

Minitablete: partikulski sustav za oralnu primjenu lijeka

Jurec, Bonita

Undergraduate thesis / Završni rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:831713>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-06-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Bonita Jurec

**MINITABLETE:
PARTIKULSKI SUSTAV ZA
ORALNU PRIMJENU LIJEKA**

ZAVRŠNI RAD

Voditelj rada: Doc. dr. sc. Krunoslav Žižek

Članovi ispitnog povjerenstva: Doc. dr. sc. Krunoslav Žižek
Prof. dr. sc. Gordana Matijašić
Prof. dr. sc. Irena Škorić

Zagreb, rujan 2018.

*Završni rad izrađen je u Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo
na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.*

SAŽETAK

Ovaj rad je sažet pregled razvoja i proizvodnje minitableta, višejediničnih sustava za oralnu primjenu lijeka. Farmaceutska industrija se u novije vrijeme okreće razvoju novih oblika koje koriste već postojeće djelatne tvari kako bi se razvio efikasniji i kvalitetniji lijek. Višejedinični dozirni oblici poput peleta, granula i minitableta u usporedbi s konvencionalnim monojediničnim oblicima, tabletama i kapsulama, imaju širi spektar primjene, smanjena je učestalost doziranja, a povećana učinkovitost djelatne tvari. Najpopularniji su danas višejedinični dozirni oblici s modificiranim otpuštanjem djelatne tvari.

Od svih višejediničnih dozirnih oblika, minitablete se ističu u nekoliko segmenata od ostalih oblika pa im se zbog toga posljednjih nekoliko desetljeća pridaje sve veća pažnja. Na tržištu je dostupno oko dvadeset vrsta komercijalnih minitableta, a zbog iznimnih svojstava nastoji se povećati njihov broj.

Minitablete se proizvode koristeći dobro poznatu i razvijenu tehniku tabletiranja, uz neke neophodne modifikacije. Oblažu se kao i konvencionalne tablete pa u tehnologiju oblaganja minitableta nije potrebno investirati mnogo. Mogu se puniti u kapsule ili prešati u tablete. Predstavljaju pogodan oblik doziranja za sve uzraste pa čak i za djecu te starije osobe za koje je vrsta doziranja uglavnom ograničavajući faktor pri odabiru lijeka.

Ključne riječi:

oralni dozirni oblici, monojedinični dozirni oblici, višejedinični dozirni oblici, minitablete, raspadljive minitablete za usta

MINI-TABLETS: A PARTICULATE SYSTEM FOR ORAL DRUG DELIVERY

This thesis is a concise overview of the development and production of mini-tablets, multiparticulate oral drug delivery systems. Pharmaceutical industry has recently put more effort in development of new dosage forms that use already existing active pharmaceutical ingredients to develop a more efficient and higher quality drug product. Multiple unit dosage forms such as pellets, granules and mini-tablets when compared with conventional single unit dosage forms like tablets and capsules own more flexibility in their use, reduced frequency of dosing and increased effectiveness of the drug. These days the most popular multiple unit dosage forms are modified drug release systems.

Among all multiple unit dosage forms, mini-tablets arise in several segments when compared to others. Because of that, the interest in mini-tabs technology grows for the last few decades. There are about twenty commercially available mini-tab products and due to their great properties, there is an effort to increase their number.

Mini-tablets are manufactured using a well-known and established tableting technique with some inevitable modifications. They are coated in the same way as conventional tablets so it is not necessary to invest a lot in coating technique. They can be filled into capsules or compressed into tablets. They are also a convenient dosage form for all ages, even for children and elderly people for whom the dosage form is a limiting factor in drug selection.

Keywords:

oral dosage forms, single unit dosage forms, multiple unit dosage forms, mini-tablets, orally disintegrating mini-tabs

Zahvaljujem voditelju rada doc. dr. sc. Krunoslavu Žižeku na uloženom vremenu, trudu i strpljenju. Veliko hvala na razumijevanju, savjetima, uputama i stručnoj pomoći pri izradi ovog završnog rada.

Veliko hvala mojim roditeljima, sestri Enei i dečku Ivanu na moralnoj podršci i razumijevanju tijekom studiranja.

SADRŽAJ

1.	UVOD	1
2.	OPĆI DIO.....	2
2.1.	Lijek.....	2
2.2.	Dozirni oblici lijeka.....	2
2.3.	Oralni dozirni oblici	4
2.3.1.	Djelatna tvar u oralnim dozirnim oblicima – BCS klasifikacija.....	5
2.3.2.	Pomoćne tvari.....	6
2.3.3.	Monojedinčni sustavi za oralnu primjenu lijeka	6
2.3.4.	Višejedinčni sustavi za oralnu primjenu lijeka.....	8
2.3.4.1.	Pelete	10
2.3.4.2.	Granule	11
2.4.	Minitablete.....	11
2.4.1.	Formulacije minitableta.....	15
2.4.2.	Tehnologije u pripremi	16
2.4.2.1.	Granuliranje.....	19
2.4.3.	Dozirni oblici.....	21
2.4.3.1.	Komprimirane minitablete.....	22
2.4.3.2.	Kapsulirane obložene minitablete	22
2.4.3.3.	Komprimirane minitablete kao dvofazni sustavi za primjenu lijeka.....	23
2.4.4.	Oblaganje.....	24
2.4.4.1.	Minitablete s modificiranim otpuštanjem djelatne tvari.....	25
2.4.4.2.	Obloge s odgođenim otpuštanjem djelatne tvari	26
2.4.4.3.	Obloge s produljenim otpuštanjem djelatne tvari.....	26
2.4.4.4.	Obloge s pulsirajućim i bimodalnim otpuštanjem djelatne tvari	27
2.4.5.	Raspadljive minitablete za usta	29
2.4.6.	Ispitivanje minitableta	29
2.4.6.1.	Karakterizacija djelatne tvari.....	30
2.4.6.2.	Procjena karakteristika mješavine	30
2.4.6.3.	Testovi procjene obloženih minitableta.....	32
2.4.6.4.	Testovi procjene kapsuliranih minitableta.....	33
2.4.6.5.	Stabilnost	33
3.	ZAKLJUČAK	35
4.	LITERATURA.....	36
5.	SIMBOLI.....	38

1. UVOD

Oralna primjena čvrstih dozirnih oblika još uvijek smatra se zlatnim standardom dostave lijeka u organizam unatoč novim trendovima u razvoju lijekova. Oralne oblike preferira većina pacijenata zbog jednostavnog načina primjene i točnog te sigurnog doziranja. Također su pogodni i za proizvođača jer se proizvode brzo i lako, iskorištenja su velika, a krajnji proizvod stabilan.

Među oralnim dozirnim oblicima, monojedinični sustavi gube na popularnosti, dok interes za razvoj i proizvodnju oblika višejediničnih sustava raste. Iako sami počeci korištenja višejediničnih sustava datiraju iz 1950-ih još uvijek postoji velik interes proizvodnje takvih sustava u svrhu postizanja različitih profila otpuštanja djelatne tvari i za posebne dobne skupine kao što su djeca i starije osobe. Višejedinični dozirni oblici dolaze u raznim oblicima: granule, pelete, sferoidi, minitablete, a mogu biti promjera od 150 μm do 2-3 mm.

Minitablete su ravne ili blago zaobljene tablete promjera 1-5 mm, a zbog svojih prednosti sve su popularnije. Različite minitablete mogu se formulirati i dizajnirati individualno ili sjediniti u kapsulu kako bi se omogućilo otpuštanje djelatne tvari na različita mjesta i različitom brzinom. Također je moguće u jedan dozirni oblik obuhvatiti više od jedne djelatne tvari ugradnjom pojedine djelatne tvari u zasebnu minitabletu, a zatim komponiranjem minitablete s različitim djelatnim tvarima u kapsulu.

Minitablete se proizvode koristeći tehniku tabletiranja, koja je dobro proučavana i razumljiva. Glavni problem je u izvedbi stroja za tabletiranje, on se mora modificirati kako bi se minitablete proizvodile brzo i efikasno. Ovisno o vrsti djelatne i pomoćnih tvari, prije procesa tabletiranja, izvodi se i granuliranje. Nakon tabletiranja, minitablete se mogu efikasno obložiti željenim oblogama, komprimirati u tablete ili puniti u kapsule.

Unatoč iznimnom razvoju u farmaceutskoj industriji, još uvijek nije razvijen dovoljan broj lijekova pogodnih za djecu i ljude starije dobi. Minitablete predstavljaju pogodan dozirni oblik za navedene dobne skupine zbog veličine koja omogućava lakše gutanje i smanjene učestalosti doziranja.

2. OPĆI DIO

2.1. Lijek

Lijek (*drug product*) je svaka tvar ili kombinacija tvari prikazana sa svojstvima liječenja ili sprječavanja bolesti kod ljudi ili svaka tvar ili kombinacija tvari koja se može upotrijebiti ili primijeniti na ljudima u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem ili za postavljanje medicinske dijagnoze. Tvar može biti ljudskog, životinjskog, biljnog ili kemijskog podrijetla. Djelatna tvar (*Active Pharmaceutical Ingredient/API*) je tvar ili smjesa tvari namijenjena za proizvodnju lijeka koja postaje djelatni sastojak lijeka s farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija ili postavljanja medicinske dijagnoze. Pomoćna tvar (*excipient*) je sastojak lijeka koji nije djelatna tvar niti materijal spremnika.¹

2.2. Dozirni oblici lijeka

Glavni dozirni oblici lijeka (*dosage drug forms*, slika 2.1.) su parenteralni dozirni oblici (*parenteral dosage forms*), dozirni oblici za inhalaciju (*inhalation dosage forms*), oftalmološki dozirni oblici (*ophthalmic dosage forms*), nazalni dozirni oblici (*nasal dosage forms*), transdermalni dozirni oblici (*transdermal dosage forms*) i oralni dozirni oblici (*oral dosage forms*).



Slika 2.1. Dozirni oblici lijeka: a) parenteralni, b) oftalmološki, c) nazalni, d)oralni (tablete i kapsule), e) inhalacijski, f) transdermalni.

Parenteralna primjena lijeka znači unošenje lijeka mimo probavnog sustava, a može se unositi supkutano (sc. - pod kožu), intramuskularno (im. - u mišić), intravenski (iv. – u venu), intrakutano (id., intradermalno – u kožu), intraarterijski (ia. – u arteriju), intrakardijalno (ik. – u srce), intralumbalno (il. – u kralježni kanal) ili intraartikularno (iz. – u zglob). Ovakva primjena lijeka zahtjeva korištenje sterilne štrcaljke i igle. Parenteralnom primjenom lijeka postiže se najveća učinkovitost, lijek počinje najbrže djelovati, a primjena doze je točna i precizna te ne ovisi o resorpciji iz gastrointestinalnog trakta. Parenteralno se uglavnom primjenjuju lijekovi koji bi se prolazom kroz probavni trakt razgradili (npr. inzulin) ili kada je potrebno postići brzi učinak primijenjenog lijeka.²

Inhalacijska terapija je vrsta terapije pri kojoj lijek ulazi u organizam zajedno sa zrakom koji se udiše. Inhalacijska terapija primjenjuje se u liječenju različitih stanja, a najčešće kod djece, kada boluju od astme, opstruktivnog bronhitisa, laringitisa (upala grkljana), pneumonije (upale pluća), sinusitisa ili alergijskog rinitisa. Koristi se kod svih uzrasta, od novorođenčeta do starijih osoba. Inhalacijom se djetetu ili odrasloj osobi trenutno olakšava disanje. Prednosti inhalacijskog postupka su lokalno djelovanje, brži učinak, veća

učinkovitost lijeka, tj. lijek dublje ulazi u dišni sustav i ciljano djeluje na respiratornu sluznicu, koristi se manja doza lijeka, a gotovo da nema neželjenih nuspojava.³

Oftalmološki dozirni oblici veoma su zanimljivi znanstvenicima jer se primjenjuju preko očiju koje imaju izuzetno kompliciranu i složenu strukturu pa razvoj i istraživanje takvih oblika lijekova iziskuje mnogo truda i vremena. U oftalmološke dozirne oblike spadaju kapi za oči, oftalmološke otopine, mikroemulzije, masti i kontaktne leće prekrivene lijekom.

Transdermalna primjena lijekova podrazumijeva unošenje lijeka putem kože. To mogu biti kreme, masti, losioni, tekućine, gelovi ili puderi. Važno je lijek nanositi čistim rukama na čistu i suhu kožu. Prednosti takve primjene su kontrolirano oslobađanje lijeka i stabilan farmakološki učinak, a nedostatak je to što je koža učinkovita barijera i samo male molekule mogu prodrijeti kroz nju.

Dostava lijeka nazalnim putem može biti koristan put primjene lijeka. Lijekovi se nazalno mogu primijeniti s ciljem lokalnog učinka na nosnu sluznicu ili tkivo (npr. nazalni dekongestivi i protuupalni lijekovi koji se koriste kod rinitisa i alergija), ali i s ciljem sistemskog učinka. Naime, nosna sluznica je bogato prokrvljena što omogućuje brz i direktan pristup sistemskoj cirkulaciji i može povećati bioraspoloživost lijeka u usporedbi s oralnim putem primjene s obzirom da se zaobilazi metabolizam prvog prolaska kroz jetru.⁴

2.3. Oralni dozirni oblici

Oralni dozirni oblici predstavljaju čvrste dozirne oblike za enteralnu primjenu lijeka. Oralna primjena lijeka je danas najpopularnija, preferirana je od strane pacijenata zbog jednostavnosti primjene, a jednako tako i od strane proizvođača jer je proizvodnja brza, iskorištenja su velika, a krajnji proizvod je stabilan. Najučestaliji je kruti oblik doziranja lijeka zbog jednostavnosti upotrebe i preciznosti doziranja. Oralni oblici kontroliranih sustava za primjenu lijeka mogu se svrstati u dvije kategorije:

- Monojedinčni dozirni oblici (*Single unit dosage forms/ SUDFs*), npr. tablete, kapsule
- Višejedinčni dozirni oblici (*Multiple unit dosage forms/ MUDFs*), npr. granule, pelete i mini-tablete.

Tehnologije uključene u istraživanje, razvoj i proizvodnju tableta i kapsula dobro su proučavane i razumljive. Stoga u razvoj i proizvodnju novih oblika nije potrebno mnogo investirati, već prilagoditi postojeće tehnologije. Podatak iz 2015. godine pokazuje da od

ukupne zarade farmaceutske industrije čak polovica dolazi od proizvodnje krutih oralnih oblika, a iste godine se sveukupno proizvelo 1675 milijardi tableta i kapsula.⁵

2.3.1. Djelatna tvar u oralnim dozirnim oblicima – BCS klasifikacija

Djelatna tvar najvažniji je sastojak svake tablete, nositelj je njene farmakološke aktivnosti i direktno utječe na dijagnozu oboljenja, sprječavanje, liječenje i izlječenje bolesti. Biofarmaceutski sustav klasifikacije smatra se jednim od najvažnijih sustava za procjenu in vivo bioraspoloživosti oralno primijenjenih lijekova. Bioraspoloživost se temelji na topljivosti i permeabilnosti djelatne tvari kroz crijeva. Apsorpcija djelatne tvari iz čvrstih dozirnih oblika nakon oralne primjene ovisi o otpuštanju djelatne tvari iz lijeka, otapanju djelatne tvari u fiziološkim uvjetima i permeabilnosti kroz gastrointestinalni trakt. Jasno je stoga da je topljivost lijeka osnovni preduvjet za bioraspoloživost lijeka nakon njegove oralne primjene. Topljivost lijeka testira se in vitro testom topljivosti. Sljedeći uvjet za postizanje zadovoljavajuće bioraspoloživosti jest propusnost djelatne tvari kroz gastrointestinalni trakt. Prema Biofarmaceutskom klasifikacijskom sustavu (*Biopharmaceutical Classification System/ BCS*) djelatne tvari mogu se podijeliti prema klasama ovisno o njihovoj topljivosti i propusnosti (Slika 2.2.)^{6,7}



Slika 2.2. Podjela djelatnih tvari;
Biofarmaceutski sustav klasifikacije.

Bioraspoloživost jest dakle brzina i stupanj apsorpcije djelatne tvari iz farmaceutskog oblika definirana krivuljom odnosa koncentracije i vremena u sistemsnoj cirkulaciji ili izlučivanjem u urinu.⁸

2.3.2. Pomoćne tvari

Pomoćne tvari čine veći dio lijeka, a doprinose lakšem tabletiranju i kvaliteti same tablete. Moraju biti farmakološki neaktivne tvari (*pharmacologically inactive substances*), a mogu biti prirodnog ili sintetskog porijekla. Mogu se podijeliti u više grupa, ovisno o ulozi u tabletama.

Tablica 2.1. Pregled pomoćnih tvari i njihova uloga u formulacijama tableta.

Grupacija	Uloga	Primjeri pomoćne tvari
Punilo (<i>Diluent</i>)	Osigurava dostatan volumen matrice tablete, uglavnom čini do 90% matrice	Mikrokristalna celuloza Manitol Dibazični kalcijev fosfat Laktoza monohidrat
Vezivo (<i>Binder</i>)	Uglavnom polimeri, doprinose vezivanju jedinki u tableti	Hipromeloza Polivinilpirolidon Gelatinirani škrob Hidroksipropilceluloza
Sredstvo za raspadanje (<i>Disintegrant</i>)	Poboljšava raspadanje matrice tablete, bitno kada tableta sadrži visoke udjele komponenata niske topljivosti	Natrij glikolat Gelatinirani škrob Natrijeva kroskarmeloza Polivinilpirolidon
Mazivo sredstvo (<i>Lubricant</i>)	Sprječavaju lijepljenje mješavine za tabletiranje na elemente uređaja prilikom tabletiranja	Magnezij stearat Natrij stearil fumarat Talk
Sredstvo za poboljšanje tecivosti (<i>Glidant</i>)	Poboljšava tecivost mješavine za tabletiranje	Koloidalni silicij dioksid
Stabilizator (<i>Stabiliser</i>)	Stabilizira aktivnu tvar djelujući na sadržane ravnoteže	Natrij karbonat

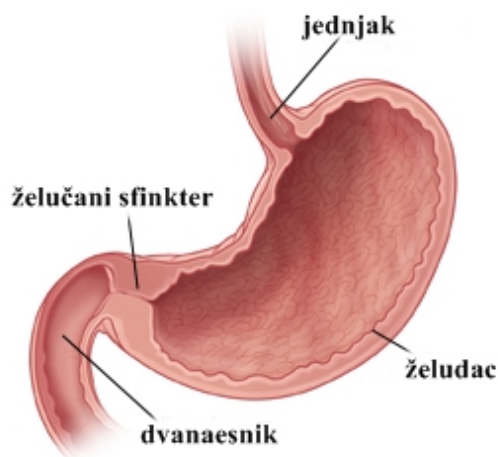
2.3.3. Monojedinični sustavi za oralnu primjenu lijeka

U monojedinične sustave za oralnu primjenu lijeka svrstavaju se konvencionalne tablete i kapsule. Obično su to sustavi kontrolirani difuzijom gdje se djelatna tvar otapa ili dispergira kroz čvrstu matricu, a otpuštanje djelatne tvari kontrolira se ili održava ugrađivanjem odgovarajućeg punila u matricu ili oblaganjem matrice polimernim filmom. Kod oblaganja tablete polimerom koji bubri, otpuštanje djelatne tvari regulirano je brzinom

bubrenja polimerne matrice. Kada tableta sadrži odgovarajuće polimerno punilo unutar matrice, difuzija djelatne tvari kroz polimerni sloj je ograničavajući faktor brzine otpuštanja djelatne tvari. Kapsule se također mogu upotrijebiti kao monojedinični sustavi za primjenu lijeka pod uvjetom da se koriste prikladne pomoćne tvari.⁹

Sustavi poput matričnih tableta ili tableta unutar difuzne membrane su zapravo spremnici koji otpuštaju djelatnu tvar tijekom prolaska kroz gastrointestinalni trakt, ali se ne razgrađuju, već se prazne, a preostaje samo ljuska tablete. Kako bi se zadržao taj efekt spremnika, tableta se mora progutati čitava i neoštećena. Ako se npr. prepolovi, može rezultirati nenamjernim rapidnim otpuštanjem djelatne tvari. Npr. ukoliko je film monojedinične enterički obložene tablete oštećen, cijela doza se otpušta u želudac gdje može izazvati bol, čir na želucu ili smanjenu učinkovitost lijeka, ovisno o razlogu zbog kojeg je tableta enterički obložena.

Problem monojediničnih sustava je često i veličina, tj. promjer koji se kreće uglavnom oko 10 mm - 16 mm. Tako veliki oblici uglavnom prate tok hrane kroz probavni sustav i često su ovisni o želučanom pražnjenju, pri čemu se širi izlazni otvor želuca na prijelazu u dvanaesnik (želučani sfinkter, slika 2.3.) i tada tableta može proći iz želuca u crijevo. Prema tome, vrijeme koje tableta provede u želucu može varirati od pola sata pa sve do više od sedam sati. Ako je još pri tome otpuštanje djelatne tvari ovisno o pH, tj. nisko je u kiselom okruženju, sam proces pravilnog otpuštanja započet će tek kada tableta dođe u bazično okruženje crijeva. Zbog ovako velike varijabilnosti, profili brzine otpuštanja djelatne tvari iz istih formulacija mogu biti uvelike različiti. Također i bioraspoloživost ovisi o želučanom pražnjenju pa se može i smanjiti uslijed predugog zadržavanja tablete u želucu. Ukoliko tableta zbog svoje veličine zapne prilikom želučanog pražnjenja na bilo kojem dijelu, može izazvati lokalnu iritaciju uslijed previsoke koncentracije djelatne tvari na jednom mjestu. Monojedinični sustavi predstavljaju i potencijalno opasnu formulaciju. Uslijed prevelike doze unesene u organizam može doći i do smrti.^{10, 11}



Slika 2.3. Glavni dijelovi želuca

2.3.4. Višejedinični sustavi za oralnu primjenu lijeka

Višejedinični sustavi za oralnu primjenu lijeka imaju širok spektar upotrebe u farmaceutskoj industriji. Glavna razlika monojediničnih i višejediničnih sustava za oralnu primjenu lijeka je doziranje koje se kod višejediničnih sustava temelji na multiplikaciji jediničnih doza, a ne na dijeljenju jedne doze kao što je slučaj konvencionalnih tableta. Svaka je jedinica višejediničnog sustava nerazdvojiva funkcionalna jedinica cijele populacije, ali je i različita i neovisna o ostalim jedinicama što omogućuje znanstvenicima bolju kontrolu nad otpuštanjem djelatne tvari.

Višejedinični sustavi koriste se uglavnom u svrhu postizanja oblika lijeka sa različitim profilima brzina otpuštanja. Otpuštanje djelatne tvari je kontrolirano njenim otapanjem i difuzijom kroz membranu. Mogu se sastojati od jednog lijeka ili kombinacije više lijekova. Takvi su sustavi posebno pogodni za djecu i ljude starije dobi jer se dozirne jedinice višejediničnog sustava rasprše unutar gastrointestinalnog sustava pri čemu se smanjuje rizik od lokalne iritacije. Pouzdaniji profili otapanja višejediničnih sustava znače i bolju biorasporoživost. Mogu biti u obliku peleta, perli, granula, mikro-granula, sferoida, minitabeta i mikrotabeta veličine od 150 pm do 2-3 mm. Oblaganje višejediničnih sustava može se vršiti tako da obloga bude:

- a) takva da se odmah otpusti djelatna tvar i lijek djeluje odmah,
- b) netopljiva presvlaka kako bi se osiguralo umjereno otpuštanje lijeka.

Karakteristike višejediničnih i monojediničnih dozirnih oblika dane su komparativno u tablici 2.2.

Tehnologije koje se koriste u proizvodnji višejediničnih dozirnih oblika često su kompliciranije, dugotrajnije i skuplje od proizvodnje konvencionalnih tableta, no njihove prednosti nadilaze navedene nedostatke. Samo neke od prednosti su:

- može se nalaziti u više oblika: kapsule, vrećice, tablete
- oblaganje zrna s različitim presvlakama omogućuje izradu dvofaznih sustava
- Lakše kontroliranje ciljanog sadržaja djelatne tvari u usporedbi s monojediničnim sustavima
- Kombiniranje fiksnih doza
- Bolja distribucija djelatne tvari kroz gastrointestinalni trakt
- Povećana bioraspoloživost
- Smanjen rizik od toksičnosti i lokalne iritacije gastrointestinalnog sustava
- Znatno manja varijabilnost u promatranom svojstvu na razini jedne tablete i među tabletama u populaciji
- Mogu se miješati sa hranom kako bi se omogućilo lakše gutanje kod djece ili starijih osoba

Također, višejedinični sustavi imaju prednost pred sirupima jer imaju bolju stabilnost, manju masu i obujam što rezultira lakšim transportom, kamufliranjem okusa i točnijim doziranjem.^{5,12}

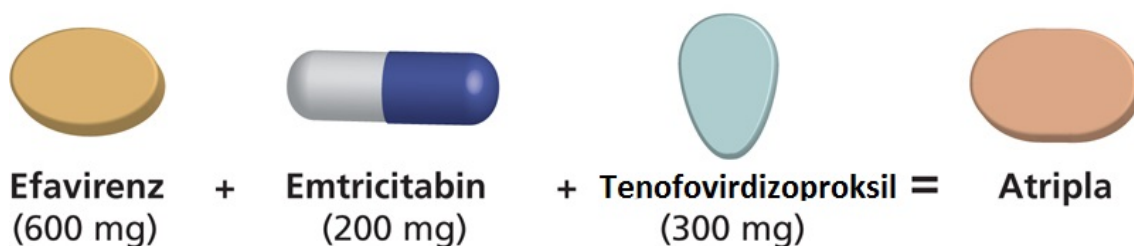
Tablica 2.2. Karakteristike višejediničnih i monojediničnih dozirnih oblika¹³

Višejedinični dozirni oblici	Monojedinični dozirni oblici
Predvidljivo želučano pražnjenje	Želučano pražnjenje sa visokom varijabilnosti
Želučano pražnjenje ne ovisi o nutritivnom statusu pacijenta	Želučano pražnjenje uvelike ovisi o nutritivnom statusu pacijenta
Smanjena inter- i intra-varijabilnost kod apsorpcije djelatne tvari	Velika inter- i intra-varijabilnost kod apsorpcije djelatne tvari
Rizici od otpuštanja prevelike količine djelatne tvari odjednom i lokalne iritacije su niži	Rizici od otpuštanja prevelike količine djelatne tvari odjednom i lokalne iritacije su viši i uglavnom se ne mogu predvidjeti
Kompliciranije tehnologije proizvodnje	Jednostavnije tehnologije proizvodnje

Kombiniranje fiksnih doza (*fixed dose combination/FDC*) predstavlja jednu od važnijih primjena višejediničnih sustava za oralnu primjenu lijeka. Odnosi se na kombinaciju dva ili više lijekova u formi jednokratne doze. Primarni cilj kombiniranja fiksnih doza je razviti formulaciju koja se sastoji od više lijekova i individualno ili zajedno pridonosi liječenju pacijenata kojima je formulacija namijenjena. Bez obzira na oblik, glavni princip leži u tome

da se iz forme u kojoj se lijek dozira otpuštaju zasebne jedinice koje čine višejedinični sustav i zasebno ulaze u krvotok.

Atripla (Slika 2.4.) je kombinacija fiksne doze efavirena, emtricitabina i tenofoviridizoproksilfumarata. Indicirana je za liječenje odraslih osoba u dobi od 18 godina i više, koje su inficirane HIV-om 1.¹⁴



Slika 2.4. Kombinacija fiksnih doza-Atripla

2.3.4.1. Pelete

Pelete su oralni dozirni oblici nalik sitnim perlama, često srednje do visoke jednakosti, a obično se nakon proizvodnje pune u kapsule ili prešaju u tablete. Sastoje se od aglomerata finih prašaka ili granula sastavljenih u većem dijelu od djelatne i pomoćnih tvari. Prednosti ovih dozirnih oblika su lako rukovanje i punjenje u kapsule, prilagodba jačine doze bez mijenjanja formulacije, ugradnja inače nekompatibilnih sastojaka u jedinstven dozirni oblik, različiti profili brzina otpuštanja djelatne tvari na različitim mjestima gastrointestinalnog trakta, olakšano oblaganje i smanjena potrošnja materijala za oblaganje zbog idealnog oblika te visok stupanj prihvatljivosti od strane pacijenata. Osim prednosti koje se temelje na izgledu peleta, postoje i terapijske prednosti formi peleta. Nakon primjene dozirnog oblika, pelete se oslobode i u mogućnosti su proći kroz želučani sfinkter čak i kada je on kontrahiran. Tada pokretljivost peleta ne ovisi u velikoj mjeri o pokretljivosti gastrointestinalnog trakta, već se jednoliko rasprše unutar njega. To uvelike smanjuje mogućnost lokalne iritacije probavnog sustava, apsorpcija djelatne tvari je maksimalna, bioraspodivnost veća, a reproducibilnost terapijskih učinaka veća. Za proizvodnju peleta neophodni su tehnički zahtjevni procesi, npr. ekstruzija, sferonizacija i oblaganje u fluidiziranom sloju.

Ekstruzija je jedna od najčešće upotrebljivanih metoda proizvodnje peleta u farmaceutskoj industriji. To je proces pretvorbe praškastog sirovog materijala u produkt jednolikih sferičnih čestica, peleta, u kontroliranim uvjetima. Proces ekstruzije sastoji se od provođenja vlažne plastične mase kroz male otvore, ekstruzijske matrice, tvoreći cilindre ili

niti širine koja odgovara promjeru kalupa i dužine koja ovisi o svojstvima materijala i tipu ekstrudera.

Sferonizacija je proces u kojem ekstrudati prolaze kroz brojne promjene oblika, iz dugih niti u kratke, podjednako duge niti, a zatim iz kratkih niti u elipsoidne oblike i na kraju u sferoide.

Pelete se najčešće oblažu prevlakom koja osigurava modificirano otpuštanje lijeka.^{5, 15}

2.3.4.2. Granule

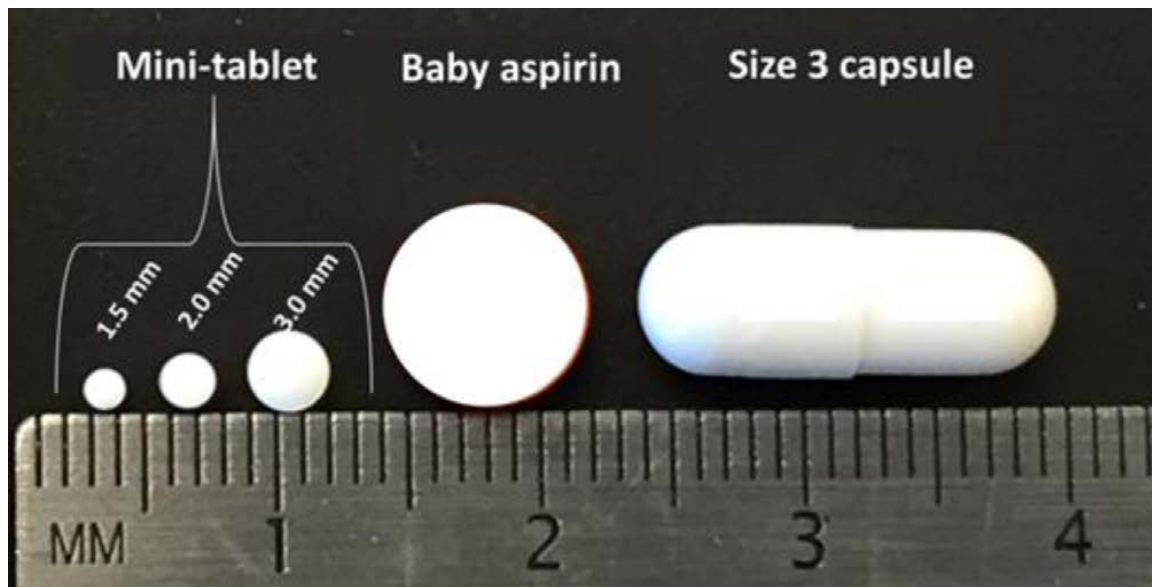
Granule su dozirni oblici koji se dobivaju postupkom granuliranja, pri čemu se suha praškasta smjesa pomoću veziva oblikuje u veće aglomerate. Veličina čestica granula ovisi o naknadnoj upotrebi. U većini slučajeva, granule se koriste kao intermedijer u procesu tabletiranja i tada se veličina čestica kreće u rangu od 0,2 mm do 0,5 mm. Kada se granule proizvode kao konačni dozirni oblik tada su one nešto veće, između 1 mm i 4 mm. Takve granule moraju imati zadovoljavajuća mehanička svojstva, moraju biti dovoljno čvrste da podnesu rukovanje koje uključuje pakiranje i transport granula.¹⁶

2.4. Minitablete

Većina višejediničnih sustava za oralnu primjenu lijeka dostupnih danas spada u grupu oralnih lijekova sa modificiranim otpuštanjem djelatne tvari u organizam. Nastoji se i dalje poboljšati dostupnost i kvaliteta takvih formi. Razvoj lijeka koji bi koristio višejedinične sustave sličan je postupku razvoja lijekova koji već postoje i testirani su. Visoki troškovi razvoja nove djelatne tvari usmjerili su farmaceutsku industriju ka razvoju i proučavanju novih oblika već postojeće djelatne tvari. Uz djelatnu tvar koja već postoji na tržištu potrebno je u maloj mjeri modificirati postojeće tehnologije kako bi se dobio efikasniji i kvalitetniji lijek. Zbog toga se sve više pažnje pridaje minitabledama, višejediničnim sustavima za oralnu primjenu lijeka, koje u mnogočemu nadmašuju konvencionalne tablete.

Minitablete su ravne ili blago zaobljene tablete promjera 1-5 mm, najčešće 2-3 mm (Slika 2.5.). Prvi razvoj minitableda u industrijskom mjerilu vođen je od strane tvrtke Nordmark Arzneimittel 1985. Proizvele su se enterički obložene minitableda Panzyrat (pankreatin). Nedugo zatim GSK je lansirao Rythmol SR minitableda (propafenon) HCl, antiaritmik sa sporim otpuštanjem djelatne tvari. Najveći je interes za proizvodnju minitableda sa modificiranim profilima brzina otpuštanja djelatne tvari. Primjeri dostupnih minitableda navedeni su u tablici 2.3. Dva su navedena lijeka pogodna za pedijatrijsku primjenu, a to su

Lamisil granule (Novartis) i Orifiril long (Desitin). Minitablete osiguravaju točnu dozu prilagođenu dobi, težini pacijenta, mjestu koje se liječi i terapijskim zahtjevima. Također su dobro prihvaćene od strane pacijenata jer omogućuju lakše gutanje. Uglavnom se pune u kapsule, rjeđe se prešaju u veće tablete, a ponekad se pune u vrećice za lakše uzimanje lijeka.⁵



Slika 2.5. Usporedba veličine minitableta (lijevo), male konvencionalne tablete “*baby aspirin*” (sredina) i kapsule veličine 3 (desno)¹⁷

Tablica 2.3. Pregled komercijalno dostupnih minitableta^{5, 17}

Ime lijeka	Djelatna tvar	Indikacija	Proizvođač	Procesna tehnologija
Cholspasminase N mikro	Pankreatin	Probavne smetnje	Merck	Enterički obložene minitablete
Kotazim	Pankreatin	Nedostatak enzima gušterače	UCB	Minitablete i prah s odgođenim otpuštanjem djelatne tvari
Dulcolax	Bisakodil	Laksativ	Boehringer Ingelheim	Minitablete s odgođenim otpuštanjem djelatne tvari
Enzym Lefax	Pankreatin	Probavne smetnje	Bayer	Enterički obložene minitablete
Lamisil granule	Terbinafin u obliku terbinafinklorida	Antifungik	Novartis	Minitablete s produljenim otpuštanjem djelatne tvari
Orfiril long	Natrijev valproat	Epilepsija	Desitin	Minitablete s produljenim otpuštanjem djelatne tvari
Pankreatan	Pankreatin	Nedostatak enzima gušterače	Novartis	Enterički obložene minitablete
Panzyrat	Pankreatin	Nedostatak enzima gušterače	Nordmark Arzneimittel	Enterički obložene minitablete
Trilipix	Fenofibrinska kiselina	Upravljanje kolesterolom	AbbVie	Enterički obložene minitablete
Ultresa MT	Pankrelipaza	Nedostatak enzima gušterače	Eurand	Enterički obložene minitablete
Accolate	Zafirlukast	Astma	Par Pharmaceutical	Enterički obložene minitablete
Aricept	Donepezilklorid	Alzheimerova bolest	Pfizer	Enterički obložene minitablete
Razadyne ER	Galantamin HBr	Demencija	Janssen	Minitablete s produljenim

				otpuštanjem djelatne tvari
Alesse	levonorgestrel/etinilestradiol	Kontracepcija	Pfizer	Enterički obložene minitablete
Effient	Prasugrel	aterotrombotski događaji	Ely Lilly	Enterički obložene minitablete
Zyprexa	Olanzapin	shizofrenija	Ely Lilly	Enterički obložene minitablete
Treximet	sumatriptantriptan (sastojak izImitrex) i naproksen.	migrena	Pernix	Enterički obložene minitablete
Coumandin	Varfarin-natrij	Koagulacija	USL Pharma	Enterički obložene minitablete
Zontivity	Vorapaksar	aterotrombotski događaji	MSD	Enterički obložene minitablete
Exalgo	Hidromorfon	Jaki bolovi	Perrigo	Minitablete s produljenim otpuštanjem djelatne tvari

Prednosti minitableta kao višejediničnih sustava za oralnu primjenu lijeka:

- ✓ Proizvode se relativno lako
- ✓ Nude fleksibilnost tijekom razvitka formulacije
- ✓ Jednolike su, pravilnog oblika i glatke površine, a samim time osigurano je i ravnomjernije oblaganje istih
- ✓ Odlična su alternativa peletama i granulama zbog njihove relativno jednostavne proizvodnje i dozirnih oblika jednakih dimenzija
- ✓ Manji je rizik od vjerojatnosti pojavljivanja velikih oscilacija u oslobađanju doze (*dose dumping*)
- ✓ Manja je inter- i intra - varijabilnost
- ✓ Visok je stupanj disperzije lijeka u probavnom sustavu što smanjuje rizik od visokih lokalnih koncentracija djelatne tvari koje uzrokuju lokalne iritacije
- ✓ Povećana bioraspoloživost, širok rang profila brzina otpuštanja djelatne tvari i kontroliranje istih

Prednosti nad peletama:

- ✓ Pelete su oblici lijeka nalik sitnim perlama, često srednje do visoke jednakosti, a obično se pune u kapsule ili prešaju u tablete
- ✓ Za proizvodnju peleta neophodni su tehnički zahtjevni procesi, npr. granuliranje u fluidiziranom sloju, ekstruzija i sferoidizacija. Za proizvodnju minitabeta koristi se tabletiranje koje je puno jednostavnije i kraće od procesa proizvodnje peleta.
- ✓ Za razliku od peleta minitabete ne zahtijevaju nikakvo otapalo u procesu proizvodnje. To može umanjiti probleme stabilnosti tablete.
- ✓ Minitabete se lakše oblažu od peleta zbog boljeg oblika, veličine, glatke površine i niske poroznosti, dok pelete uglavnom imaju neravnu površinu i višu poroznost. Zbog toga se minitabete mogu proizvoditi od serije do serije, a da se njihova veličina, površina i poroznost ne mijenja. Također, da bi se postigao jednak efekt otpuštanja djelatne tvari, za oblaganje peleta potrebno je više materijala nego za oblaganje minitabeta.

Prednosti minitabeta nad granulama:

- ✓ Minitabete imaju nekoliko prednosti u usporedbi sa granulama, nepravilno oblikovanim jedinicama. Minitabete se za razliku od granula bolje oblažu, a za oblaganje se troši manje materijala.

Minitabete predstavljaju dobru zamjenu za granule i pelete jer se proizvode brzo i lako, a dozirni oblici koji sadrže minitabete mogu biti manji od onih koje sadrže granule i pelete.¹⁸

2.4.1. Formulacije minitabeta

Različite minitabete mogu se formulirati i dizajnirati individualno ili sjediniti u kapsulu kako bi se omogućilo otpuštanje djelatne tvari na različita mjesta i različitim brzinom. Različite kombinacije minitabeta podrazumijevaju formulacije za trenutno otpuštanje (*immediate release/IR*), odgođeno otpuštanje (*delayed release /DR*) i/ili produljeno otpuštanje (*extended release /ER*) djelatne tvari. Također je moguće u jedan dozirni oblik obuhvatiti više od jedne djelatne tvari (*fixed dose combination/FDC*) ugradnjom pojedine djelatne tvari u zasebnu minitabetu, a zatim komponiranjem minitabete sa različitim djelatnim tvarima u kapsulu. Kao rezultat, poboljšava se terapijski ishod, a također se istovremeno može liječiti više bolesti.

Zbog velike specifične površine, lijek se otpušta efikasnije u slučaju minitabeta. Nanošenjem jednolikog sloja usporavajućeg filma brzina otpuštanja lijeka se kontrolira sa

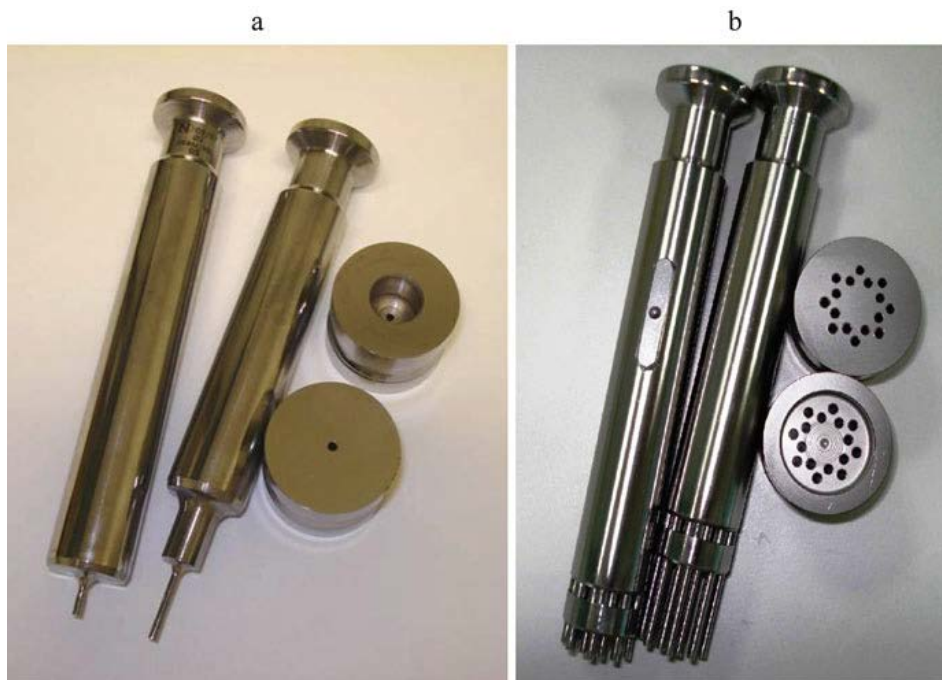
većom točnosti. Također, minitablete koje su formulirane koristeći različite koncentracije HPMC K100M pružaju produljenu brzinu otpuštanja lijeka. Djelatna tvar prisutna u minitabletama otpušta se različitim brzinama, ovisno o sastavu minitableta. Bazirano na izračunatim kinetičkim parametrima otpuštanja djelatne tvari može se zaključiti da su minitablete koje sadrže hidroksipropilmetilcelulozu (HPMC K100M) naročito pogodni za lijek koji se otpušta u nekom dužem vremenskom razdoblju.

Kombiniranjem doza minitableta, moguće je postići različite brzine otpuštanja sa samo jednom formulacijom. Zbog manjih dimenzija minitablete kroz želudac prolaze još većom brzinom nego komercijalne. Kao rezultat, moguće je lakše reproducirati koncentraciju djelatne tvari u krvi.¹⁸

2.4.2. Tehnologije u pripremi

Minitablete se proizvode koristeći već poznatu i razvijenu tehnologiju tabletiranja. Proizvoditi se mogu na ekscentričnim i rotacijskim tabletnim strojevima, tzv. tabletirkama. Ekscentrične tabletirke pogodnije su za laboratorije jer sadrže jedan par alata, dok se rotacijske koriste u proizvodnji jer su opremljene matricom s više otvora i alatima s više vrhova koji omogućuju povećanje kapaciteta proizvodnje. Takve su tabletirke i nužne u proizvodnji jer je na ekscentričnim potrošnja smjese za tabletiranje spora i predugo se zadržava u matrici što može dovesti do neželjene segregacije čestica smjese.

Tablete dobivene tehnikom tabletiranja podjednake su veličine i čvrstoće između serija što znači da su svojstva od serije do serije lako reproducibilna. Minitablete proizvode se koristeći tabletni stroj uz neophodne modifikacije. Proizvodnja minitableta zahtjeva specijalizirane alate koji su generalno skuplji u usporedbi sa alatima koji se koriste za komercijalne tablete. Alati koji se koriste moraju ispunjavati posebne zahtjeve u pogledu preciznosti i mehaničke stabilnosti kako bi se zaštitili od mogućih oštećenja zbog većeg trenja između zida matrice i minitablete nego što je to slučaj kod konvencionalnih tableta. Ako alati nisu dobro podešeni u odnosu na matricu, lako može doći i do pojave abrazije. Većina proizvođača alata u ponudi ima *stepped tooling* gdje alat ima kraću osnovu kako bi se ojačala čvrstoća vrha alata i smanjila mogućnost štete. U početku minitablete su se proizvodile koristeći alat s jednim vrhom. Međutim, za proizvodnju većih količina razvijeni su alati s više vrhova kako bi proizvodnja tekla brže. Alati s jednim i s više vrhova prikazani su na slici 2.6.



Slika 2.6. Primjeri alata s: a) jednim vrhom i b) više vrhova promjera 2 mm

S alatima koji su namijenjeni za minitablete treba rukovati pažljivo jer se lako mogu oštetiti. Prevelika sila pritiska može uzrokovati deformacije ili puknuće vrhova alata. Zbog toga je bitno i poštivati preporuke proizvođača alata za najveću silu kompresije. Primjer oštećenih i slomljenih vrhova prikazan je na slici 2.7.

S alatima s više vrhova moguće je postići relativno brzu proizvodnju te skratiti vrijeme trajanja proizvodnje po seriji. Osim toga, povećanjem produktivnosti eliminira se potreba za postavljanjem novih tabletnih strojeva čime se štedi vrijeme i kapital i nema potrebe za dodatnim prostorom koji bi zauzimao novi tabletni stroj. Alati s više vrhova komprimiraju puno više tableta po jednoj rotaciji vijenca tabletirke nego oni s jednim vrhom. Ovisno o broju vrhova komprimirat će se viša odnosno manja količina tableta. Točan broj vrhova ovisi o promjeru i obliku tableta, karakteristikama granulata i tipu tabletnog stroja, a mogu se koristiti alati s najviše 26 vrhova.

Uporabom alata s više vrhova smanjuje se i potrošnja energije zbog brže proizvodnje i smanjeni su troškovi održavanja tabletirke. Također, jedna od manje očitih prednosti je mogućnost brze proizvodnje tableta iz vremenski osjetljivog granulata. To su formulacije koje se, kako bi se izbjegli defekti, moraju komprimirati u tablete u što kraćem vremenu nakon što su pripremljeni. U jednoj studiji vođenoj od strane Butlera i suradnika primijenjen je alat s osam vrhova D-tipa za proizvodnju minitableta promjera 3.8 mm na rotacijskoj tabletirki s 29 matrica smještenih na rotirajućem disku. U ovakvim uvjetima moguće je proizvesti 4×10^5

minitableta po satu na brzini rada $5 \times 10^4/h$. Otprilike 8 sati potrebno je da bi se tabletiralo 110 kg smjese u $3,14 \times 10^6$ minitableta.



Slika 2.7. Primjer oštećenog alata s jednim vrhom nakon primjene prevelike sile kompresije

Veličina čestica smjese koja se tabletira u minitablete također je ograničavajući faktor. Flemming i Mielck procijenili su kompresiju određenih pomoćnih tvari za korištenje u proizvodnji minitableta: tri tipa mikrokristalne celuloze (MCC), četiri tipa laktoze, četiri ko-produktivne pomoćne tvari i četiri mješavine laktoze i mikrokristalne celuloze. Određivali su karakteristike praha, raspodjelu veličina čestica, prave i prividne (nasipne) gustoće, svojstva kompaktiranja i protok mase pri istjecanju kroz lijevak ili otvor.

U nekim se literaturama tvrdi da manji promjeri alata za proizvodnju minitableta imaju prednosti nad onima za proizvodnju konvencionalnih tableta kada je riječ o direktnoj kompresiji. U svom radu, Pich i Moest (1989.) tvrde da je moguće proizvesti tabletu koja sadrži 99,5 % pankreatina promjera 2,5 mm, ali ne i onu promjera 10 mm. Nadalje, Lennartz i Mielck (1998.) u svom su izvješću govore da je mehanička stabilnost minitablete promjera 1,5mm - 5 mm koja sadrži paracetamol jednaka i, pri visokim tlakom, bolja nego mehanička stabilnost konvencionalnih tableta. Zaključeno je, stoga, da se u slučaju minitableta mogu uspješno tabletirati formulacije koje sadrže veću koncentraciju paracetamola. To je objašnjeno razlikom u odnosu površine i volumena kod minitableta i konvencionalnih tableta. Odnos površine i volumena raste sa smanjenjem promjera tablete što vodi do izloženosti veće količine materijala površinama alata i matrice. Kao rezultat, dio volumena koji je izložen

smičnom naprezanju, koje je povezano za trenjem zida matrice, je veći u odnosu na ukupni volumen mase tablete koja se formira unutar matrice. Zbog toga je i količina smičnog naprezanja veća, a ona vodi široj raspodjeli relativne gustoće kroz volumen tablete i većem broju veznih mjesta. Kao posljedica, moguće je da se formira zaštitna ljuska oko tablete koja povećava mehanička svojstva tablete i sprječava lom kapice tablete. Sa smanjenjem promjera tablete takva zaštitna ljuska može postati prevladavajući dio tablete, posebno za tablete promjera manjeg od 3 mm. Takve bi minitablete trebale imati smanjena elastična svojstva i, sukladno tome, poboljšana plastična svojstva. Prema tome, problem materijala koji kod proizvodnje konvencionalnih tableta pokazuju loša svojstva mogao bi se riješiti proizvodnjom tableta manjih dimenzija, tj. minitableta.

Minitablete se mogu proizvesti koristeći ekstruziju taljenjem. De Brabander i Verhoeven koristili su ko-rotirajući dvopužni ekstruder opremljen s cilindričnom matricom promjera 3 mm. Ekstrudati su rezani na dužinu 2 mm. Autori su pokazali da bi korištenje ekstruzije vrućim taljenjem bila održiva metoda za proizvodnju minimatrica sa produljenim otpuštanjem koristeći termoplastične polimere kao što je npr. etil celuloza.^{5, 19}

2.4.2.1. Granuliranje

Prije same proizvodnje minitableta, poželjno je prašak za izradu tableta granulirati kako bi se dobila bolja svojstva sirovine. Granuliranje je proces u kojem se čestice prašaka okrupnjuju stvaranjem veza između njih. Veze se formiraju kompresijom ili korištenjem vezivnog sredstva. Kao primjer koliko je poželjno granulirati materijal prije tabletiranja navodi se razlika između granuliranog šećera i šećera u prahu. Kada bi netko pokušao komprimirati šećer u tabletu, lakše bi to učinio sa granuliranim. Male čestice šećera u prahu imaju loša reološka i kompresijska svojstva. Tako male čestice trebalo bi dugo vremena komprimirati kako bi se napravila donekle valjana tableta. Ukoliko se takav šećer granulira, on se može učinkovito komprimirati u tabletu koja ima dobre karakteristike, ravnomjerni sadržaj i konzistentnu tvrdoću. Granulirani materijal omogućava predviđanje postupka tabletiranja i proizvesti će kvalitetne tablete na zadanoj brzini tabletirke.

Osim djelatne tvari, tablete sadrže i pomoćne tvari koje mogu pridonositi boljoj kompresibilnosti, okusu, boljoj dezintegraciji ili poboljšanom izgledu. Ako se djelatna tvar u formulaciji nalazi u malom postotku, izazov je osigurati da svaka tableta ima jednaku količinu djelatne tvari. Ponekad samo miješanje smjese nije dovoljno jer se djelatna tvar može segregirati od ostalih sastojaka u tom procesu. Sastojci smjese mogu biti nespojivi zbog

razlike u veličini i gustoći čestica, reoloških svojstava, kompresibilnosti ili sadržaja vlage. Takve neusklađenosti mogu uzrokovati probleme tijekom proizvodnje tableta pa zbog toga samo miješanje nije dovoljno.

Granuliranje same djelatne tvari i zatim miješanje s ostalim sastojcima je jedno od rješenja problema segregacije. Svi ili skoro svi sastojci mogu se granulirati zajedno. Najbolji način kako osigurati točnu količinu djelatne tvari u svakoj tableti (naročito ako je djelatna tvar samo mali postotak tablete) je temeljito pomiješati djelatnu tvar sa drugim sastojcima, a zatim granulirati smjesu. Svaka granula tada sadrži malo od svake komponente i kroz cijelu smjesu se djelatna tvar ravnomjerno raspodjeli.

Ako djelatna tvar čini veći dio tablete, tada ona mora pravilno teći, komprimirati se i izbaciti iz tabletirke te se pravilno razgraditi. To je rijetko tako, stoga se mora prvo granulirati djelatna tvar i zatim izmiješati sa ostalim komponentama formulacije nakon čega se može komprimirati. Priroda djelatne tvari i njene karakteristike moraju biti razumljive i proučene kako bi se ovaj proces mogao kvalitetno voditi. Neke od djelatnih tvari imaju lošu tecivost, neke su malih dimenzija pa lako segregiraju, neke su presuhe dok su neke prevlažne što dovodi do nepravilnog komprimiranja smjese. Tek kada se odrede točne karakteristike i uvjeti procesa, granuliranje može započeti.

Tri osnovne tehnike pripreme prašaka za kompresiju su:

- Direktno komprimiranje
- Mokro granuliranje
- Suho granuliranje

Direktno komprimiranje koristi se kada se svi sastojci mogu pravilno izmiješati i komprimirati tvoreći tabletu koja ima dobra svojstva. Najbolji način za uvidjeti može li se smjesa direktno komprimirati jest izravno je komprimirati na tabletnom stroju i zatim ispitati svojstva dobivene tablete. Ako je tableta zadovoljavajućih svojstava, mješavina se može direktno komprimirati. Ako dobivena tableta ima loša svojstva, tada se mješavina za tabletiranje mora granulirati.

Mokro granuliranje koristi se kada su čestice praha vrlo fine, pahuljaste i kada se ne mogu dobro izmiješati i komprimirati. Između ostalog, potrebna količina praha fizički neće stati u matricu stroja za tabletiranje, tj. volumen punjenja je veći nego što je dozvoljeno. Mokro granuliranje, postupak dodavanja otopine u praške, jedna je od najčešćih načina granuliranja. Postupak može biti vrlo jednostavan ili vrlo složen, ovisno o svojstvima praška, krajnjim karakteristikama tableta i dostupnoj opremi. Neki prašci zahtijevaju malu količinu otopine kako bi se formirale granule. Najčešće se koriste otapala koja sadrže vezivo, npr.

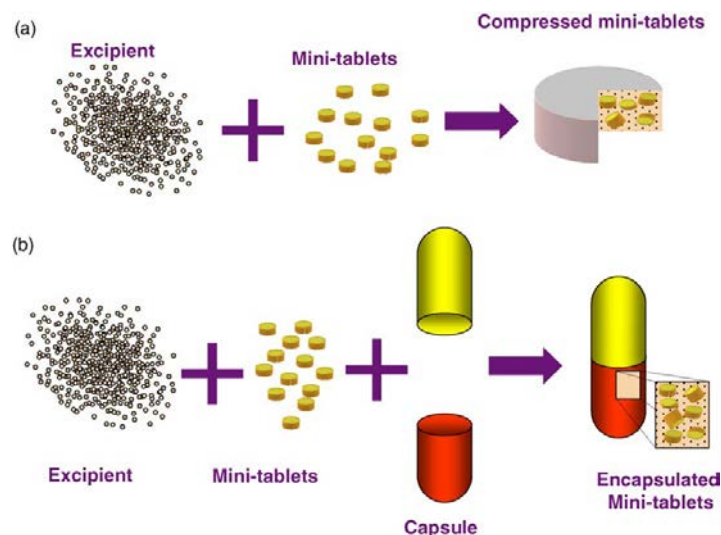
polivinilpirolidon (PVP). Kada se takva otopina pomiješa sa praškom, PVP formira veze tijekom procesa miješanja nakon čega se sušenjem uklanja otapalo. Kada se otapalo osuši, preostala masa se melje, a proces rezultira stvaranjem granula. Veziva koja djeluju samo kad se nalaze u otopini nazivaju se mokrim vezivima. Suha veziva su prašci koji pomiješani sa drugim prašcima pomažu povezati sastojke smjese.

Postupak suhog granuliranja koristi se kada je produkt koji se granulira osjetljiv na vlagu i toplinu. Oblikovanje granula bez otopine zahtjeva komprimiranje i zgušnjavanje prašaka. Proces se može provesti na tabletnom stroju komprimiranjem ili na kontra-rotirajućim valjcima kroz koje prolazi prašak tvoreći vrpцу granuliranog materijala. Vrijeme procesa je relativno kratko, a oprema pojednostavljena; stoga je i trošak manji. Međutim, suhim granuliranjem često se proizvodi i veća količina sitnih, nekomprimirajućih čestica što može ugroziti kvalitetu tableta ili uzrokovati probleme s komprimiranjem.²⁰

2.4.3. Dozirni oblici

Minitablete mogu se formirati u obliku tri dozirna oblika:

- Komprimirane minitablete
- Kapsulirane obložene minitablete
- Komprimirane minitablete kao dvofazni sustavi za primjenu lijeka¹⁸



Slika 2.8. Minitablete proizvedene kao komprimirane minitablete (a) i kao kapsulirane minitablete (b)²¹

2.4.3.1. Komprimirane minitablete

Sve više pažnje posvećuje se razvoju višejedinичnih dozirnih oblika komprimiranih u tablete (slika 2.8.a) u odnosu na punjenje kapsula istima iz finansijskih razloga. Jednakost veličine minitableta, pravilan oblika, glatka površina, niska poroznost i visoka mehanička čvrstoća rezultat su bolje reproducibilnosti kod proizvodnje nego što je slučaj kod peleta i granula kada se prešaju u tablete. Sastavom koji varira obzirom na hidrofobne/hidrofilne polimere i broj minitableta može se kontrolirati brzina otpuštanja djelatne tvari. Minitablete mogu se koristiti i za proizvodnju dvofaznih oblika za primjenu lijeka kombiniranjem formi koje pružaju brzo otpuštanje lijeka i formi koje pružaju sporo otpuštanje lijeka. Lijekovi prikladni za ovaj način primjene su nesteroidni protuupalni lijekovi (*Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs/ NSAIDs*), antihipertenzivi, antihistaminici i antialergetici.

2.4.3.2. Kapsulirane obložene minitablete

Kapsulirane obložene minitablete su u širokoj upotrebi u odnosu na ostale oblike zbog toga što poboljšavaju toleranciju na lijek i doprinose boljem upravljanju doza za pacijente. Multifunkcionalni višejedinичni sustavi koji sadrže različite minitablete unutar tvrdih želatinskih kapsula mogu se proizvesti povezivanjem tableta s različitim profilima brzine otpuštanja djelatne tvari; onima koje omogućuju brzo otpuštanje, produženo otpuštanje, pulsirajuće otpuštanje i odgođeno otpuštanje s produženim djelovanjem.

Kod proizvodnje kapsuliranih minitableta (Slika 2.8.b.) esencijalno je imati dobro upravljanje koje mora biti dizajnirano tako da osigura pravilno punjenje (broj i vrstu) minitableta u kapsule. Jedino pravilno i točno punjenje može biti ovjereno i odobreno. Minitablete se u kapsule mogu puniti relativno brzo. Butler i suradnici (1998.) opisali su kapsuliranje na kapsulirci kapaciteta $2,3 \times 10^4$ kapsula po satu, pritom osiguravajući punjenje s tri različite vrste minitableta. U kapsule veličine 0 punilo se ukupno osam minitableta tri različite vrste promjera 3,8 mm. Kapsulirane su četiri serije po $3,5 \times 10^5$ kapsula u vremenu od otprilike 16 sati. Kotač za doziranje je prilagođen veličini minitableta i broju istih po kapsuli. Dizajn kotača dozvoljava samo jednu tabletu po udubini. Minitablete se u tom položaju drže vakuumom i elektronički se pomoću senzora prati jesu li minitablete u udubinama na kotaču. Svaka nedovoljno napunjena kapsula automatski se odbacuje kroz otvor za škart. Takav pristup osigurava visoku točnost punjenja kapsula.



Slika 2.9. Primjer tvrde kapsule punjene s a) minitabledama, b) minitabledama i peletama i c) minitabledama i praškom

Također se u jednoj kapsuli mogu kombinirati minitablete ili višejedinčni sustavi različitog sastava i različitih obloga kako bi se dobili prilagođeni profili otpuštanja djelatne tvari što nije lako postići sa konvencionalnim tabletama i kapsulama. Takvi sustavi zovu se dvofazni sustavi za primjenu lijeka. Primjer takvog sustava je kapsula punjena sa praškastom komponentom koja omogućuje trenutno otpuštanje i minitabledama koje imaju produženo otpuštanje. Takav sustav za primjenu lijeka može proizvesti brz porast koncentracije nekih djelatnih tvari u plazmi (kao što su analgetici, protuupalni lijekovi, antihipertenzivi i antihistaminici) koji je neophodan za terapijski efekt, a praćen je fazom produljenog otpuštanja kako bi se izbjeglo ponovno uzimanje lijeka. Nadalje, moguće je i upravljati dozama u samoj kapsuli kombiniranjem različitog broja minitableta ili dozi praška koji se puni u kapsulu omogućavajući tako i kombinaciju trenutnog i produženog otpuštanja djelatne tvari. Moderne kapsulirke kao što je Zanasit 16 omogućuju punjenje kombinacije minitableta sa ostalim dozirnim višejedinčnim sustavima kao što su pelete ili prašci (slika 2.9.).

2.4.3.3. Komprimirane minitablete kao dvofazni sustavi za primjenu lijeka

Dvofazni sustavi za primjenu lijeka otpuštaju djelatnu tvar dvjema različitim brzinama i/ili u dva različita vremenska perioda od kojih je jedan brzo/sporo, a drugi sporo/brzo. Sustav brzo/sporo osigurava eksplozivno otpuštanje djelatne tvari koje je zatim praćeno sa konstantnim otpuštanjem u definiranom vremenskom periodu, dok se kod sustava sporo/brzo događa obrnuti proces. Ovakvi sustavi se koriste kada je potrebno brzo primarno postići

maksimum oslobađanja djelatne tvari praćeno kontinuiranim otpuštanjem kako bi se smanjila učestalost uzimanja lijeka. Jednostavnijim rječnikom, dvofazna primjena lijeka uključuje sustave za trenutno i produljeno otpuštanje djelatne tvari gdje jedan nadopunjuje drugog. Sustav za trenutno otpuštanje osigurava brzo otpuštanje djelatne tvari i trenutaćno djelovanje lijeka, ali podbacuje u tome da osigura duće djelovanje lijeka. Zbog toga, koristi se u kombinaciji sa sustavom za produljeno otpuštanje. On osigurava kontinuirano djelovanje lijeka, ali nije u mogućnosti trenutaćno i brzo djelovati nakon primjene.

Uzimajući u obzir sve faktore, moguće je razviti model lijeka sa dvije komponente koje će osigurati i trenutaćno i kontinuirano djelovanje lijeka. Komprimirane minitablete predstavljaju dobru podlogu za razvoj dvofaznog sustava za primjenu lijeka. Vanjski sloj koji popunjava prazan prostor između minitableta bio bi razvijen tako da otpusti djelatnu tvar u kratkom vremenskom periodu (sustav za trenutaćno otpuštanje djelatne tvari), dok bi minitablete osiguravale kontinuirano otpuštanje djelatne tvari. Vanjski sloj sadržavao bi neko sredstvo za raspadanje, kao npr. umrežen polivinilpirolidon, a minitablete bi se formulirale koristeći različite koncentracije hidroksipropilmetil celuloze i etil celuloze te ostale osnovne komponente.¹⁸

2.4.4. Oblaganje

Postoji više razloga zašto se minitablete oblaću nekim filmom. U slučaju oblaganja minitableta oblogom koja omogućava trenutno otpuštanje (*immediate release/IR*), ona

- doprinosi većoj glatkoći površine tablete
- maskira neugodan okus, miris ili boju neobložene tablete
- štiti minitabletu od vanjskih utjecaja (svjetlost, kisik ili vlaga iz zraka)
- poboljšava mehanićka svojstva, posebno ćvrstoću
- smanjuje rastrošljivost tableta koje bi povećalo kolićinu praha nakupljenog tijekom pakiranja i skladištenja
- može kontrolirati brzinu otpuštanja djelatne tvari
- U slučaju kada lijek može oštetiti sluznicu ćelUCA, obloga štiti lijek od kiselih uvjeta u ćelUCU i osigurava da lijek netaknut dođe u crijeva

U farmaceutskoj industriji postoje tri glavna tipa postupaka oblaganja:

- Oblaganje šećerom
- Film oblaganje
- Oblaganje stlačivanjem

Generalno gledajući, obloge s trenutnim otpuštanjem djelatne tvari nemaju nikakav utjecaj na profil brzine otpuštanja djelatne tvari već samo poboljšavaju njena svojstva. Također se koriste i obloge koje modificiraju profil brzine otpuštanja djelatne tvari, kako bi se dobio odgođeni ili produženi profil brzine otpuštanja djelatne tvari. Jednolik oblik, veličina, glatkoća površine, niska poroznost i mogućnost postizanja veće čvrstoće omogućuju da se minitablete brže i jednoličnije oblože nego konvencionalne tablete, pelete i granule. Kod drugih oblika višejediničnih sustava potrebno je i više materijala za oblaganje, posebice za pelete koji imaju široku raspodjelu veličina čestica nejednakog oblika i neravne, hrapave površine.

Oblaganje minitableta uglavnom se provodi na uređajima s fluidiziranim slojem koristeći donje raspršivanje koje je razvio Wurster. Takvi uređaji namijenjeni su za brže i efikasnije oblaganje tableta manjih promjera. Također je koristan za nanošenje obloga za kontrolu profila brzina otpuštanja djelatne tvari što je čest slučaj kod minitableta. Kako bi se izbjegla oštećenja minitableta tijekom procesa oblaganja, minitablete moraju imati dobra fizička svojstva: visoku tvrdoću i malo rastrošljivost.¹⁸

2.4.4.1. Minitablete s modificiranim otpuštanjem djelatne tvari

Minitablete s modificiranim otpuštanjem djelatne tvari (*modified release/MR*) ne koriste se samo u svrhu zaštite tablete od kiselih uvjeta želuca i produljenog djelovanja djelatne tvari. One štite, za razliku od monojediničnih sustava, od slučaja kada kompletna doza lijeka ne djeluje (*complete dose failure*) i rizika od vjerojatnosti pojavljivanja velikih oscilacija u oslobađanju doze. Također, neke grupe pacijenata kao što su djeca i starije osobe imaju poteškoća s gutanjem konvencionalnih tableta sa produženim djelovanjem jer su one često jako velike. Za razliku od njih, minitablete su manjih promjera i dobro su prihvaćene od strane djece i starijih osoba.

Osim obloga s modificiranim otpuštanjem djelatne tvari, postoje i enteričke obloge. Enterička obloga je polimerna barijera koja se nanosi na lijek i štiti ga od kisele sredine želuca, dok u alkalnoj sredini crijeva omogućuje otpuštanje djelatne tvari. Polimerna barijera se ne otapa u kiselim uvjetima želuca, već se otapa u lužnatoj sredini crijeva. Materijali koji

se najčešće koriste kao polimerna barijera su masne kiseline, voskovi, ftalati, šelaci (prirodne plastomerne smole) i biljna vlakna. Najčešće se enterički oblažu lijekovi koji uzrokuju iritaciju sluznice želuca.^{5, 18}

2.4.4.2. Obloge s odgođenim otpuštanjem djelatne tvari

Primjena obloženih tableta za odgođeno otpuštanje (*delayed release/DR*) djelatne tvari nije neuobičajena. Minitablete promjera 3 mm oblažu se mješavinom hitina i pektina i prekrivene slojem kopolimera metakrilne kiseline-etilakrilata i hidroksipropilmetilceluloza acetat sukcinata kako bi se osigurala dostava lijeka u nepromijenjenom obliku do crijeva.

2.4.4.3. Obloge s produljenim otpuštanjem djelatne tvari

U slučajevima gdje je potrebno postići željeni profil brzine otpuštanja djelatne tvari, oblaganje minitableta oblogama za produljeno otpuštanje (*extended release/ER*) djelatne tvari predstavlja jedno od rješenja.

Do sada su opisane tri vrste mini matrice: hidrofobne, hidrofilne i inertne. Hidrofilne matrice opsežno se koriste u oralnim dozirnim oblicima sa produljenim otpuštanjem djelatne tvari. Većina matričnih sustava koja uključuje i mini matrice temelji se na oblogama od polimera koji su u mogućnosti tvoriti hitratizirani želatinozni sloj oko tablete kada je ona u okruženju vode ili gastrointestinalnih tekućina. U matričnim sustavima djelatna komponenta jednoliko je raspoređena po cijeloj polimernoj matrici. Za lijekove koji su više topivi u vodenim otopinama otapanje je primarno kontrolirano difuzijom djelatne tvari kroz sloj polimernog gela. Za one koje su manje topivi, brzina otpuštanja djelatne tvari je pod kontrolom erozije matrice. U takvim sustavima koriste se polimeri velike viskoznosti koji imaju mogućnost bubrenja u vodi i vodenim otopinama. Primjer takvog jednog polimera je hidroksipropilmetilceluloza (HPMC, hipromeloza) koji je ujedno i najpopularniji polimer kod oblaganja minitableta oblogom za produljeno otpuštanje djelatne tvari. Prirodne hidrofilne gume, ksantan guma i karaja guma se također uz hidroksipropilmetilcelulozu koriste u minimatricama. U novije vrijeme koristi se i polietilen oksid (PEO).

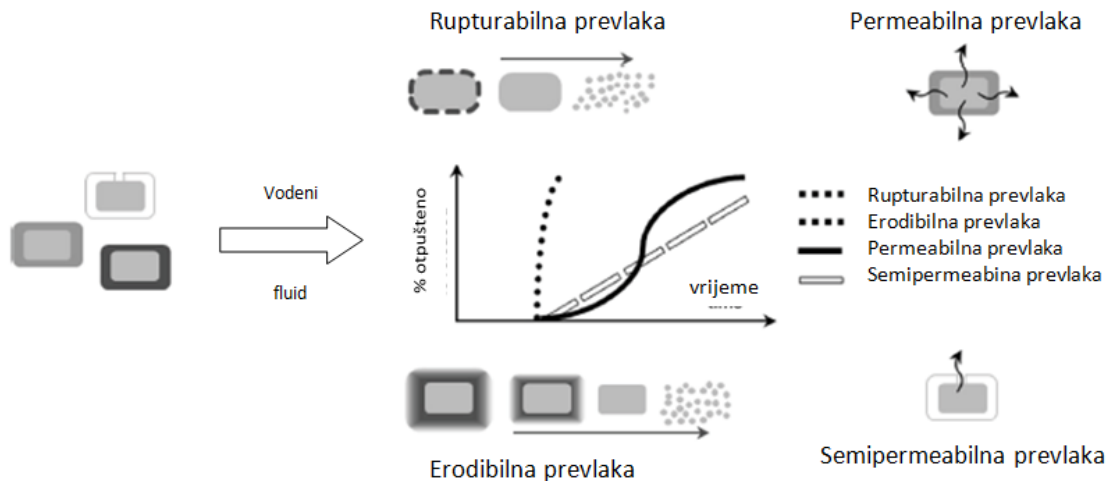
Mohamed i suradnici razvili su minitablete sa produljenim otpuštanjem djelatne tvari različitih veličina za primjenu u pedijatrijskim slučajevima, a proučavali su utjecaj koncentracije hidroksipropilmetilceluloze (30 %, 40 %, 50 % i 60 %), promjer tablete i topljivost lijeka na brzinu otpuštanja djelatne tvari. Istraživanja su pokazala da se porastom koncentracije hidroksipropilmetilceluloze i promjera tablete značajno smanjuje brzina

otpuštanja djelatne tvari iz mini matrica. Otpuštanje djelatne tvari iz lijeka ovisi i o topljivosti same djelatne tvari. Minitablete koje sadrže teofilin brže se otapaju nego one koje sadrže hidrokortizon, što ukazuje na utjecaj topljivosti djelatne tvari na otpuštanje istih iz minimatrica koje služe za produljeno otpuštanje djelatne tvari. Rezultati istraživanja ukazuju na to da je moguće postići različite brzine otpuštanja djelatne tvari, ovisno o tome koji se polimer ugradi u matricu i koji je promjer minitablete. Ovakav razvoj minitableta izričito je koristan kod pedijatrijskih slučajeva kada je potrebna fleksibilnost prilikom doziranja.^{5, 13}

2.4.4.4. Obloge s pulsirajućim i bimodalnim otpuštanjem djelatne tvari

S obzirom na fiziološke parametre poput brzine otkucaja srca, krvnog tlaka, hormona, enzima i koncentracije proteina plazme, sustavi za primjenu lijeka ne pokazuju uvijek željeni profil otpuštanja djelatne tvari. Nepravilnosti u koncentraciji djelatne tvari mogu se pojaviti zbog različitih fizioloških parametara i dnevnog (cirkadijurnog) ritma, ritmičkih bioloških procesa koji se ponavljaju približno svaka 24 sata. Zbog toga su razvijeni pulsirajući i bimodalni sustavi za primjenu lijeka.

Pulsirajuće otpuštanje lijeka je odgođeno otpuštanje sa programiranim vremenskim periodom kako bi se zadovoljile kronoterapeutske potrebe. Takvi sustavi su vremenski kontrolirani i namijenjeni su za točno određena mjesta u organizmu. Za otpuštanje djelatne tvari na točno određena mjesta zaslužni su faktori kao što su pH i enzimi, dok je kontrolirana primjena lijeka osigurana sustavom za primjenu lijeka. Pulsirajuće otpuštanje djelatne tvari može biti korisno kod liječenja bolesti koje zahtijevaju kronoterapiju, npr. bronhijalna astma, angina pectoris i poremećaji spavanja. Pulsirajuće otpuštanje postiže se oblaganjem tablete polimerom koji omogućuje kontrolirano otpuštanje. Ovojnica tablete služi kao zaštitni sloj. Otpuštanje počinje u definiranom vremenu, ovisno o fizikalno-kemijskim svojstvima lijeka. Prevlake za pulsirajuće otpuštanje mogu biti rupturabilne, erodibilne, propusne i polupropusne film prevlake (Slika 2.10.)



Slika 2.10. Pregled izvedbe sustava sa oblogama za pulsirajuće otpuštanje

Pulsirajući sustavi mogu se koristiti kod visoko metaboliziranih lijekova sa prvim prolaznim učinkom ili kod farmakoloških lijekova koji mogu pokazivati više profila brzina otpuštanja djelatne tvari. Naprimjer, više profila otpuštanja antibiotika osigurava učinkovito liječenje i povećava suglasnost pacijenata kod uzimanja lijeka. Primjena lijeka u podijeljenim dozama sprječava bakterije da postanu otporne na isti. Osim toga, pulsirajuće otpuštanje inhibira interakciju dozirne forme sa gastrointestinalnim traktom. Višestruko otpuštanje u pulsirajućim sustavima postiže se oblaganjem jezgre lijeka sa funkcionalnim polimerima.

Bimodalno ili kombinirano otpuštanje djelatne tvari može također povećati terapijsku učinkovitost i povećati suradljivost pacijenata. U sustavima brzine otpuštanja djelatne tvari nultog reda, brzina otpuštanja ovisna je o koncentraciji djelatne tvari u krvi. Takav sustav smatra se idealnim za održavanje konstantne koncentracije djelatne tvari u plazmi. Idealno, apsorpcija lijeka bila bi brza i ujednačena kroz cijeli gastrointestinalni trakt. Međutim, apsorpcija lijekova je djelomično sporija u želucu, brža u proksimalnom, a jako spora u distalnom dijelu crijeva. Stoga, brzina otpuštanja djelatne tvari mora se povećati ili smanjiti u određenim područjima kako bi se postigla stalna koncentracija djelatne tvari u krvi. Zato se može smatrati da je brzina oslobađanja u različitim omjerima povoljnija od konstantnog oslobađanja koje se dobije u sustavima brzine otpuštanja nultog reda. Bimodalni sustav tako pruža promjenjivo otpuštanje. Sastoji se od početnog brzog otpuštanja i stalnog polaganog oslobađanja nakon kojeg slijedi druga faza s brzim otpuštanjem. Takav profil brzine otpuštanja djelatne tvari naziva se sigmoidalan.¹³

2.4.5. Raspadljive minitablete za usta

Minitablete mogu ponuditi rješenje za trenutni problem u farmaceutskoj industriji, a to je nedostatak dozirnih oblika za pedijatrijske potrebe. Mogu se smatrati potencijalom novom formulacijom za pedijatrijsku potrebu jer ispunjavaju zahtjeve primjene lijeka pogodnih za djecu. U tom pogledu, minitablete pružaju mnogo prednosti: primjena točne doze lijeka i fleksibilnost doziranja u smislu primjene više ili manje minitableta, prema potrebi.

Raspadljiva tableta za usta (*orally disintegrating tablet/ ODT*) definira se kao kruti dozirni oblik koji se rapidno raspada u usnoj šupljini bez primjene vode. Idealna raspadljiva tableta mora se raspršiti i otopiti u usnoj šupljini u kratkom vremenskom periodu i bez vode, a s druge strane mora biti dovoljno čvrsta kako bi u procesu proizvodnje zadržala svoj oblik i svojstva. Također mora biti otporna na promjene temperature ili vlažnosti. Budući da se raspada u ustima, mora biti ugodnog okusa i imati visok stupanj bioraspoloživosti.

Raspadljiva minitableta za usta (*orally disintegrating mini-tablet/ ODMT*) predstavlja dozirni oblik koji kombinira prednosti minitableta i prednosti raspadljivih oblika. Dokazano je da su takvi oblici prihvatljiviji nego slatki sirupi kod manje djece. Dodavanjem svojstava raspadljivosti minitabletama gotovo je nemoguće da ju pacijent udahne što uvelike povećava sigurnost kod doziranja. Takva svojstva čine ovakvu vrstu tablete atraktivnom kod djece i starijih, no na tržištu za sada ne postoji niti jedan registrirani lijek u takvom obliku. Tri lijeka nalaze se u završnim fazama istraživanja, a to su: metiltionin-klorid za liječenje malarije, enalapril maleat za liječenje kognitivne srčane mane i hidroklorotiazid za liječenje hipertenzije.²²⁻²⁴

2.4.6. Ispitivanje minitableta

Cilj preformulacijskih studija je prikupiti korisne informacije kako bi se razvija stabilna formulacija. Korištenje preformulacijskih parametara uvelike povećava šansu razvitka prihvatljivog, sigurnog, učinkovitog i bioraspoloživog produkta. U preformulacijskim studijama karakterizira se djelatna tvar i procjenjuju se karakteristike mješavine.

Cilj analitičkih metoda je odrediti apsorpcijske maksimume i kvantifikaciju djelatne tvari prije formulacije.

2.4.6.1. Karakterizacija djelatne tvari

Kako bi se bilo koja djelatna tvar formulirala u dozirni oblik, potrebno je proučiti fizikalno-kemijska svojstva djelatne tvari kao što su npr. fizički izgled, raspodjela veličina čestica, topljivost, talište i kompatibilnost sa pomoćnim tvarima.

Fizički izgled djelatne tvari ocjenjuje se vizualnim pregledom.

Raspodjela veličina čestica izvodi se kako bi se odredile veličine čestica koje su prisutne u uzorku. Koristi se metoda prosijavanja kroz sita koja su raspoređena po veličini otvora jedan ispod drugog. Sita sa većim otvorima očice sita smještena su na vrhu, dok su ona sa manjim otvorima očice sita smještena ispod. Otvor očice sita predstavlja i oznaku finoće. Točno određena masa djelatne tvari stavlja se u najgornje sito. Nakon toga sita se potresaju 5 do 10 minuta, ovisno o prirodi djelatne tvari. Nakon toga se skuplja masa koja je zaostala na svakom situ, važe se odvojeno i prikazuje u postocima.

Kompatibilnost se proučava kako bi se utvrdile moguće interakcije djelatne tvari sa pomoćnim tvarima. Kompatibilnost djelatne i pomoćne tvari proučava se metodom ubrzane degradacije: Pripremi se binarna mješavina djelatne i pomoćnih tvari (1:1) i upakira pravilno da se izbjegne bilo kakav kontakt sa okolišem. Takva mješavina se skladišti u komore sa ubrzanim okolišnim uvjetima određeni vremenski period. Nakon toga, svi se uzorci skupljaju i traži se bilo kakav oblik nekompatibilnosti.

Apsorpcijski maksimum djelatne tvar određuje se tako da se uzorak djelatne tvari stavi u pogodni medij i zatim se snima apsorpcijski spektar koristeći UV spektrofotometar. Iz dobivenog spektra očita se apsorpcijski maksimum djelatne tvari.

Konstruiranje kalibracijske krivulje zahtijeva sljedeći postupak: Točno određena masa djelatne tvari doda se u odgovarajuću otopinu. Iz tako pripremljene otopine uzimaju se određeni alikvoti i razrjeđuju otapalom. Pripremljeni uzorci analiziraju se koristeći UV spektrofotometar. Iz ovisnosti dobivenih vrijednosti apsorbancije o koncentraciji djelatne tvari u uzorcima crta se kalibracijska krivulja.

2.4.6.2. Procjena karakteristika mješavine

- a. Nasipna gustoća
- b. Gustoća nakon potresanja
- c. Indeks kompresibilnosti
- d. Hausnerov omjer

Nasipna gustoća mješavine uključuje i praznine koje se nalaze između čestica. Stoga ovisi osim o gustoći čestica mješavine i o rasporedu intersticija između čestica. Određena masa mješavine usipa se u menzuru i očita se volumen koji je zauzeo uzorak mješavine. Mjerenje nasipne gustoće mora se raditi pažljivo jer čak i mala količina potresanja mase može prouzročiti promjenu u nasipnoj gustoći. Nasipna gustoća računa se koristeći izraz:

$$\text{Nasipna gustoća} = \text{Masa mješavine} / \text{Nasipni volumen mješavine}$$

Gustoća nakon potresanja određuje se koristeći uređaj za mjerenje gustoće nakon potresanja. Određena masa mješavine usipa se u odmjernu menzuru uređaja i zatim se potresa određeni broj puta. Gustoća nakon potresanja računa se iz izraza:

$$\text{Gustoća nakon potresanja} = \text{Masa mješavine} / \text{Volumen mješavine nakon potresanja}$$

Indeks kompresibilnosti važna je veličina kod procjene karakteristika mješavine. Predstavlja omjer između volumena nasipne gustoće (V_0) i volumena gustoće nakon potresanja (V_f), a ukazuje na svojstva tecivosti mješavine. Male vrijednosti indeksa kompresibilnosti ukazuju na izvrsnu tecivost mješavine, dok su oni sa visokim vrijednostima indeksa kompresibilnosti slabo tecive mješavine.

$$\text{Indeks kompresibilnosti} = \frac{V_0 - V_f}{V_0} * 100 \%$$

Gdje je: V_0 – volumen nasipne gustoće, m^3

V_f – volumen gustoće nakon potresanja, m^3

Hausnerov omjer također ukazuje na svojstva tecivosti mješavine, a predstavlja omjer volumena nasipne gustoće (V_0) i volumena gustoće nakon potresanja (V_f).

$$\text{Hausnerov omjer} = \frac{V_0}{V_f}$$

Kriteriji određivanja tecivosti prašaka navedeni su u tablici 2.4.

Tablica 2.4. Kriteriji određivanja tecivosti

Indeks kompresibilnosti (%)	Tecivost prašaka	Hausnerov omjer
≤ 10	Odlična	1,00-1,11
11-15	Dobra	1,12-1,18
16-20	Pogodna	1,19-1,25
21-25	Prihvatljiva	1,26-1,34
26-31	Loša	1,35-1,45
32-37	Jako loša	1,46-1,59
> 38	Izuzetno loša	$> 1,60$

2.4.6.3. Testovi procjene obloženih minitableta

- a. Ujednačenost mase
- b. Tvrdća
- c. Debljina i promjer
- d. Rastrošljivost
- e. Raspadljivost
- f. Ujednačenost sadržaja tablete

Za test ujednačenosti mase nasumično se uzima 20 tableta iz serije, svaka se posebno važe i bilježi se masa. Iz dobivenih podataka računa se prosječna masa tablete. Prema jedinstvenoj prodajnoj propoziciji (*USP- Unique Selling Proposition*) masa najviše dvije tablete od dvadeset može odstupati najviše 10 % od prosječne mase (tablica 2.5.).

Tablica 2.5. Dozvoljena odstupanja od prosječne mase za određene farmaceutske forme

Farmaceutski oblik	Prosječna masa(mg)	Odstupanje od prosječne mase (%)
Tablete (neobložene i filmom obložene)	< 80	10
	80-250	7,5
	> 250	5
Kapsule, granule(obložene i neobložene) i prašci	< 300	10
	> 300	7,5

Tvrdoća minitableta može se ispitati koristeći Pfizer uređaj za mjerenje tvrdoće. Dobivena tvrdoća izražava se u kg/cm².

Debljina i promjer su parametri koji utječu na izgled tableta, a cilj je postići što uniformnije tablete, što ujednačenijeg oblika, debljine i boje. Debljina i promjer minitablete mjere se digitalnom pomičnom mjerkom i mikrometarskim vijkom, a izražavaju se u milimetrima (mm).

Test rastrošljivosti provodi se kako bi se evidentirali prijelomi neobloženih tableta, otpornost na mehaničke udarce i oštećenja površine tableta. Test se provodi na uređaju za određivanje rastrošljivosti. Obično se nasumično uzima 20 tableta iz serije i odredi im se masa (W_0). Zatim se tablete prenesu na bubanj uređaja koji se okreće određenom brzinom u određenom vremenskom periodu. Svakim okretanjem tablete se kotrljaju i padaju na zid bubnja ili jedne na druge pri čemu dolazi do abrazije. Nakon završetka, minitablete se sabiru, otpraše i ponovno važu (W). Postotak rastrošljivosti računa se prema izrazu:

$$F = \left(1 - \frac{1 - W_0}{W}\right) * 100 \%$$

Gdje je : F – rastrošljivost (%)

W_0 – početna masa minitableta (g)

W – masa tableta nakon testa rastrošljivosti (g)

Koristeći test raspadljivosti određuje se dispergiraju li se tablete ili kapsule u propisanom vremenu kada se stave u tekući medij. Može se reći da se dezintegracija desila:

- Ako nema ostataka tableta
- Ako su ostaci prisutni, oni nisu sastavljeni od čvrstih, nenavlaženih struktura
- Ako su prisutni samo ostaci obloge ili ako su prisutni samo ostaci kapsule

Kako bi se osigurala konzistentnost dozirnih oblika, svaka jedinica mora sadržavati djelatnu tvar što bliže propisanoj koncentraciji i u uskom rasponu. Sadržaj djelatne tvari u tableti određuje se analitički. Nasumično se uzima 10 minitableta iz serije i pojedinačno se u svakoj određuje sadržaj djelatne tvari.

2.4.6.4. Testovi procjene kapsuliranih minitableta

- a. Ujednačenost mase
- b. In-vitro otpuštanje djelatne tvari

Test ujednačenosti mase kapsula provodi se na isti način kao i kod obloženih minitableta. Nasumično se uzima 20 kapsula iz serije, svaka se posebno važe i bilježi se masa. Iz dobivenih podataka računa se prosječna masa tablete. Prema jedinstvenoj prodajnoj propoziciji (*eng. USP- Unique Selling Proposition*), masa kapsule može odstupati najviše 10 % od prosječne mase.

Studija in-vitro otpuštanja djelatne tvari provodi se na uređaju za ispitivanje otapanja na određenom broju okretaja i temperaturi definirani period vremena u pogodnoj puferskoj otopini. Svi ti faktori ovise o formulaciji koja se testira. Na početku se uzima 10 mL otopine uzorka koji sadrži djelatnu tvar i analizira se na UV spektrofotometru na određenoj valnoj duljini. Zatim se provodi ispitivanje otpuštanja djelatne tvari na uređaju, uz uzimanje i analiziranje uzorka na opisani način u određenim vremenskim intervalima.

2.4.6.5. Stabilnost

Za sve tablete pa tako i bilo koju vrstu minitableta, potrebno je provesti i testove stabilnosti. Testovi stabilnosti predstavljaju sastavni dio procesa razvoja lijeka i igraju važnu ulogu prilikom registracije farmaceutskih proizvoda. Testovi stabilnosti pomažu identificirati promjene u kvaliteti djelatne tvari u određenom vremenu pod utjecajem okolišnih faktora,

npr. temperature, vlažnosti ili svjetla. Daju upute o pravilnom skladištenju lijeka i razdobljima kada ga treba ponovno testirati. Procjena stabilnosti djelatne tvari također pomaže u određivanju njegovih produkata razgradnje. Test se provodi tako da se tablete skladište u određene spremnike i analizira se u određenim vremenskim intervalima utjecaj određenih parametara na promjenu svojstava. Prate se promjene u izgledu, ispituje se djelatna tvar, određuju se degradacijski produkti, tvrdoća, vrijeme raspada, vrijeme otapanja, itd.^{5, 18, 23}

3. ZAKLJUČAK

U ovom radu razmatrane su minitablete kao višejedinični sustavi za oralnu primjenu lijeka. Može se zaključiti da minitablete imaju prednosti nad monojediničnim sustavima i mogu poslužiti kao dobra zamjena za granule i pelete. Pogodnog su oblika, veličine, imaju glatku površinu, nisku poroznost i visoku mehaničku čvrstoću. Za razliku od peleta i granula, minitablete se proizvode tabletiranjem koje je jednostavnije od procesa potrebnih za proizvodnju granula i peleta.

Oblaganje minitableta prevlakama za modificirano otpuštanje djelatne tvari posebno je zanimljivo i popularno. Minitablete se za razliku od peleta i granula, jednostavnije i učinkovitije oblažu. Oblogama dizajniramo minitablete s različitim profilima otpuštanja djelatne tvari, a kombinacijom minitableta s različitim oblogama u jednoj kapsuli dobivaju se i željeni profili brzina.

Minitablete omogućuju točno i individualno doziranje prilagođeno godinama, težini, mjestu djelovanja i ostalim terapijskim zahtjevima. Suradljivost pacijenata prilikom uzimanja minitableta je velika zbog lakšeg gutanja i smanjene učestalosti doziranja lijeka. Minitablete također predstavljaju obećavajući dozirni oblik za primjenu lijeka kod djece i starijih osoba, posebice raspadljive minitablete za usta.

4. LITERATURA

1. Zakon o lijekovima, NN 76/13, 90/14, https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html (pristup 24. srpnja 2018.)
2. Mrežna stranica <http://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/16102/Kako-lijek-djeluje-i-kako-se-unosi-u-organizam.html> (pristup 26. srpnja 2018.)
3. Mrežna stranica <https://ljekarne-prima-farmacia.hr/savjeti/koje-su-prednosti-inhalacijske-terapije-41/> (pristup 26. srpnja 2018.)
4. V. Klarić, Utjecaji suvremenih farmaceutskih oblika lijekova i medicinskih proizvoda na adherenciju kod djece, Specijalistički rad, Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, 2016.
5. M. Levina, H. Vong i A.R. Rajabi-Siahboomi, Overview of Multiparticulate Systems for Oral Drug Delivery, Multiparticulate Drug Delivery, Formulation, Processing and Manufacturing, Springer NY. 2017, 1-4, 95-115.
6. Mrežna stranica <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070246.pdf>, Waiver of In-vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System, 2015, (pristup 27. srpnja 2018.)
7. R. Swami, G. Singh, P. Bhasin and H. Dureja, In vitro dissolution profile comparison: a tool for bioequivalency based on BCS, J. Pharm. Res. 10 (2011) 73-76
8. Pravilnik o ispitivanju bioraspoloživosti i bioekvivalenciji lijekova, NN 124/97, https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/1999_07_71_1305.html (pristup 30. srpnja 2018.)
9. M. Efentakis, A. Koutlis and M. Vlachou, Development and Evaluation of Oral Multiple-unit and Single-unit Hydrophilic Controlled-release Systems, AAPS Pharm. Sci. Tech. 1(4) (2000) 1-9
10. H. Bechgaard & G. Hegermann Nielsen, Controlled-release multiple-units and single-unit doses, a literature review, Drug Dev. Ind. Pharm. 4(1) (1978) 53-67
11. N.S. Dey, S. Majumdar and M.E.B. Rao, Multiparticulate Drug Delivery Systems for Controlled Release, Trop. J. Pharm. Res. 7(3) (2008) 1067-1075
12. D.M. Gaber, N. Nafee, O.Y. Abdallah, Mini-tablets versus pellets as promising multiparticulate modified release delivery systems for highly soluble drugs, Int. J. Pharm. xxx (2015) xxx-xxx. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.04.021>
13. E. Ilhan, T. Ugurlu, O. Kerimoglu, Mini Tablets: A Short Review-Revision, Peertechz J. Med. Chem. Res. 3(1) (2017) 12-22
14. Mrežna stranica <https://mediately.co/hr/drugs/V5btG3Fn5baCapaTzcbUE6nD3wh/atripla-600-mg-200-mg-245-mg-filmom-oblozene-tablete#packagings> (pristup 7. kolovoza 2018.)
15. S.R. Bhairy, B.M. Habade, S.K. Gupta, V.R. Ghodke, Y.K. Girkar, S.K. Kuchekar, Multiparticulate drug delivery systems (MPDDS): a conventional and novel approach, Int. J. Inst. Pharm. & Life Sci. 5(4) (2015) 79-126
16. M.E. Aulton i K.M.G. Taylor, Powders, granules and granulation, Aulton's Pharmaceutics, The design and manufacture of medicines, Elsevier, Amsterdam (2018) 465-486.
17. B. Mitra, J. Chang, S.-J. Wu, C.N. Wolfe, R.L. Ternik, T.Z. Gunter i M. C. Victor, Feasibility of mini-tablets as a flexible drug delivery tool, Int. J. Pharm. 525 (2017) 149-159

18. M.L. Keerthi, R. Shireesh Kiran, D.M. Rao, A. Sannapu, A.G. Dutt i K.S. Krishna, Pharmaceutical Mini-Tablets, its Advantages, Formulation Possibilities and General Evaluation Aspects: A Review, *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 28(1) (2014) 214-221
19. Mrežna stranica https://tabletscapsules.com/wp-content/uploads/pdf/tc_20150301_0030.pdf, Steve Osborn, Steve Deakin, I Holland, Increasing tablet production and efficiency using multi-tip tooling, 2015. (pristup 27. srpnja 2018.)
20. M.D. Tousey, *The Granulation Process 101: Basic Technologies for Tablet Making*, *Pharm. Techn.* (2002) 8-13
21. C.M. Lopes, J.M.S. Lobo, J.F. Pinto i P. Costa, Compressed mini-tablets as a biphasic delivery system, *Int. J. Pharm.* 323 (2006) 94-100
22. M. Slavkova, J. Breitreutz, Orodispersible drug formulations for children and elderly, *Eur. J. Pharm. Sci.* xxx (2015) xxx, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2015.02.015>
23. J.J. Hirani, D.A. Rathod, K.R. Vadalia, Orally Disintegrating Tablets: A Review, *Tropic. J. Pharm. Res.* 8(2) (2009) 161-172
24. Ana-Marija Bandov, *Raspadljive tablete za usta*, Diplomski rad, Zagreb, 2017.
25. Matija Gretić, *Utjecaj sastava mješavina na svojstva gotovih tableta*, Diplomski rad, 2015.

5. SIMBOLI

F	– rastrošljivost (%)
V_o	– volumen nasipne gustoće (m^3)
V_f	– volumen gustoće nakon potresanja (m^3)
W	– masa tableta nakon testa rastrošljivosti (kg)
W_o	– početna masa minitableta (kg)

