

---

## Differential Scanning Calorimetry (DSC) in the Study of Potential Incompatibilities Between Fluconazole and Selected Pharmaceutical Excipients

Oryg. Różnicowa kalorymetria skaningowa (DSC) w badaniu potencjalnych niezgodności pomiędzy flukonazolem a wybranymi substancjami pomocniczymi

TALIK Przemysław\*, HUBICKA Urszula

Katedra Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Medyczna 9., 30-688 Kraków, Polska

Article submitted: 09.07.2018; accepted: 07.11.2018

### Abstract

*Studies of interactions between active pharmaceutical ingredients (APIs) and pharmaceutical excipients are one of the key aspects of the pre-formulation process. Potential physical and/or chemical incompatibilities may affect stability and bioavailability of the drug, and consequently, the efficacy and safety of the pharmacotherapy. The aim of this work was to show the application of the differential scanning calorimetry (DSC) method in the assessment of the possible influence of selected pharmaceutical excipients on the physical properties of fluconazole. Therefore, a set of mixtures of fluconazole with microcrystalline cellulose Vivapur 12 and 112, Vitacel M80 cellulose, Maltodextrin N, corn starch – Starch 1500, Tablettose (agglomerated  $\alpha$ -lactose),  $\beta$ -cyclodextrin and xylitol were examined. The measurements were carried out using both raw materials and physical mixtures in mass ratios of 1:9, 3:7, 1:1, 7:3, 9:1. In order to show the possible influence of manufacturing processes (such as milling, wet milling, granulation, compression etc.), micronized (kneaded) and co-precipitated (from water/alcohol solutions) mixtures were prepared and examined in a 1:1 weight ratio. The analysis of the DSC curves consisted in comparing the values of the maximum temperature  $T_{max}$  as well as the shape, height and area under the endothermic peaks of the melting process.*

**Keywords: differential scanning calorimetry, DSC, incompatibilities, fluconazole, pharmaceutical excipients**

---

\*Corresponding Author: Przemysław Talik; mftalik@cyf-kr.edu.pl

## Wprowadzenie

Stałe postaci jak tabletki, pastylki, drażetki czy granulaty, są najbardziej popularną i najczęściej wytwarzaną postacią leku [1]. Ich prawidłowe działanie farmakologiczne zależy nie tylko od fizykochemicznych właściwości aktywnych substancji farmaceutycznych (APIs), ale także od zastosowanych substancji pomocniczych [2]. Substancje pomocnicze są substancjami chemicznymi pochodzenia naturalnego lub syntetycznego, a ich użycie uzasadniania brak własnego działania farmakologicznego. W stosowanych stężeniach nie mogą też wchodzić w niepożądane interakcje, które negatywnie zmieniają stabilność i trwałość leku [3]. Bardzo ważną funkcją, obok formulacyjnych, jest zastosowanie ich w technologii postaci leku, jako substancji modyfikujących uwalnianie. Adekwatny dobór jakościowy i ilościowy substancji pomocniczej pozwala kontrolować miejsce i szybkość uwalniania API, co przekłada się na jej biodostępność oraz optymalizuje terapię [1]. W praktyce farmaceutycznej, zastosowanie danego składnika leku definiowane jest konkretną funkcją i procesem technologicznym. Obecność nieodpowiedniej substancji pomocniczej może skutkować wystąpieniem niezgodności, które zmieniają profil uwalniania, przyspieszają rozkład substancji aktywnej oraz obniżają skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii [3]. W dostępnej literaturze znaleźć można wiele badań pokazujących, że podczas długich i wieloetapowych procesów, takich jak mielenie, mieszanie, granulacja, kompresja i innych, możliwe są wzajemne interakcje pomiędzy nimi. [4-15]. Do wykrywania niezgodności, o których mowa, bardzo często stosuje się metody termoanalityczne, a w szczególności różnicową kalorymetrię skaningową (DSC). Jej zasada polega na rejestracji przebiegu zmian entalpii badanego procesu (najczęściej topnienia) w warunkach liniowo zmieniającego się

programu temperaturowego, zmierzonych dla użytych APIs, substancji pomocniczych oraz ich mieszanin fizycznych. W wyniku analizy porównawczej otrzymanych krzywych DSC można stwierdzić, czy składniki mieszanin reagują ze sobą w niższych temperaturach, czy jedynie wpływają na charakterystyki pików towarzyszących im przemian fazowych. Na wzajemne interakcje pomiędzy składnikami mieszaniny wskazuje zanik lub pojawienie się nowego pików endo- lub egzotermicznego. Cennych informacji dostarczają także zmiany w kształcie pików, wartościach ciepła badanej przemiany fazowej oraz zmiany charakterystycznych temperatur  $T_{onset}$  i/lub  $T_{max}$  opisujących ten proces.

Interpretując krzywe DSC trzeba jednakże mieć na uwadze, że zmiana powierzchni pików czy temperatur początku i maksimum badanego procesu, nie zawsze bezpośrednio wskazuje na oddziaływanie pomiędzy składnikami badanej mieszaniny. Może zdarzyć się bowiem, że obserwowane wyniki są jedynie rezultatem zmieszania składników próbki. Podobnie, trzeba zwrócić uwagę na sposób przygotowania próbek. Na przykład ucieranie w moździerzu czy też mokre mielenie, może zmieniać krystaliczności badanych substancji. W efekcie skutkuje to błędną oceną wyników. W takich przypadkach, należy otrzymane wyniki traktować jako wstępne i zalecane jest wykonanie badań potwierdzających innymi technikami instrumentalnymi. Analizę interakcji metodą DSC nie powinno się też stosować w przypadkach, gdy temperatury topnienia badanych substancji nakładają się na siebie lub gdy zachodzą efekty termiczne utrudniające interpretacje, takie jak na przykład powstawanie mieszanin eutektycznych. Zastosowanie metody DSC w ocenie możliwych niezgodności flukonazolu z substancjami pomocniczymi, było jak dotychczas przedmiotem 2 opublikowanych prac. W obydwu przypadkach analizowano wpływ tylko jednej substancji. W pierwszej z nich [16], badano właściwości fizyczne mieszanin flukonazolu i laktozy. Na krzywej DSC czystego flukonazolu, obserwowano endotermiczny pik procesu topnienia, którego tem-

peratura  $T_{\max}$  wynosiła 138,6°C. Natomiast krzywa DSC mieszaniny fizycznej flukonazolu i laktozy (1:1 w/w) wykazywała dodatkowe, nowe piki o wartościach  $T_{\max}$  w 86,1°C i 136,4°C obok piku, odpowiadającemu czystemu lekowi w temperaturze 140,2°C. Wskazuje to na chemiczną interakcję leku z laktozą. Fakt silnego oddziaływania już w temperaturze pokojowej, potwierdziły także stosowne badania dyfraktometrii rentgenowskiej (XRD).

Inne badanie przeprowadzone przez Ali H. Al-Marzougi [17] metodą DSC, miało na celu prześledzenie wpływu różnych sposobów przygotowania próbek na otrzymywanie stałych kompleksów inkluzyjnych pomiędzy  $\beta$ -cyklodekstryną ( $\beta$ -CD) i trzema azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, wśród których był flukonazol. Sporządzono szereg próbek (w stosunku molowym 1:2) jako mieszaniny fizyczne, zagniatane, współstrącane, ogrzewane w szklanych ampułkach oraz przy użyciu ditlenku węgla w stanie nadkrytycznym – SC-CO<sub>2</sub>. Endotermiczny pik topnienia czystego flukonazolu miał swoją maksymalną temperaturę w 139,2°C, natomiast czysta  $\beta$ -cyklodekstryna wykazywała szeroki endotermiczny efekt cieplny pomiędzy 50°C a 150°C, co odpowiadało jej dehydratacji. W przypadku mieszaniny fizycznej flukonazolu z  $\beta$ -CD, nie obserwowano piku topnienia flukonazolu, wskazując tym samym na silną interakcję między składnikami, polegającą na możliwym formowaniu się kompleksu inkluzyjnego lub amorfizacji. Próbki mieszanin flukonazol/ $\beta$ -CD, powstałe metodą współstrącania i ogrzewania w zamkniętych ampułkach, wykazywały częściową tendencję do tworzenia kompleksów inkluzyjnych lub amorfizacji, podczas gdy próbki powstałe przez zagniatanie i przy użyciu SC-CO<sub>2</sub> tworzyły te kompleksy lub amorfizowały w stopniu całkowitym [17].

Celem niniejszej pracy było pokazanie zastosowania metody DSC w ocenie możliwego wpływu wybranych, innych niż to opisano w dostępnej literaturze, substancji pomocniczych na właściwości fizyczne flukonazolu. W związku z wymaganiami metody, przed-

miotem badań, obok samego leku, były: celulozy mikrokrystaliczne Vivapur 12 i 112, celuloza sproszkowana Vitacel M80, Maltodekstryna N (niskoscukrzona), skrobia kukurydziana, aglomerowana  $\alpha$ -laktoza,  $\beta$ -cyklo-dekstryna oraz ksylitol. Do pomiarów używano zarówno surowy materiał jak i ich mieszaniny fizyczne w stosunkach masowych 1:9, 3:7, 1:1, 7:3, 9:1. Dla zbadania możliwego wpływu produkcyjnych procesów technologicznych (jak mielenie, mokre mielenie z następującym odparowaniem rozpuszczalnika, mieszanie, granulacja, kompresja itp.), sporządzono także mieszaniny mikronizowane oraz współstręcane z roztworu wodno-alkoholowego, w stosunku wagowym 1:1.

## CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

### Aparatura i urządzenia

Krzywe DSC mieszanin flukonazolu z substancjami pomocniczymi wykonano przy pomocy różnicowego kalorymetru skaningowego Exstar 7020 SII Nano Technology, którego pracę i rejestrację danych kontrolowano programem MUSE Measurement w wersji 7.1.U. Krzywa kalibracyjna instrumentu została wykonana przy użyciu ultra czystego indu i cyny (99,9999%), według osobnej procedury przewidzianej przez producenta aparatu DSC.

### Materiały użyte w badaniu

Flukonazol (fluconazolium) Slovakofarma, Hlohovec, Słowacja, Nr Serii 00/1040/01; Tabletoza (aglomerowana  $\alpha$ -laktoza) Meggle GmbH & Co. Wasserburg, Niemcy, Nr Serii 201355N00005175; Kleptoza ( $\beta$ -cyklodekstryna) Roquette, Lestrem, Francja, Nr Serii 618836; Vivapur 112 (celuloza mikrokrystaliczna) J. Rettenmaier & Söhne, Weissenborn, Niemcy, Nr Serii 5611280101; Vivapur 12 (celuloza mikrokrystaliczna) J. Rettenmaier & Söhne, Weissenborn, Niemcy, Nr Serii 5601290308; Xylisorb 90 (ksylitol) Roquette, Lestrem, Francja, Nr Serii 770301; Maltodekstryna "N" (niskoscukrzona) Nowamyl S.A, Łobez, Polska; Starch 1500 (skrobia kukurydziana częściowo żelatynowana) Colorcon Ltd. Nr Serii 500075; Vi-

tacel M 80 (celuloza sproszkowana) Rettenmayer & Söhne Weissenborn, Niemcy.

szonym ciśnieniem. Osuszony osad przenoszono do tygielków pomiarowych.

### Przygotowanie próbek

Mieszanki fizyczne flukonazolu z substancjami pomocniczymi w stosunkach wagowych 1:9, 3:7, 1:1, 7:3 oraz 9:1 sporządzono odważając odpowiednie ich ilości i dokładnie mieszając składniki w wytrząsarce wibracyjnej typu vortex (SI-D257 Scientific Industries Inc.).

Obok mieszanin fizycznych przygotowywano także serię mieszanin w stosunku wagowym 1:1, wykorzystując metodę zagniatania i współstrącania. Zagniatanie wykonywano w agatowym moździerzu przy użyciu pistla, po uprzednim zwilżeniu próbki metanolem; całość dokładnie rozcierano do otrzymania homogennej masy i kontynuowano, dopóki całkowicie nie odparował rozpuszczalnik.

W metodzie współstrącania, mieszaniny leku i substancji pomocniczej zostały rozpuszczone w odpowiedniej ilości roztworu wody destylowanej i metanolu (1:1 v/v), po czym przelewano je na szalki Petriego i pozostawiano do swobodnego odparowania rozpuszczalników. Proces osuszania kontynuowano w eksykatorze, pozostawiając w nim badane próbki przez okres 48 godzin nad  $P_4O_{10}$  pod zmniejszonym

### Opis metody

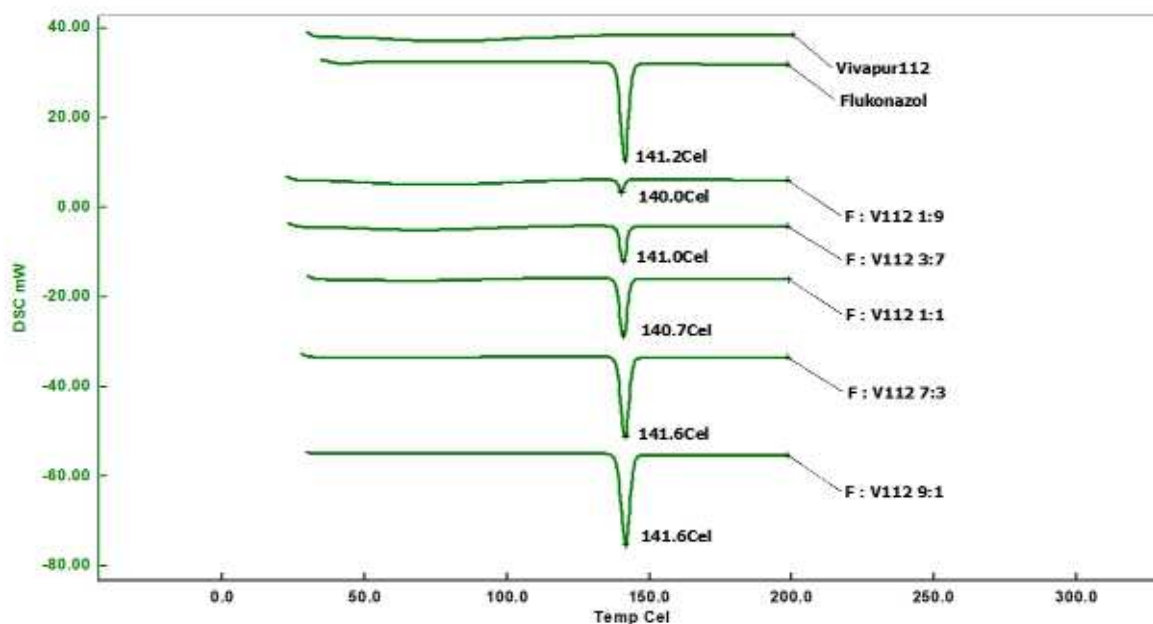
Wszystkie próbki o masach mieszczących się w przedziale 3,9-5,1 mg, były szczelnie zamykane w aluminiowych tygielkach pomiarowych o pojemności 15  $\mu$ L i średnicy 5mm. Próbkę referencyjną stanowił pusty tygiel.

Pomiary DSC rejestrowano przy szybkości grzania  $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ , w atmosferze azotu o szybkości przepływu 50 mL/min i w temperaturowym zakresie pomiarowym od  $20^{\circ}\text{C}$  do  $200^{\circ}\text{C}$ ; łączny czas pomiaru wynosił 18 minut.

Analiza otrzymanych krzywych DSC w kierunku możliwych interakcji została wykonana poprzez porównanie kształtu oraz wartości ciepła topnienia  $\Delta H$  flukonazolu, którego miarą jest pole powierzchni endotermicznych pików, a także położenia ich temperatur maksymalnych  $T_{\text{max}}$ .

### OMÓWIENIE WYNIKÓW

Sporządzone mieszaniny fizyczne flukonazolu z substancjami pomocniczymi zostały zbadane zgodnie z opisanym wcześniej programem temperaturowym. Niemal wszystkie zarejestrowane krzywe DSC miały zbliżony do siebie przebieg (Vivapur 112 i 12, Vitacel M8), Rysunek 1.



Rysunek 1. Krzywe DSC mieszanin fizycznych flukonazolu z celulozą mikrokrystaliczną Vivapur 112 w różnych stężeniach. Na rysunku zaznaczono temperatury  $T_{\text{max}}$  procesu topnienia.



Jak można zaobserwować, temperatura  $T_{\max}$  endotermicznego pików procesu topnienia czystego flukonazolu wynosi  $141,4^{\circ}\text{C}$  i w sposób istotny nie ulega przesunięciu w żadnym z badanych stężeń. Jednoznacznie świadczy to o braku wewnętrznych interakcji pomiędzy składnikami mieszaniny. W warunkach eksperymentu, nie tworzyły się także kompleksy inkluzyjne pomiędzy flukonazolem a  $\beta$ -cyklodekstryną. Temperatury  $T_{\max}$  flukonazolu, zmierzone dla pozostałych mieszanin fizycznych zestawiono w Tabeli 1.

stały pik o temperaturze  $T_{\max}$   $119,3^{\circ}\text{C}$ . Dalsze zwiększanie zawartości flukonazolu nie powoduje, obserwowanego wcześniej i proporcjonalnego, wzrostu pól powierzchni pików, ani zmiany jego temperatury maksymalnej, praktycznie aż do 90%. Wtedy obserwowany jest niemal dwukrotny ( $59,60$  mJ/mg oraz  $105$  mJ/mg odpowiednio przy zawartości 80% i 90%) wzrost mierzonego endotermicznego efektu cieplnego i przesunięcie  $T_{\max}$  do  $136,2^{\circ}\text{C}$ . Pojawienie się takiego nowego indywiduum wskazuje na silne interakcje pomiędzy flukonazolem i Xylisorbem 90, zwłaszcza, że jest

Tabela 1. Temperatury  $T_{\max}$  procesu topnienia flukonazolu, zmierzone dla jego wszystkich mieszanin fizycznych z badanymi substancjami pomocniczymi.

<u>zawartość flukonazolu [%]</u>	<u>Vivapur 112 [<math>^{\circ}\text{C}</math>]</u>	<u>Vivapur 12 [<math>^{\circ}\text{C}</math>]</u>	<u>Vitacel M80 [<math>^{\circ}\text{C}</math>]</u>	<u>Maltodekstryna „N” [<math>^{\circ}\text{C}</math>]</u>	<u>Starch 1500 [<math>^{\circ}\text{C}</math>]</u>	<u>Xylisorb 90 [<math>^{\circ}\text{C}</math>]</u>	<u>Kleptoza [<math>^{\circ}\text{C}</math>]</u>	<u>Tabletoza [<math>^{\circ}\text{C}</math>]</u>
10	140,0	140,1	140,1	140,1	139,9	121,5	140,1	142,7
30	140,8	140,4	140,5	141,1	140,8	119,3	140,3	140,0
50	140,9	140,9	141,0	141,1	140,9	121,3	140,9	140,3
70	141,3	141,6	141,1	141,5	141,6	121,8	141,2	140,6
90	141,7	141,7	141,3	141,2	141,8	136,2	141,7	141,5
100	141,4	141,4	141,4	141,4	141,4	141,4	141,4	141,4

Ponadto stwierdzono, że ciepła topnienia, którym odpowiadają pola powierzchni pików, wzrastają zgodnie ze wzrostem zawartości flukonazolu. Zmiany te mają charakter liniowy i opisane są silnym współczynnikiem determinacji  $R^2$ , niemniej zastosowanie metody DSC w badaniach ilościowych, zostało już wcześniej szeroko omówione [18-20] i nie będzie tutaj dalej rozwijane.

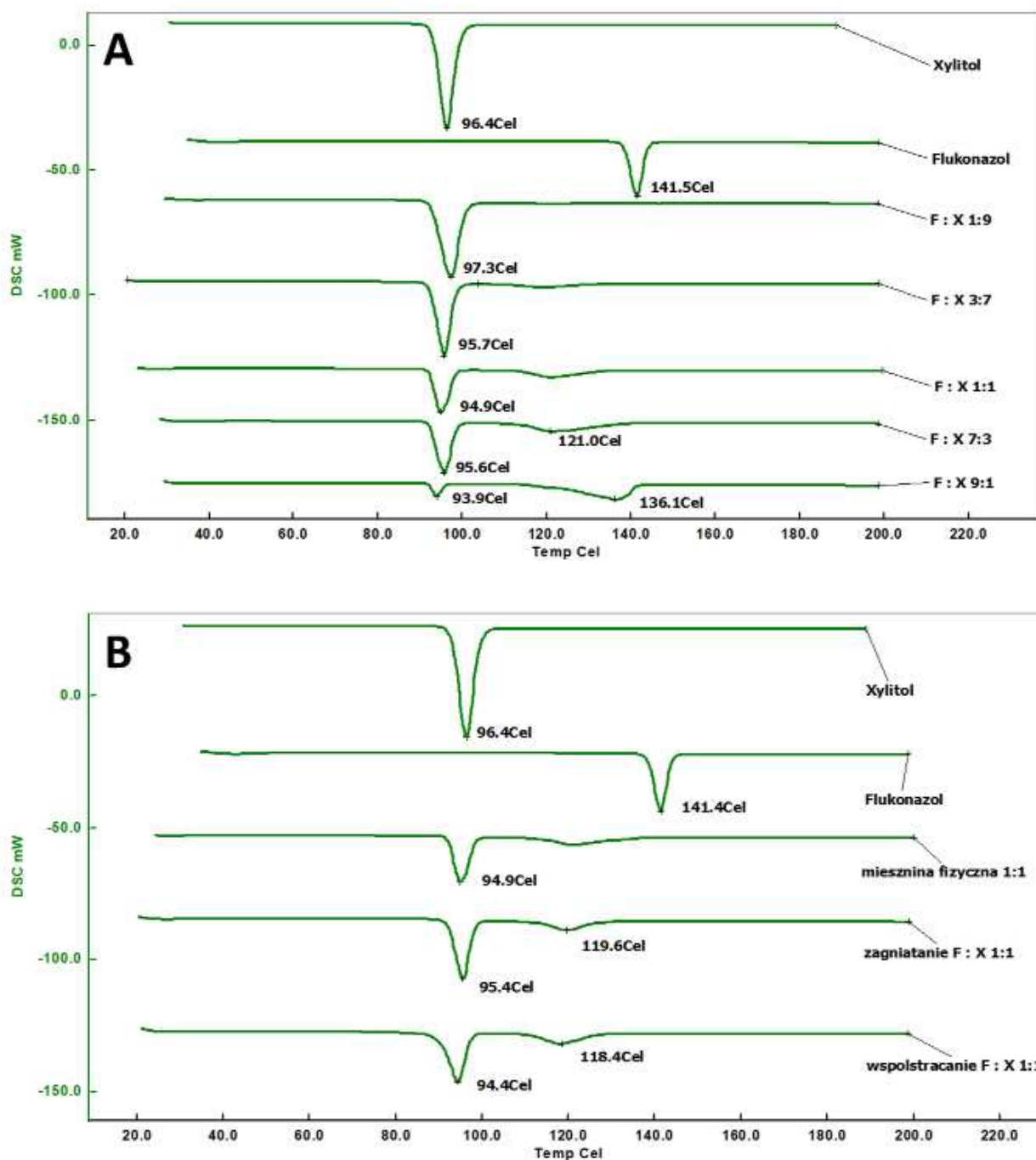
Wyjątek w tej grupie pomiarów stanowiła mieszanina fizyczna z Xylisorbem 90 (Rysunek 2A), gdzie na żadnej z krzywych nie jest widoczny pik pochodzący od flukonazolu. W zamian, przy stężeniu około 30% pojawia się słabo zaznaczony, szeroki i silnie przesunięty w kierunku temperatur niższych, nowopow-

efektem procesu samorzutnego i zachodzącego w temperaturze pokojowej. Obserwacje te można wytłumaczyć kierując uwagę na budowę strukturalną ksylitolu, który jest cukrem o 5 grupach hydroksylowych w cząsteczce. Obecność tych grup sprzyja tworzeniu się wiązań wodorowych i/lub powstawaniu oddziaływań typu van der Waalsa pomiędzy składnikami mieszaniny.

Podobnie jak w przypadku mieszanin fizycznych, na obrazach DSC próbek w stosunku wagowym 1:1, ale sporządzonych techniką mikronizowania lub współstrącania flukonazolu z Vivapurem 112 i 12, Vitacelem M80, Maltodekstryną „N”, skrobią Starch 1500 i Kleptożą nie zaobserwowano żadnych zmian, świadczących o wzajemnych interakcjach. Wartości endotermicznych

efektów cieplnych były do siebie podobne, a położenie temperatur  $T_{\max}$  i  $T_{\text{onset}}$  procesu topnienia zbliżone. Interesującą za to obserwację wnosi ponownie analiza krzywej DSC mieszaniny z Xylisorbem 90, przedstawionej na Rysunku 2B. Obserwuje się na niej nowopowstałe piki, które bez względu na sposób sporządzenia mieszaniny, charakteryzują się

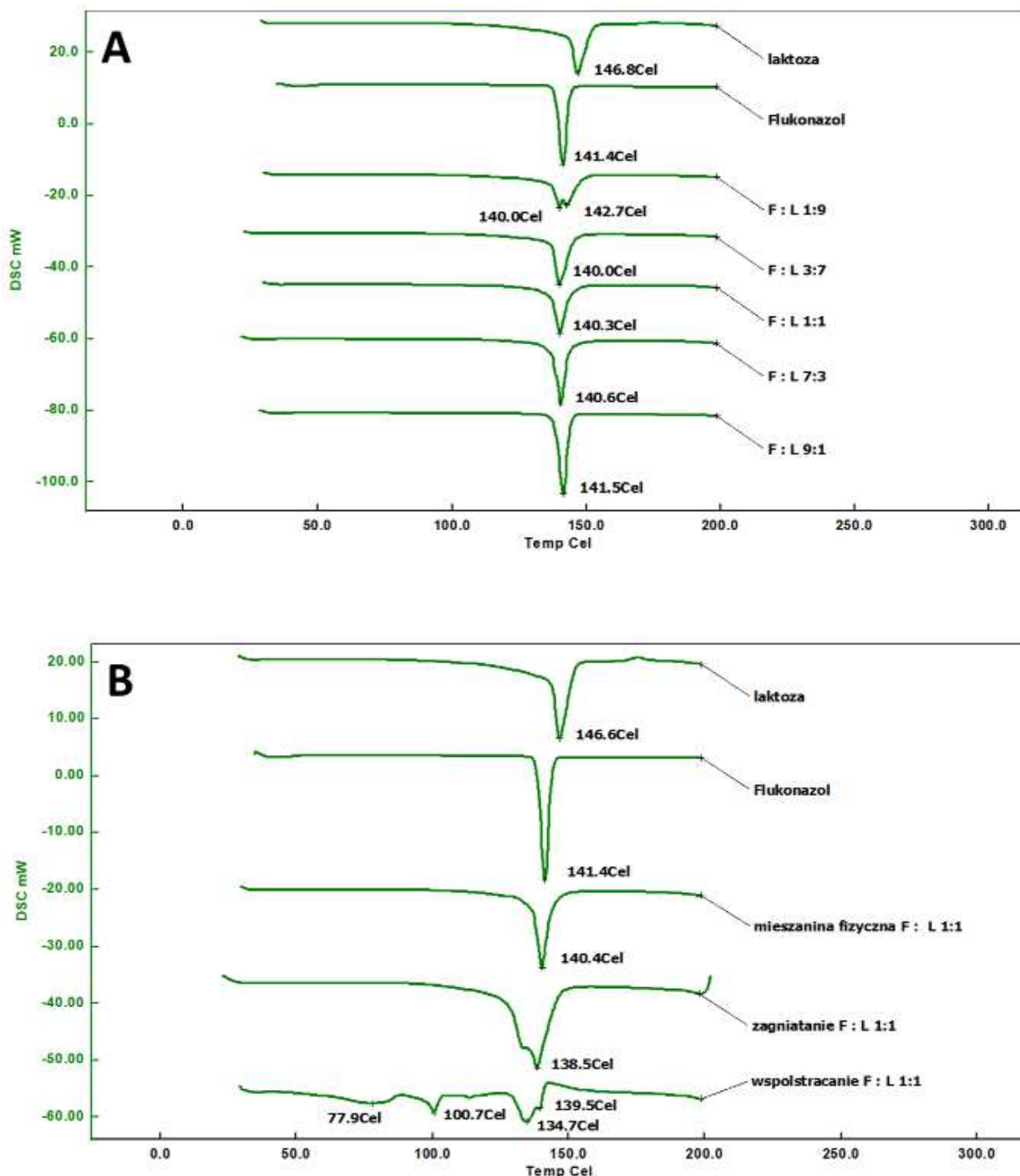
podobnymi wartościami endotermicznych efektów cieplnych (57,6 mJ/mg, 46,5 mJ/mg i 50,7 mJ/mg odpowiednio dla mieszanin fizycznych, mikronizowanych i współstrączanych) i położenia na osi temperatury ( $T_{\max}$  równe odpowiednio 94,9°C, 95,4°C oraz 94,4°C). Piki pochodzące od flukonazolu uległy całkowitemu zanikowi.



Rysunek 2. Krzywe DSC mieszanin flukonazolu z ksylitolem (Xylisorb 90). A – mieszaniny fizyczne i B – mieszaniny fizyczne, mikronizowane i współstrączone w stosunku wagowym 1:1. Na rysunku zaznaczono temperatury  $T_{\max}$  procesu topnienia.

Krzywe DSC mieszanin fizycznych flukonazolu z Tabletozą są przypadkiem, w którym zastosowanie DSC w ocenie możliwych interakcji pomiędzy składnikami mieszaniny jest niemożliwe.

Dzieje się tak, ponieważ temperatury topnienia laktozy i flukonazolu są bardzo zbliżone do siebie. W obrazie DSC, pokazanym na Rysunku 3A, można to zaobserwować jako obecność jednego, wspólnego piku.



Rysunek 3. Krzywe DSC mieszanin flukonazolu z aglomerowaną  $\alpha$ -laktozą (Tabletozą). A – mieszaniny fizyczne i B – mieszaniny fizyczne, mikronizowane i współstracane w stosunku wagowym 1:1. Na rysunku zaznaczono temperatury  $T_{max}$  procesu topnienia.

Podobnie dzieje się dla mieszanin mikronizowanych i współstrączanych. Na Rysunku 3B pokazano zarejestrowane krzywe DSC dla tych układów, w zestawieniu z krzywą mieszaniny fizycznej. Wszystkie trzy przebiegi różnią się od siebie w znaczący sposób. Pik pochodzący od flukonazolu, zawartego w mieszaninie fizycznej, jest pojedynczy i wąski o temperaturze  $T_{\max}$  140,3°C. Ten, który pojawił się na krzywej mieszaniny zagniatanej, jest szeroki i powstał w wyniku nałożenia się 2 procesów endotermicznych, których  $T_{\max}$  wynosiły odpowiednio 133,6°C oraz 138,5°C. Należy rozumieć, że są to piki laktozy i flukonazolu, których procesy topnienia zostały rozdzielone w warunkach eksperymentu. Natomiast w wyniku współstrączania powstały trzy endotermiczne piki: mały i szeroki o temperaturze piku w 77,9°C, znacznie węższy z  $T_{\max}$  w 100,7°C oraz duży podwójny pik z zaznaczonymi  $T_{\max}$  w 134,7°C oraz 139,3°C. O ile ostatni pik można przyporządkować, analogicznie do mieszaniny mikronizowanej, do flukonazolu i laktozy, to tożsamość pierwszych dwóch indywidualów wykracza poza możliwości interpretacyjne DSC.

## WNIOSKI

Wykonano pomiary DSC czystych substancji flukonazolu oraz substancji pomocniczych i porównano je z uzyskanymi przebiegami odpowiednich mieszanin. Ich analiza została wykonana poprzez porównanie kształtów, wysokości i powierzchni endotermicznych pików DSC, a także przez porównanie położenia temperatur maksymalnych  $T_{\max}$  pików. Na krzywych mieszanin fizycznych flukonazolu z celulozami mikrokrystalicznymi Vivapur 112, Vivapur 12, Vitacel M80, Maltodekstryną N, skrobią kukurydzianą oraz  $\beta$ -cyklodekstryną nie zaobserwowano żadnego nowego piku, pochodzącego od nowego indywidualu chemicznego, a położenie piku flukonazolu pozostało bez zmian. Pozwala to wyciągnąć wniosek, że pomiędzy składnikami tych mieszanin nie zaszły wzajemne od-

działywania, nawet po mikronizowaniu lub współstrączaniu, które w założeniu miały symulować produkcyjne procesy technologiczne. W toku badań stwierdzono, że metoda różnicowej kalorymetrii skaningowej nie nadaje się do badań interakcji zachodzących między laktozą a flukonazolem. Mieszanina ta nie spełnia podstawowych warunków zastosowania tej techniki, polegających na tym, że temperatury topnienia poszczególnych składników powinny wystarczająco się od siebie różnić. Na krzywych DSC mieszanin flukonazolu z ksylitolem, można zaobserwować całkowity zanik piku flukonazolu i powstanie piku pochodzącego od nowego indywidualu chemicznego. Może to świadczyć o całkowitej amorfizacji flukonazolu lub też o powstaniu kompleksu z udziałem wiązań wodorowych między cząsteczkami leku a pięcioma grupami hydroksylowymi ksylitolu. Jednakże, w celu potwierdzenia natury otrzymanego nowego indywidualu chemicznego konieczne jest zastosowanie innych metod, takich jak: FTIR, IR, PXRD czy NMR.

Podsumowując należy dodać, że DSC jest metodą szybką. Łączny czas wykonania pojedynczego pomiaru, dla flukonazolu i badanych substancji pomocniczych, wynosił 18 minut. Ponadto wielką zaletą metody, w przeciwieństwie do powszechnie stosowanych technik analizy instrumentalnej, takich jak: spektrofotometryczne, elektroanalizy czy chromatograficzne, jest możliwość przeprowadzenia analizy próbki bez konieczności jej wstępnego przygotowania.

## Resumo

*Studioj pri interagoj inter aktivaj farmaciaj ingrediencoj (API) kaj farmaciaj helpaj substancoj estas unu el la ĉefaj aspektoj de la antaŭ-formulada procezo. Potencaj fizikaj kaj / aŭ kemiaj nekongruoj povas influi stabilecon kaj biodisponigeblecon de la drogo kaj, sekve, la efikecon kaj sekurecon de la farmakoterapio. La celo de ĉi tiu laboro estis montri la aplikon de la metodo de diferenziala kalorimetria skanado (DSC) en la taksado de la ebla influo de elektitaj farmaciaj helpaj substancoj sur la fizikaj propraĵoj de flukonazolo. Sekve, oni ekzamenis aron de miksaĵoj de flukonazolo kun mikrokristala celu-*



lozo Vivapur 12 kaj 112, Vitacel M80-celulozo, Maltodekstrino N, amelo de maizo - Starch 1500, Tabletose (aglomerata  $\alpha$ -laktozo),  $\beta$ -ciklodekstrino kaj ksilitolo.

La mezuradoj estis efektivigitaj per du krudaj materialoj kaj fizikaj miksaĵoj en la jenaj jenaj proporcioj de masoj de 1: 9, 3: 7, 1: 1, 7: 3, 9: 1. Por montri la eblan influon de fabrikadaj procezoj (kiel mueli, malseke mueli, granuligi, uzado de premo ktp), mikronigitaj (premkneditaj) kaj kunprecipigitaj (el akvo/alkoholaj solvaĵoj) miksaĵoj estis preparitaj kaj ekzamenitaj en 1: 1 pezo rilatumo. La analizo de la DSC-kurboj okazis komparante la valorojn de la maksimuma temperaturo  $T_{max}$ , same kiel la formon, altecon kaj areojn sub la endotermaj pintoj de la fandanta procezo.

## PIŚMIENNICTWO

1. Wesolowski, M.; Laboratorium przemysłowe, 2007, 5, 28-31.
2. Wesolowski, M.; Laboratorium przemysłowe, 2007, 4, 33-36.
3. Janicki, S.; Fiebig, A.; Sznitowska, M. Red. W Farmacja stosowana. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2008, p. 657-688.
4. Lin, S. Y.; Lee, C. S.; J. Inclusion Phenom. 1989, 7, 477-485.
5. Aigner, Z.; Berkesi, O.; Farkas, G.; Szabo-Revesz, P.; J. Pharm. Biomed. Anal. 2012, 57, 62-67.
6. Boldyrev, V.V.; J. Mater. Sci. 2004, 39, 5117-5120.
7. Shakhtshneider, T. P.; Boldyrev, V. V. Mechanochemical synthesis and mechanical activation of drugs. W Reactivity of Molecular Solids; Boldyreva, E.; Boldyrev, V. V., Red.; Wiley, New York, 1999, vol. 3, p. 271.
8. Bernardi, L.; Oliveira, P.; Murakami, F.; Silva, M.; Borgmann, S.; Cardoso, S.; J. Therm. Anal. Calorim. 2009, 97, 729-733.
9. Salameh, A. K.; Taylor, L. S.; J. Pharm. Sci. 2006, 95, 446-461.
10. Garg, A.; Singh, S.; Rao, V. U.; Bindu, K.; Balasubramaniam, J.; Drug Dev. Ind. Pharm. 2009, 35, 455-470.
11. Zerrouk, N.; Mennini, N.; Maestrelli, F.; Chemtob, C.; Mura, P.; Eur. J. Pharm. Biopharm. 2004, 57, 93-99.
12. Tian, F.; Sandler, N.; Aaltonen, J.; Lang, C.; Savelle, D.; Gordon, K. C.; Strachan, C. J.; Rantanen, J.; Rades, T.; J. Pharm. Sci. 2007, 96, 584-594.
13. Airaksinen, S.; Karjalainen, M.; Kivikero, N.; Westermarck, S.; Shevchenko, A.; Rantanen, J.; Yliruusi, J.; AAPS PharmSciTech. 2005, 6, E311-22.
14. Yam, N.; Li, X.; Jasti, B. R.; Int. J. Pharm. 2011, 411(1-2), 86-91.
15. Monajjemzadeh, F.; Hassanzadeh, D.; Valizadeh, H.; Siah-Shadbad, M. R.; Mojarrad, J. S.; Robertson, T. A.; Roberts, M. S.; Eur. J. Pharm. Biopharm. 2009, 73, 404-413.
16. Desai, S. R.; Shaikh, M. M.; Dharwadkar, S. R.; J. Therm. Anal. Calorim. 2003, 71, 651-658.
17. Al-Marzougi, A. H.; Elwy, H. M.; Shehadi, I.; Adem, A.; J. Pharm. Biomed. Anal. 2009, 49, 227-233.
18. Talik, P.; Czerniecka, E.; Hubicka, U.; Krzek, J.; Acta Pol. Pharm. 2017, 74(4), 1057-1062.
19. Talik, P.; Żuromska-Witek, B.; Hubicka, U.; Krzek, J.; Acta Pol. Pharm. 2017, 74(4), 1049-1055.
20. Talik, P.; Talik, P.; Hubicka, U.; Med Int. Rev. 2016, 27, 100-6.