



XVI Nedelja bolničke kliničke farmakologije
Sekcija za kliničku farmakologiju "Dr Srdjan Djani Marković"
Srpsko lekarsko društvo

Razvoj farmaceutske formulacije ternarne čvrste disperzije ketoprofena

Nemanja B. Todorović^{1,2}, Ana N. Stjepanović¹, Ivana B. Marinković¹, Aleksandra D. Čoškov¹, Jelena M. Čanji-Panić¹, Boris Ž. Milijašević³, Mladena N. Lalić-Popović^{1,2}

¹ Katedra za farmaciju, Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

² Centar za medicinsko-farmaceutska ispitivanja i kontrolu kvaliteta (CEMFIK), Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

³ Zavod za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija



Uvod

- Ketoprofen je predstavnik aktivnih farmaceutskih sastojaka čiju biološku raspoloživost ograničava niska rastvorljivost
- Čvrste disperzije su efikasan i industrijski primenljiv način za prevazilaženje ovog problema
- U zavisnosti od hemijske prirode hidrofilnog matriksa postoje različite generacije čvrstih disperzija, a treća komponenta se dodaje u cilju dodatnog povećanja efikasnosti i stabilnosti dobijenih formulacija

Materijal i metode

- Čvrste disperzije su formulsane kao prva (kristalni manitol), druga (semikristalni polimer polietilenglikol 4000) i treća generacija uz dodatak poloksamera 188 ili poloksamera 407 kao treće komponente.
- Rastvorljivost je ispitane u vodi na 37 °C i izračunata Gibsova slobodna energija
- Na ovaj način su odabrane dve formulacije koje su ušle u dalja ispitivanja i za koje je optimizovan proces ekstruzije topljenjem (temperatura, brzina motora i broj ekstruzija)
- Procesni parametri formulacije sa najboljim rezultatima rastvorljivosti i brzine rastvaranja su odabrani za dobijanje finalnih formulacija, od kojih su formulisane tablete i kapsule sa konvencionalnim farmaceutskim ekscipijensima
- Sprovedena je farmaceutsko-tehnološka karakterizacija dobijenih čvrstih farmaceutskih oblika.

Materijal i metode

Tabela 1. Sastav (maseni odnos) izrađenih fizičkih smeša i čvrstih disperzija dobijenih metodom topljenja



Formulacija	ketoprofen	PEG 4000	manitol	Poloksamer 188	Poloksamer 407	Metoda
PM188	1			1		mešanje
PM407	1				1	mešanje
PM1	1	1				mešanje
PM2	1	3				mešanje
PM3	1	5				mešanje
PM4	1		1			mešanje
PM5	1		3			mešanje
PM6	1		5			mešanje
PM7	1	1		1		mešanje
PM8	1	3		1		mešanje
PM9	1	5		1		mešanje
PM10	1	1			1	mešanje
PM11	1	3			1	mešanje
PM12	1	5			1	mešanje
PM13	1		1	1		mešanje
PM14	1		3	1		mešanje
PM15	1		5	1		mešanje
PM16	1		1		1	mešanje
PM17	1		3		1	mešanje
PM18	1		5		1	mešanje
SD188	1			1		topljenje
SD407	1				1	topljenje
SD1	1	1				topljenje
SD2	1	3				topljenje
SD3	1	5				topljenje
SD4	1		1			topljenje
SD5	1		3			topljenje
SD6	1		5			topljenje
SD7	1	1		1		topljenje
SD8	1	3		1		topljenje
SD9	1	5		1		topljenje
SD10	1	1			1	topljenje
SD11	1	3			1	topljenje
SD12	1	5			1	topljenje
SD13	1		1	1		topljenje
SD14	1		3	1		topljenje
SD15	1		5	1		topljenje
SD16	1		1		1	topljenje
SD17	1		3		1	topljenje
SD18	1		5		1	topljenje

Materijal i metode

Tabela 2. Karakteristike formulacija čvrstih disperzija dobijenih metodom ekstruzije topljenjem

Formulacija	Temperatura (°C)		Broj obrtaja (rpm)	Broj ekstruzija
	Grejač 1	Grejač 2		
E1	130	135	30	1
E2	130	135	30	2
E3	130	135	50	1
E4	130	135	50	2
E5	160	165	30	1
E6	160	165	30	2
E7	160	165	50	1
E8	160	165	50	2

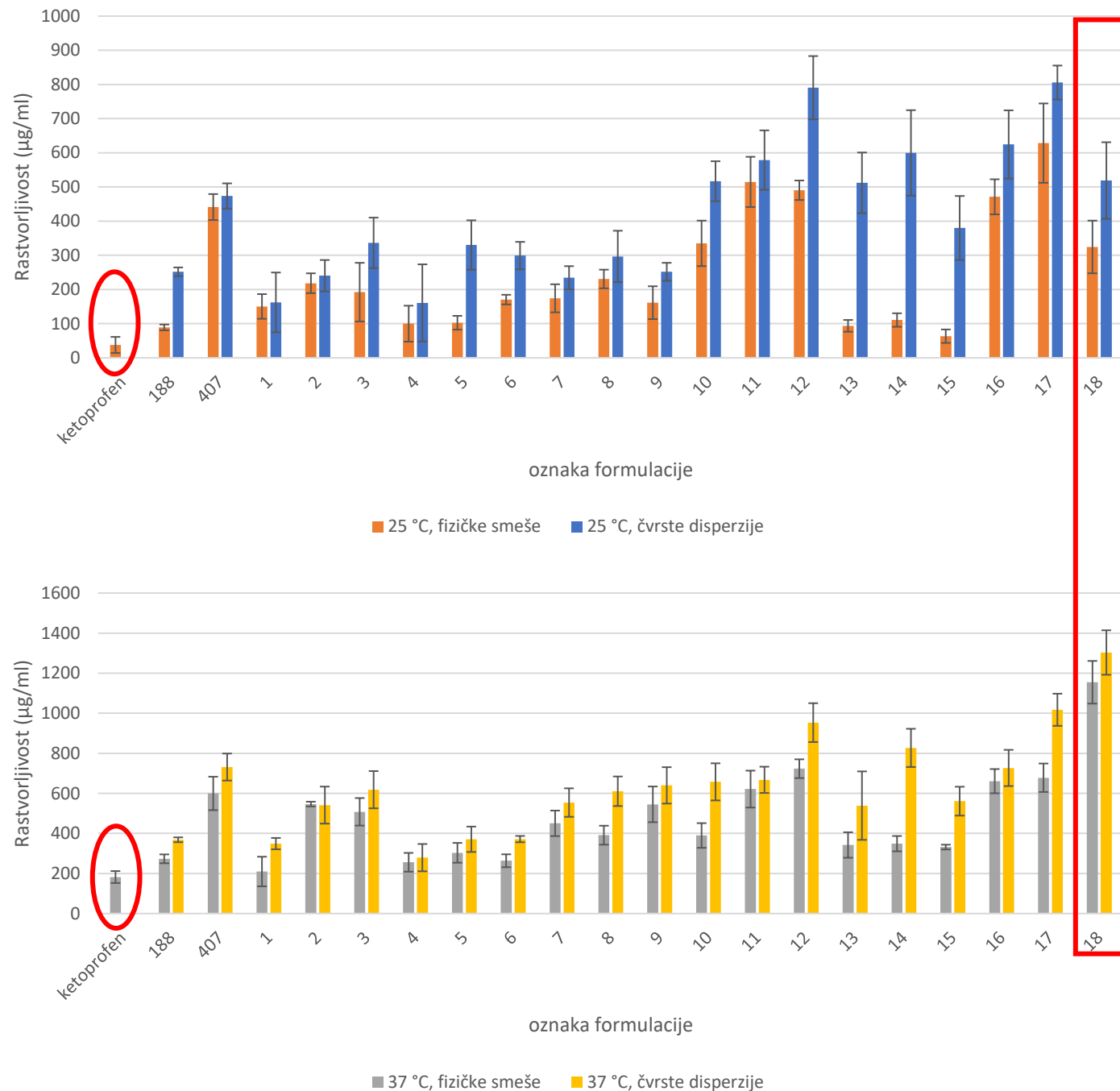


Rezultati

- Poloksamer 407 u većoj meri doprinosi povećanju rastvorljivosti u odnosu na poloksamer 188
- Promena Gibsove slobodne energije je više izraženo pri biorelevantnoj temperaturi u odnosu na sobnu temperaturu
- Reekstruzija na višim temperaturama je pokazala najveći uticaj na povećanje rastvorljivosti i brzine rastvaranja

Rezultati

Grafikon 1. Rastvorljivost ketoprofena iz
ispitanih formulacija fizičkih smeša i
čvrstih disperzija dobijenih metodom
topljenja na 25 i 37 °C



Rezultati

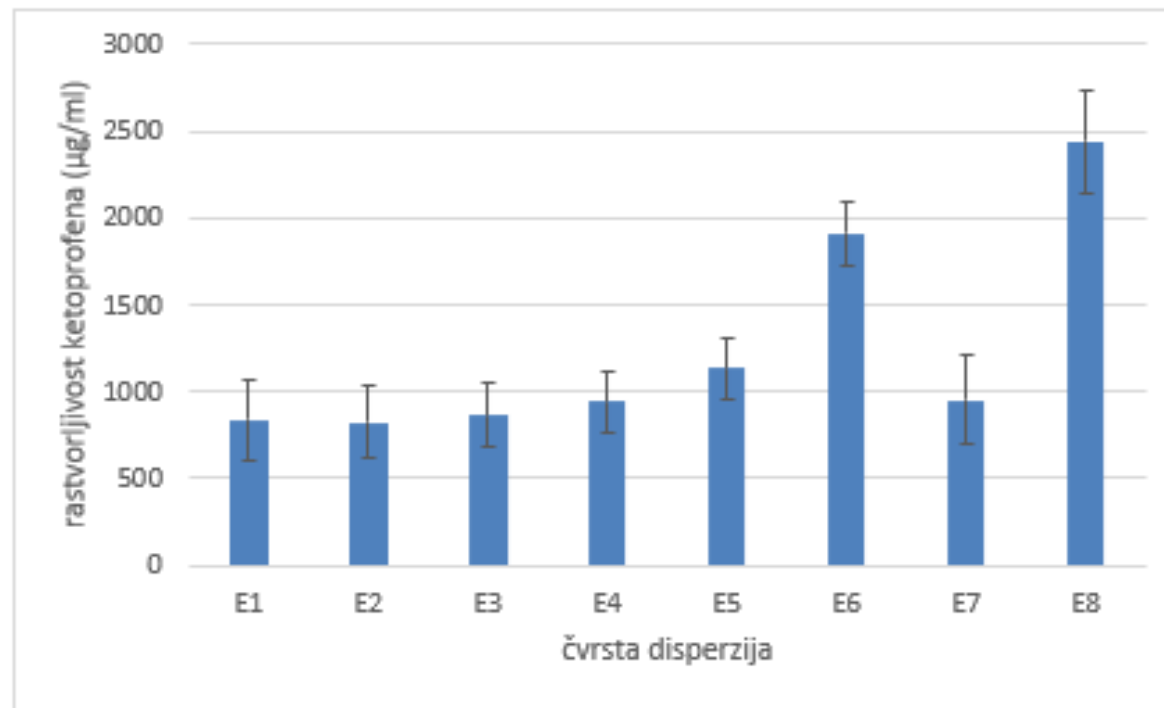
Tabela 3. Vrednosti Gibsove slobodne energije formulacija fizičkih smeša i čvrstih disperzija dobijenih metodom topljenja

$$\Delta G^{\circ}_{tr} = -2,303 \times R \times T \times \log \frac{S_x}{S_0}$$

Formulacija	25 °C	37°C	Formulacija	25 °C	37°C
PM188	-2129,18	5222,577	SD188	-4706,77	-1743,7589
PM407	-6097,08	1934,025	SD407	-6273,17	-3444,3555
PM1	-3429,26	2233,672	SD1	-3617,51	-1611,5391
PM2	-4353,02	6772,269	SD2	-4592,5	-2698,7381
PM3	-4037,96	2415,148	SD3	-5424,98	-3028,099
PM4	-2417,99	3361,371	SD4	-3595,37	-1056,1171
PM5	-2485,06	3232,085	SD5	-5378,56	-1760,7259
PM6	-3739,83	4289,344	SD6	-5134,07	-1766,089
PM7	-3794,73	2605,408	SD7	-4529,03	-2756,0639
PM8	-4490,8	3339,995	SD8	-5114,11	-2996,7762
PM9	-3604,9	1772,572	SD9	-4705,99	-3112,8499
PM10	-5414,65	2687,759	SD10	-6488,89	-3180,044
PM11	-6479,55	1689,471	SD11	-6769,28	-3217,71
PM12	-6359,29	3362,603	SD12	-7542,36	-4100,6656
PM13	-2255,94	2608,245	SD13	-6466,14	-2687,1458
PM14	-2669,2	3863,584	SD14	-6857,09	-3748,6705
PM15	-1286,32	6762,716	SD15	-5726,39	-2787,444
PM16	-6260	2732,442	SD16	-6957,63	-3428,415
PM17	-6973,31	2333,742	SD17	-7589,03	-4262,1739
PM18	-5335,56	1329,902	SD18	-6499,05	-4875,7519

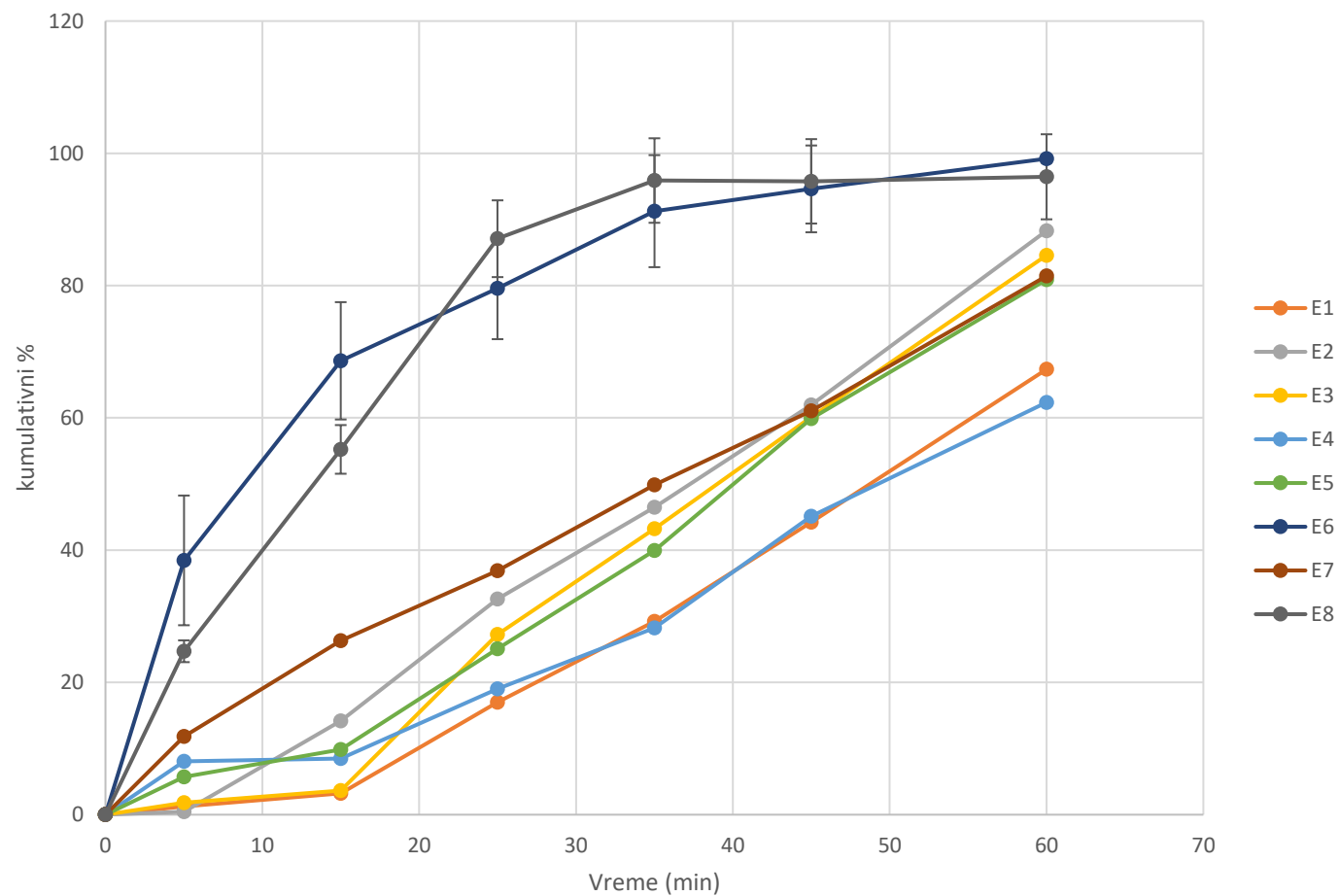
Rezultati

Grafikon 2. Rastvorljivost ketoprofena iz čvrstih disperzija dobijenih ekstruzijom topljenjem



Rezultati

Grafikon 3. Kinetika oslobađanja ketoprofena iz formulacija čvrstih disperzija dobijenih ekstruzijom topljenjem



Zaključak

- Kombinacija ketoprofena sa manitolom i PEG 4000 pogodna je za formulisanje čvrstih disperzija sa povećanom rastvorljivošću metodom topljenja i metodom ekstruzije topljenjem. Dodatak poloksamera 188 i 407 dodatno povećava rastvorljivost, pri čemu je efekat izraženiji u formulacijama sa poloksamerom 407. Promena Gibsove slobodne energije čvrstih disperzija u odnosu na fizičke smeše je više izražena na temperaturi od 37 °C nego na 25 °C što ukazuje na značaj uspostavljanja biorelevantnih uslova prilikom izvođenja eksperimenata
- Kao najbolja u povećanju rastvorljivosti na telesnoj temperaturi pokazala se formulacija koja sadrži **manitol kao hidrofilni nosač i poloksamer 407** kao površinski aktivnu materiju
- Reekstruzija se pokazala kao značajan parametar ekstruzije za povećanje rastvorljivosti ketoprofena iz ispitanih čvrstih disperzija. **Reekstruzija pri višim temperaturama** dovodi do većeg povećanja rastvorljivosti i brzine rastvaranja