial production of solid dispersions in the past which include laborious methods of preparation, low reproducibility of physicochemical characteristics, difficult dosage form development and low physical stability. Technologies which today enable industrial production of solid dispersion such as spraying on sugar beads using fluidized bed coating system, hot-melt extrusion, direct capsule filling, use of surface active carriers and supercritical fluid technology are also described.

Key words: solid dispersions, bioavailability, dissolution rate

1 Uvod

Raztapljanje učinkovine v bioloških medijih je poleg njene permeabilnosti najpomembnejši parameter, ki vpliva na biološko uporabnost. Povečamo jo lahko z izdelavo soli, ki pa ni mogoča pri uporabi nevtralnih učinkovin. Tudi pri uporabi šibkih kislin ali baz je lahko ta metoda nepraktična, kadar izboljšanje raztapljanja prepreči pretvorba soli v prvotno obliko kisline oziroma baze. Solubilizacija učinkovin v organskih topilih ali v vodnem mediju z uporabo površinsko aktivnih snovi v kombinaciji s sotopili vodi v izdelavo tekočih formulacij, ki so s stališča komercializacije izdelka manj zaželeno od trdnih farmacevtskih oblik (1).

Analiza modificirane Noyes-Whitneyeve enačbe omogoča pregled nekaterih možnosti za izboljšanje hitrosti raztapljanja (dC/dt) v vodi težko topnih učinkovin (Enačba 1) (2).

$$\frac{dC}{dt} = \frac{AD(C_s - C)}{h} \quad (1)$$

A je površina, ki je na razpolago za raztapljanje, D difuzijski koeficient spojine, C_s topnost spojine v mediju za raztapljanje, C koncentracija spojine ob času t in h debelina difuzijske plasti v stiku s površino delca, ki se raztaplja.

Prva možnost za povečanje hitrosti raztapljanja je povečanje površine, ki je na voljo za raztapljanje. To lahko dosežemo z zmanjševanjem velikosti delcev ali z izboljšanjem močenja snovi, ki se raztaplja. Uporaba različnih mlinov ali nadzorovane kristalizacije ima omejitve glede minimalne velikosti delcev, ki jih lahko izdelamo. Poleg tega je rokovanje s finimi delci v proizvodnji zelo zahtevno. Teoretično lahko stanjšamo tudi debelino difuzijske plasti, česar pa praktično, glede na definirane hidrodinamične pogoje v telesu, ne moremo doseči. Bolj smiselno je zagotavljanje „sink“ pogojev, ki pa so odvisni predvsem od permeabilnosti mukoze, sestave in volumna tekočin v prebavni cevi. Permeabilnost mukoze lahko povečamo z dodatkom ustreznih pomožnih snovi, ki pa v preteklosti niso dale najboljših rezultatov. Aplikacija učinkovine takoj po zaužitju hrane omogoča izboljšanje raztapljanja in podaljšanje časa, ki je na voljo za raztapljanje. Vpliv hrane na raztapljanje lahko napovedujemo s testiranjem raztapljanja v biorelevantnih medijih (3). Uporaba različnih formulacijskih pristopov predstavlja verjetno najbolj zanimivo skupino možnosti za izboljšanje hitrosti raztapljanja težko topnih učinkovin. Poleg obarjanja različnih kristalnih oblik, tvorbe amorfov ali psevdopolimorfov, lahko za ta namen izdelujemo tudi trdne disperzije.

2 Definicija trdne disperzije

Trdna disperzija je disperzija ene ali več aktivnih komponent v inertnem nosilcu, oziroma ogrodju, ki je v trdnem agregatnem stanju. Pripravimo jo lahko s taljenjem, raztapljanjem ali kombinacijo obeh metod. Pri tem lahko pride do že omenjene pospešitve ali do upočasnitve sproščanja. Med pomožno snovjo (nosilcem) in učinkovino lahko pride do različnih interakcij. Nastanejo lahko različne strukture, kot so: enostavna evtektična zmes, trdna raztopina, amorfnna raztopina in amorfnna suspenzija, amorfnni precipitat v/na kristalnem nosilcu, kompleksna spojina ali kombinacije naštetih struktur (4). Trdne disperzije sta prva predstavila Sekiguchi in Obi (5). Evtektična zmes v vodi težko topne zdravilne učinkovine sulfatiazola in fiziološko inertnega, vodotopnega nosilca sečnine, se po peroralni aplikaciji hitreje absorbira in izloči iz telesa, kot sam sulfatiazol. Strukture in mehanizmi, ki vplivajo na raztapljanje so bili v Farmacevtskem vestniku predstavljeni v sklopu metod za povečevanje topnosti in hitrosti raztapljanja učinkovin opisane leta 2002 (6).

3 Prednosti izdelave trdnih disperzij

Zaradi povečanja hitrosti raztapljanja pride do povečanja hitrosti in obsega absorpcije zdravilne učinkovine. Odmerek zdravilne učinkovine lahko zato tudi zmanjšamo. Posledica povečane absorpcije je lahko tudi zmanjšanje predsistemskega metabolizma. Tako je povečana hitrost raztapljanja 17--estradiola v črevesju vzrok za nasičenje encimskih sistemov, ki so odgovorni za predsistemski metabolizem (4).

4 Omejitve izdelave trdnih disperzij

Uporaba različnih preslabo definiranih metod izdelave, slaba ponovljivost izdelave, težave pri izdelavi ustrezne farmacevtske

oblike, omejitve glede povečevanja proizvodne serije ter fizikalna in kemijska nestabilnost so v preteklosti preprečevale komercializacijo trdnih disperzij.

4.1 Omejitve povezane z metodo izdelave

Temperature, ki so jih mnogi raziskovalci uporabljali pri izdelavi trdnih disperzij s taljenjem, so bile v začetku razvoja zelo visoke (nad 100°C pri uporabi kombinacije acetaminofen-urea, ali nad 200°C v primeru uporabe sladkorjev) (7, 8). Nižjo temperaturo so uporabili za taljenje nifedipina in PEG 6000 (85°C) (9). Ohlajanje talin so izvajali z uporabo ledene kopeli, pri čemer so nekateri uporabili mešanje, drugi ohlajen zrak ali pa so talino nadzorovano počasi ohlajali. Disperzije je bilo treba do več dni shranjevati pri nizki temperaturi, da je prišlo do strjevanja, ki je omogočilo naknadno drobljenje.

Glavna omejitev uporabe metode raztapljanja za izdelavo trdne disperzije je neustrezna topnost učinkovine in pomožne snovi v istem topilu. Zaradi nizke topnosti ene od komponent je za izdelavo trdne disperzije potrebno uporabiti velik volumen topila. Tako sta npr. Chiou in Riegelman (10) 0,5g grizeofulvina in 4,5g PEG 6000 raztapljala v 500 ml etanola. Nekateri avtorji so težavo reševali tako, da so uporabili sotopila, drugi pa tako, da so le učinkovino raztopili v organskem topilu in jo v obliki raztopine dodali staljeni pomožni snovi (11).

4.2 Omejitve zaradi neponovljivosti fizikalno-kemijskih lastnosti

Poleg različnih možnosti, ki so na voljo npr. za ohlajanje taline ali metod sušenja raztopine pri izdelavi trdnih disperzij, tudi mnogi drugi parametri vplivajo na lastnosti produkta. Sem prištevamo hitrost segrevanja, maksimalno temperaturo segrevanja, čas vzdrževanja maksimalne temperature, metodo in hitrost ohlajanja, metodo mletja in končno velikost delcev. Kristaliničnost komponente v trdni disperziji je pogosto odvisna od segrevanja do tiste temperature kjer nastane bistra raztopina učinkovine in pomožne snovi (11). Nepopolno raztapljanje komponent v talini, podobno kot njuno razmerje ali velikost delcev zdobljene disperzije, vodi v spremembe v raztapljanju (11, 12).

Tudi pri izdelavi trdne disperzije z metodo raztapljanja mnogokrat nastane amorfnna oblika učinkovine. Delež kristaliničnosti oziroma amorfnosti je odvisen od razmerja učinkovina-pomožna snov ter od mnogih drugih parametrov kot so: narava topila, razmerje učinkovina-topilo ali pomožna snov-topilo, način ter hitrost sušenja.

4.3 Omejitve povezane z razvojem farmacevtske oblike

Za ustrezno klinično uporabo in komercializacijo zdravila je potrebno trdno disperzijo vgraditi v kapsulo ali tableto. Pri tem se lahko pojavijo težave glede možnosti drobljenja delcev, ki so premehki. Druge težave so lepljivost, slabe pretočne lastnosti, nestisljivost, nekompatibilnost učinkovine s pomožnimi snovmi in nestabilnost trdnih disperzij. V literaturi najdemo nekaj opisov relativno neuspešnih razvojov farmacevtskih oblik, ki vsebujejo trdne disperzije. Ford in Rubinstein sta staljeno disperzijo indometacina in PEG (tališče disperzije je 100 °C) dodajala zmesi natrijevega škrobnege glikolata in kalcijevega hidrogekharbonata v mešalniku pri 70°C ter tako izdelala granule (13). Te sta nato strjevala en dan pri 25°C, dodala Mg

stearat in izdelala tablete. Končne tablete z maso 600 mg so vsebovale le 25 mg indometacina. Kljub temu, da je bil delež pomožnih snovi zelo visok, izdelane tablete niso razpadle. Težave povezane s slabo razpadnostjo tablet so posledica lastnosti pomožnih snovi, kot je npr. PEG, ki pri tabletiranju delujejo kot dobra veziva. Tako se med stiskanjem lahko zmeščajo ali stalijo, napolnijo pore med delci ter s tem med raztapljanjem preprečijo razpad tablete. Poleg tega mehanizma lahko med stiskanjem pomožna snov prekrije delce razgrajevala.

Povečevanje serije pri metodi izdelave trdne disperzije z raztapljanjem bi zahtevalo velike količine uporabe in odparevanja organskih topil. Za znižanje stroškov proizvodnje bi bilo na ta način izdelano trdno disperzijo smiselno označiti kot aktivno farmacevtsko substanco in proizvodnjo delcev prenesti v tovarno, kjer poteka sinteza in izolacija učinkovin (1). Seveda, bi bilo pri tem treba ugotoviti, ali predpisi omogočajo takšno proizvodnjo zdravil.

4.4 Fizikalno-kemijska nestabilnost trdnih disperzij

V literaturi je najpogosteje obravnavana fizikalna nestabilnost trdnih disperzij kristalizacija učinkovine in/ali pomožnih snovi. Trdne disperzije, izdelane z metodo taljenja, večinoma vsebujejo del učinkovine, ki je molekularno dispergirana, kar je odvisno od topnosti. Drugi del se nahaja v amorfni ali kristalni stanju, kar je odvisno od pogojev izdelave te disperzije. Če je učinkovina v obliki molekularne disperzije prenasočena, ali se nahaja v amorfni obliki, lahko s staranjem kristalizira. Podobno se lahko dogaja s pomožnimi snovmi. Chiou je ugotovil, da grizeofulvin kristalizira v disperziji s PEG 6000, kadar je njegova koncentracija nad 5 % medtem, ko pri nižji koncentraciji ostane raztopljen in se s časom ne spreminja (14). Istemu pojavu sta Ford in Rubinstein pripisala znižanje hitrosti raztapljanja indometacina iz disperzije s PEG 6000 (15). Poleg tega sta ugotovila večje znižanje hitrosti raztapljanja pri višje koncentriranih disperzijah. Splošno lahko rečemo, da lahko na stabilnost disperzije, ki vsebujejo amorfne spojine, vplivajo pogoji shranjevanja (predvsem temperatura in vlaga) in razmerje komponent v trdni disperziji. Tako predvsem povišana relativna vlaga (npr. med 60 in 75 %) povzroči popolno kristalizacijo učinkovine v trdni disperziji v relativno kratkem času (npr. nekaj tednov) (16).

Pretvorba amorfne v kristalno obliko je najpomembnejše vprašanje stabilnosti tudi pri disperzijah, izdelanih z metodo raztapljanja. Tudi tu vlaga bistveno vpliva na kristalizacijo učinkovine v trdni disperziji. Ugotovljeno je, da lahko pri nižji relativni vlagi PVP zadrži kristalizacijo učinkovin. Stabilizacija amorfne učinkovine v disperziji s PVP naj bi bila posledica tvorbe vodikovih vezi (17). Poleg izbire ustrezne pomožne snovi je za stabilizacijo trdne disperzije bistveno tudi njeno razmerje glede na učinkovino.

5 Izboljšave, ki omogočajo industrijsko proizvodnjo trdnih disperzij

5.1 Polnjenje kapsul s talinami

Trdne disperzije lahko izdelamo tako, da talino polnimo neposredno v trdne želatinske kapsule in jo ohladimo na sobno temperaturo. V ta

namen lahko uporabimo obstoječo opremo za kapsuliranje. V kapsuli nastane čep, iz katerega se po stiku s topilom v prebavni cevi sproščajo sestavine disperzije. Temperatura polnjenja ne sme preseči 70°C, ker višja temperatura vpliva na lastnosti kapsule. Tehnologija se najprej ni izkazala, saj so ugotovili, da se učinkovina iz disperzije, kljub zagotovitvi „sink“ pogojev, ne raztaplja bistveno hitreje, kot v čisti obliki. Razlog za takšno obnašanje učinkovine je hitro raztapljanje pomožne snovi, ki povzroči nastanek plasti učinkovine na površini ogrodja trdne disperzije in prepreči njeno nadaljnje sproščanje. Te težave so uspešno reševali tako, da so k PEG dodajali površinsko aktivne snovi kot so polisorbit 80, ali fosfatidilholin (18,19). Kljub temu, da sproščena učinkovina ostane neraztopljena v mediju za raztapljanje, ko njena koncentracija preseže topnost, drobne kapljice nastale emulzije ali disperzije delcev, omogočajo izboljšanje absorpcije.

5.2 Sodobne površinsko aktivne snovi za izdelavo trdnih disperzij

Dve pomembni površinsko aktivni snovi, ki ju uporabljamo za izdelavo trdnih disperzij sta Gelucire 44/14 in vitamin E R-alfa-tokoferil polietilen glikol 1000 sukcinat (TPGS). Gelucire 44/14 je zmes gliceril in PEG 1500 estrov z dolgimi maščobnimi kislinami in je oficalna spojina v evropski farmakopeji. Vrednost 44 označuje temperaturo tališča, vrednost 14 pa hidrofilno-lipofilno ravnotežje (HLB). Vitamin E TPGS ima HLB vrednost 13 ter tališče 38°C. Za uporabo v trdnih disperzijah ga mešamo s pomožnimi snovmi, ki zvišajo njegovo temperaturo tališča (1).

Raziskave biološke uporabnosti trdnih disperzij s tovrstnimi spojinami so dale mnoge vzpodbudne rezultate. Aungst in sodelavci so poročali, da se biološka uporabnost inhibitorja HIV proteaze z oznako DMP323 ob zvišanju odmerka s 85 mg na 350 mg zniža za 49,6% na 5,2%, kadar so uporabili PEG kot pomožno snov v trdnih disperzijah. Pri uporabi disperzij, ki so vsebovale Gelucire 44/14, je bil padec biološke uporabnosti pri istem povečanju odmerka mnogo manjši (z 68,9% na 49,5%) (19). Biološka uporabnost v vodi težko topne učinkovine z oznako RP69698 pri psih je bila 4,5 krat večja (27,6% v primerjavi s 6%), ko so uporabili trdno disperzijo PEG 3350-Labrosol-polisorbit 80 kot takrat, ko so uporabili vodno suspenzijo, ki je vsebovala 0,5% metilceluloze (19).

Uporaba površinsko aktivnih snovi v trdnih disperzijah je omejena, kadar je učinkovina v pomožni snovi preslabo topna, saj je volumen taline disperzije prevelik, da bi ga lahko napolnili v kapsulo. V takšnem primeru lahko delce učinkovine dispergiramo v talini pomožne snovi, vendar je vprašanje ali se bo na ta način biološka uporabnost dovolj povečala (21). Pri temperaturi shranjevanja trdne disperzije učinkovina v pomožni snovi ne sme kristalizirati. Kadar je topnost učinkovine v staljeni pomožni snovi mnogo višja od koncentracije, ki jo nameravamo uporabiti v disperziji, lahko pričakujemo, da do obarjanja pri nižji temperaturi ne bo prišlo. Kristalizacija učinkovine iz disperzije z Gelucire 50/13, polisorbitom 80 in polioksil 35 ricinovim oljem je bila razlog za umik zdravila Norvir® s tržišča leta 1998 (22).

5.3 Oblaganje jeder v zvrtnjenih plasteh

Raztopino učinkovine in pomožne snovi lahko razpršujemo na površino nevtralnih granul, oziroma sladkorna jedra, ki jih nato

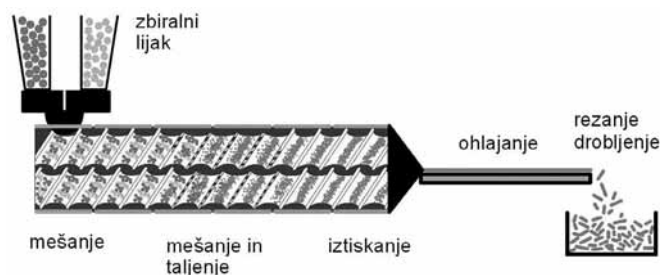
tabletiramo ali pa obložimo pelete, ki jih polnimo v kapsule. Zdravilo z itrakonazolom industrijsko proizvajajo tako, da raztopino učinkovine in hidroksipropilmetilceluloze (HPMC) v diklorometanu in etanolu razpršujejo na sladkorna jedra (23). V Wursterjevi komori nastanejo s trdno raztopino obložena jedra, ki v fizioloških pogojih omogočajo nastanek prenasočene raztopine učinkovine in njeno hitro absorpcijo iz prebavne cevi. HPMC pri tem deluje predvsem kot inhibitor kristalizacije učinkovine. Namesto razprševanja z organskimi raztopinami lahko za oblaganje uporabljamo talino disperzije učinkovine in pomožne snovi (24).

5.4 Iztiskanje taline

Najpomembnejša aplikacija iztiskanja v farmaciji je izdelava granul ali pelet enakih velikosti, oblik in gostote. Proces je sestavljen iz mešanja zmesi praškov (učinkovine in pomožnih snovi), ki ji dodamo tekočino, nadaljnega mešanja in potiskanja skozi matrico oziroma perforirano ploščo, da nastane cilindrični ekstrudat. Druga možnost je iztiskanje talin, ki je bila v farmaciji prvič uporabljena že leta 1971 (25). Prednost uporabe taline za izdelavo trdne disperzije je predvsem v tehnologiji, ki ne zahteva uporabe topil zaradi česar ni onesnaževanja okolja, ni potrebno dokazovati rezidualnih topil v proizvodnji in uporabljati eksplozivno varne opreme. Naprava za iztiskanje (angl. screw extruder - vijalni ekstrudator) vsebuje vijalni mešalnik, z enim ali dvema vijakoma, s tako oblikovano površino, ki omogoča mešanje in transport snovi vzdolž cevi-ohišja imenovanim polž (Slika 1).

V področju zbiralnega lijaka izvajamo polnjenje ekstrudatorja, ki mu sledi mešanje, taljenje in iztiskanje homogene zmesi skozi matrico ter obdelava ekstrudata. Na lastnosti ekstrudata vplivajo predvsem tok praškov, strižne sile, čas zadrževanja zmesi v aparatu, tlak in hitrost ohlajanja. Večina toplote za taljenje zmesi nastane med trenjem zmesi, ostalo pa dodamo z električnim ali tekočinskim segrevanjem plašča cevi. Značilnost vijalnega ekstrudatorja je tudi kratek čas potovanja zmesi od polnjenja do iztiskanja, ki znaša do dve minuti. Temperatura lahko natančno nadziramo med 30 in 250 °C. Zaprt sistem, ki preprečuje dostop vlage in kisika omejuje razgradnjo učinkovine. Sistem, ki poleg učinkovine in pomožnih snovi vsebuje še tekočino, ima pomanjkljivosti glede homogenosti, medtem ko lahko talina učinkovine in pomožne snovi obstaja kot enofazen sistem v širokem temperaturnem območju (26).

Na stabilnost trdnih disperzij vplivajo predvsem medmolekulske interakcije med učinkovino in nosilcem ter viskoznost pomožne snovi (27). Medtem ko je trdna raztopina stabilna, na stabilnost prenasočene



Slika 1: Shema dvovijačnega ekstrudatorja.

Figure 1: Scheme of a twin screw extruder.

disperzije vpliva temperatura steklastega prehoda. V amorfni disperziji se molekule do neke mere gibljejo, kar vodi v kristalizacijo učinkovine oziroma pomožne snovi (27). Zato so medmolekulske interakcije med učinkovino in pomožno snovjo zelo pomemben mehanizem fizikalnokemijske stabilizacije disperzije.

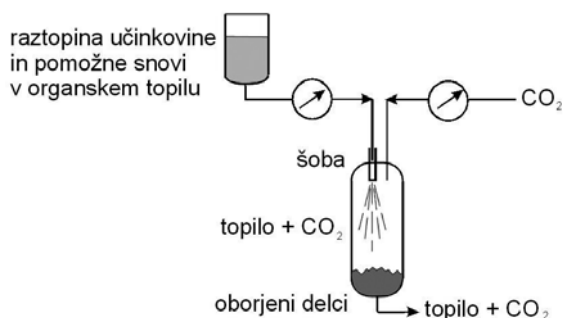
Rosemberg in sodelavci so z ekstruzijo taline razvili sistem učinkovine s pomožnimi snovmi, ki med raztapljanjem tvori delce velikosti 1-3 μm , s čimer se bistveno poveča hitrost raztapljanja (28). Kot pomožne snovi so uporabili PVP, vinilpirolidonvinilacetat v kombinaciji z različnimi površinsko aktivnimi snovmi. Tridesetkratno povečanje hitrosti raztapljanja 17-estradiola so dosegli Hülsmann in sodelavci z uporabo PVP in Gelucire 44/14 v disperzijah (29). Izboljšanje raztapljanja se je ohranilo tudi po izdelavi tablet. Pozitivni učinki izdelave trdnih disperzij so se pokazali tudi pri raziskavah na ljudeh. Testiranja na prostovoljcih so pokazala 2,3 kratno povečanje biološke uporabnosti itrakonazola iz trdne disperzije izdelane z ekstruzijo taline v primerjavi z registriranim zdravilom v obliki kapsul (30). Z isto tehnologijo so uspeli izdelati bioekvivaletno zdravilo z ibuprofenom glede na registrirane tablete, ki vsebujejo ibuprofenom lizinat (31).

5.5 Tehnologija s superkritičnimi fluidi

Superkritični fluid se nad kritično temperaturo in tlakom nahaja v obliki ene faze. Njegove lastnosti so primerne za izdelavo različnih produktov saj ima gostoto podobno tekočinam, stisljivost podobno plinom in večjo difuzivnost od tekočin. Poleg tega se lastnosti kot so viskoznost, difuzivnost, dielektrična konstanta in polarnost odvisno od tlaka in temperature spreminjajo, kar omogoča izbiro ustreznih pogojev za posamezno aplikacijo. Tehnologijo uporabljamo za frakcioniranje polimerov, čiščenje površinsko aktivnih spojin in drugih farmacevtskih surovin, za izvajanje polimerizacij in drugih kemijskih reakcij ter kristalizacije in obarjanja (32). Najpogosteje v teh procesih uporabljamo ogljikov dioksid, ki ima relativno nizek kritični tlak in temperaturo (31,1°C, 73,8 bar). Poleg tega, da je netoksičen, negorljiv in poceni, ga lahko uporabljamo za obdelavo termolabilnih učinkovin. Tehnologija s superkritičnimi fluidi omogoča izdelavo majhnih delcev z veliko specifično površino, ki imajo dobre pretočne lastnosti in majhno vsebnost rezidualnih topil (33).

Prva izmed možnosti za izdelavo trdnih disperzij je metoda hitre ekspanzije iz superkritične raztopine (RESS -angl. *rapid expansion of supercritical solution*). Učinkovino in pomožno snov raztopimo v CO₂ ter skozi šobo razpršimo v ekspanzijsko posodo z nižjim tlakom, da nastanejo delci disperzije. Omejitev te metode za izdelavo trdnih disperzij za farmacevtsko uporabo je predvsem nizka topnost učinkovin in polimerov v superkritičnem CO₂ (<0,01 %), zaradi česar bi bila industrijska proizvodnja večjih količin produkta nepraktična (1).

Pri večini ostalih metod, ki jih uporabljamo pri izdelavi trdnih disperzij s superkritičnimi fluidi pride do obarjanja delcev. To pomeni, da v postopku njihove izdelave uporabljamo organska topila. Superkritični fluid pri tehniki GAS uporabimo kot netopilo (angl. *gas antisolvent* - plin kot netopilo). Učinkovino, pomožno snov ali obe komponenti hkrati raztopimo v organskem topilu. Raztopini v avtoklavu naknadno dodajamo superkritični fluid, ki povzroči obarjanje (Slika 2) (34). Prednost te metode je predvsem v možnosti uporabe različnih topil. Pri izdelavi disperzij karbamazepina v kombinaciji s PEG, Gelucire 44/14 oziroma vitamin E TPGS s to metodo, so bili rezultati raztapljanja



Slika 2: Shematski prikaz metode uporabe plina kot netopila.

Figure 2: Scheme of gas anti-solvent method.

predvsem zaradi polimorfne transformacije učinkovine boljši, kot pri izdelavi trdnih disperzij z metodo odparevanja topila (35).

Pri metodi PGSS (angl. *precipitation from gas saturated solutions* - obarjanje iz raztopin, nasičenih s plinom) učinkovino in pomožno snov stalimo ter talino nasitimo s superkritičnim CO₂. Po ekspanziji se topnost zniža in izginjajoči plin povzroči, da se staljena zmes razgradi v drobne kapljice. Adiabatna ekspanzija povzroči tudi ohlajanje (Joule-Thomsonov pojav) in oborijo se delci trdne disperzije. Delci, ki nastanejo so majhni z enakomerno porazdelitvijo velikosti tako, da naknadno mletje ni potrebno. Prednost tehnike je tudi odsotnost organskih topil. PGSS proces so uspešno uporabili pri izdelavi disperzij nifedipina, felodipina in fenofibrata v kombinaciji s PEG 8000. Raztapljanje učinkovine iz disperzij je bilo v vseh primerih boljše kot v primeru raztapljanja mikronizirane učinkovine (36,37).

Tehnika SEDS (angl. *solution enhanced dispersion by supercritical fluids* - sprememba raztopine v disperzijo s superkritičnimi fluidi) je podobna GAS tehniki. Omogoča obarjanje delcev z uporabo koaksialne šobe, skozi katero hkrati razpršujemo raztopino učinkovine in pomožnih snovi ter superkritični fluid. Slednji začne pronicati v kapljice raztopine, raztapljati organsko topilo, v katerem se prenasita učinkovina in pomožna snov kar povzroči kristalizacijo in nastanek delcev. Z uporabo te tehnike je med modelno učinkovino in Eudragit-om E100 nastala trdna raztopina (38). Prav tako so trdne raztopine nastale pri uporabi več modelnih učinkovin ter hidroksiopropilceluloze, etilceluloze in polivinilpirolidona (39).

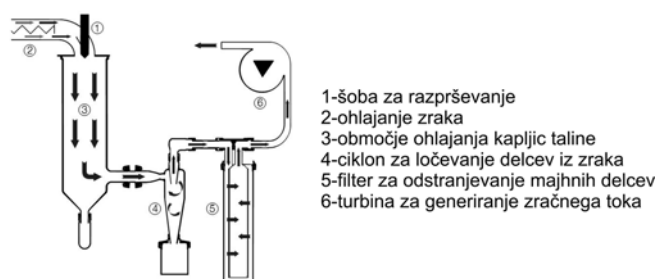
Še ena metoda za izdelavo trdnih disperzij obsega impregnacijo polimernega ogrodja z učinkovino, raztopljen v superkritičnem fluidu. Učinkovina mora biti dobro topna v superkritičnem fluidu. S to raztopino nato impregniramo polimer, ki nabrekne in absorbira učinkovino (40). Nastane lahko trdna raztopina ali amorfna trdna disperzija. Z opisano metodo so izdelali amorfno trdno disperzijo ibuprofena in PVP (41).

5.6 Ostale novejšje tehnike

Granuliranje s talinami je ena izmed enostavnejših metod za reševanje težav povezanih z veliko kohezivnostjo mikroniziranih delcev učinkovine, ki onemogočajo njihovo enakomerno dispergiranje v zmesi za direktno tabletiranje. Mikronizirane delce učinkovine lahko dispergiramo v talini veziva in jo po kapljicah dodajamo ostalim pomožnim snovem v hitrovrtnečem mešalniku, v katerem vzdržujemo

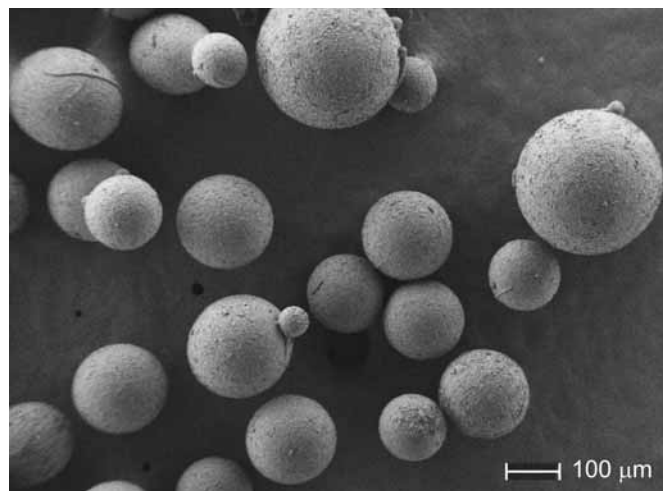
povišano temperaturo, dokler ne nastanejo granule. Po ohladitvi izdelane granule omogočajo izboljšano raztapljanje učinkovine zaradi povečane specifične površine. Podobne rezultate lahko dosežemo s taljenjem veziva v zmesi z ostalimi komponentami (z učinkovino in polnilom), ki tvorijo granule v hitrovrtnečem mešalniku. Seo in sodelavci so na opisane načine izboljšali raztapljanje diazepama iz granul, ki so kot veziva vsebovale PEG 3000 ali Gelucire 50/13 (42). Vzpodbudne rezultate raztapljanja so dobili tudi Perissutti in sodelavci z izdelavo granul ibuprofena z vezivom poloksamer 188 (43) ter Passerini s sodelavci z izdelavo granul prazikvantela s PEG 4000 oziroma s poloksamerom 188 (44).

Pomemben korak izdelave delcev trdne disperzije s taljenjem je hitra ohladitev taline, ki jo lahko dosežemo z uporabo tehnike razprševanja s strjevanjem. V aparatu, ki ga najpogosteje uporabljamo za sušenje z razprševanjem vodnih in organskih disperzij, razpršujemo talino učinkovine in pomožnih snovi skozi šobo, kjer nastanejo kapljice. Te



Slika 3: Shema aparata izdelavo delcev z razprševanjem s strjevanjem.

Figure 3: Scheme of an apparatus for particles formation with spray congealing.



Slika 4: Mikrodeltov trdne disperzije učinkovine in Gelucire 44/14 izdelane z metodo razprševanja s strjevanjem na Fakulteti za farmacijo v Ljubljani.

Figure 4: Solid dispersion microparticles prepared with a drug and Gelucire 44/14 using spray congealing at the Faculty of pharmacy in Ljubljana.

se med letom srečajo z ohlajenim zrakom in strdijo, padejo na dno posode, ali pa s tokom zraka potujejo v ciklon, kjer se ločijo od zraka in zberejo v posodi (Slika 3). Nastanejo sferični delci trdne disperzije učinkovine in pomožnih snovi (Slika 4). Passerini in sodelavci so z uporabo te metode izdelali trdne disperzije prazikvantela oziroma karbamazepina in Gelucire 51/13 (44, 45) z izboljšanim raztapljanjem učinkovine glede na fizikalne zmesi istih komponent. Ili in sodelavci so ugotovili, da je raztapljanje glimepirida hitrejše ob uporabi Gelucire 50/13, kot ob uporabi PEG 6000 in poloxamera 188. V vseh primerih je bilo raztapljanje učinkovine iz takšnih sistemov bistveno hitrejše kot raztapljanje same učinkovine (46).

Evaporacijsko obarjanje v vodno raztopino (EPAS-angl. *Evaporative Precipitation into Aqueous Solution*) je nova metoda izdelave trdnih disperzij. Pri postopku pride do hitre fazne separacije, pri čemer nastanejo nanodelci in mikrodenci v vodi težko topne učinkovine. Učinkovino najprej raztopimo v organskem topilu z nizkim vreliščem, jo nato vodimo skozi šobo pri temperaturi višji od vrelišča topila in razpršujemo v segreto vodno raztopino. Hitro odparevanje drobnih kapljic povzroči prenasičenje in hitro nukleacijo, zaradi česar je velika verjetnost, da bodo namesto kristalnih nastali amorfni delci. V organsko topilo, vodo ali obe dodamo površinsko aktivno snov, ki omogoča optimiranje tvorbe delcev in njihovo stabilizacijo. Pri izdelavi delcev je šoba potopljena v vodno raztopino kar zagotavlja hiter stik delcev učinkovine s hidrofilno površinsko aktivno snovjo, ki prepreči kristalizacijo in rast delcev ter vpliva na izboljšanje raztapljanja posušenih delcev. Stabilno vodno suspenzijo delcev lako posušimo z razprševanjem pri povišani temperaturi ali z liofilizacijo. Na ta način so izdelali nano in mikrodelce ciklosporina, ki so ga raztopili v kloroformu in obarjali v vodni raztopini različnih površinsko aktivnih snovi (fosfatidilholin, Tween, Mryj in Brij) oziroma polimerov (PEG, PVP) (47). Pri opisani metodi pride do oblaganja delcev učinkovine s stabilizatorjem, ki se porazdeljuje na medfazi učinkovina-voda tako, da se hidrofilni del molekule orientira proti vodi. Po osušitvi je površina delcev hidrofilna, kar bistveno pripomore k izboljšanju raztapljanja. Delež pomožnih snovi je v tem primeru mnogo manjši kot pri večini ostalih metod za izdelavo trdnih disperzij, zaradi česar so primerni tudi za parenteralno aplikacijo.

Pri elektrostatski metodi z vrtenjem (angl. *Electrostatic Spinning Method*) kombiniramo metode za izdelavo trdne raztopine/disperzije in nanotehnologijo. Raztopino učinkovine in polimera črpamo skozi cev, v kateri jo izpostavimo električni napetosti med 5 in 30 kV. Ko električne sile presežejo medfazno napetost med raztopino učinkovine, pomožne snovi in zrakom, nastanejo vlakna s premerom v nanometrskem ali mikrometrskem območju. Njihov premer je odvisen od medfazne napetosti, dielektrične konstante, hitrosti pretoka raztopine in velikosti električne napetosti (48). Po odparitvi topila vlakna zberemo na situ. Proces je omejen z nizkim številom uporabnih pomožnih snovi, ki so sposobne tvoriti nitke. Na farmacevtskem področju so ga preverili s pretvorbo itrakonazola in HPMC v nanovlakna, ki so vsebovala amorfno nanodisperzijo učinkovine v polimernem ogrodju (49). Učinkovina se je iz vlaken hitro popolnoma sprostila, medtem ko je bilo sproščanje učinkovine iz fizikalnih zmesi z isto sestavo minimalno (1–3 %).

Elegantna metoda izdelave trdnih disperzij je segrevanje fizikalne zmesi učinkovine in pomožne snovi z uporabo mikrovalov, ki jih snovi

absorbirajo in pretvorijo v toplotno energijo. Z izdelavo trdnih disperzij karvedilola in b-ciklodekstrina so na ta način izdelali kompleks s stehiometrijskim razmerjem 1:2 in izboljšano navidezno vodotopnostjo glede na čisto učinkovino (50). Moneghini in sodelavci so izdelali trdne disperzije ibuprofena z β -ciklodekstrinom oziroma PVP/VA (kopolimer polivinilpirolidona in vinilacetata) (51). V obeh primerih je prišlo do znižanja kristaliničnosti učinkovine oziroma do njene skoraj popolne amorfizacije, hitrost raztapljanja pa se je glede na raztapljanje učinkovine iz fizikalnih zmesi bistveno izboljšala.

Trdne disperzije lahko z metodo odparevanja topila izdelamo tudi tako, da ostane pomožna snov neraztopljen, učinkovina pa se obori v porah oziroma adsorbira na površini delcev. Takeuchi in sodelavci so izdelali disperzije z raztapljanjem tolbutamida in suspedniranjem SiO_2 v etanolu (52). Vzorce so sušili z razprševanjem ali z odparevanjem topila pri znižanem tlaku. Učinkovina se je v disperzijah oborila v pretežno amorfni obliki. Raztapljanje tolbutamida je bilo pri uporabi hidrofilnega SiO_2 (neporozni Aerosil 200 in porozna Sylisia 350) glede na čisto učinkovino bistveno izboljšano. Izboljšanje raztapljanja so pripisali boljšemu močenju, večji disperzibilnosti delcev v mediju za raztapljanje, zmanjšanju velikosti delcev in znižanju kristaliničnosti učinkovine. Tako izdelane disperzije imajo dobre pretočne lastnosti in stisljivost, tako da je izdelava tablet mnogo enostavnejša kot pri trdnih disperzijah, ki so izdelane s taljenjem. Uporabimo lahko relativno majhen delež polnila in razgrajevala in izdelamo tablete, iz katerih se učinkovina zelo hitro popolnoma sprosti (53).

6 Zaključek

Trdne disperzije lahko oblikujemo v farmacevtsko obliko s hitrim ali upočasnjenim sproščanjem že v zgodnji fazi razvoja zdravila z uporabo relativno majhnih količin učinkovine, kar je velika prednost pred ostalimi metodami, s katerimi želimo zagotoviti čim višjo biološko uporabnost. Kljub intenzivnim raziskavam, ki trajajo že desetletja, je razvoj pomožnih snovi in tehnologij za izdelavo trdnih disperzij šele v zadnjem obdobju omogočil prihod tovrstnih zdravil na tržišče. Nekatera med njimi kot sta Norvir® in Rezulin® je bilo treba zaradi nestabilnosti in pojava neželenih stranskih učinkov umakniti s tržišča, druga pa se danes zaradi nove dodane vrednosti, uspešno prodajajo. Uspešno razvita zdravila izdelana z ekstruzijo talin za peroralno aplikacijo, ki jih danes najdemo na trgu, vsebujejo disperzijo grizeofulvina in polietilenglikola, nabilona in PVP, troglitazona in PVP. Obstajajo tudi registrirane oblike, izdelane z ekstruzijo taline za subkutano aplikacijo in nadzorovano sproščanje, ki vsebujejo goserelin ali buserelin v kombinaciji z PLGA (poli(laktid-ko-glikolid)). Dve kontracepcijski zdravili vsebujeta polietilen vinilacetat kopolimer za nadzorovano sproščanje progestina in estrogena iz rezervoarja (ogrodja), ki ga apliciramo subkutano oziroma vaginalno.

Z izdelavo trdnih disperzij želimo najpogosteje povečati hitrost raztapljanja in doseči prenasičeno koncentracijo raztopljenega učinkovine na mestu absorpcije. Njihov razvoj je intenziven, ker lahko izdelamo farmacevtske oblike za različne aplikacije, vključujoč najbolj zaželene, tablete. Pričakujemo lahko, da se bo število registriranih zdravil, ki vsebujejo trdne disperzije, v prihodnosti hitro povečevalo.

7 Literatura

1. Serajudin ATM. Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: Early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs. *J Pharm Sci* 1999; 88: 1058-1066.
2. Noyes AA, Whitney WR. The rate of solution of solid substances in their own solutions. *J Am Chem Soc* 1897; 19: 930-934.
3. Galia E, Nicholaides E, Hörter D, et al. Evaluation of various dissolution media for predicting in vivo performance of class I and II drugs. *Pharm Res* 1998; 15: 698-705.
4. Ford JL. The current status of solid dispersions. *Pharm Acta Helv* 1986; 3: 69-88.
5. Sekiguchi K, Obi N. Studies on absorption of eutectic mixture I. A comparison of the behaviour of eutectic mixture of sulfatiazole and that of ordinary sulfatiazole in man. *J Chem Pharm Bull* 1961; 9: 866-872.
6. Planinšek O. Nekatero metode za povečevanje topnosti in hitrosti raztapljanja v vodi težko topnih učinkovin-2. del. *Farm Vestn* 2002;53: 117-127.
7. Goldberg AH, Gibaldi M, Kanig JL. Increasing dissolution rates and gastrointestinal absorption of drugs via solid solutions and eutectic mixtures II. Experimental evaluation of eutectic mixture: urea-acetaminofen system. *J Pharm Sci* 1966; 55: 482-487.
8. Allen LV, Yanchick VA, Maness DD. Dissolution rates of corticosteroids utilizing sugar dispersions. *J Pharm Sci* 1977; 66 494-497.
9. Lin CW, Cham TM. Effect of particle size on the available surface area of nifedipine from nifedipine-poly(ethylene glycol) 6000 solid dispersions. *Int J Pharm* 1996; 127: 261-272.
10. Reed-Hill RE. *Physical Metallurgy Principles*, Van-Nostrand, Princetown, NJ, 1964. Chiu WL, Riegelman S. Preparation and dissolution characteristics of several fast release solid dispersions of griseofulvin. *J Pharm Sci* 1969; 58: 1505-1509.
11. Vera N, Veiga MD, Cadorniga R. Solid dispersions of oxodipine-PEG 6000 characterization and dissolution study. *STP Pharma Sci* 1991; 1: 125-129.
12. Ginés JM, Arias MJ, Moyano JR, et al. Thermal investigation of crystallization of poly(ethylene glycol)s in solid dispersions containing oxazepam. *Int J Pharm* 1996; 143: 247-253.
13. Ford JL, Rubinstein MH. Formulation and aging of tablets prepared from indomethacin-poly(ethylene glycol) 6000 solid dispersions. *Pharm Acta Helv* 1980; 55: 1-7.
14. Chiou WL. Pharmaceutical applications of solid dispersion systems: X-ray diffraction and aqueous solubility studies on griseofulvin-poly(ethylene glycol) 6000 systems. *J Pharm Sci* 1977; 66: 989-991
15. Ford JL, Rubinstein MH. Aging of indomethacin-poly(ethylene glycol) 6000 solid dispersion. *Pharm Acta Helv* 1979; 54: 353-358.
16. Suzuki H, Sunada H. Some factors influencing the dissolution of solid dispersions with nicotinamide and hydroxypropylmethylcellulose as combined carriers. *Chem Pharm Bull* 1988; 46: 1015-1020.
17. Taylor LS, Zografis G. Spectroscopic characterization of interactions between PVP and indomethacin in amorphous molecular dispersions. *Pharm Res* 1997; 14: 1691-1698.
18. Serajuddin ATM, Sheen PC, Mufson D et al. Effect of vehicle amphiphilicity on the dissolution and bioavailability of a poorly water-soluble drug from solid dispersion. *J Pharm. Sci.* 1988; 77: 325-329.
19. Aungst BJ, Ngguyen NH, Rogers N et al. Amphiphilic vehicles improve the oral bioavailability of a poorly soluble HIV protease inhibitor at high doses. *Int J Pharm* 1997; 156: 79-88.
20. Serajuddin ATM, Sheen PC, Augustine MA. Improved dissolution of a poorly water-soluble drug from solid dispersions in poly(ethylene glycol):polysorbate 80 mixtures. *J Pharm Sci* 1990; 79: 463-464.
21. Dordunoo SK, Ford JL, Rubinstein MH. Preformulation studies on solid dispersions containing triamterene of temazepam in polyethylene glycols or Gelucire 44/14 for liquid filling of hard gelatine capsules. *Drug Dev Ind. Pharm* 1991; 17: 1685-1713
22. Rosoff M, Serajuddin ATM. Solubilization of diazepam in bile salts and in sodium cholate-lecithin-water phases. *Int J Pharm* 1980; 6: 137-148.
23. Gillis PA, De Conde V, Vandecruys R. Janssen Pharmaceutica NV. Beads having a core coated with an antifungal and a polymer. US patent 5 633 015. 1997.
24. Kennedy JP, Niebergall PJ. Development and optimization of a solid dispersion hot melt fluid bed coating metod *Pharm Dev Technol* 1996; 1: 51-62.
25. el-Egakey MA, Soliva M, Speise P. Hot extruded dosage forms. *Pharm Acta Helv.* 1971; 46 : 31-52.
26. Karanth H, Subbraya Shenoy V, Ramachandra Murthy R. Industrially feasible alternative approaches in the manufacture of solid dispersions: A technical report. *AAPS PharmSciTech* 2006; 7(4): E1-E7.
27. Breitenbach J, Two concepts, one technology: controlled release and solid dispersion with Meltrex, in: I. Ghebre-Selassie (Ed.), *Modified Release Drug Delivery Technology*, Marcel Dekker, New York, NY, 2003.
28. Rosenberg J, Degenhardt M, Breitenbach J et al. Amorphous Embedding of a Lipophilic Drug Substance by Meltrex-technology. Abstract book 7th European Symposium on Controlled Drug Delivery, Noordwijk aan Zee, Netherlands, 2002: 184-188.
29. Hülsmann S, Backensfeld T, Keitel S, Bodmeier R. Melt extrusion-an alternative method for enhancing the dissolution rate of 17-estradiol hemihydrate, *Eur. J. Pharm Biopharm* 2000; 49: 237-242.
30. Baert L, Elvire C, Verreck G, Thone D. Antifungal compositions with improved bioavailability, *Eur. Patent* 0,904,060, 1996.
31. Zeidler J, Neumann J, Liepold B et al. A fast-acting analgesic comprises as analgesic substance ibuprofen in an adjuvant matrix with a porous structure and a density of greater than 1 and up to 2.5 g/cm³. US Patent 6,322,816, 1997.
32. Phillips EM, Stella VJ. Rapid expansion from supercritical solutions: application to pharmaceutical processes. *Int J Pharm* 1993; 94: 1-10.
33. Beach S, Latham D, Sidgwick C et al. Control of the physical form of salmeterol xinofoate. *Org Proc Res Dev* 1999; 3: 370-376.
34. Lack E, Weidner E, Knez Z et al. Particle Generation with Supercritical CO₂, 1st Vienna International Conference: Micro- and Nano-Technology, March 9 - 11, 2005, The Austrian Tribology Society, Vienna, Austria.
35. Sethia S, Squillante E. Physicochemical characterization of solid dispersions of carbamazepine formulated by supercritical carbon dioxide and conventional solvent evaporation method. *J Pharm Sci* 2002;91:1948-1957.
36. Senčar-Božič P, Srčič S, Knez Z, Kerč J. Improvement of nifedipine dissolution characteristics using supercritical CO₂. *Int J Pharm.* 1997;148:123-130.
37. Kerč J, Srčič S, Knez Z, Senčar-Božič P. Micronization of drugs using supercritical carbon dioxide. *Int J Pharm.* 1999; 182: 33-39.
38. Juppo AM, Boiddier C, Khoo C. Evaluation of solid dispersion particles prepared with SEDS. *Int J Pharm* 2003; 250: 385-401.
39. York P, Wilkins SA, Storey RA, Walker SE, Harland RS, inventors. Bradford Particle Design PLC, Bristol-Myers Squibb. Coformulation methods and their products. World patent 0 115 664. 2001.

40. Berens AR, Huvard GS, Korsmeyer RW, Kunig RW. Application of compressed carbon dioxide in the incorporation of additives into polymers. *J Appl Polym Sci* 1992; 46: 231-242.
41. Kazarian SG, Martirosyan GG. Spectroscopy of polymer/drug formulations processed with supercritical fluids: in situ ATR-IR and Raman study of impregnation of ibuprofen into PVP. *Int J Pharm.* 2002; 232: 81-90.
42. Seo A., Holm P., Kristensen G., Schaefer T. The preparation of agglomerates containing solid dispersions of diazepam by melt agglomeration in a high shear mixer. *Int. J Pharm.* 2003; 259,161-171.
43. Perissutti B, Rubessa F., Moneghini M., Voinovich D. Formulation design of carbamazepine fast-release tablets prepared by melt granulation technique. *Int J Pharm* 2003; 256: 53-63.
44. Passerini N, Albertini B, Perissutti, Rodríguez L. Evaluation of melt granulation and ultrasonic spray congealing as techniques to enhance the dissolution of praziquantel. *Int J Pharm* 2006; 318: 91-102.
45. Passerini N, Perissutti B, Moneghini M et al. Characterization of carbamazepine-Gelucire 50/13 microparticles prepared by a spray congealing process using ultrasounds. *J Pharm Sci* 2002; 91: 3 699-707.
46. Ilić I, Dreu R, Burjak M et al. Microparticle size control and glimepiride microencapsulation using spray congealing technology. *Int J Pharm* 2009; v tisku.
47. Chen X, Young TJ, Sarkari M et al. Preparation of cyclosporine A nanoparticles by evaporative precipitation into aqueous solution. *Int J Pharm* 2002; 242: 3-14.
48. Deitzel JM, Kleinmeyer J, Harris D, Beck Tan NC. The effect of processing variables on the morphology of electrospun nanofibres and textiles. *Polym.* 2001; 42: 261-272.
49. Verreck G, Cun I, Peeters J et al. Preparation and characterization of nano fibres containing amorphous drug dispersions generated by electrostatic spinning. *Pharm Res* 2003; 20: 810-817.
50. Xianhong W, Fei T, Zhijun J, Ziuyang L. Preparation and study the 1:2 inclusion complex of carvedilol with b-cyclodextrin. *J Pharm Biom Anal* 2004; 34: 517-523.
51. Moneghini M, Bellich B, Baxa P, Princivale F. Microwave generated solid dispersion containing ibuprofen. *Int J Pharm* 2008; 125-130.
52. Takeuchi H, Naira S, Yamamoto H, Kawashima Y. Solid dispersion particles of tolbutamide prepared with fine silica particles by spray-drying method. *Powder Tech* 2004; 141: 187-195.
53. Takeuchi H, Nagira S, Tanimura S et al. Tableting of solid dispersion particles consisting of indomethacin and porous silica particles. *Cem Pharm Bull* 2005; 53(5): 487-491.