

Kinetički modeli u farmaceutskoj industriji

Milićević, Andrea

Undergraduate thesis / Završni rad

2016

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:149:973986>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-14**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Andrea Milićević

KINETIČKI MODELI U FARMACEUTSKOJ INDUSTRIJI
ZAVRŠNI RAD

Voditelj rada: Izv. prof. dr. sc. Gordana Matijašić

Članovi ispitnog povjerenstva:

Izv. prof. dr. sc. Gordana Matijašić

Doc. dr. sc. Krunoslav Žižek

Doc. dr. sc. Igor Dejanović

Zagreb, rujan 2016.

SAŽETAK

In vitro ispitivanje oslobađanja djelatne tvari nalazi sve veću primjenu u farmaceutskoj industriji pri razvitku kako inovativnih, tako i generičkih lijekova. Djelatna tvar može se oslobađati difuzijskim mehanizmom ili erozijom, te može imati trenutni, produženi ili kontrolirani učinak. Ispitivanje se provodi propisanim metodama, specifičnim za svaku djelatnu tvar. Rezultati se opisuju statističkim metodama, metodama neovisnima o modelu te metodama ovisnima o modelima.

U ovom radu ispitano je otpuštanje lijeka za reguliranje srčane aritmije, dronedaron hidroklorida, iz dva različita pripravka: mikrokapsula dobivenih sušenjem raspršivanjem u kojima je dronedaron obložen arapskom gumom, te peletama pripremljenim od mikrokristalne celuloze na koje je dronedaron nanesen impregnacijom u vakuumu.

Prema rezultatima ispitivanja, otpuštanje dronedarona s obje vrste pripravka može se prikladno opisati Weibullovim modelom. Također, profil otpuštanja dronedarona iz mikrokapsula serije GA 60 pokazao se najsličniji profilu otpuštanja dronedarona iz komercijalnih Multaq tableta što pokazuje njihov potencijal kao nosača dronedaron hidroklorida.

ABSTRACT

In vitro release of the active substance is commonly used in the pharmaceutical industry in the development of both, innovative and generic drug. The active substance can be released by a diffusion mechanism or erosion mechanism and can have immediate, delayed or controlled release. Dissolution test are carried out according to prescribed methods, specific for each active substance and described in the pharmacopoeia. The results are described using statistical methods, model independent methods and model dependent methods.

In this study the release of dronedarone hydrochloride, drug for regulation of cardiac arrhythmia, was investigated using two different formulations: microcapsules obtained by spray-drying were coated with gum arabic, and the pellets prepared from microcrystalline cellulose and impregnated in vacuum with dronedarone.

According to test results, the release profiles of the drug, for both formulations, can be described using the Weibull model. Also, the release profile of the microcapsules GA 60 proved to be most similar to the release profile of the commercial Multaq tablets which shows their potential as dronedarone carrier.

SADRŽAJ

| | |
|--|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 2. TEORIJSKI DIO | 2 |
| 2. 1. VAŽNOST BIOEKVIVALENCIJE | 2 |
| 2. 1. 1. Bioekvivalencija ^(1,2) | 2 |
| 2. 1. 2. <i>In vitro</i> – <i>in vivo</i> korelacija ⁽¹⁾ | 3 |
| 2. 1. 3. Biofarmaceutski sustav klasifikacije ^(1,2,3) | 4 |
| 2. 2. MEHANIZMI OTPUŠTANJA DJELATNE TVARI ⁽⁴⁾ | 7 |
| 2. 2. 1. Učinci oslobađanja djelatne tvari | 7 |
| 2. 2. 2. Fizikalno – kemijska pozadina otpuštanja difuzijom | 7 |
| 2. 2. 3. Fizikalni modeli procesa otpuštanja difuzijom | 8 |
| 2. 3. METODE ISPITIVANJA OSLOBAĐANJA DJELATNE TVARI ^(3,5) | 9 |
| 2. 4. OPIS KINETIKE OTPUŠTANJA DJELATNE TVARI ^(6,7) | 11 |
| 2. 4. 1. Statističke metode | 12 |
| 2. 4. 2. Metode ovisne o modelu | 12 |
| 2. 4. 3. Metode neovisne o modelu | 15 |
| 3. EKSPERIMENTALNI DIO | 16 |
| 3. 1. MATERIJALI | 16 |
| 3. 2. METODE ISPITIVANJA | 16 |
| 3. 2. 1. Morfologija peleta i mikrokapsula | 16 |
| 3. 2. 2. Određivanje sadržaja dronedarona | 17 |
| 3. 2. 3. Ispitivanje brzine otpuštanja dronedarona | 18 |
| 3. 3. OBRADA PODATAKA (DDSolver) | 20 |
| 4. REZULTATI | 22 |
| 4. 1. MORFOLOGIJA PELETA I MIKROKAPSULA | 22 |
| 4. 2. OTPUŠTANJE DRONEDARON HIDROKLORIDA | 24 |
| 4. 3. KINETIČKI MODELI | 26 |
| 5. RASPRAVA | 32 |
| 6. ZAKLJUČAK | 34 |
| 7. POPIS SIMBOLA | 35 |
| 8. LITERATURA | 36 |

1. UVOD

Oslobađanje djelatne tvari iz farmaceutskih pripravaka pokazalo se kao nužan pokazatelj kakvoće pripravaka, osobito kod pripravaka koji mogu iskazivati probleme vezane za bioekvivalenciju te pripravaka produženog/kontroliranog učinka. Naglasak na ova ispitivanja stavljen je već 1970. godine, kad je američka farmakopeja imala popise za ispitivanje brzine oslobađanja djelatne tvari iz nekih pripravaka kod kojih su se javljali problemi vezani za apsorpciju. 1975. godine britanska je farmakopeja prihvatila propis američke farmakopeje. U drugim propisima navedeno je 138 različitih pripravaka sa 110 vrsta djelatnih tvari ili njihovih kombinacija, kod kojih se mogu javiti problemi apsorpcije, pa se tada mora osobito paziti na bioraspoloživost. Izvršni komitet američke farmakopeje zaključio je da se do 1980. godine u sve monografije o čvrstim oblicima unese određivanje oslobađanja djelatne tvari. Zahtjev za uvođenje ispitivanja oslobađanja također se postavlja u europskoj, ali i u sve više pojedinih nacionalnih farmakopeja ili drugih podzakonskih državnih akata.

Cilj ovog rada je definiranje ispitivanja oslobađanja djelatne tvari u biofarmaceutskom, fizikalno–kemijskom i industrijskom smislu, te pregled najvažnijih metoda koje služe za opis kinetike oslobađanja i usporedbu različitih profila oslobađanja.

2. TEORIJSKI DIO

2. 1. VAŽNOST BIOEKVIVALENCIJE

2. 1. 1. Bioekvivalencija ^(1,2)

Farmaceutska industrija je krajem prošlog i početkom ovog stoljeća razvila velik broj pripravaka. Na tržištu se često može naići na lijek s određenom namjenom proizveden od različitih proizvođača koji u proizvodnji koriste različite pomoćne tvari i/ili tehnološki postupak dobivanja. To su generički lijekovi, proizvedeni najčešće po uzoru na originalni (inovativni) lijek (rijetko je referent drugi generički lijek). Generički lijek je farmaceutski pripravak koji ima isti kvalitativni i kvantitativni sastav djelatnih tvari i isti farmaceutski oblik kao i referentni lijek, te čija je bioekvivalencija s referentnim lijekom dokazana odgovarajućim ispitivanjima biološke raspoloživosti, i kao takav je farmaceutski i terapijski ekvivalent razvijen po uzoru na originalan lijek, odnosno odobreni referentni lijek. Da bi lijek bio farmaceutski ekvivalent, mora sadržavati istu djelatnu tvar u istoj kemijskoj formi, biti u istom farmaceutskom obliku, sadržavati istu dozu djelatne tvari te imati kvalitativno/kvantitativno iste ili slične pomoćne tvari odobrene za primjenu u ljudi; a kada je lijek terapijski ekvivalentan, znači da daje isti klinički ishod pod istim režimom primjene i doziranja.

Pri razvitku kvalitetnog inovativnog ili generičkog lijeka, uz odabir same djelatne tvari, pomoćnih tvari, postupka izrade i kontrole kvalitete i stabilnosti pripravka, proučavaju se, dakle, i njegova biofarmaceutska svojstva u svrhu kliničke djelotvornosti i prihvatljive neškodljivosti. Biofarmaceutska karakterizacija pripravka podrazumijeva:

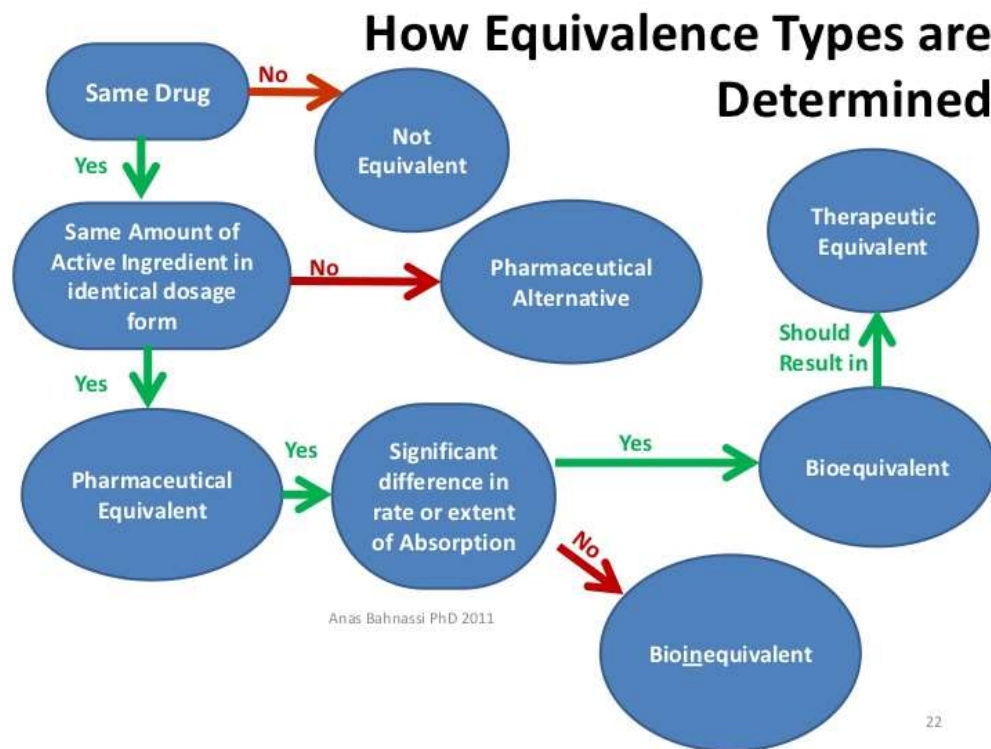
- identifikaciju mehanizma oslobađanja djelatne tvari iz ljekovitog pripravka,
- izbor eksperimentalnih uvjeta za ispitivanje brzine rastvaranja *in vitro* koji su u korelaciji s *in vivo* podacima,
- određivanje profila oslobađanja djelatne tvari *in vivo* i njene bioraspoloživosti,
- identifikaciju faktora koji utječu na oslobađanje djelatne tvari *in vitro* i *in vivo*.

Terapijsku ekvivalenciju je ponekad teško izmjeriti i dokazati u eksperimentalnim uvjetima, stoga se određuje bioekvivalencija pripravaka.

Bioekvivalencija se definira kao odsustvo značajne razlike u brzini i stupnju, u kojem djelatna tvar iz farmaceutskih ekvivalenata ili alternativa dolazi na mjesto djelovanja, kada se

ekvivalenti ili alternative primjene u istoj dozi i pod istim uvjetima u okviru odgovarajuće studije (slika 2. 1.).

Studije bioekvivalencije izvode se *in vivo* na zdravim dobrovoljcima i u pravilu su skupe, komplicirane i dugo traju. Upravo je težnja smanjenju broja provedenih *in vivo* studija dovela do razvoja *in vivo* – *in vitro* korelacije.

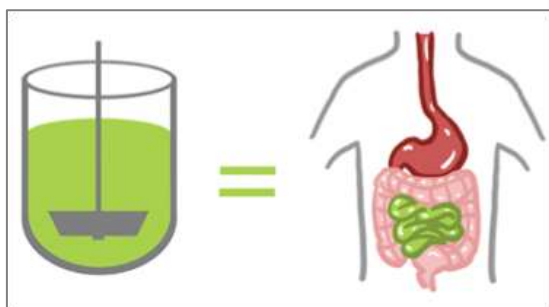


Slika 2. 1. Vrste ekvivalencije

2. 1. 2. *In vitro* – *in vivo* korelacija ⁽¹⁾

In vivo – *in vitro* korelacija (IVIVK) definira se kao uspostavljanje odnosa između nekog biološkog svojstva ili parametra izvedenog na osnovu biološkog efekta izazvanog djelovanjem lijekovitog pripravka i fizikalno-kemijskih karakteristika datog lijekovitog pripravka. Najčešće se ovaj pojam odnosi na uspostavljanje kvantitativnog odnosa između profila brzine oslobađanja *in vitro* i farmakokinetičkih parametara koji karakteriziraju vremenski tok oslobađanja ili apsorpcije djelatne tvari u organizmu (slika 2. 2.).

Kako proces oslobađanja djelatne tvari iz lijekovitog oblika u organizmu nije direktno dostupan mjerenju, do njega se dolazi matematičkim putem, na osnovu eksperimentalnih rezultata dobivenih ispitivanjima *in vitro*. To je dovelo do znatnog razvoja testa oslobađanja (*dissolution test*).



Slika 2. 2. Ilustracija *in vivo* – *in vitro* korelacije

Uspostavljanje IVIVK predstavlja veoma značajan korak u razvoju pripravka. Kada se uspostavi kvantitativna korelacija između brzine oslobađanja djelatne tvari iz ljekovitog pripravka *in vitro* i *in vivo*, dovoljno je *in vitro* ispitivanje pripravka da bi se procjenila i predvidjela biološka raspoloživost i/ili pokazala biološka ekvivalencija gotovih proizvoda. Važno je naglasiti da *in vitro* ispitivanje nije zamjena za studije bioraspoloživosti, ali je korisno za razvitak oblika, razvoj proizvodnje, ekonomičnije je, te znatno smanjuje vrijeme provedbe uz računalnu simulaciju.

Rad na uspostavljanju *in vitro* – *in vivo* korelacije podrazumijeva da se izradi nekoliko pripravaka koji se značajno razlikuju po kinetici oslobađanja djelatne tvari. Zatim se ovi preparci okarakteriziraju izvođenjem odgovarajućih *in vitro* i *in vivo* ispitivanja. *In vitro* ispitivanja podrazumijevaju opsežan rad na izboru eksperimentalnih uvjeta koji daju najbolju korelaciju sa *in vivo* rezultatima.

2. 1. 3. Biofarmaceutski sustav klasifikacije ^(1,2,3)

S ciljem da se napravi izvjesna sistematizacija i olakša rad na razvoju pripravaka i uspostavljanju IVIVK, predložen je novi sustav: Biofarmaceutski sustav klasifikacije lijekova (*Biopharmaceutics Classification System*, BCS) (slika 2. 3.). BCS se zasniva na parametrima o kojima ovisi brzina i opseg apsorpcije lijeka nakon oralne primjene, a to su topljivost lijeka u vodenom mediju i njegova prolaznost (permeabilnost) kroz stijenku probavnog sustava.

Topljivost djelatne tvari u BCS sustavu definira se prema topljivosti najviše doze lijeka kod krutih farmaceutskih oblika s trenutnim oslobađanjem djelatne tvari (IR, od engl. *immediate release*). Djelatna tvar udovoljava kriterij visoke topljivosti ukoliko je najviša doza

lijeka topljiva u volumenu vodenog medija od 250 ml ili manje, raspona pH vrijednosti od 1,0 – 7,5; u suprotnom se smatra da je djelatna tvar niske topljivosti.

Permeabilnost djelatne tvari, odnosno njezino svojstvo prolaznosti stijenke probavnog sustava, ispituje se u *in vivo* studijama u ljudi ili na životinjskim modelima, odnosno u *in vitro* uvjetima. Smatra se da djelatna tvar udovoljava kriterij visoke permeabilnosti ako apsolutna bioraspoloživost i/ili apsorbirani dio djelatne tvari iznosi barem 90 %. U protivnom, smatra se da je tvar nisko permeabilna.

Osim svojstava djelatne tvari, na proces apsorpcije lijeka utječu i svojstva formulacije. Ključno formulacijsko svojstvo u slučaju lijekova s trenutnim oslobađanjem djelatne tvari (IR) je brzina oslobađanja djelatne tvari iz lijeka budući je namjena takve formulacije da se djelatna tvar što prije otopi u probavnom sustav. Prema prijedlogu hrvatskog Pravilnika o određivanju relativne bioraspoloživosti/bioekvivalencije lijekova i dokazivanju istovrsnosti, kriterij brzog oslobađanja djelatne tvari smatra se zadovoljen ukoliko se iz formulacije lijeka oslobodi ≥ 85 % djelatne tvari unutar 30 minuta u vodenim medijima raspona pH vrijednosti od 1,0 – 6,8 (najčešće se ispitivanja provode u slijedeća tri medija: 0,1 M HCl, acetatni, pufer pH 4,5 i fosfatni pufer pH 6,8).

Dakle, BCS razmatra upravo one karakteristike lijeka koje su bitne za njegovu apsorpciju nakon oralne primjene - topljivost, permeabilnost i brzinu oslobađanja djelatne tvari iz formulacije lijeka. Kada je djelatna tvar sadržana u nekom lijeku karakterizirana svojstvima visoke topljivosti i visoke permeabilnosti i kada gotovi lijek udovoljava kriterijima brzog oslobađanja djelatne tvari te sadrži uobičajene pomoćne tvari, tada usporedivost *in vitro* profila oslobađanja djelatne tvari iz generičkog i odobrenog referentnog lijeka može biti dostatan dokaz bioekvivalencije. Važno je naglasiti da se predložena klasifikacija zasniva ne na fizikalno - kemijskoj topljivosti date tvari (maksimalna količina tvari koja se može rastvoriti u određenom volumenu medija za otapanje), već na farmakološkoj ili fiziološkoj ili gastrointestinalnoj topljivosti koja zavisi od terapijske doze primijenjenog lijeka.

Podrazumijevajući da se topljivost, kao i permeabilnost djelatnih tvari mogu kvalitativno opisati kao *visoka* ili *niska*, formirane su u okviru predloženog sustava klasifikacije četiri grupe:

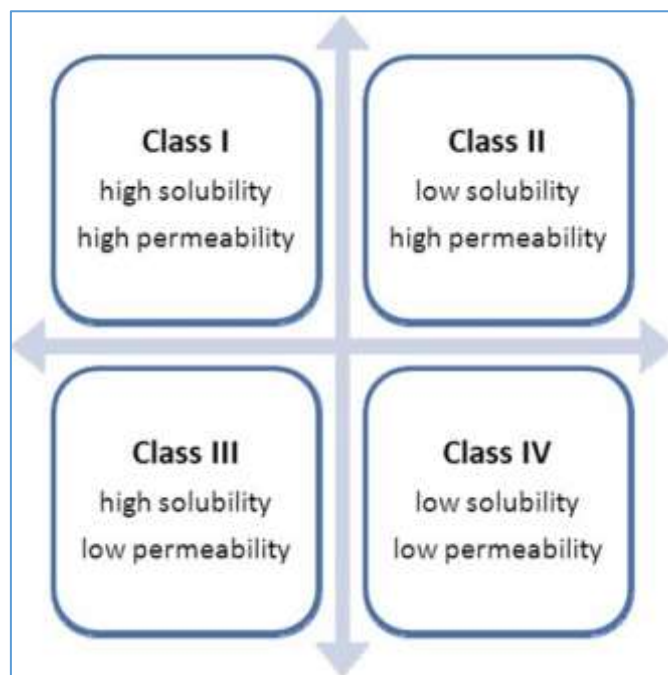
I. grupu predstavljaju tvari koje pokazuju visoku topljivost i visoku permeabilnost (VR/VP). Kod ovih tvari može se očekivati uspostavljanje IVIVK u slučajevima kada je brzina otapanja manja od brzine pražnjenja želuca. Ako se radi o dobro topljivoj, visoko

permeabilnoj supstanci koja se brzo oslobađa iz ljevitog pripravka, kao što je slučaj kod konvencionalnih pripravaka sa trenutnim oslobađanjem, ne treba očekivati uspostavljanje korelacije. Ljekovite tvari iz ove grupe koje pokazuju brzo rastvaranje iz ljevitog oblika, veće od 85 % za manje od 15 min, osiguravaju dovoljnu bioraspoloživost i bioekvivalenciju.

II. grupu čine tvari koje se slabo otapaju (niska topljivost), ali pokazuju visoku permeabilnost (**NR/VP**). Ova klasa je najinteresantnija, jer se u nju svrstava najveći broj ljevitih tvari. Kod ove grupe je brzina otapanja ograničavajući faktor za biološku raspoloživost. Kao posljedica toga, prisutna je velika vjerojatnost da se može uspostaviti značajna korelacija između *in vitro* i *in vivo* podataka.

III. grupu čine tvari koje pokazuju dobru (visoku) topljivost, ali nisku permeabilnost (**VR/NP**). U ovom slučaju je permeabilnost ograničavajući faktor za apsorpciju lijeka, tako da se ne očekuje uspostavljanje **IVIVK**.

IV. grupu čine tvari koje pokazuju lošu (nisku) topljivost i nisku permeabilnost (**NR/NP**). Praktično je mali broj ovakvih tvari koje su namijenjene za peroralnu primjenu.



Slika 2. 3. Shematski prikaz BCS klasifikacije

In vitro određivanje oslobađanja djelatne tvari primjenjuje se i tijekom razvoja novog pripravka. Ako se nakon zaključnih *in vivo* istraživanja utvrdi da novi pripravak posjeduje traženi produženi učinak, tada se mogu pokušati korelirati rezultati *in vitro* i *in vivo* eksperimenata. Od parametara su to, s jedne strane, udio oslobođenog lijeka nekom

standardnom *in vitro* metodom nakon određenog vremena; s druge strane, postignute koncentracije lijeka u plazmi, vrijeme potrebno da se postigne maksimum koncentracije, kumulativni udio lijeka izlučenog u urinu, površina ispod krivulja, mjerljivi farmakološki učinak, ili koji drugi parametar. Ako se ovdje uspije naći bitna korelacija, tada se pri vrednovanju određenog pripravka i dalje može koristiti *in vitro* metoda umjesto *in vivo* metode.

2. 2. MEHANIZMI OTPUŠTANJA DJELATNE TVARI ⁽⁴⁾

Mehanizmi otpuštanja djelatne tvari dijele se na otpuštanje difuzijom, gdje se djelatna tvar topiva u otapalu prenosi difuzijom iz mase pripravka u masu otapala. Ovaj mehanizam javlja se kod tableta s produženim učinkom otpuštanja. Drugi mehanizam je otpuštanje erozijom, kod kojeg se događa degradiranje matrice, odnosno same tablete, te se djelatna tvar, koja često nije topljiva u otapalu, izravno otpušta u okolinu, gdje se dispergira u otapalu.

2. 2. 1. Učinci oslobađanja djelatne tvari

In vitro istraživanjima može se odrediti učinak oslobađanja djelatne tvari :

- Oslobađanje s trenutnim učinkom (*immediate*) – oslobađanje bez produljenja, trenutno;
- Oslobađanje s produženim učinkom (*modified*) – odnosi se na odgođeno, kada se djelatna tvar počinje otpuštati u nekom vremenu, i produženo, kada se djelatna tvar otpušta kroz neki duži period;
- Oslobađanje s kontroliranim učinkom (*controlled*) – uključuje produženo i pulsirajuće, koje je programirano na način da se otpušta konačna količina djelatne tvari u određenim vremenskim intervalima. ⁽⁴⁾

2. 2. 2. Fizikalno – kemijska pozadina otpuštanja difuzijom

Proces oslobađanja djelatna tvari iz čvrstog farmaceutskog pripravka (tableta, kapsula, granula) definiran je kao prijenos tvari s čvrste površine u medij ili otapalo pod standardiziranim uvjetima granice čvrsto/tekuće, temperature i sastava otapala. Kinetika procesa oslobađanja tvari iz farmaceutskog pripravka analogna je kinetici heterogenih sustava, kod kojih na kinetiku utječu brzina kemijske reakcije i brzina prijenosa tvari

(molekularne difuzije). Osnovni korak je reakcija čvrste djelatne tvari sa fluidom i/ili komponentama medija koja se zbiva na granici čvrsto/tekuće, tako da kinetika oslobađanja ovisi o:

- Protoku otapala prema granici faza (molekule otapala/komponentata u otapalu dolaze do granice faza).
- Brzini reakcije na granici faza.
- Molekularnoj difuziji oslobođenih molekula djelatne tvari od granice faza u otopinu.

Postoje i određeni faktori koji utječu na oslobađanje djelatne tvari iz tableta, a to su brzina miješanja, temperatura, viskoznost, pH, sastav otapala, prisutnost surfaktanata. Prema njima su postavljani fizikalni modeli kojima se nastoji objasniti oslobađanje djelatne tvari iz tableta.

2. 2. 3. Fizikalni modeli procesa otpuštanja difuzijom

Prema Higuchiju, postoje tri modela koji se, sami ili u kombinaciji, mogu koristiti za opis mehanizama oslobađanja djelatne tvari:

a) MODEL DIFUZIJSKOG SLOJA

Kod ovog modela pretpostavlja se da je brzina kemijske reakcije trenutna, pa je brzina oslobađanja kontrolirana brzinom molekularne difuzije čvrstih molekula kroz statični sloj kapljevine prema I. Fickovom zakonu:

$$J = - D_f \frac{dc}{dx} \quad (1)$$

gdje je J količina tvari koja okomito prolazi kroz jediničnu površinu u jedinici vremena, D_f je difuzijski koeficijent, a dc/dx koncentracijski gradijent.

Pretpostavlja se da je sloj kapljevine određene širine tik uz površinu krutine, i da ostaje statičan pri strujanju volumena kapljevine određene brzine. Kako je reakcija na granici čvrsto-kapljevina trenutna, formira se zasićena otopina koncentracije C_s (krutine u statičnom filmu kapljevine). Zbog postojanja koncentracijskog gradijenta, nakon vremena t koncentracija na granici difuzijskog sloja prema volumenu kapljevine postaje C_t . U trenutku kada čvrste molekule dođu u volumen kapljevine, pretpostavlja se da se događa trenutno miješanje i da koncentracijski gradijent nestaje.

Teorija predviđa da, ako je koncentracijski gradijent uvijek konstantan, ($C_s - C_t = \text{konst.}$; stanje „potonuća“, što obično znači da je $C_s > 10C_t$), postignuta je stalna brzina oslobađanja.

b) MODEL BARIJERE NA GRANICI FAZA

Ovdje se pretpostavlja da reakcija na granici faza S/L nije trenutna zbog velike energije aktivacije koja se mora premostiti da bi došlo do oslobađanja djelatne tvari. Poslije toga, mehanizam oslobađanja je u principu isti kao kod modela difuzijskog sloja, koncentracija na granici statičnog sloja postaje C_t poslije vremena t .

Brzina difuzije u statičnom sloju je relativno velika u usporedbi sa svladavanjem energetske barijere, što čini brzinu kemijske reakcije kontrolirajućim procesom.

c) DANCKWERTOV MODEL

Pretpostavlja se da makroskopski paketi otapala dolaze na slučajan način do S/L granice faza vrtložnom difuzijom. Takvi paketi na površini dodira faza apsorbiraju otopljenu tvar u skladu sa zakonima difuzije te bivaju zamijenjeni novim paketima.

2. 3. METODE ISPITIVANJA OSLOBADANJA DJELATNE TVARI ^(3,5)

Ispitivanja oslobađanja lijeka iz peroralnih pripravaka omogućuju da proizvođač odabere najprikladnije tehnologije obrade. S analitičkog i biofarmaceutskog gledišta na tehniku ispitivanja *in vitro* postavljaju se sljedeći uvjeti: principijelna sličnost postupaka s odnosima *in vivo*, što veća raznolikost primjene, dostatna diferencijacija za različite pripreme i dobra reproducibilnost.

Metode ispitivanja su mnogobrojne, ali ne moraju uvijek biti aparativno i metodički složene, jer jednostavna rješenja omogućuju relevantna određivanja. Metoda je prikladna sa stanovišta oblikovanja, proizvodnje i zajamčenosti kakvoće, ako dostatno razlučuje profil oslobađanja djelatne tvari iz paralelnih pripravaka. Za većinu lijekova postoje već utvrđene metode rada propisane od strane FDA ili farmakopeja.

Glavna obilježja metoda su:

- Primjena kapljevine za ispitivanje (medija) prikladnog sastava i volumena - medij mora biti što sličniji fiziološkoj tekućini; mora biti prikladan za jednostavno i precizno analitičko određivanje sastava; mora imati određenu pH-vrijednost koja ima

odlučujući utjecaj na brzinu oslobađanja; volumen medija mora biti toliki da se postignu uvjeti osigurane topljivosti djelatne tvari, tj. da u njemu nije postignuta granična koncentracija topljivosti djelatne tvari.

Tablica 1. Primjeri najčešće korištenih medija za otpuštanje

| pH | MEDIJ |
|-----------|-----------------------------|
| 1,0 | HCl |
| 1,2 | HCl, NaCl |
| 1,5 | HCl, NaCl |
| 4,5 | Fosfatni ili acetatni pufer |
| 5,5 i 5,8 | Fosfatni ili acetatni pufer |
| 6,8 | Fosfatni pufer |
| 7,2 i 7,5 | Fosfatni pufer |

- Vrijeme i temperatura provođenja ispitivanja – Vrijeme provođenja različito je za pripravke s različitim učinkom, primjerice, kod pripravaka s brzim učinkom ispitivanje se provodi 15 do 30 min s konstantnim intervalom uzimanja uzoraka, dok je kod pripravaka s produženim učinkom dulje ispitivanje, a uzorci se uzimaju prvo u kraćim, pa u sve rijeđim intervalima; temperatura se najčešće termostatira na 37 °C ($\pm 0,5^{\circ}\text{C}$) što je prosječna tjelesna temperatura.
- Zatvoren/otvoren sustav – Ako se radi sa zatvorenim sustavom, koristi se određeni volumen medija za ispitivanje koji neprekidno oplakuje pripravak; kod otvorenih sustava pripravak može ili stalno dolaziti u kontakt sa svježim medijem, ili se dio medija zamjenjuje svježim u prikladnim vremenskim intervalima.
- Pokretanje pripravka i aparatura – Pokretanje mora biti takvo da je koncentracija oslobođene djelatne tvari u svakom dijelu volumena medija ista, te da bude što sličnije peristaltici želudca. Miješanje može biti vertikalno (najčešće korišteno), rotacijsko i vibracijsko, ovisno o konstrukciji aparata; treba paziti da se pripravak ne izlaže mehaničkom oštećenju u dodiru s miješalom ili stijenkom posude. Aparature koje se koriste mogu se podijeliti u tri skupine: aparature s jednim odjeljkom, protočne aparature i aparature s dva odjeljka (razdiobne i membranske). Najčešće se koriste metode s jednim odjeljkom u kojima se strujanje medija za ispitivanje postiže

miješanjem, a metode s dva odjeljka u ispitivanje uključuju i apsorpciju ljekovite tvari pa su bliže uvjetima *in vivo*.

- Kontinuirano/diskontinuirano određivanje sadržaja – Količina djelatne tvari može se određivati u mediju za ispitivanje, u preostalom čvrstom pripravku, a mogu se koristiti istovremeno oba postupka. Najprikladnije su spektrofotometrijske analize.

Treba imati na umu da, ako neka metoda dobro zamjenjuje pokus *in vivo* za točno određeni pripravak u određenom mediju uz određen režim miješanja i temperaturu, to ne znači da se ona može primjeniti za bilo koji drugi pripravak, čak i kad bi bio generički srodan.

Prednosti metoda *in vitro* su kraće trajanje, jednostavnost i posebno ekonomičnost. S prikladnom *in vitro* metodom, u usporedbi s referentnim preparatom poznate bioraspoloživosti, može se kontrolirati bioekvivalencija različitih pripravaka s istom djelatnom tvari, kao i identičnost pojedinih šarža tijekom proizvodnje.

2. 4. OPIS KINETIKE OTPUŠTANJA DJELATNE TVARI ^(6,7)

Postoje brojni kinetički modeli koji opisuju cjelokupno oslobađanje lijeka iz pripravka. Iz razloga što kvalitativne i kvantitativne promjene u formulaciji mogu promijeniti oslobađanje lijeka i *in vivo* učinak, razvoj pomagala koji olakšavaju razvoj produkata smanjujući potrebu za bio-studijama je uvijek poželjan. U tom pogledu, korištenje podataka *in vitro* oslobađanja za predviđanje *in vivo* bio-učinka može se gledati kao racionalan razvoj formulacija s kontroliranim učinkom.

Metode pristupa za istraživanje kinetike oslobađanja iz pripravaka s kontroliranim učinkom mogu se klasificirati u tri kategorije:

- Statističke metode
- Metode ovisne o modelu
- Metode neovisne o modelu

Metode ovisne o modelu dobivene su iz empirijskih korelacija sa provedenim eksperimentima u kojima se nalaze parametri koji ukazuju na sama svojstva otpuštanja djelatne tvari, te omogućuju procjenu konstante brzine otpuštanja.

Statističke metode i metode neovisne o modelu dobivene su čisto statističkim i numeričkim postupcima izrade modela.

Odabir modela provodi se pomoću vrijednosti srednjeg kvadratnog odstupanja, R^2 . U slučaju kada se uspoređuju modeli koji ne sadrže jednak broj parametara, koristi se prilagođena vrijednost, R_p^2 , prema izrazu:

$$R_p^2 = 1 - \frac{(n-1)}{(n-p)} (1 - R^2) \quad (2)$$

gdje je p broj parametara, a n broj eksperimentalnih podataka.

2. 4. 1. Statističke metode

- **Istraživačke metode analize podataka**

Ove metode su korisne za bolje razumijevanje rezultata oslobađanja djelatne tvari s kontroliranim učinkom. Mogu se koristiti kao prvi korak u analizi na način usporedbe profila oslobađanja grafički i numerički.

- **MANOVA, ANOVA** (*Multivariant approach*), računalna statistička analiza podataka.

2. 4. 2. Metode ovisne o modelu

- **Kinetika nultog reda**

Teorijski izveden model, opisuje oslobađanje djelatne tvari iz pripravaka kod kojih je oslobađanje sporo.

Opći oblik modela prikazuje jednažba:

$$Q_0 - Q_t = K_0 t \quad (3)$$

Gdje je Q_t količina lijeka otopljena u vremenu t , Q_0 početna količina lijeka u otopini, a K_0 konstanta brzine otpuštanja nultog reda izražena u jedinicama koncentracija/vrijeme.

Model se može primjeniti na oslobađanje djelatne tvari iz nekoliko vrsta pripravaka s produženim učinkom, kao i kod nekih transdermalnih sustava, matričnih tableta sa slabo topljivom djelatnom tvari, dražeja itd. Pripravci čiji profil oslobađanja djelatne tvari odgovara kinetici nultog reda oslobađaju konstantnu količinu djelatne tvari po jedinici vremena, što je idealna metoda oslobađanja za postizanje produženog učinka.

- **Kinetika prvog reda**

Ovaj model koristi se za opis apsorpcije i/ili eliminacije nekih lijekova. Opisan je jednadžbama:

$$\frac{dc}{dt} = Kc \quad (4)$$

Ili u linearnom obliku:

$$\log c = \log c_0 - \frac{Kt}{2,303} \quad (5)$$

Gdje je K konstanta brzine otpuštanja prvog reda, c_0 početna koncentracija djelatne tvari, a t vrijeme.

Ovaj odnos može se koristiti za opis otpuštanja lijeka iz pripravaka poput onih koji sadrže vodotopljive lijekove u poroznim matricama.

- **Weibullov model**

Weibullov model je izveden empirijski, može se koristiti za opis različitih procesa otapanja, a koristan je i za uspoređivanje profila otpuštanja lijeka iz matrica. Izražen je jednadžbom:

$$M = M_0 \left[1 - e^{-\frac{(1-T)^b}{a}} \right] \quad (6)$$

Ovdje je M količina lijeka otpuštenog u vremenu t , M_0 ukupna količina otpuštenog lijeka; a označava parametar skale koji opisuje vremensku ovisnost, a b opisuje oblik krivulje pomaka topljivosti.

Za $b > 1$, krivulja dobiva sigmoidalan oblik sa zakrivljenim vrhom; za $b < 1$ krivulja pokazuje strmi porast; za $b = 1$ krivulja poprima eksponencijalni oblik s konstantom $1/a$:

$$M = M_0 \left[1 - e^{-k(t-T)} \right] \quad (7)$$

- **Higuchijev model**

Higuchijev model opisan je jednadžbom:

$$f_t = Q = A \sqrt{D (2c - c_s) c_s t} \quad (8)$$

gdje je Q količina lijeka oslobođena u vremenu t po jedinici površine A , c je početna koncentracija lijeka, c_s je topljivost lijeka u matričnom mediju, a D koeficijent difuzije molekule lijeka u matričnom sadržaju. Izraz se temelji na nekoliko pretpostavki: $c \gg c_s$; difuzija se odvija u samo jednoj dimenziji; čestice lijeka su puno manje od debljine pripravka; zanemarivo oticanje i topljenje matrice; konstantna vrijednost D .

Model je moguće pojednostaviti kao:

$$f_t = Q = K_H \sqrt{t} \quad (9)$$

gdje je K_H Higuchijeva konstanta otapanja. Higuchi ovdje opisuje oslobađanje djelatne tvari kao proces difuzije baziran na Fickovu zakonu, ovisan o korjenu vremena. Općeniti izraz može se koristiti za opis oslobađanja djelatne tvari iz različitih pripravaka s produženim učinkom, nekih transdermalnih sustava i tableta s vodotopljivim djelatnim tvarima.

- **Hixson – Crowellov model**

Hixson i Crowell su iz činjenice da je redovna površina čestice proporcionalna trećem korjenu volumena te čestice izveli jednadžbu:

$$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = \kappa t \quad (10)$$

gdje je W_0 početna količina lijeka u pripravku, W_t preostala količina lijeka u pripravku u vremenu t , a κ konstanta ugradnje površno – volumnog odnosa.

Ovaj izraz može se primjeniti kod pripravaka poput tableta, gdje se oslobađanje odvija na područjima paralelnim površini lijeka, ako se dimenzije tablete proporcionalno smanjuju na način da se početni geometrijski oblik zadržava.

- **Korsmeyer – Peppasov model**

Opisuje otpuštanje lijeka iz polimernih sustava prema jednadžbi:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K t^n \quad (11)$$

gdje razlomak označava dio otpuštenog lijeka u vremenu t , K konstantu brzine otpuštanja, a n eksponent otpuštanja, koji se koristi za karakterizaciju različitih otpuštanja za cilindrične oblike matrica.

- **Hopfenbergov model**

Ovaj model koristi se za opis heterogene erozije pločastih, sferičnih i cilindričnih pripravaka po jednadžbi:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \left[1 - \frac{k_0 t}{C_0 a_0} \right]^n \quad (12)$$

gdje je M_t količina lijeka otpuštena u vremenu t , M_∞ ukupna količina lijeka, k_0 je konstanta brzine erozije, C_0 početna koncentracija lijeka u matrici, a a_0 početni radijus sfere/cilindra ili polovina iznosa debljine za pločasti oblik. Vrijednost n iznosi 1, 2 i 3 za, redom, pločasti, cilindrični i sferični oblik.

Ovaj model podrazumijeva brzinu erozije matrice kao kinetički kontrolirajući mehanizam.

Uz navedene modele, koriste se i Baker–Londsdaleov model, Gompertzov model, model kinetike drugog reda i ostali koji se rijetko koriste.

2. 4. 3. Metode neovisne o modelu

- **Faktor sličnosti (f_1) i faktor razlike (f_2)**

Za određivanje ovih faktora, prvo se odrede profili otpuštanja referentnog (R) i ispitivanog produkta (T) (12 jedinica od svakog), u tri do četiri ili više vremenskih točaka. Općenito, vrijednosti za f_1 do 15 (0 – 15) i za f_2 veće od 50 (50 – 100) pokazuju ekvivalentnost između dva profila.

Faktori se računaju po formulama:

$$f_1 = \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} * 100 \quad (13)$$

$$f_2 = 50 * \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n |R_t - T_t|^2 \right]^{-0,5} * 100 \right\} \quad (14)$$

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3. 1. MATERIJALI

Kinetika otpuštanja djelatne tvari, dronedaron hidroklorida ispitana je na:

- peletama⁽⁸⁾ pripremljenim od Avicela PH 101 (mikrokristalna celuloza) i natrijeva klorida kao sredstva za formiranje pora (tablica 3. 1.),
- mikrokapsulama⁽⁹⁾ dobivenim sušenjem raspršivanjem u kojima je dronedaron obložen arapskom gumom (tablica 3. 2.).

Tablica 3. 1. Oznake uzoraka peleta

| Uzorak | Udio MCC, % | Udio NaCl, % |
|---------------|-------------|--------------|
| P30:70 | 30 | 70 |
| P70:30 | 70 | 30 |

Tablica 3. 2. Oznake uzoraka mikrokapsula

| Uzorak | Protok zraka za raspršivanje/% | Promjer mlaznice/mm |
|--------------|--------------------------------|---------------------|
| GA 30 | 30 | 1,4 |
| GA 40 | 40 | 1,4 |
| GA 50 | 50 | 1,4 |
| GA 60 | 60 | 1,4 |

Dronedaron hidroklorid (DNR) je djelatna tvar za reguliranje srčane aritmije, a nanesen je na pelete impregnacijom u vakuumu.

3. 2. METODE ISPITIVANJA

3. 2. 1. Morfologija peleta i mikrokapsula

Morfologija peleta i mikrokapsula istražena je pretražnom elektronskom mikroskopijom (SEM) pomoću uređaja Tescan Vega 3 SEM.

3. 2. 2. Određivanje sadržaja dronedarona

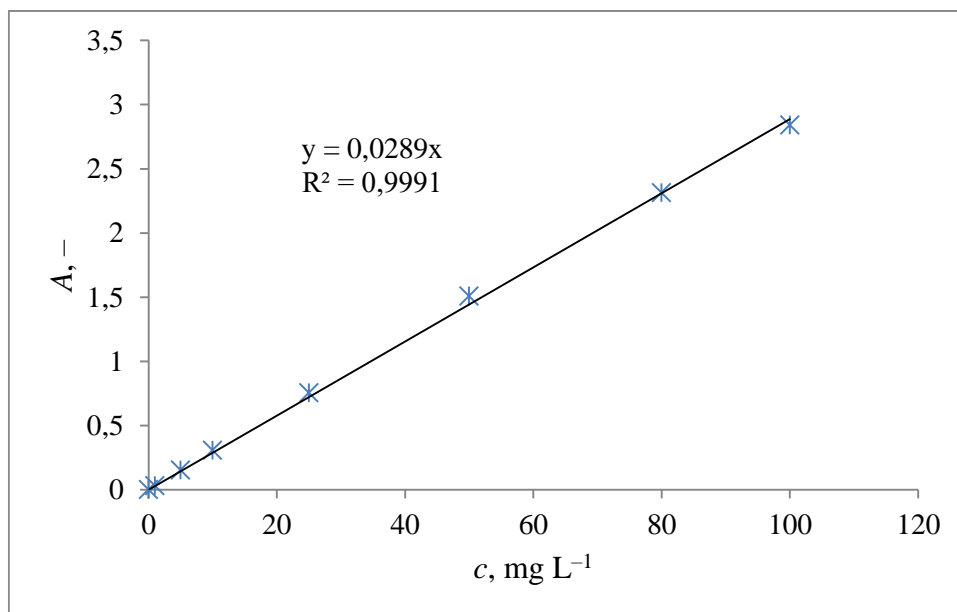
Određivanje sadržaja dronedarona provedeno je pomoću UV/VIS spektrofotometra Perkin Elmer, Lambda 35 koji je prikazan na slici 3. 1. Spektrofotometar je dvoznačni s kvarcnim zrcalima i holografskom mrežicom. Može se koristiti za mjerenja tekućih, čvrstih i praškastih uzoraka, kao i različitih pasti. Radno područje spektrofotometra je od 190 do 1100 nm, a širina vrpce se kreće od 0,5 do 4 nm. Ima dva izvora zračenja: deuterijevu i volframovu lampu. Karakterizira ga velika brzina snimanja spektara, visoka točnost i rezolucija.



Slika 3. 1. UV/VIS spektrofotometar Lambda 35 (PerkinElmer, Waltham, SAD)

3. 2. 2. 1. Priprema standardnih otopina dronedarona

Temeljna standardna otopina dronedarona priprema se točnim vaganjem određene mase na analitičkoj vagi te otapanjem odvaga u određenom volumenu etanola. Daljnjim razrjeđivanjem pripremaju se ostale radne standardne otopine koncentracija 1, 5, 10, 25, 50, 80 i 100 mg/L. Spomenute standardne otopine su se koristile radi određivanja umjernog pravca (slika 3. 2.) na osnovu kojeg je u uzorcima određena masa dronedarona.



Slika 3. 2. Umjerni pravac (dronedaron u etanolu)

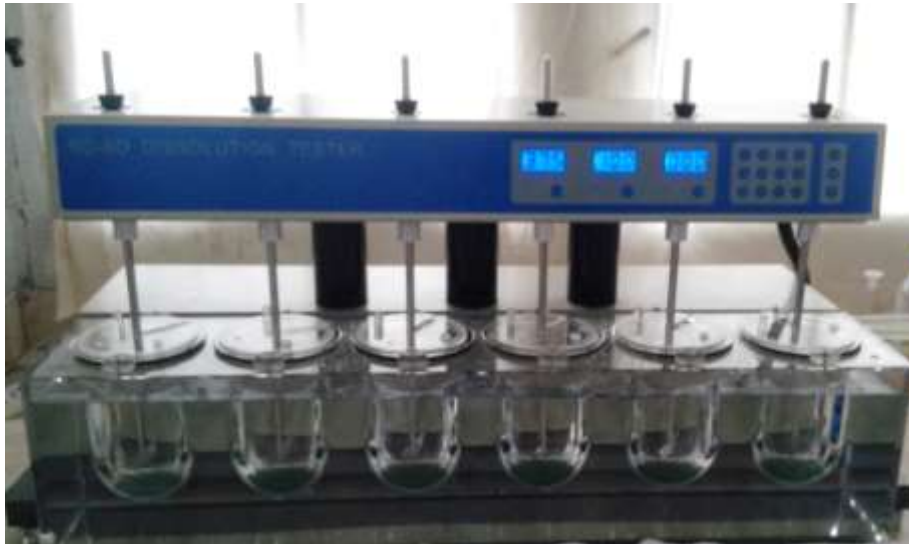
3. 2. 2. 2. Određivanje sadržaja dronedarona u peletama i mikrokapsulama

Prije početka mjerenja potrebno je podesiti valnu duljinu uređaja na 284,7 nm što odgovara maksimumu apsorpcije dronedarona. Zatim se u obje kivete ulije deionizirana voda i u programu se pokrene automatsko podešavanje nule. Kada je uređaj podešen u jednoj kiveti ostaje deionizirana voda, a u drugu se ulije uzorak. Mjerenje se započinje sa standardnim otopinama dronedarona koje se izmjenjuju redom od najmanje prema najvećoj nakon čega se u kivetu stavljaju redom uzorci dobiveni ispiranjem peleta i mikrokapsula. Kako bi se odredio sadržaj dronedarona, odvagan je 0,1 g peleta, odnosno 0,2 g mikrokapsula te su one ostavljene 24 h u etanolu kako bi se dronedaron ponovo otopio. Prije ispitivanja, otopine su filtrirane pomoću filtra Chromafil Xtra PET-120/25 1,2 μm. Količina dronedarona u svakom pojedinom uzorku određena je iz prethodno konstruiranog umjernog pravca.

3. 2. 3. Ispitivanje brzine otpuštanja dronedarona

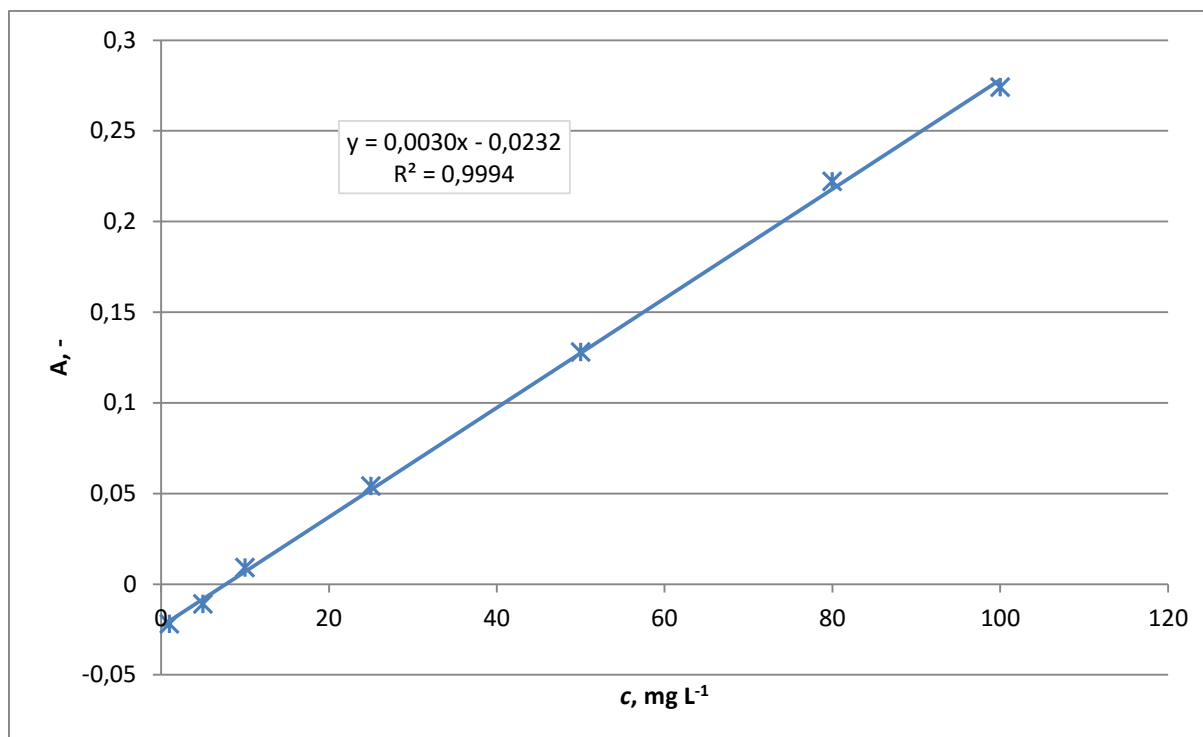
Ispitivanje je provedeno na uređaju za ispitivanje otpuštanja djelatnih tvari (Dissolution tester RC-6D, *Zhengzhou Nanbei Instrument*) (Slika 3. 3.). Kao medij je korišten fosfatni pufer volumena 1000 ml, pH 4,5, a za miješanje su korištene lopatice. Temperatura pufera podešena

je na $37,5 \pm 0,5$ °C, a broj okretaja lopatica na 75 o/min. Uzorkovanje je provedeno u vremenima 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 i 120 minuta u skladu sa FDA metodom za ispitivanje otpuštanja dronedarona iz tableta.^[16] Prilikom uzorkovanja uzorci su filtrirani pomoću filtra Chromafil Xtra Pet-120/25 veličine pora od 1,20 µm nakon čega su analizirani na UV/Vis spektrofotometru Perkin Elmer, Lambda 35 pri valnoj duljini 250,53 nm što odgovara maksimumu apsorbancije dronedarona u fosfatnom puferu.



Slika 3. 3. Uređaj za ispitivanje brzine otpuštanja djelatne tvari RC-6D, Zhengzhou Nanbei Instrument

Na temelju dobivenih vrijednosti apsorbancija i umjernog pravca (Slika 3. 4.) izračunate su vrijednosti koncentracija dronedarona u navedenim vremenima te je prikazan njegov profil otpuštanja.



Slika 3. 4. Umjerni pravac (dronedaron u puferu)

3. 3. OBRADA PODATAKA (DDSolver)

Podaci su obrađeni u besplatnom dodatku za Microsoft Excel, DDSolver. Dodatak je namijenjen upravo analizi kinetike otpuštanja djelatne tvari s već unaprijed ugrađenim modelima korištenim u farmaceutskoj industriji. Ispitana je primjenjivost Weibullovog i Makoid-Banakarovog modela na kinetiku otpuštanja dronedarona iz mikrokaspula te Weibullovog modela na kinetiku otpuštanja dronedarona iz peleta. Kada se uspoređuju modeli koji ne sadrže jednak broj parametara uobičajeno je koristiti prilagođenu vrijednost R_p^2 koja se izračunava iz izraza:

$$R_p^2 = 1 - \frac{(n-1)}{(n-p)}(1 - R^2) \quad (15)$$

gdje je p broj parametara modela, a n broj eksperimentalnih podataka.

Makoid-Banakarov model:

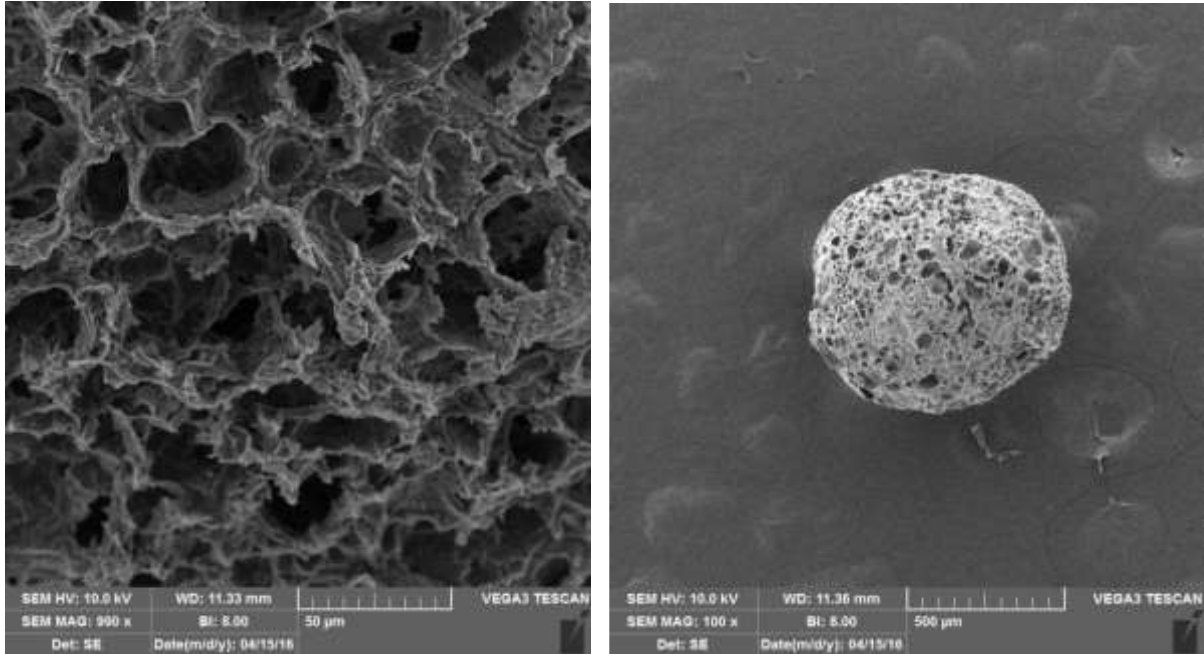
$$\frac{c}{c_0} = k_{\text{MB}} \cdot t^n \cdot e^{(-k \cdot t)} \quad (16)$$

Weibullo model:

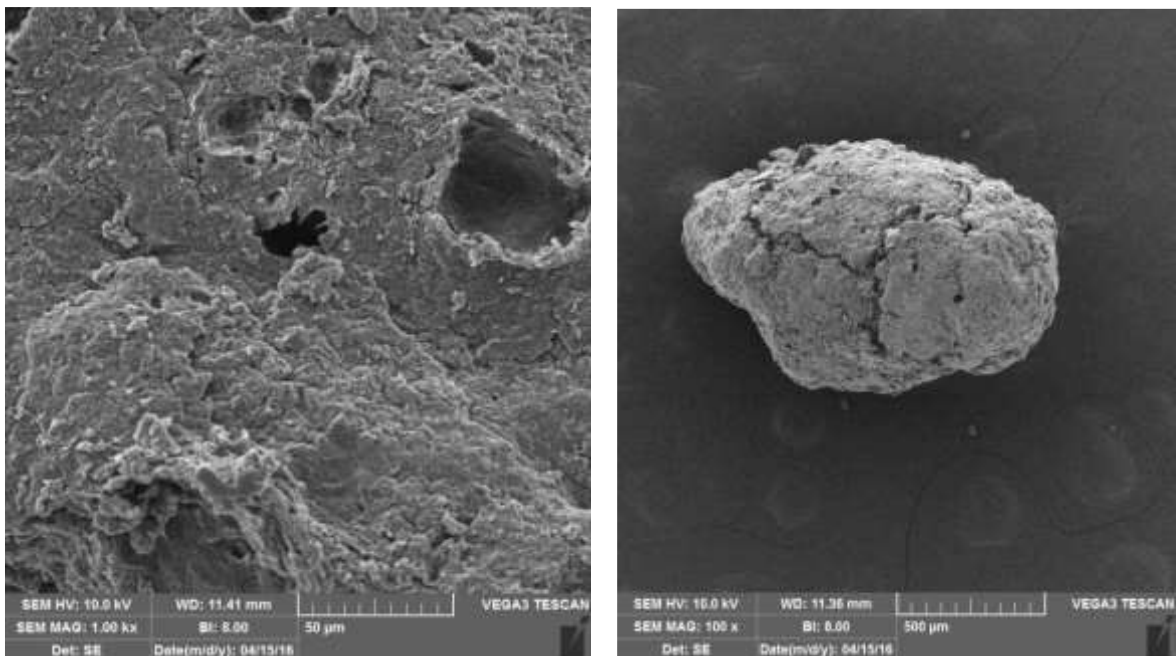
$$\frac{c}{c_0} = 1 - e^{-\frac{(t-T)^b}{a}} \quad (17)$$

4. REZULTATI

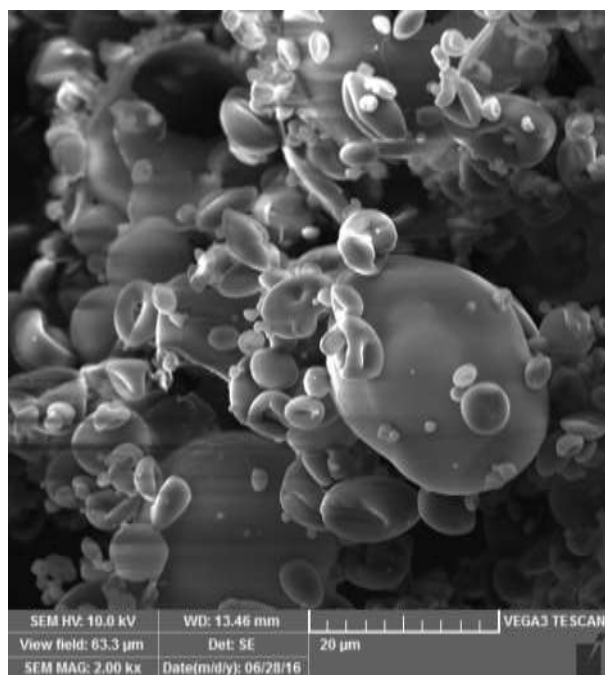
4. 1. MORFOLOGIJA PELETA I MIKROKAPSULA



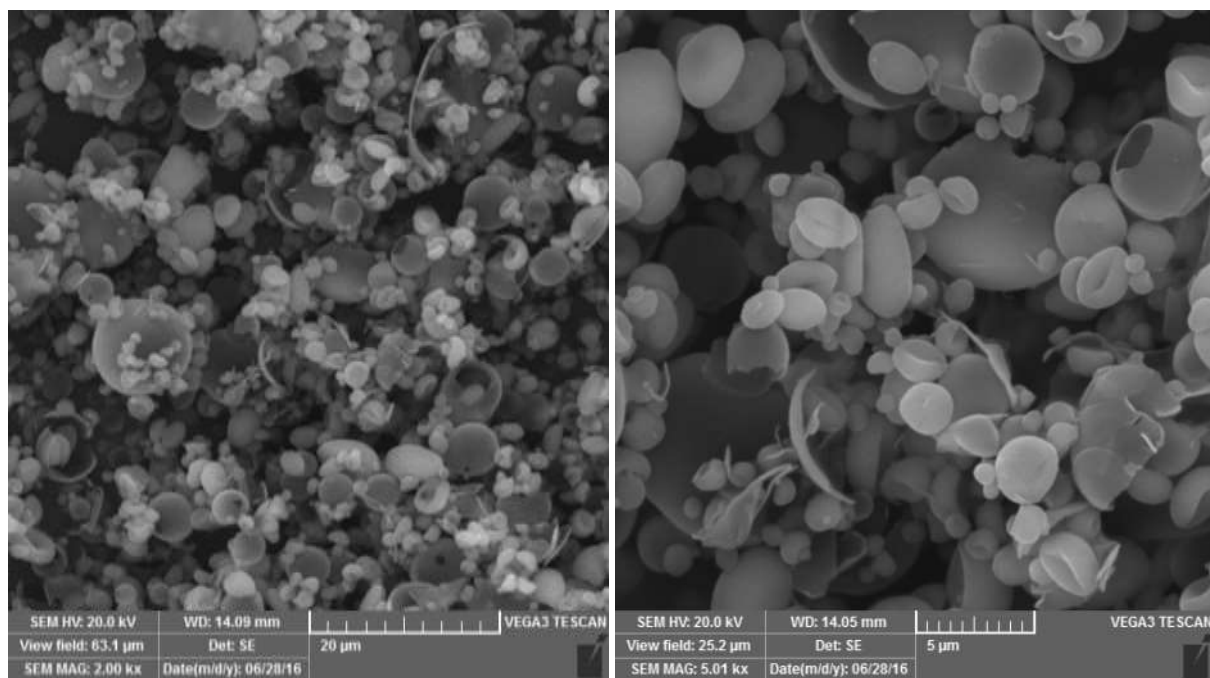
Slika 4. 1. Mikrografije peleta P30:70 nakon ispiranja; uvećanje a) 1000X i b) 100X



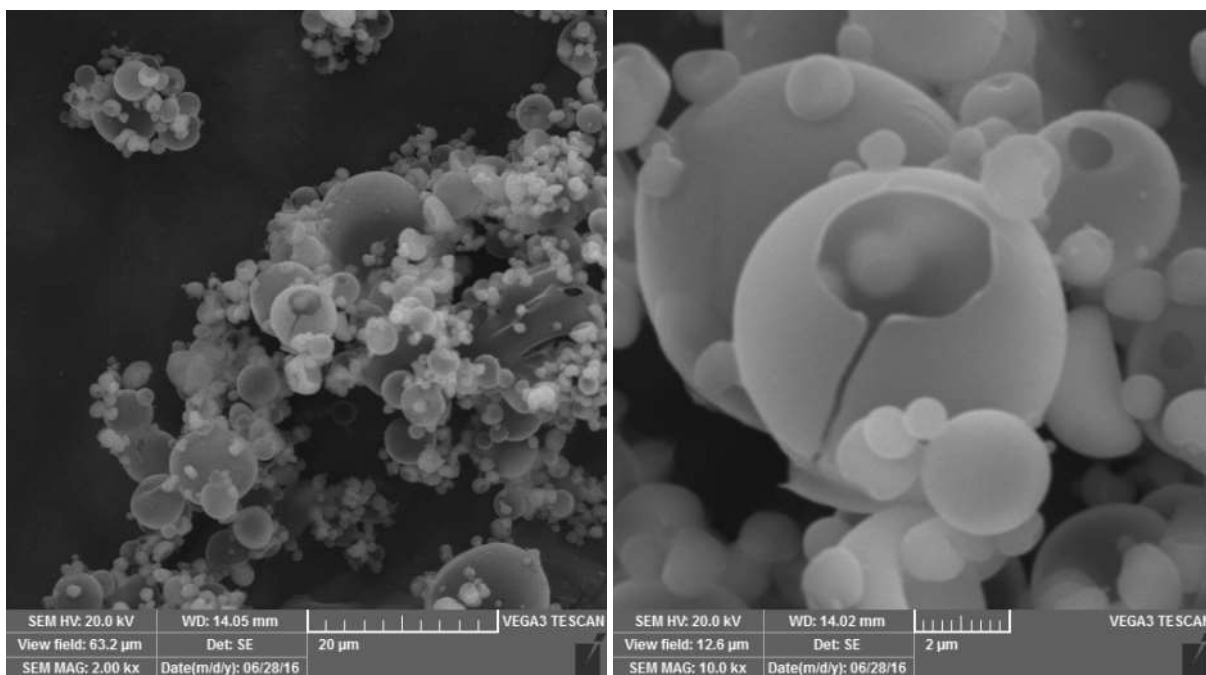
Slika 4. 2. Mikrografije peleta P70:30 nakon ispiranja; uvećanje a) 1000X i b) 100X



Slika 4. 3. Mikrografija uzorka GA 40 (uvećanje 2000x)



Slika 4. 4. Mikrografija uzorka GA 50 (uvećanje 2000x i 5000x)



Slika 4. 5. Mikrografija uzorka GA 60 (uvećanje 2000x i 10000x)

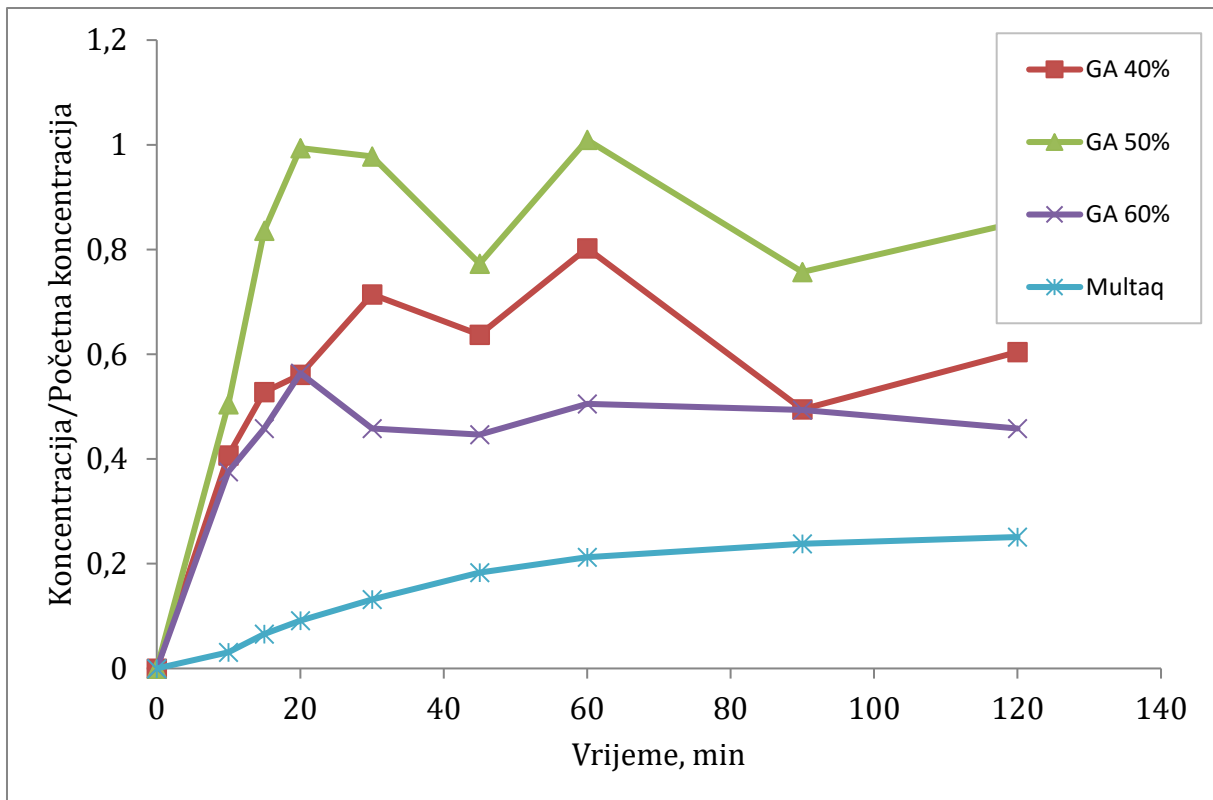
4. 2. OTPUŠTANJE DRONEDARON HIDROKLORIDA

Tablica 4. 1. Promjena koncentracije dronedarona s vremenom (dobiveno iz mikrokapsula)

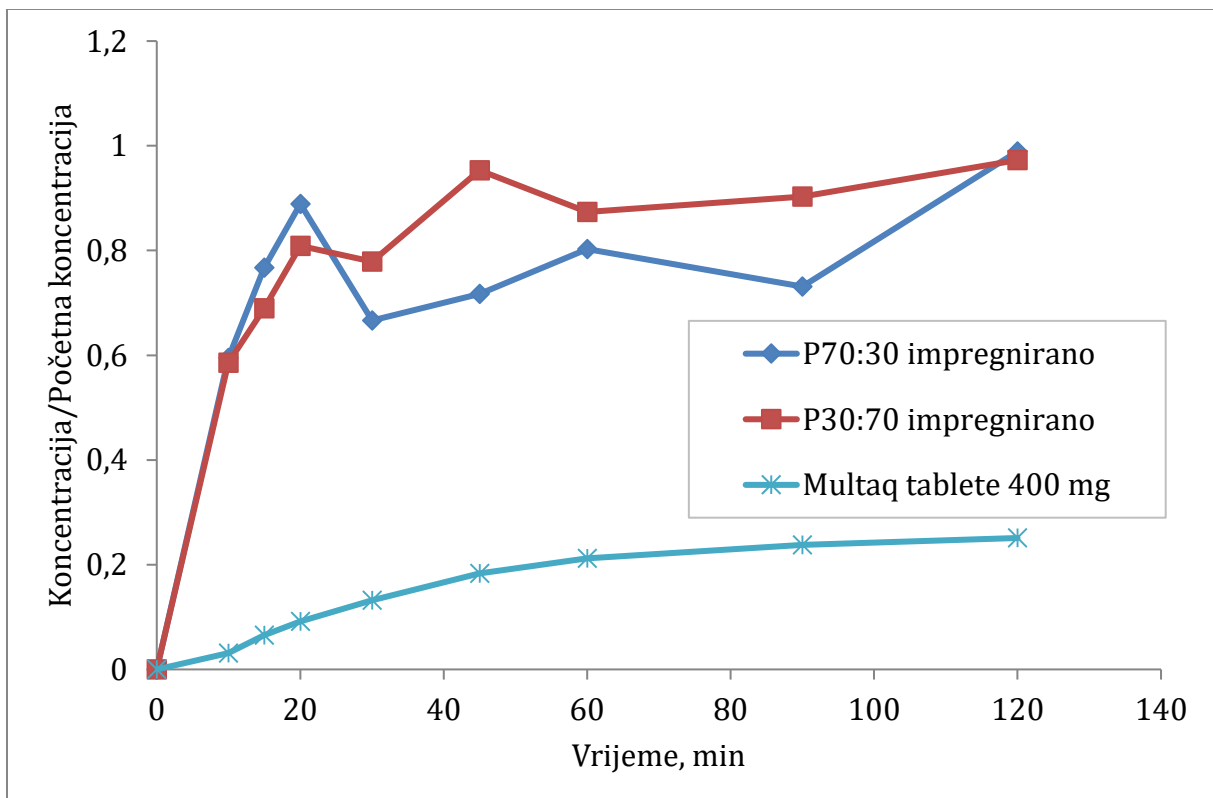
| | | Vrijeme, min | | | | | | | |
|--------|----------------------------|-----------------------------------|------|------|------|------|------|------|-------|
| | | 10 | 15 | 20 | 30 | 45 | 60 | 90 | 120 |
| Uzorak | c_0 , mg L ⁻¹ | Koncentracija, mg L ⁻¹ | | | | | | | |
| GA 40 | 27,57 | 11,2 | 14,5 | 15,5 | 19,7 | 17,6 | 22,1 | 13,6 | 16,7 |
| GA 50 | 19,21 | 9,7 | 16,1 | 19,1 | 18,8 | 14,8 | 19,4 | 14,5 | 16,4 |
| GA 60 | 25,79 | 9,7 | 11,8 | 14,5 | 11,8 | 11,5 | 13,0 | 12,7 | 11,8 |
| Multaq | 400 | 12,4 | 26,2 | 36,6 | 52,7 | 73,3 | 84,9 | 95,2 | 100,4 |

Tablica 4. 2. Promjena koncentracije dronedarona s vremenom (dobiveno iz peleta)

| | | Vrijeme, min | | | | | | | |
|--------|----------------------------|-----------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | 10 | 15 | 20 | 30 | 45 | 60 | 90 | 120 |
| Uzorak | c_0 , mg L ⁻¹ | Koncentracija, mg L ⁻¹ | | | | | | | |
| P30:70 | 63,23 | 38,07 | 44,84 | 52,58 | 50,65 | 61,94 | 56,77 | 58,71 | 63,23 |
| P70:30 | 44,52 | 26,77 | 34,52 | 40,00 | 30,00 | 32,26 | 36,13 | 32,90 | 44,52 |
| Multaq | 400 | 12,4 | 26,2 | 36,6 | 52,7 | 73,3 | 84,9 | 95,2 | 100,4 |



Slika 4. 6. Usporedba profila otpuštanja dronedarona iz GA mikrokapsula i komercijalnih Multaq tableta



Slika 4. 7. Usporedba profila otpuštanja dronedarona iz peleta i Multaq tableta

4. 3. KINETIČKI MODELI

Tablica 4. 3. Parametri Makoid-Banakarovog modela (mikrokapsule)

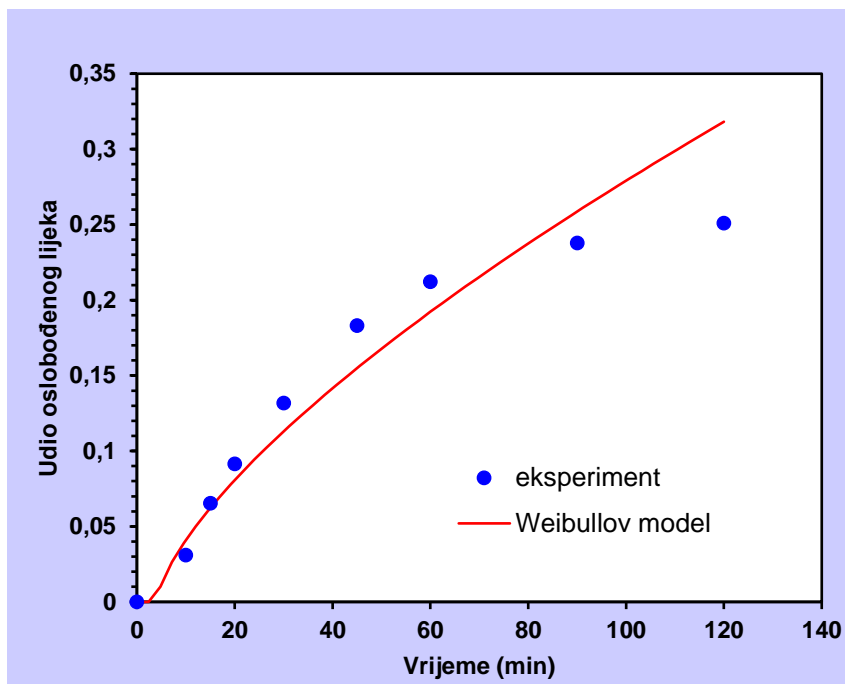
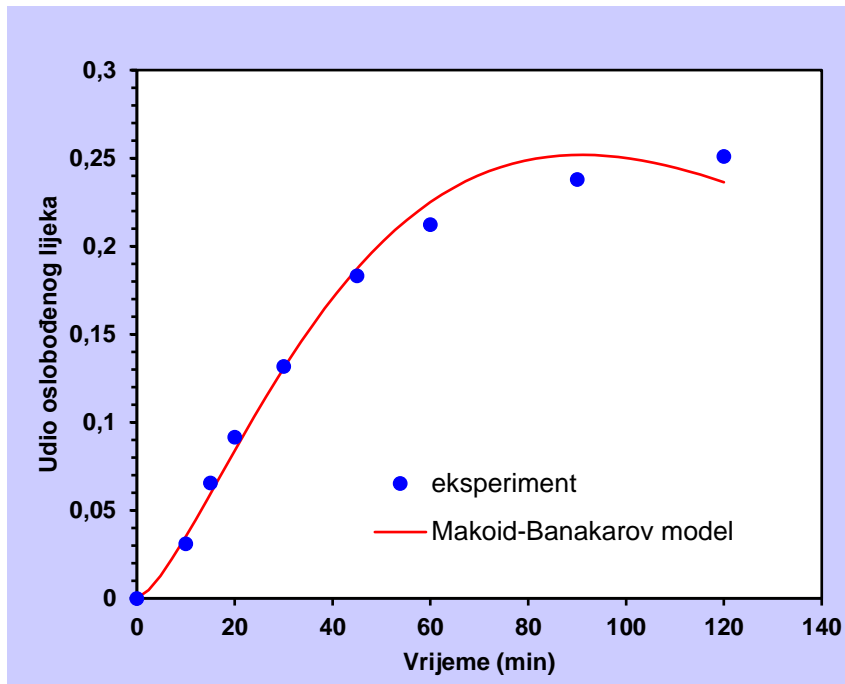
| Uzorak | k_{MB}, min^{-n} | n | k, min | R_p^2 |
|--------|---------------------------|-------|-----------------|---------|
| Multaq | 0,001 | 1,499 | 0,017 | 0,986 |
| GA 40 | 0,123 | 0,588 | 0,011 | 0,863 |
| GA 50 | 0,206 | 0,524 | 0,010 | 0,795 |
| GA 60 | 0,262 | 0,218 | 0,004 | 0,904 |

Tablica 4. 4. Parametri Weibullovog modela (mikrokapsule)

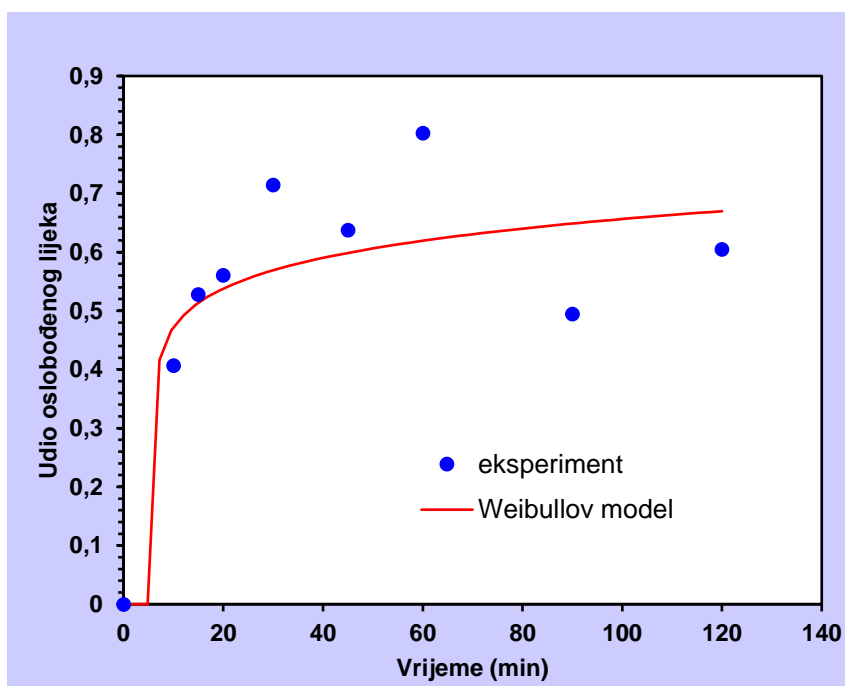
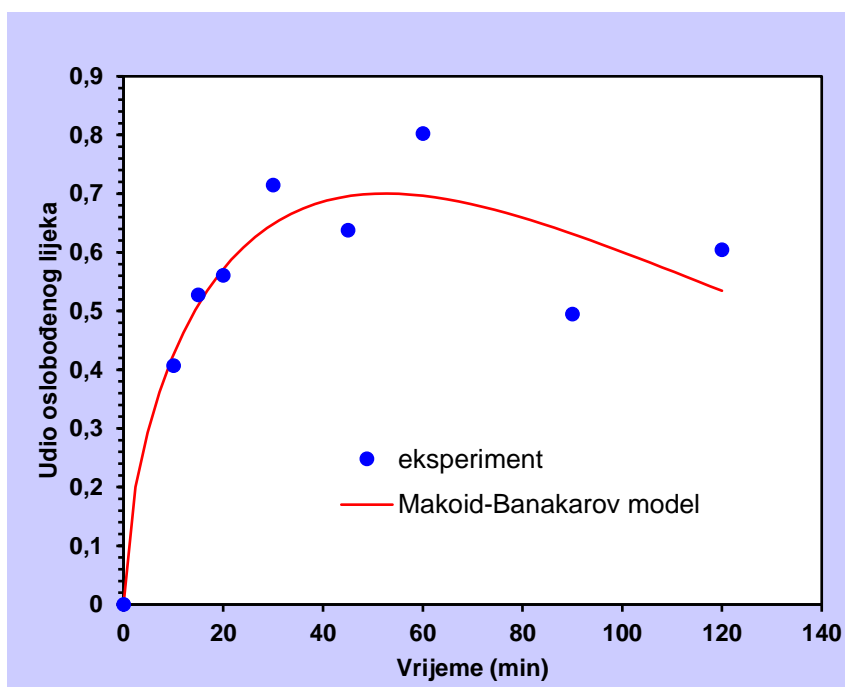
| Uzorak | a, min^b | b | T, min | R_p^2 |
|--------|-------------------|-------|-----------------|---------|
| Multaq | 8462 | 0,693 | 4 | 0,868 |
| GA 40 | 245 | 0,105 | 6 | 0,719 |
| GA 50 | 167 | 0,094 | 6 | 0,713 |
| GA 60 | 247 | 0,043 | 6 | 0,888 |

Tablica 4. 5. Parametri Weibullovog modela (pelete)

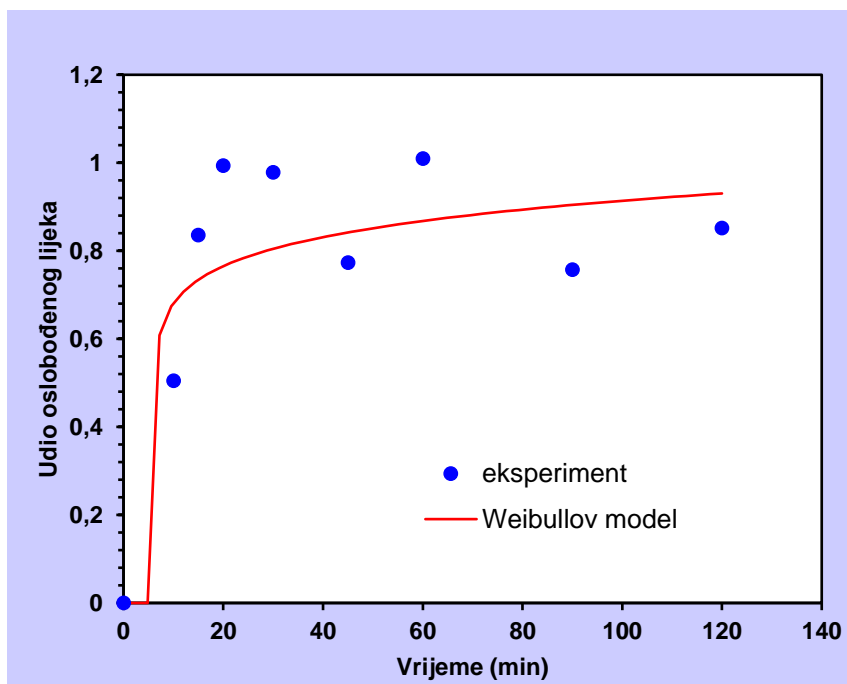
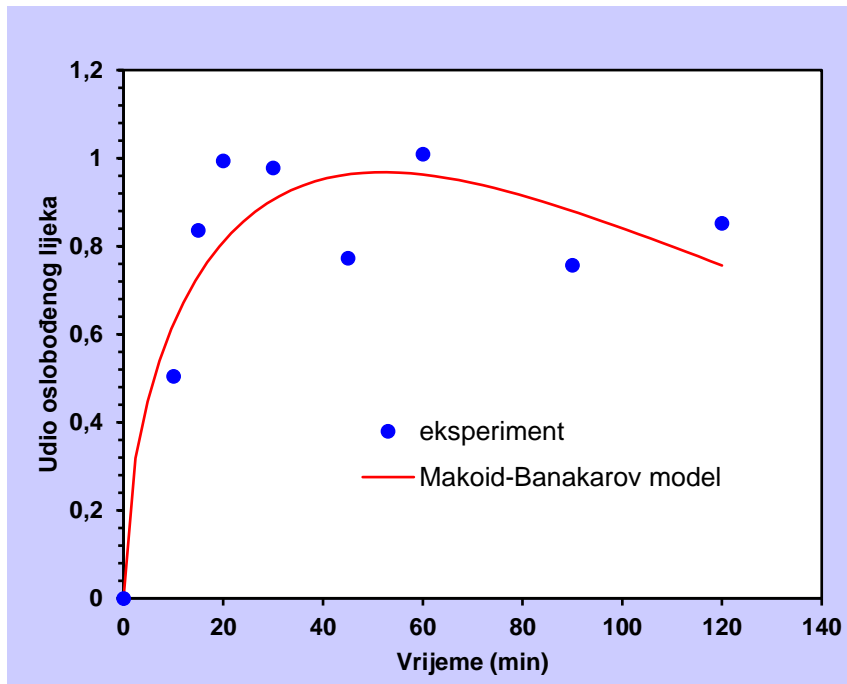
| | a, min^b | b | T, min | R_p^2 |
|--------|-------------------|-------|-----------------|---------|
| P70:30 | 0,943 | 0,125 | 4 | 0,818 |
| P30:70 | 2,582 | 0,477 | 4 | 0,977 |



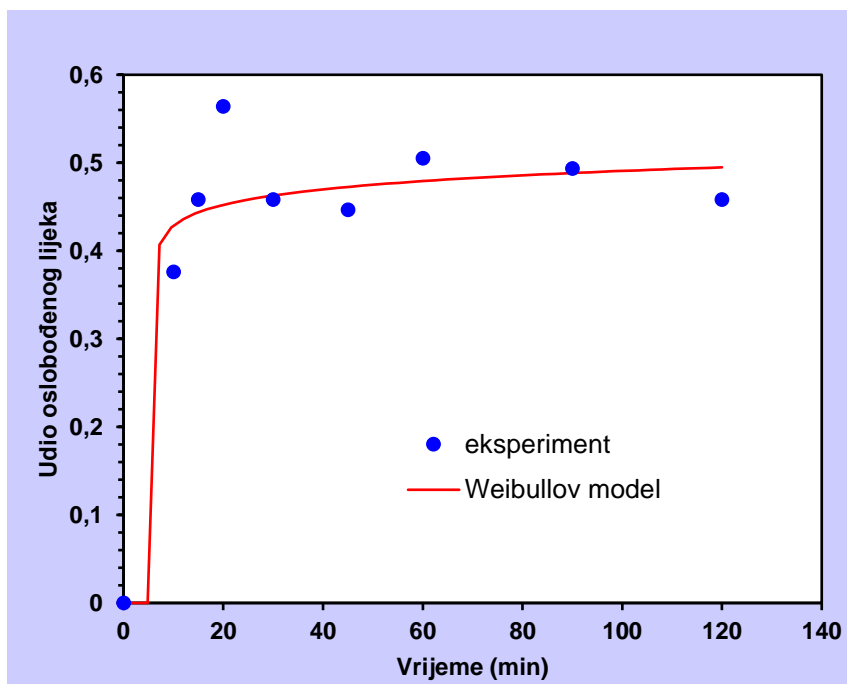
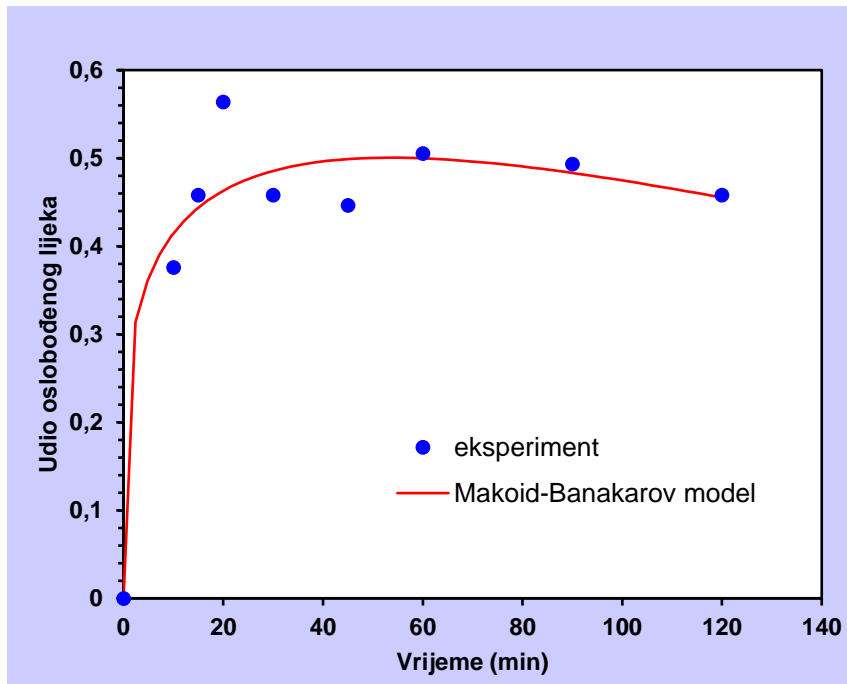
Slika 4. 8. Usporedba eksperimenta i modela (Multaq tablete)



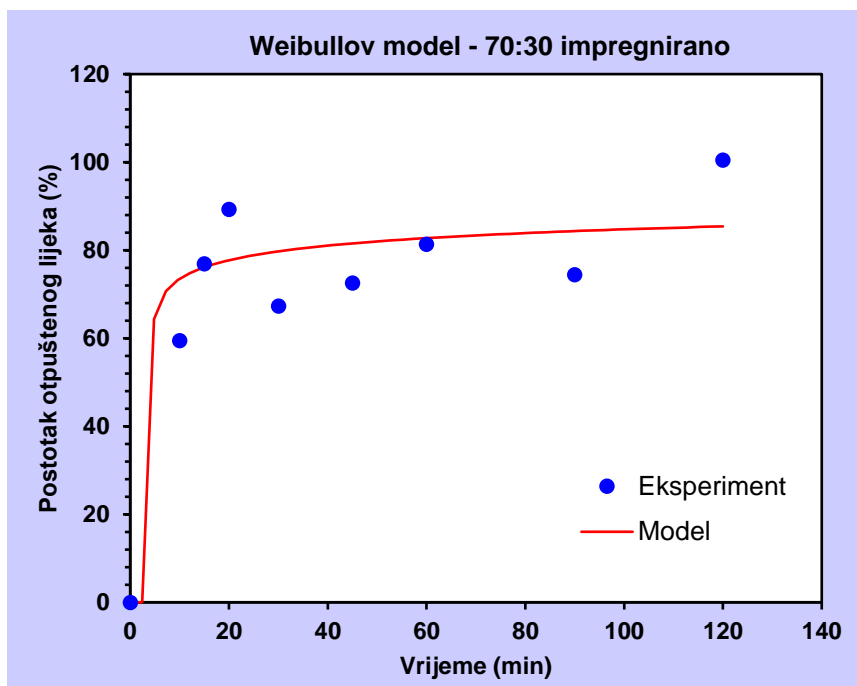
Slika 4. 9. Usporedba eksperimenta i modela (GA 40)



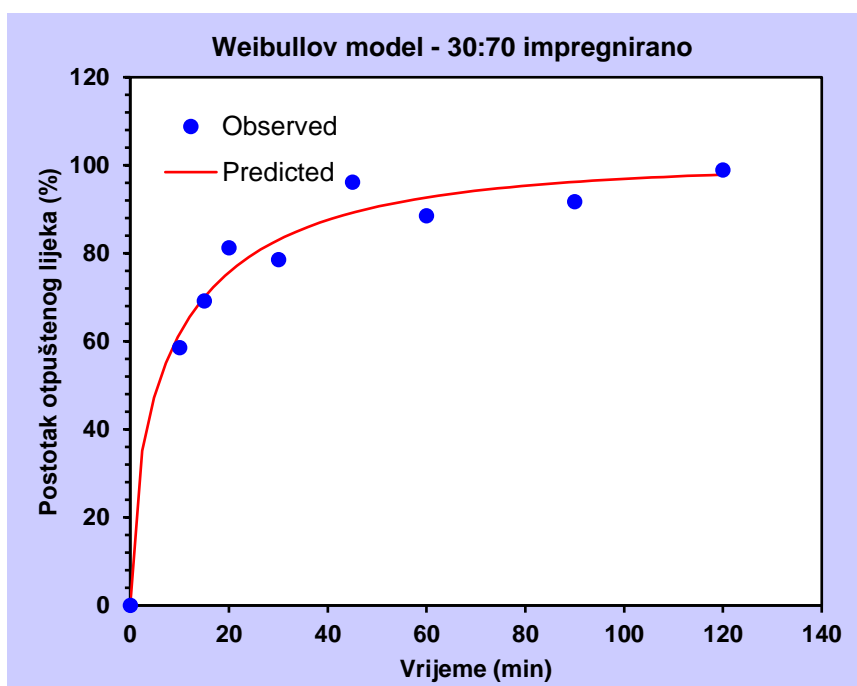
Slika 4. 10. Usporedba eksperimenta i modela (GA 50)



Slika 4. 11. Usporedba eksperimenta i modela (GA 60)



Slika 4. 12. Weibullov model P70:30 impregnirano



Slika 4. 13. Weibullov model P30:70 impregnirano

5. RASPRAVA

U ovom radu ispitana je kinetika otpuštanja dronedaron hidroklorida iz:

1. mikrokapsula dobivenih sušenjem raspršivanjem, pri protoku zraka za raspršivanje od 40, 50 i 60 %, i upotrebom mlaznice promjera 1,4 mm, u kojima je dronedaron obložen arapskom gumom,
2. peleta pripremljenih od mikrokristalne celuloze (MCC) i natrijeva klorida u masenim omjerima 30:70 i 70:30 na koje je dronedaron nanesen impregnacijom u vakuumu.

Ispitivanje otpuštanja djelatne tvari provedeno je prema propisanoj FDA metodi za ispitivanje tableta dronedarona.

U tablicama 4. 1. i 4. 2. prikazane su spektrofotometrijski određene početne koncentracije i promjene koncentracija dronedarona s vremenom dobivene ispitivanjem otpuštanja iz mikrokapsula, odnosno peleta. Na temelju dobivenih podataka izrađeni su grafovi usporedbe profila otpuštanja (slike 4. 6. i 4. 7.).

Slika 4. 6. prikazuje usporedbu profila otpuštanja dronedarona iz GA mikrokapsula i komercijalnih tableta Multaq. Vidljivo je da je otpuštanje najsporije, ali i najviše ujednačeno kod Multaq tableta. Uzrok tome je što su Multaq tablete obložene zaštitnim filmom što pridonosi sporijem otpuštanju djelatne tvari i pogodnijem odgođenom djelovanju. Kod mikrokapsula GA 40 i GA 50 uočava se veća brzina otpuštanja i skokovita promjena koncentracije u vremenu, u kojoj u jednom trenutku dolazi do brzog otpuštanja dronedarona, potom njegovog raspada, što se vidi u smanjenju koncentracije, a potom opet otpuštanja. Ovakve oscilacije mogu se povezati s neujednačenom veličinom mikrokapsula (slike 4. 3. i 4. 4.), i njihovom strukturom koja je nastala u sušioniku zbog velikog omjera brzine isparavanja s površine čestice i brzine difuzije. Brzina isparavanja s površine čestice je veća, brzo se postiže kritični sadržaj vlage i događa se trenutačno stvaranje *kore* arapske gume na površini dronedarona, koje se također može povezati sa spomenutim oscilacijama koncentracija u vremenu. Mikrokapsule GA 60 imaju manju brzinu otpuštanja i ujednačeniji profil otpuštanja, uzrokovan sferičnim oblikom i ujednačenom veličinom mikrokapsula (slika 4. 5.). Brzi porast koncentracije u početku može biti posljedica neobloženog dronedarona.

Na slici 4. 7. prikazana je usporedba profila otpuštanja dronedarona iz peleta P70:30 i P30:70. Profil otpuštanja iz Multaq tableta i u ovom je slučaju najviše ujednačen i pokazuje najmanju brzinu otpuštanja. Razlog skokovite promjene koncentracije kod peleta je deponiranje lijeka u

porama peleta pri nanošenju dronedarona impregnacijom u vakuumu, pa se dronedaron otpušta s površine, raspada se, te se ponovno otpušta difuzijskom dopremom iz pora do površine. Pelete P30:70 pokazuju veći sadržaj dronedarona od peleta P70:30, što je očekivano s obzirom na veću poroznost i hrapaviju površinu peleta P30:70 (slike 4. 1. i 4. 2.).

Kinetika otpuštanja dronedarona iz GA mikrokapsula opisana je pomoću dva matematička modela, Makoid-Banakarovog i Weibullovog modela, dok je kinetika otpuštanja dronedarona iz peleta opisana Weibullovim modelom. Vrijednosti parametara modela prikazane su u tablicama 4. 3. i 4. 4. za GA mikrokapsule, te 4. 5. za pelete. Parametar b u Weibullovom modelu ukazuje na oblik krivulje otpuštanja. Vrijednosti manje od jedan ukazuju na strmi oblik krivulje i brzo otpuštanje lijeka što su potvrdili profili otpuštanja.

Na slikama 4. 9., 4. 10. i 4. 11. prikazana je usporedba eksperimentalnih vrijednosti količine otpuštene tvari iz GA mikrokapsula i vrijednosti procijenjenih prema Makoid-Banakarovom i Weibullovom modelu. Rezultati pokazuju bolje slaganje Makoid-Banakarovog modela s eksperimentalnim podacima što potvrđuju i veće vrijednosti prilagođenog koeficijenta korelacije (R_p^2). Međutim, krivulja ima trend smanjenja koncentracije s vremenom što se ne očekuje niti za Multaq tabletu niti za pripremljene uzorke, budući da se u promatranom vremenu nije oslobodila ukupna količina lijeka. Zbog toga Weibullov model, unatoč manjem koeficijentu korelacije, bolje opisuje eksperimentalne podatke.

Na slikama 4. 12. i 4. 13. prikazana je usporedba vrijednosti procijenjenih Weibullovim modelom i eksperimentalno dobivenih vrijednosti otpuštanja dronedarona iz peleta P70:30 i P30:70. Prema vrijednosti prilagođenog koeficijenta korelacije, pelete P70:30 pokazuju relativno dobro slaganje eksperimenta s modelom, dok pelete P30:70 pokazuju izrazito dobro slaganje.

Na temelju provedenih ispitivanja vidljivo je da su za opis kinetike otpuštanja dostupni brojni matematički modeli. Pri odabiru modela ne smije biti ključ isključivo koeficijent korelacije već i sam fizikalni smisao korištenog modela.

6. ZAKLJUČAK

Dobiveni profili otpuštanja dronedarona iz GA mikrokapsula i MCC:NaCl peleta pokazuju brže i neujednačeno otpuštanje djelatne tvari u odnosu na komercijalnu Multaq tabletu.

Kinetika otpuštanja dronedarona iz GA mikrokapsula opisana je pomoću dva matematička modela, Makoid-Banakarovog i Weibullovog modela, dok je kinetika otpuštanja dronedarona iz peleta opisana Weibullovim modelom.

Kinetika otpuštanja iz obje formulacije dobro je opisana Weibullovim modelom, a dobiveni koeficijent b ukazuje na brzo otpuštanje djelatne tvari.

Mikrokapsule GA 60 pokazuju potencijal da postanu dozirni oblik s profilom otpuštanja najbližem Multaq tableti.

7. POPIS SIMBOLA

A – površina, m^2

a – parametar skale koji opisuje vremensku ovisnost

b – oblik krivulje pomaka topljivosti

c_0 – početna koncentracija lijeka, $mg L^{-1}$

c_s – koncentracija lijeka u matičnom mediju, $mg L^{-1}$

D – difuzijski koeficijent molekule lijeka u otapalu, $m^2 s^{-1}$

f_1 – faktor razlike

f_2 – faktor sličnosti

h – debljina difuzijskog sloja, m

K – konstanta brzine otpuštanja, $kg m^{-3} s^{-1}$

R_p^2 – prilagođeni R^2

8. LITERATURA

- [1] P. Sibinović, Optimizacija formulacije i stabilnost tableta karvedilola, Univerzitet u Nišu, 2011.
- [2] <http://www.belupo.hr/Default.aspx?sid=7912> (pristup 31. 8. 2016.)
- [3] I. Jalšenjak, V. Jalšenjak, J. Filipović-Grčić, Farmaceutika, Školska knjiga, Zagreb, 1998.
- [4] G. Singhvi, M. Singh; Review: In-vitro drug relase characterization models; *Int. J. Pharm. Stud. Res.* **2** (2011) 77–84.
- [5] R. Senjković, Osnove oblikovanja lijekova, Školska knjiga, Zagreb, 2003.
- [6] S. Dash, P. N. Murthy, L. Nath, P. Chowdhury, Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems, *Acta Poloniae Pharm. – Drug Res.* **67** (2010) 217–223.
- [7] P. Costa, J. M. Sousa Lobo, Modeling and comparison of dissolution profiles, *Eur. J. Pharm. Sci.* **13** (2001) 123–133.
- [8] K. Lukin, A. Pelesk, Porozne pelete kao nosači lijeka za reguliranje srčane aritmije, Rad za Rektorovu nagradu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, 2016.
- [9] M. Krakić, Mikroinkapsuliranje djelatne tvari, Diplomski rad, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, 2016.