

UDK 615 (497.11)

ISSN 0004-1963 (Štampano izd.)

ISSN 2217-8767 (Online)

ARHIV ZA FARMACIJU

Godina 63

Broj 6

Beograd, 2013.

ČASOPIS SAVEZA
FARMACEUTSKIH
UDRUŽENJA SRBIJE

6 / 2013

ARHIV ZA FARMACIJU

2013, Vol 63, N^o 6

SADRŽAJ – CONTENTS

Pregledni radovi/Review articles

- **Dorde Medarević, Svetlana Ibrić, Jelena Đuriš, Zorica Đurić** 473

Primena čvrstih disperzija u farmaceutskoj tehnologiji: postupci izrade i metode karakterizacije

Solid dispersion application in pharmaceutical technology: methods of preparation and characterization

Originalni naučni radovi – Original scientific papers

- **Jelena Đuriš, Jelena Radojičić, Dorde Medarević, Svetlana Ibrić** 494

Ispitivanje uticaja faktora formulacije na brzinu rastvaranja karbamazepina i kinetiku bubreњa i erozije hidrofilnih ekstrudata

Investigation the influence of formulation factors on the carbamazepine released rate and swelling and erosion kinetics of hydrophilic extrudates

Stručni radovi - Professional papers

- **Milica Drobac, Veljko Jeremić, Nađa Kostić, Ana Vemić, Dragana Vasiljević, Andelija Malenović** 513

Konvencionalna medicinska sredstva za obradu rana – osobine i upotreba

Traditional medical devices in wound treatment - characteristics and usage

- **Darko Ivanović, Biljana Stojanović** 528

Sportska farmacija – uloga farmaceuta u borbi protiv dopinga u sportu

Sports pharmacy – Pharmacists role in doping in sport

Prilozi – Contributions

- **Poziv za VI Kongres farmaceuta Srbije sa međunarodnim učešćem, Beograd, 15 – 19. oktobar 2014. godine** 541

Primena čvrstih disperzija u farmaceutskoj tehnologiji: postupci izrade i metode karakterizacije

Đorđe Medarević, Svetlana Ibrić*, Jelena Đuriš, Zorica Đurić

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

*Autor za korespondenciju: Prof. dr Svetlana Ibrić,
e-mail: svetlana.ibric@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Sve veći broj novosintetisanih lekovitih supstanci pokazuje nisku rastvorljivost u vodi, što dovodi do problema u biološkoj raspoloživosti. Stoga, poboljšanje rastvorljivosti i brzine rastvaranja predstavlja jedan od najvećih izazova prilikom razvoja formulacije. Izrada čvrstih disperzija jedna je od najviše istraživanih tehnika za poboljšanje rastvorljivosti teško rastvornih lekovitih supstanci. Čvrste disperzije predstavljaju disperzije jedne ili više lekovitih supstanci u inertnom nosaču (matriksu), u čvrstom stanju, dobijene metodom topljenja, uz korišćenje rastvarača ili kombinacijom ovih metoda. Nastanak amorfne forme leka, rastvaranje leka u matriksu, smanjenje veličine čestica i njihove aglomeracije, poboljšano kvašenje i solubilizacija molekulima nosača, glavni su mehanizmi koji doprinose poboljšanju rastvorljivosti i brzine rastvaranja leka formulacijom čvrstih disperzija. Ipak, za više od 50 godina istraživanja na ovom polju, svega nekoliko preparata sa čvrstim disperzijama leka pojavilo se na tržištu. Visok odnos lekovita supstanca:ekscipijens, otežan prenos proizvodnje sa laboratorijskog na industrijski nivo, slaba reproduktivnost fizičko-hemijskih karakteristika i problemi sa obezbeđivanjem dugoročne stabilnosti, glavni su problemi u formulaciji čvrstih disperzija. Smatra se da će razvoj i usavršavanje industrijski primenljivih tehnika izrade, kao što su ekstruzija topljenjem i sušenje raspršivanjem, kao i sve veća dostupnost tehnika za fizičko-hemijsku karakterizaciju, doprineti široj primeni tehnike čvrstih disperzija u proizvodnji lekova.

Ključne reči: čvrste disperzije, poboljšanje rastvorljivosti, amorfno stanje, ekstruzija topljenjem, sušenje raspršivanjem

Uvod

Sve veći broj supstanci, kandidata za novi lek, pokazuje nisku rastvorljivost. Smatra se da je udeo takvih supstanci trenutno oko 70% [1], pri čemu se procenjuje da je tržišni udeo preparata sa trenutnim oslobađanjem za peroralnu primenu, koji sadrže supstance koje se smatraju praktično nerastvornim (osnovna rastvorljivost manja od 100 µg/ml) približno oko 40% [2]. Povećanom udelu slabo rastvornih lekovitih supstanci doprineo je razvoj tehnika sinteze hemijskih jedinjenja, koje danas omogućavaju sintezu veoma komplikovanih struktura koje često pokazuju vrlo nisku rastvorljivost, kao i sve veća primena visoko efikasnih tehnika ispitivanja (eng. *high throughput screening*) supstanci kandidata za novi lek. Kako je, zajedno sa permeabilnošću, rastvorljivost ključni faktor uticaja na biološku raspoloživost nakon oralne primene leka, proizilazi da će se kod slabo rastvornih lekova javiti problemi u bioraspoloživosti, a samim tim i u ispoljavanju farmakološkog efekta.

Brojne su tehnike koje se primenjuju za poboljšanje rastvorljivosti teško rastvornih lekovitih supstanci i veliki napor se ulaže kako u unapređenju postojećih, tako i u razvoju novih tehnika. Jedan od načina za poboljšanje rastvorljivosti teško rastvornih lekovitih supstanci predstavlja hemijska modifikacija supstanci, što se može postići građenjem soli ili rastvornih prolekova. Iako se često primenjuje, tehnika građenja soli nosi sa sobom rizik od rekonverzije u početni slabo rastvorni kiseli ili bazni oblik supstance u gastrointestinalnom traktu [3]. Ostale tehnike obuhvataju smanjenje veličine čestica lekovite supstance, korišćenje različitih polimornih oblika, solubilizaciju leka pomoću korastvarača i/ili površinski aktivnih materija, građenje kompleksa sa ciklodekstrinima i formulaciju čvrstih disperzija. Iako smanjenje veličine čestica dovodi do povećanja specifične površine i brzine rastvaranja lekovite supstance, ove čestice su često podložne aglomeraciji, a povećanje slobodne površine dovodi do otežanog kvašenja kod hidrofobnih supstanci [3,4]. Solubilizacijom lekovite supstance najčešće se dobijaju tečni farmaceutski oblici, a takođe postoje i problemi vezani za obezbeđivanje posebnih bezbednosnih uslova pri korišćenju korastvarača, njihovu visoku cenu i potencijalni štetni efekat na zdravlje ljudi i životnu sredinu [3]. Formulacija leka u obliku čvrstih disperzija, iako poznata više od 50 godina, poslednjih nekoliko godina doživjava veliku ekspanziju među tehnikama za poboljšanje rastvorljivosti teško rastvornih lekovitih supstanci. Stoga je cilj ovog rada da prikaže dosadašnja dostašnja u postupcima izrade i metodama fizičko-hemijske karakterizacije čvrstih disperzija.

Čvrste disperzije - definicija i klasifikacija

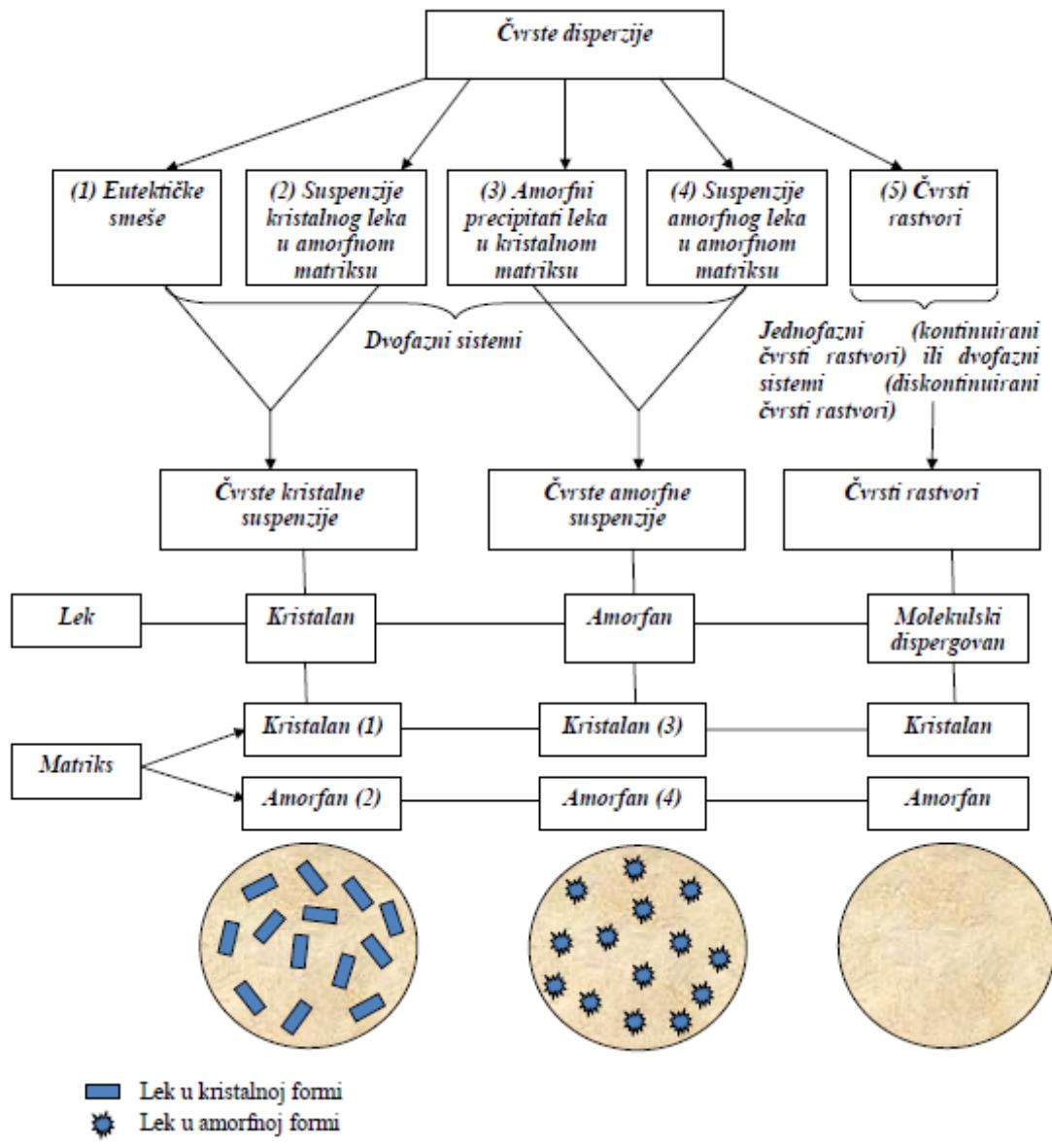
Čvrste disperzije se definišu kao disperzije jedne ili više lekovitih supstanci u inertnom nosaču ili matriksu, u čvrstom stanju, dobijene metodom topljenja, uz korišćenje rastvarača ili kombinacijom ove dve metode [5]. U zavisnosti od fizičkog stanja u kome se nalazi lek (kristalan, amorfan, rastvoren) ili matriks (kristalan, amorfan), čvrste disperzije se mogu klasifikovati u nekoliko grupa.

Eutektička smeša predstavlja smešu dve komponente koje se u potpunosti mešaju u tečnom stanju, a u vrlo ograničenom obimu u čvrstom stanju. Kada se smeša otopljenih komponenti A i B sa sastavom koji je definisan tačkom E (eutektička tačka) hlađi, obe komponente počinju da kristališu istovremeno, dajući smešu koja ima temperaturu topljenja nižu od čistih komponenti [4,5,6]. U slučaju eutektičke smeše koju čine lekovita supstanca i matriks, matriks dovodi do slabljenja kristalne rešetke lekovite supstance, što se manifestuje kroz sniženje tačke topljenja smeše u odnosu na čistu supstancu [6]. Kada se eutektička smeša nađe u kontaktu sa vodenim medijumom, dolazi do rastvaranja hidrofilnog matriksa, dok se lekovita supstanca oslobođa u obliku disperzije finih kristala koji, zahvaljujući većoj slobodnoj površini, pokazuju veću brzinu rastvaranja [4,5]. Pored smanjenja veličine kristala, povećanju brzine rastvaranja doprinosi i gore navedeno slabljenje privlačnih sila u kristalnoj rešetki leka, čime se smanjuje energija potrebna za rastvaranje supstance.

Čvrsti rastvori predstavljaju najčešće jednofazne sisteme u kojima je lekovita supstanca dispergovana do molekulskog nivoa. Kako je lekovita supstanca rastvorena u matriksu, brzina rastvaranja supstance u vodenom medijumu određena je brzinom rastvaranja samog matriksa [4]. U zavisnosti od stepena u kome se supstanca meša sa matriksom, čvrsti rastvori mogu biti *kontinualni*, kod kojih se komponente mešaju u svim odnosima i *diskontinualni*, kod kojih je rastvorljivost jedne komponente u drugoj ograničena. Prema načinu na koji je lekovita supstanca distribuirana u odnosu na matriks, čvrsti rastvori mogu biti: substitucionalni, intersticijalni i amorfni. Kod *substitucionih čvrstih rastvora*, molekuli leka zamenjuju molekule matriksa u kristalnoj rešetki, dok kod *intersticijalnih* zauzimaju mesta između molekula matriksa. Veličina molekula leka je ključni faktor od koga zavisi koji će od prethodna dva tipa čvrstih rastvora biti zastupljen. Kod *amorfnih (staklastih) čvrstih rastvora*, molekuli leka su nepravilno distribuirani unutar amorfног matriksa. Ovaj tip čvrstih rastvora spada u najčešće, pošto je većina polimera koji se koriste u izradi čvrstih disperzija amorfne strukture [4,5]. Kako je rastvorljivost supstanci u matriksu ograničena i često vrlo niska, Goldberg i sar. su predložili da se termin čvrsti rastvor koristi samo kada rastvorljivost lekovite supstance u matriksu prelazi 5%. Kod *amorfnih (staklastih) suspenzija* lekovita

supstanca je u svojoj amorfnoj formi dispergovana u amorfnom matriksu. Lekovita upstanca takođe može biti suspendovana u kristalnoj formi, unutar amorfog matriksa, kada nastaju *kristalne suspenzije* u amorfnom matriksu. Ukoliko lekovita supstanca precipitira u amorfnoj formi, u kristalnom matriksu nastaju *amorfni precipitati u kristalnom matriksu*, koji se odlikuju većom brzinom rastvaranja u odnosu na disperzije u kojima je lekovita supstanca u kristalnom stanju. Hidrofilni polimeri, kao što je polivinilpirolidon i polietilenglikoli, imaju sposobnost građenja *kompleksa* sa lekovitim supstancama, što može dovesti do povećanja brzine rastvaranja i poboljšanja biološke raspoloživosti, ali je potrebno uzeti u obzir i vrednost konstante disocijacije kompleksa [5]. Kako je za određivanje tačne kategorije čvrstih disperzija često potrebno primeniti veoma složene analitičke tehnike, često se čvrste disperzije klasifikuju samo na osnovu fizičkog stanja leka i to na: čvrste kristalne suspenzije, čvrste amorfne suspenzije i čvrste rastvore. Šematski prikaz klasifikacije čvrstih disperzija dat je na Slici 1.

Poboljšanje rastvorljivosti i brzine rastvaranja lekovitih supstanci iz čvrstih disperzija objašnjava se kombinacijom više mehanizama. Ukoliko je lek u disperziji prisutan u amorfnoj formi, ili u obliku čvrstog rastvora, pri procesu rastvaranja ne dolazi do utroška energije na razgradnju kristalne rešetke, što za rezultat ima znatno veću brzinu rastvaranja [4,7]. Amorfno stanje supstance, iako se odlikuje višim vrednostima rastvorljivosti i brzine rastvaranja u poređenju sa kristalnim, zbog višeg sadržaja energije je termodinamički nestabilno i pokazuje tendenciju ka rekristalizaciji tokom vremena. Fizička nestabilnost amorfne forme lekovite supstance je i glavni razlog koji otežava njenu šиру komercijalnu primenu. Dodatni mehanizmi, odgovorni za poboljšanje rastvorljivosti primenom čvrstih disperzija, uključuju smanjenje veličine čestica i smanjenje aglomeracije, poboljšano kvašenje i solubilizaciju lekovite supstance molekulima nosača [5,8].



Slika 1. Šematski prikaz klasifikacije čvrstih disperzija
Figure 1. Scheme of solid dispersions clasification system

Metode za izradu čvrstih disperzija

Kao što je u samoj definiciji čvrstih disperzija navedeno, one se mogu izraditi metodom topljenja, metodom uz korišćenje rastvarača ili kombinacijom ovih postupaka [5]. S obzirom na veliki napredak nauke i tehnike, u poslednjih nekoliko decenija

razvijene su brojne moderne tehnike za izradu čvrstih disperzija, ali se većina njih može svrstati u neku od prethodno navedene tri grupe.

Metoda topljenja

Metoda topljenja predstavlja prvu primenjenu metodu za izradu čvrstih disperzija. Ovaj metod su primenili Sekiguchi i Obi davne 1961. godine za dobijanje eutektičke smeše sulfatiazola i uree [9]. Metod se sastoji od topljenja smeše lekovite supstance i nosača, zatim brzog hlađenja takve smeše, pulverizacije i prosejavanja, čime se dobija praškasti produkt definisane veličine čestica [4]. Iako je metod relativno jednostavan, potrebno je obratiti pažnju na brojne faktore koji se mogu odraziti na karakteristike finalnog proizvoda. Temperatura na koju se zagreva smeša zavisi od temperature topljenja (T_t) njenih sastavnih komponenti. Kako lekovite supstance često imaju visoke T_t , zagrevanje do njihovog topljenja može uzrokovati degradaciju matriksa ili same supstance. Zato se pored metode topljenja smeše lekovite supstance i matriksa sve više koristi metod dispergovanja lekovite supstance u otopljenom matriksu, što omogućava jednostavnu izradu disperzija lekovitih supstanci sa visokom tačkom topljenja [10,11]. Temperatura na koju se smeša hlađi, kao i brzina hlađenja, mogu značajno uticati na karakteristike dobijene disperzije. Brzim hlađenjem se utiče na kinetiku procesa kristalizacije, odnosno skraćuje se vreme koje je raspoloživo za proces nukleacije, čime se postiže da se lekovita supstanca u finalnoj disperziji nalazi u amorfnoj formi, ili u obliku finih kristala. Shah i sar. su pokazali da temperatura na koju se smeša hlađi značajno utiče na brzinu oslobađanja lekovite supstance, pri čemu je brže oslobađanje zabeleženo ako je smeša hlađena do nižih temperatura, što se pripisuje većem udelu leka u amorfnom obliku [12].

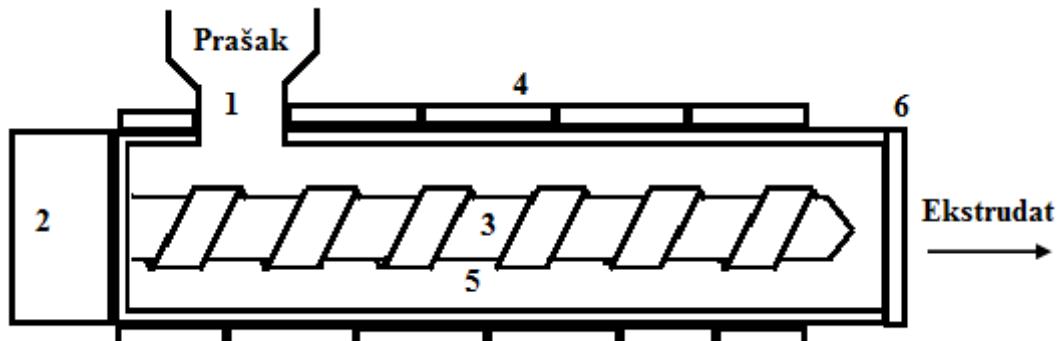
Osamdesetih godina prošlog veka u izradi čvrstih disperzija počinje da se primenjuje tehnika ekstruzije topljenjem, koja se do tada široko primenjivala u industriji plastičnih masa [4]. U toku procesa ekstruzije topljenjem smeša lekovite supstance i ekscipijenasa se topi ili razmekšava pod dejstvom povišene temperature i pritiska koji proizvode pokretni elementi koji ovakvu masu pokreću kroz kontejner, primoravajući je da prolazi kroz otvore na kraju uređaja [13,14]. U zavisnosti od primenjene temperature i svog uleta, lekovita supstanca biva otopljena, ili pak rastvorena ili dispergovana u matriksu. Rekristalizacija lekovite supstance nakon hlađenja smeše je otežana zahvaljujući visokom viskozitetu rastopa polimera koji smanjuje pokretljivost molekula i otežava proces nukleacije [4]. Šematski prikaz osnovnih delova ekstrudera dat je na Slikama 2a i 2b. Sam uređaj se sastoji od kontejnera (5), oko koga se nalazi deo, podeljen u više zona, pomoću koga se vrši zagrevanje (4) i pokretnog elementa koji vrši pokretanje i mešanje mase (3). U zavisnosti od tipa pokretnog elementa ekstruderi mogu

biti ram i pužasti. Pored ekstrudera sa jednim pužastim elementom (Slika 2A), razvijeni su i uređaji sa dva ovakva elementa (Slika 2B), koji doprinose boljem mešanju smeše, lakšem dispergovanjem lekovite supstance, kao i kraćem vremenu zadržavanja supstanci u kontejneru, čime se smanjuje rizik od pregravanja i degradacije komponenata smeše. Tehnika ekstruzije topljenjem se danas intezivno razvija u cilju poboljšanja bioraspoloživosti teško rastvornih lekova. U ovu svrhu najčešće se koriste različiti polimeri, koji moraju da poseduju termoplastične karakteristike, kao i stabilnost na povišenoj temperaturi koja se primenjuje u ovom procesu [14]. Ekstrudabilnost, kao karakteristika materijala, odredena je temperaturom staklastog prelaza (T_g) ili T_t , kao i viskozitetom rastopa. Poznato je da supstance velike molekulske mase imaju veliki viskozitet u rastopu, što otežava njihovu ekstruziju [13]. Takođe, visoke vrednosti T_g i T_t često zahtevaju rad na visokim temperaturama, što se može negativno odraziti na stabilnost supstanci. Poznato je da je obim degradacije mnogih supstanci funkcija kumulativne izloženosti visokoj temperaturi, odnosno kako same vrednosti temperature, tako i dužine izlaganja [15]. Preporučuje se da se proces ekstruzije izvodi na temperaturama višim za 20-40°C od T_g [13]. Ukoliko je potrebno izraditi amorfnu čvrstu disperziju pri temperaturi koja je ispod T_t lekovite supstance, potrebno je da matriks poseduje sposobnost da u rastopljenom stanju rastvara čvrstu lekovitu supstancu [15]. Ukoliko polimer koji sačinjava matriks ima visoku T_g , dodatkom plastifikatora omogućava se odvijanje procesa pri nižim temperaturama čime se može sprečiti potencijalna razgradnja aktivne i pomoćnih supstanci. Plastifikatori predstavljaju niskomolekularna jedinjenja, koja ostvarivanjem intermolekularnih veza sa polimernim lancima povećavaju slobodnu zapreminu između njih, čime se snižava T_g i viskozitet polimera.

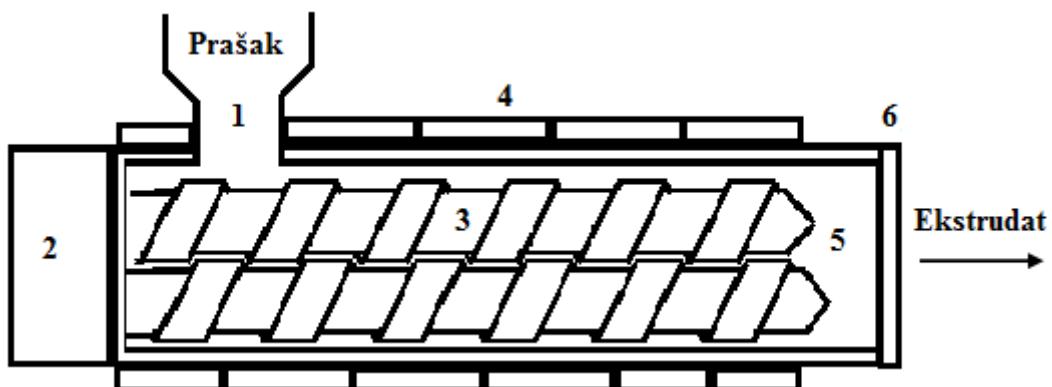
Najčešće korišćeni plastifikatori u tehnici ekstruzije topljenjem su triacetin, estri limunske kiseline i polietilenglikoli niske molekulske mase. Pokazano je i da određene lekovite supstance imaju sposobnost da deluju kao plastifikatori [14]. Iako olakšava sam proces izrade čvrstih disperzija, uključivanje plastifikatora se, sa druge strane, može negativno odraziti na stabilnost ovakvih disperzija. Snižavanjem T_g povećava se molekularna pokretljivost u sistemu, što povećava rizik od rekristalizacije aktivne supstance. Apsorbovana vlaga pokazuje takođe plastifikatorski efekat u mnogim polimernim sistemima [16], a sve izraženiji zahtevi za povećanjem udela lekovite supstance u formulacijama takođe imaju za rezultat snižavanje T_g smeše [17]. Smatra se da se čuvanjem preparata na temperaturama koje su za više od 50°C ispod T_g u velikoj meri suprimira molekulska pokretljivost i sprečava rekristalizacija [18]. Stoga je, kako bi se postigla zadovoljavajuća fizička stabilnost, potrebno da T_g disperzije bude iznad 90°C [17]. Prethodno navedeni faktori koji snižavaju T_g negativno utiču na fizičku

stabilnost disperzija i zato se pristupilo razvoju novih tehnika koje omogućavaju izradu čvrstih disperzija bez dodatka plastifikatora.

a)



b)



Slika 2. Šematski prikaz osnovnih delova ekstrudera sa jednim (a) i dva (b) pužasta elementa. 1-levak; 2-motor; 3-pužasti elementi; 4-elementi za zagrevanje; 5-komora uredaja; 6-deo sa otvorima za oblikovanje ekstrudata

Figure 2. Schematic drawing of the component parts of the single (a) and twin (b) screw extruders. 1-hopper; 2-engine; 3-screw elements; 4-heating elements; 5-barel; 6-die plate with screens

Nedavno je u izradi čvrstih disperzija metodom topljenja primenjena i nova KinetiSol® tehnika. Ova tehnika omogućava prevazilaženje nekih od nedostataka, kako tradicionalne metode topljenja, tako i ekstruzije topljenjem. KinetiSol® tehnikom se pomoću elemenata koji rotiraju velikom brzinom unutar cilindričnog kontejnera omogućava generisanje toplove kombinacijom sila smicanja i trenja. Na ovaj način je omogućen brz porast temperature do željene vrednosti, a bez upotrebe spoljašnjeg izvora zagrevanja [19]. U toku procesa se pomoću softvera kontinuirano prati brzina okretanja rotirajućih elemenata i temperatura, i kada se dostigne željena temperatura masa se automatski prazni iz kontejnera [20]. Ovako zagrejana masa se odmah hlađi presovanjem između dve ohlađene ploče, a zatim se ohlađena masa melje [17]. Glavna prednost KinetiSol® tehnike u odnosu na tradicionalnu metodu topljenja i ekstruziju topljenjem je to što je značajno skraćeno vreme izlaganja proizvoda visokoj temperaturi u toku procesa. Dok kod ekstruzije topljenjem vreme zadržavanja materijala u kontejneru iznosi i do 10 minuta, kod KinetiSol® tehnike ono iznosi manje od 30 sekundi [15]. Primenom ekstrudera sa dva rotirajuća elementa (*twin screw extruders*) omogućeno je vreme zadržavanja materijala od oko 2 minuta [21], što je značajno kraće od konvencionalnih ekstrudera, ali ipak daleko duže u odnosu na KinetiSol® tehniku. DiNunzio i sar. su u nizu publikacija dokazali prednosti KinetiSol® tehnike u odnosu na ekstruziju topljenjem [15,17,20]. Pokazano je da se korišćenjem KinetiSol® tehnike umesto ekstruzije topljenjem smanjuje obim degradacije hidrokortizona u formulacijama sa polivinilpirolidonom VA64 i hipromelozom [15]. Takođe, uspešno je izrađena čvrsta disperzija itrakonazola sa Eudragit® L100-55 i Carbomer 974P polimerima bez dodatka plastifikatora, što je bilo nemoguće postići primenom ekstruzije topljenjem. Disperzije bez dodatka plastifikatora su pokazale za čak 50°C višu vrednost T_g od istih disperzija koje su izradene ekstruzijom topljenjem uz dodatak plastifikatora, što se posledično i odrazilo na fizičku stabilnost proizvoda, odnosno na brzinu rekristalizacije [17]. KinetiSol® tehnika je pokazala i prednost u postizanju bolje homogenosti sistema, što je pokazano na osnovu jedne T_g vrednosti kod disperzija dobijenih KinetiSol® tehnikom, za razliku od dve T_g vrednosti kod disperzija dobijenih ekstruzijom topljenjem, koje odražavaju razdvajanje faza u sistemu [22].

Metod uz korišćenje rastvarača

Druga velika grupa tehnika za izradu čvrstih disperzija zasniva se na korišćenju različitih, najčešće organskih rastvarača. Lek i nosač koji sačinjava matriks (najčešće različite vrste hidrofilnih polimera) bivaju rastvoreni u određenoj zapremini organskog rastvarača, a zatim rastvarač biva uklonjen primenom različitih tehnika. Dobijena masa posle uklanjanja organskog rastvarača biva zatim podvrgнутa pulverizaciji i

prosejavanju kako bi se postigla kontrolisana veličina čestica [3]. Kako se u formulacijama čvrstih disperzija najčešće sreću hidrofobne lekovite supstance i hidrofilne komponente matriksa, izbor odgovarajućeg rastvarača često može biti problem [23]. Najčešće primenjivani rastvarači su etanol različitih koncentracija, metanol, aceton, hloroform, dihlormetan, kao i smeše različitih rastvarača, a moguće je i koristiti različite rastvarače za rastvaranje aktivne supstance i komponenti matriksa. Zbog određenih prednosti u odnosu na metodutopljenja, metod uz korišćenje rastvarača postaje popularan 70-ih i 80-ih godina prošlog veka. Pošto se u toku procesa nisu koristile visoke temperature, primenom ovog metoda bilo je moguće izraditi čvrste disperzije termolabilnih lekovitih supstanci. Takođe, korišćenjem rastvarača omogućena je izrada matriksa čvrstih disperzija od komponenti koje imaju visoku T_t , odnosno T_g , kao što je polivinilpirolidon [4]. Ipak, primena ove tehnike zahteva velike količine organskih rastvarača, što sa sobom povlači i visoke troškove proizvodnje, a njihovo uklanjanje iz proizvoda zahteva posebne uslove, što za rezultat može imati zaostatak rezidua u finalnom proizvodu i potencijalno štetne posledice na zdravlje korisnika [3,4]. Takođe, pokazano je da male varijacije u uslovima pod kojima se rastvarač uklanja mogu dovesti do velikih promena u karakteristikama finalnog proizvoda [7]. Svi ovi razlozi su doprineli tome da se ekstruzija topljenjem danas smatra metodom izbora u izradi čvrstih disperzija. Ipak, tehnike za uklanjanje rastvarača su značajno unapređene poslednjih godina i pojedine od njih omogućavaju gotovo potpuno njegovo uklanjanje.

Pored jednostavnih tehnika uklanjanja rastvarača zagrevanjem ili korišćenjem rotirajućeg evaporatora, koje se koriste na laboratorijskom nivou, razvijene su i tehnike koje omogućavaju vrlo efikasno uklanjanje rastvarača, a pri tome su pogodne za primenu na industrijskom nivou, kao što su tehnika sušenja raspršivanjem, primena superkritičnog fluida i sprej oblaganje peleta. Sam proces sušenja raspršivanjem sastoji se iz više faza. U prvoj fazi procesa rastvor ili suspenzija se pomoću pumpe dovodi do raspršivača, gde se pod dejstvom sile raspršuje u sitne kapi. Zatim raspršene kapi dolaze u kontakt sa gasom za sušenje, koji je najčešće vazduh, a u nekim slučajevima i azot. Mali dijametar kapi, odnosno veliki odnos površine i zapremine dovodi do brzog uklanjanja rastvarača. Poslednja faza procesa predstavlja odvajanje praškastog produkta sušenja od gasa za sušenje, što se postiže korišćenjem ciklonskih separatora i/ili filterskim vrećama. Ciklonski separator omogućava razdvajanje čestica po veličini, pri čemu se veće čestice prikupljaju, dok sitnije čestice napuštaju komoru u struji gasa za sušenje, koji se potom filtrira kako bi se spričilo zagađenje okoline. Sušenjem raspršivanjem lekovite supstance zajedno sa polimerima pri izradi čvrstih disperzija, moguće je dobiti stabilizovanu amorfnu formu lekovite supstance, pošto polimeri zahvaljujući svom visokom viskozitetu suprimiraju molekulsku pokretljivost molekula

lekovite supstance i sprečavaju, odnosno usporavaju rekristalizaciju [24]. Sušenje raspršivanjem kurkumina sa polivinilpirolidonom dovelo je do poboljšanja brzine rastvaranja kurkumina, zahvaljujući prelasku u amorfni oblik koji je stabilizovan visoko viskoznim polimerom [26]. U nedavno objavljenom radu, Zhao i sar. su ispitali mogućnost dobijanja potpuno amorfne čvrste disperzije paracetamola kao model supstance niske Tg procesom sušenja raspršivanjem sa hidrofilnim polimerima. Primenom kopovidona (heteropolimer vinil-pirolidona i vinil-acetata) dobijena je amorfna čvrsta disperzija pri udelima leka do 40%. Ipak, iznenadujuće je da je efekat stabilizacije amorfog oblika leka bio izraženiji kod polimera niže Tg vrednosti. Ovo je objašnjeno nižim viskozitetom ovih rastvora, što omogućava brže sušenje i skraćuje vreme raspoloživo za kristalizaciju u toku faze sušenja [27]. U procesu sušenja raspršivanjem ibuprofena sa nosačima tipa mezoporozne silike dobijene su disperzije u kojima je ibuprofen u obliku nanokristala ili amorfnom obliku zavisno od veličine pora nosača. Disperzije u kojima je ibuprofen u amorfnoj formi pokazale su brže oslobođanje leka od disperzija nanokristala [28].

Za uklanjanje organskog rastvarača pri izradi čvrstih disperzija može se koristiti i tehnika superkritičnog fluida. Iznad kritičnih vrednosti temperature i pritiska (T_c , P_c) superkritični fluid postoji u stanju koje je između gasa i tečnosti, odnosno poseduje gustinu sličnu tečnosti, kompresibilnost i viskozitet kao gasovi, dok je sposobnost difuzije viša nego kod tečnosti. Kao superkritični fluid najčešće se koristi ugljen-dioksid, zbog svoje netoksičnosti, nezapaljivosti, široke dostupnosti i niske vrednosti kritične temperature [29]. Proces se sastoji u rastvaranju lekovite i pomoćnih supstanci u podesnom rastvaraču i simultanom raspršivanju rastvora i ugljen-dioksida u komoru uređaja. Kako se rastvor raspršuje u komoru, rastvarač se brzo ekstrahuje superkritičnim fluidom što dovodi do precipitacije čestica čvrste disperzije [3]. Prednosti primene superkritičnog fluida su: visok prinos procesa, mogućnost izrade disperzija termolabilnih lekovitih supstanci, nizak sadržaj rezidualnog rastvarača, mogućnost dobijanja željenih karakteristika superkritičnog fluida podešavanjem temperature i pritiska [3,29].

Nanošenje rastvora lekovitih supstanci i hidrofilnih polimera na neutralne pelete predstavlja obećavajuću strategiju u poboljšanju biološke raspoloživosti teško rastvornih lekova. Tehniku je relativno lako moguće primeniti i na industrijskom nivou, što često predstavlja problem kod tehnika za izradu čvrstih disperzija. Trenutno je komercijalno dostupan preparat Sporanox® (Janssen Pharmaceuticals, SAD), tvrde želatinske kapsule punjene peletama obloženim rastvorom itrakonazola i hidroksipropilmetilceluloze u smeši etanola i dihlormetana. Ovim procesom omogućeno

je da se nakon sušenja dobije čvrsti rastvor itrakonazola u hidroksipropilmethylcelulozi. Kada se preparat primeni postiže se koncentracija superzasićenja itrakonazola u gastrointenstinalnom traktu, koja je stabilna dovoljno dugo, da bi došlo do apsorpcije [30]. Zhang i sar. su uspešno primenili tehniku sprej oblaganja u formulaciji čvrste disperzije lansoprazola sa polivinilpirolidonom. Pri odnosima lek:polimer=1:2 i višim, dobijena je disperzija amorfognog lansoprazola, što je rezultovalo i značajnim porastom brzine rastvaranja [31]. Sprej oblaganje je uspešno primenjeno i u razvoju čvrstih disperzija desloratadina uz korišćenje povidona i krospovidona, pri čemu je brže oslobođanje leka zabeleženo korišćenjem povidona, sa gotovo potpunim oslobođanjem leka u toku 20 minuta. Dobijene disperzije su pokazale dobru stabilnost nakon izlaganja uslovima ubrzane studije stabilnosti u toku 6 meseci, što se pripisuje tzv. antiplastifikatorskom efektu, odnosno smanjenju pokretljivosti molekula u polimeru visoke Tg, što sprečava rekristalizaciju molekula u amorfnoj formi [32].

Najčešće korišćeni ekscipijensi u izradi čvrstih disperzija

Najčešće korišćeni ekscipijensi u izradi čvrstih disperzija, koji sačinjavaju njihov matriks su: polietilenglikoli (PEG) i polivinilpirolidoni različite molekulske mase (PVP), polivinil alkohol (PVA), unakrsno vezani polivinilpirolidon, polivinilpirolidon-polivinilacetat kopolimer, poloksameri, derivati celuloze - hidroksipropilmethylceluloza (HPMC), hidroksipropilmceluloza (HPC), hidroksipropilmethylceluloza-ftalat (HPMCP), hidroksipropilmethylceluloza acetat sukcinat (HPMCAS), karboksimetylceluloza (CMC), derivati poliakrilne i polimetakrilne kiseline, polioli (sorbitol, manitol) [4].

Zbog svoje relativno niske T_t (ispod 65°C) i dobre rastvorljivosti u većini organskih rastvarača, *polietilenglikoli* (PEG) su pogodni za izradu čvrstih disperzija, kako metodom topljenja, tako i uz korišćenje rastvarača. PEG-ovi, takođe, poseduju sposobnost da solubilizuju neke lekovite supstance, i da poboljšavaju njihovo kvašenje. U literaturi su prisutni kontradiktorni podaci vezani za uticaj dužine lanca PEG-a na brzinu rastvaranja lekovite supstance. Zabeležen je obrnuto proporcionalan odnos između brzine rastvaranja lekovite supstance i dužine lanca PEG-a [4]. Sa druge strane, veća brzina oslobođanja gliburida zabeležena je pri formulaciji u čvrste disperzije sa PEG 6000 u odnosu na disperzije formulisane sa PEG 4000 [33]. Smatra se da se ne može uspostaviti jasna korelacija između molekulske mase PEG-a i brzine rastvaranja leka, već postoji korelacija između stepena kristaliniteta leka u disperziji i brzine rastvaranja lekovite supstance. Tako se pri višim udelima PEG-a u disperziji javlja izraženiji porast brzine rastvaranja lekovite supstance, pošto je lek pri niskim udelima u disperziji prisutan u amorfnoj formi, za razliku od disperzija sa višim udelom leka kod

kojih je lek delimično i u kristalnom stanju [4]. Zerrouk i sar. su pokazali poboljšanje brzine rastvaranja i biološke raspoloživosti karbamazepina, kako u čvrstim disperzijama, tako i u fizičkim smešama sa PEG 6000. Dok pri višim udelima leka nije zabeležena značajna razlika u brzini rastvaranja leka iz čvrstih disperzija i fizičkih smeša, pri nižim udelima leka znatno brže oslobađanje je zabeleženo kod čvrstih disperzija. U formulacijama sa višim udelom leka, lek se u disperziji nalazi u najvećem udelu u kristalnoj formi, tako da su dominantni mehanizmi poboljšanja brzine rastvaranja solubilizacija i poboljšano kvašenje leka, što se može postići i formulacijom fizičkih smeša. Pri nižim udelima leka, lek je zastupljen, ili u amorfnoj formi, ili u obliku mikrokristala, čime se manifestuju stvarni benefiti od formulacije čvrstih disperzija [34]. PEG-ovi se koriste već duži niz godina i odobreni su za različite puteve primene, tako da se generalno smatraju bezbednim za primenu u čvrstim disperzijama. Takođe, veliki broj lekovitih supstanci je kompatibilan sa PEG-ovima. Problem pri formulaciji čvrstih disperzija sa PEG-ovima može predstavljati otežano, a često i nemoguće formulisanje u tablete, zbog mekše konzistencije disperzija, što je naročito izraženo kod PEG-ova niže molekulske mase [4].

Polivinilpirolidoni (PVP) se zbog svoje visoke vrednosti Tg od preko 150°C i dobre rastvorljivosti u većini organskih rastvarača često koriste u izradi disperzija metodom uz korišćenje rastvarača, iako je moguća njihova primena i u ekstruziji topljenjem. Zbog svoje dobre rastvorljivosti u vodi PVP poboljšavaju kvašenje lekovite supstance, što doprinosi bržem rastvaranju leka iz čvrstih disperzija. Kako PVP visoke molekulske mase pokazuju slabiju rastvorljivost u vodi i pri tome daju znatno viskoznije rastvore, njihovom primenom se postiže sporije oslobađanje leka u odnosu na PVP niske molekulske mase [4]. Yaghi i sar. su pri formulaciji čvrstih disperzija sa probukolom i PVP različite molekulske mase postigli brzinu rastvaranja lekovite supstance koja opada u nizu PVP K30>PVP K25>PVP K90¹ [35]. Iako ovaj redosled nije u skladu sa molekulskom masom polimera, može se reći da je povezanost između molekulske mase i brzine oslobađanja leka mnogo pravilnija kod PVP-a u odnosu na PEG polimere [4]. Pokazano je da PVP ispoljava efekat inhibicije kristalizacije lekovite supstance, što u značajnoj meri doprinosi stabilizaciji amorfnih čvrstih disperzija. Mehanizmi uključeni u inhibiciju kristalizacije uključuju tzv. antiplastifikatorski efekat PVP, koji zapravo označava povišenje Tg smeša lek-polimer u odnosu na sam lek, prisustvo sternih i specifičnih interakcija između lekovite supstance i PVP. Na primeru

¹ Preko K-vrednosti izražava se srednja molekulska masa polivinilpirolidona. Vrednost se računa na osnovu relativnog viskozitetra rastvora PVP u vodi.[36]

model lekovite supstance MK-0591 pokazana je potpuna inhibicija kristalizacije u koncentracijama PVP-a višim od 35 ili 50%, u zavisnosti od tipa PVP-a, pri čemu se efekat ispoljava u nižim koncentracijama kod polimera više molekulske mase. Ovaj efekat nije moguće objasniti samo preko povišenja Tg smeše i smanjenja molekulske pokretljivosti, već je potrebno uzeti u obzir i specifične interakcije lek-polimer, koje su vrlo česte pri primeni PVP-a [37].

Poloksameri, odnosno hemijski polioksietilen-polioksipropilen triblok kopolimeri, predstavljaju nejonske polimere, sastavljene iz hidrofilnih polioksietilenskih segmenata i hidrofobnih polioksipropilenskih segmenata, a često se koriste kao emulgatori ili solubilizatori. U novije vreme poloksameri se sve češće primenjuju i u formulaciji čvrstih disperzija [12,39,40,41]. Niska T_t (<60°C), omogućava laku izradu disperzija metodom topljenja, a zabeležena je uspešna primena i u tehnici sušenja raspršivanjem [42]. Karakteristična semikristalna struktura poloksamera sa kristalnim polioksietilenskim segmentima i amorfnim polioksipropilenskim segmentima u mnogome utiče na samu strukturu disperzija. Noviji radovi su pokazali da lek u disperzijama sa poloksamerima, dobijenim sušenjem raspršivanjem, kristališe u obliku nanokristalne faze, što predstavlja posledicu kinetike procesa kristalizacije u disperziji lek-polimer, odnosno ravnoteže između procesa nukleacije i rasta kristala [42,43]. Smatra se da su nanokristalni sistemi manje problematični sa aspekta obezbeđivanja dugoročne stabilnosti u odnosu na sisteme koji sadrže amorfnu lekovitu supstancu.

Pored već široko rasprostranjene primene u izradi matriks sistema sa kontrolisanim oslobođanjem, *derivati celuloze* (*HPC*, *HPMC*, *HPMCP*, *HPMCAS* i *CMC*) sve više nalaze primenu u izradi čvrstih disperzija. Pokazano je da su ovi polimeri izuzetno efikasni u održavanju stanja superzasićenja nastalog rastvaranjem amorfne lekovite supstance iz čvrstih disperzija [44,45,46]. Primenom HPMCAS u izradi čvrste disperzije amorfognog felodipina postignuto je održavanje viših koncentracija superzasićenja tokom dužeg vremenskog perioda u poređenju sa HPMC i PVP polimerima. Smatra se da je ovaj efekat posledica inhibicije kristalizacije rastvorene lekovite supstance i to inhibicije same faze rasta kristala, a ne faze nukleacije [44]. Primenom gastrorezistentnih polimera poput HPMCAS i HPMCP postiže se bolja bioraspoloživost, pošto ne dolazi do precipitacije lekovite supstance usled brzog rastvaranja polimera u želudačnom soku [45,46]. Pored primene u tehnici izrade čvrstih disperzija metodom uz korišćenje rastvarača HPMC, HPMCP i HPMCAS uspešno su primjenjeni i u tehnici ekstruzije topljenjem. Iako su disperzije izrađene sa HPMCP pokazale brzo oslobođanje lekovite supstance, izrada disperzija sa ovim polimerom bila

je otežana visokom vrednošću Tg, a zabeležena je i pojava razdvajanja faza, što daje prednost primeni HPMCAS [47].

Metode za karakterizaciju čvrstih disperzija

Karakterizacija čvrstih disperzija zasniva se na komplementarnoj primeni više analitičkih tehnika, od kojih su najvažnije tehnike termalne analize, difrakcija X-zraka, vibraciona spektroskopija (infracrvena i Raman spektroskopija) i ispitivanje brzine rastvaranja lekovite supstance [4]. Rezultati dobijeni primenom različitih tehnika, često mogu biti kontradiktorni, tako da je za doношење konačnih zaključaka neophodno prethodno iskustvo, kao i dobro poznavanje fizičko-hemiskih karakteristika komponenata disperzije.

Među tehnikama termalne analize najširu primenu je našla *diferencijalno skenirajuća kalorimetrija (DSC)*. DSC omogućava detekciju i kvantifikaciju svih procesa koji zahtevaju energiju, ili dovode do oslobođanja energije. U karakterizaciji čvrstih disperzija ova tehnika se koristi za ispitivanje fizičkog stanja leka u disperziji, kao i za procenu stepena mešanja ili rastvorljivosti lekovite supstance u matriksu pri različitim temperaturama. Odsustvo pika koji karakteriše topljenje lekovite supstance na DSC termogramu ukazuje da je supstanca u disperziji prisutna u amorfnoj formi ili u obliku čvrstih rastvora. Pomeranje u poziciji pika topljenja ka višim ili nižim temperaturama može ukazati na postojanje interakcija, odnosno mešanja između lekovite supstance i matriksa. Ipak, sa tumačenjem rezultata DSC analize treba biti obazriv. Ovom tehnikom nije moguće detektovati supstance u kristalnom obliku u udelu manjem od 2%. Takođe, u toku samog procesa zagrevanja uzorka može doći do rastvaranja kristalne supstance u otopljenom matriksu ispod njene Tt i samim tim nestanka pika topljenja supstance na DSC termogramu, što dovodi do pogrešnog zaključka da se lek u disperziji prethodno nalazio u amorfnom obliku [4,48].

Termomikroskopija (hot-stage mikroskopija) predstavlja kombinaciju tehnika mikroskopije i termalne analize. Ovom tehnikom omogućeno je vizuelno praćenje fizičkih karakteristika materijala u funkciji temperature i vremena, što može dodatno pomoći u interpretaciji DSC termograma. Kako većina ovakvih uređaja sadrži polarizacioni mikroskop, lako je moguće otkriti da li je supstanca u kristalnom ili amorfnom obliku. Odsustvo dvojnog prelamanja svetlosti predstavlja dokaz da je supstanca u amorfnoj formi. Termomikroskopija omogućava ispitivanje polimorfnih prelaza na osnovu različite morfologije kristalne rešetke polimorfnih oblika i njihove različite Tt. Izdvajanje mehurića gasa iz uzorka pripremljenog uz dodatak mineralnog ulja, ukazuje na prisustvo solvata u uzorku. Ipak, za proučavanje polimorfizma

neophodna je komplementarna primena i drugih tehnika, kao što su difrakcija x-zraka i diferencijalna skenirajuća kalorimetrija [49].

Difrakcija X-zraka predstavlja nezaobilaznu tehniku u karakterizaciji čvrstog stanja, kojom se pouzdano može ustanoviti da li je lek u disperziji prisutan u kristalnom ili amorfnom obliku, kao i koji je polimorfni oblik leka prisutan. Na difraktogramu kristalne supstance pokazuju karakteristične pikove, specifične za svaki kristalni oblik pojedinačne supstance, dok amorfne supstance pokazuju takozvani tip „oreol“ difraktograma, bez izraženih pikova. Za razliku od DSC tehnike, difrakcijom X-zraka se detektuje oblik leka u disperziji na sobnoj temperaturi i ne postoji bojazan od eventualnog uticaja same tehnike na promenu oblika supstance. Ipak primećena je pojava širenja pikova u slučaju prisustva nanokristalne faze, što često može dovesti do pogrešnih zaključaka o prisustvu amorfne faze. Difrakcijom X-zraka nije moguće pouzdano detektovati kristalne supstance u udelu manjem od 5% [48].

Primenom *infracrvene spektroskopije* moguće je detektovati određene promene u kristalnoj strukturi molekula. Ipak, ova tehnika nalazi glavnu primenu u otkrivanju interakcija između lekovite supstance i matriksa u čvrstim disperzijama. Pokazano je da su intermolekulske interakcije lekovite supstance i matriksa od izuzetne važnosti u stabilizaciji čvrstih disperzija amorfne lekovite supstance u matriksu. Pomeranje pikova karakterističnih za funkcionalne grupe ispitivanih supstanci ukazuje na prisustvo intermolekulskih interakcija između lekovite supstance i matriksa [4].

Ispitivanjem brzine rastvaranja lekovite supstance potrebno je pokazati da li je formulacijom čvrstih disperzija postignuto poboljšanje brzine rastvaranja lekovite supstance i koliko dugo se održava koncentracija superzasićenja u rastvoru. Kako bi se dobio uvid u mehanizam odgovoran za poboljšanje brzine rastvaranja, ispitivanje je potrebno izvesti na uzorcima čvrstih disperzija, čiste lekovite supstance i fizičkih smeša lekovite supstance i ekscipijenasa. Ukoliko nema značajnih razlika u poboljšanju brzine rastvaranja lekovite supstance iz čvrstih disperzija u odnosu na fizičke smeše dominantni su efekti solubilizacije i poboljšanog kvašenja lekovite supstance pod dejstvom komponente matriksa. Tek ukoliko postoji razlika u brzini rastvaranja između fizičkih smeša i čvrstih disperzija, može se govoriti o stvarnim benefitima od formulacije čvrstih disperzija [4].

Zaključak

Primenom čvrstih disperzija omogućeno je značajno poboljšanje rastvorljivosti i biološke raspoloživosti teško rastvornih lekovitih supstanci. Sve veći broj ovakvih supstanci, širok izbor ekscipijenasa i tehnika za njihovu izradu, doveli su do velike

ekspanzije istraživanja na polju čvrstih disperzija u poslednjih nekoliko godina. Ipak, za 50 godina koliko traje primena čvrstih disperzija u farmaciji, svega nekoliko ovakvih preparata je našlo svoje mesto na tržištu. Još uvek postoje brojni faktori koji otežavaju širu komercijalnu primenu čvrstih disperzija. Visok odnos lekovita supstanca-ekscipijens, koji otežava formulaciju finalnog oblika, otežan prenos proizvodnje sa laboratorijskog na industrijski nivo, slaba reproduktivnost fizičko-hemijskih karakteristika, problemi sa obezbeđivanjem fizičke stabilnosti u toku roka upotrebe preparata, samo su neki od tih problema. Sve šira primena tehnika poput ekstruzije topljenjem, sušenja raspršivanjem i sprej oblaganja danas omogućava proizvodnju čvrstih disperzija i na industrijskom nivou. Da bi se obezbedila zadovoljavajuća stabilnost ovih preparata neophodna je sveobuhvatna karakterizacija čvrstih disperzija, kako bi se došlo do zaključaka o obliku u kome se lek nalazi u disperziji, eventualno prisutnim intermolekulskim interakcijama, kao i o stepenu mešanja, odnosno rastvorljivosti leka u matriksu. Poznavanje mikrostrukture ovih sistema neophodan je uslov za predviđanje njihove stabilnosti, a kako su ove tehnike danas sve dostupnije, u budućnosti treba očekivati sve češću pojavu preparata koji sadrže čvrste disperzije na tržištu lekova.

Zahvalnica

Ovaj rad je realizovan u okviru projekta TR34007, finansiranog od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

Literatura

1. Ku MS, Dulin W. A biopharmaceutical classification-based Right-First-Time formulation approach to reduce human pharmacokinetic variability and project cycle time from First-In-Human to clinical Proof-Of-Concept. *Pharm Dev Technol.* 2012; 17(3):285-302.
2. Takagi T, Ramachandran C, Bermejo M, Yamashita S, Yu LX, Amidon GL. A provisional biopharmaceutical classification of the top 200 oral drug products in the United States, Great Britain, Spain, and Japan. *Mol. Pharm.* 2006; 3:631–643.
3. Vasconcelos T, Sarmento B, Costa P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug Discov Today.* 2007; 12(23-24):1068-1075.
4. Leuner C, Dressman J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *Eur J Pharm Biopharm.* 2000; 50:47–60.

5. Chiou WL, Riegelman S. Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. *J Pharm Sci.* 1971; 60(9):1281-1302.
6. Aldhubiab B. Prediction of melting point lowering in eutectic mixtures [dissertation]. [Arizona]: The University of Arizona; 2010.
7. Taylor LS, Zografi G. Spectroscopic characterization of interactions between PVP and indomethacin in amorphous molecular dispersions. *Pharm Res.* 1997; 14(12):1691–1698.
8. Craig DQM. The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers. *Int J Pharm.* 2002; 231:131-144.
9. Sekiguchi K, Obi N. Studies on absorption of eutectic mixtures. I. A comparison of the behavior of eutectic mixtures of sulphathiazole and that of ordinary sulphathiazole in man. *Chem. Pharm. Bull.* 1961; 9:866-872.
10. Vippagunta SR, Wang Z, Hornung S, Krill SL. Factors affecting the formation of eutectic solid dispersions and their dissolution behavior. *J Pharm Sci.* 2007; 96(2):294-304.
11. Li FQ, Hu JH, Deng JX, Su H, Xu S, Liu JY. In vitro controlled release of sodium ferulate from Compritol 888 ATO-based matrix tablets. *Int J Pharm.* 2006; 324:152-157,
12. Shah T, Amin AF, Parikh JR, Parikh RH. Process Optimization and Characterization of Poloxamer Solid Dispersions of a Poorly Water-soluble Drug. *AAPS PharmSciTech.* 2007; 8(2):E1-E7
13. Kolter K, Karl M, Nalawade S, Rottmann N. Hot-Melt Extrusion with BASF Pharma Polymers-Extrusion Compendium, 2nd edition. BASF SE. 2011.
14. Crowley MM, Zhang F, Repka MA, Thumma S, Upadhye SB, Battu SK, et al. Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part I. *Drug Dev Ind Pharm.* 2007; 33:909-926.
15. DiNunzio JC, Brough C, Hughey JR, Miller DA, Williams RO, McGinity JW. Fusion production of solid dispersions containing a heat-sensitive active ingredient by hot melt extrusion and Kinetisol® dispersing. *Eur J Pharm Biopharm.* 2010; 74:340-351.
16. Andronis V, Zografi G. The molecular mobility of supercooled amorphous indomethacin as a function of temperature and relative humidity. *Pharm Res.* 1998; 15(6):835-842.
17. DiNunzio JC, Brough C, Hughey JR, Miller DA, Williams RO, McGinity JW. Applications of KinetiSol® Dispersing for the production of plasticizer free amorphous solid dispersions. *Eur J Pharm Sci.* 2010; 40:179-187.
18. Hancock BC, Shamblin SL, Zografi G. Molecular mobility of amorphous pharmaceutical solids below their glass transition temperatures. *Pharm Res.* 1995; 12(6):799–806.
19. Hughey JR, Keena JM, Brough C, Saegerc S, McGinitya JW. Thermal processing of a poorly water-soluble drug substance exhibiting a high melting point: The utility of KinetiSol® Dispersing. *Int J Pharm.* 2011; 419:222-230.
20. DiNunzio JC, Brough C, Hughey JR, Miller DA, Williams RO, McGinity JW. Production of advanced solid dispersions for enhanced bioavailability of itraconazole using KinetiSol® Dispersing. *Drug Dev Ind Pharm.* 2010; 36(9):1064-1078.
21. Breitenbach, J. Melt extrusion: from process to drug delivery technology. *Eur J Pharm Biopharm.* 2002; 54:107-117.

22. DiNunzio JC, Brough C, Hughey JR, Miller DA, Williams RO, McGinity JW. Fusion processing of itraconazole solid dispersions by KinetiSol® Dispersing: a comparative study to hot melt extrusion. *J Pharm Sci.* 2010; 99:1239-1253.
23. Serajuddin AT. Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs. *J Pharm Sci.* 1999; 88(10):1058-1066.
24. Paudel A, Worku ZA, Meeus J, Guns S, Van den Mooter G. Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: Formulation and process considerations. *Int J Pharm.* 2013; 453(1):253-284.
25. Mahlin D, Ponnambalam S, Hockerfelt HM, Bergström CAS. Toward in silico prediction of glass-forming ability from molecular structure alone. A screening tool in early drug development. *Mol. Pharm.* 2011; 8:498-506.
26. Paradkar A, Ambike AA, Jadhav BK, Mahadik KR. Characterization of curcumin-PVP solid dispersion obtained by spray drying. *Int J Pharm.* 2004; 271:281-286.
27. Zhao M, Barker SA, Belton PS, McGregor C, Craig DQM. Development of fully amorphous dispersions of a low Tg drug via co-spray drying with hydrophilic polymers. *Eur J Pharm Biopharm.* 2012; 82(3):572-579.
28. Shen SC, Ng WK, Chia L, Hu J, Tan RBH. Physical state and dissolution of ibuprofen formulated by co-spray drying with mesoporous silica: Effect of pore and particle size. *Int J Pharm.* 2011; 410:188-195.
29. Karanth H, Shenoy VS, Murthy RR. Industrially Feasible Alternative Approaches in the Manufacture of Solid Dispersions: A Technical Report. *AAPS PharmSciTech* 2006; 7(4):87.
30. Gilis PA, De Conde V, Vandecruys R, inventors. Beads having a core coated with an antifungal and a polymer. Janssen Pharmaceutica NV. US patent 5 633 015. May 27, 1997.
31. Zhang X, Sun N, Wu B, Lua Y, Guan T, Wua W. Physical characterization of lansoprazole/PVP solid dispersion prepared by fluid-bed coating technique. *Powder Technol.* 2008; 182: 480-485.
32. Kolašinac N, Kachrimanis K, Djuriš J, Homšek I, Grujić B, Ibrić S. Spray coating as a powerful technique in preparation of solid dispersions with enhanced desloratadine dissolution rate. *Drug Dev Ind Pharm.* 2013; 39(7):1020-1027.
33. Betageri GV, Makarla KR. Enhancement of dissolution of glyburide by solid dispersion and lyophilization techniques. *Int J Pharm.* 1995; 126:155-160.
34. Zerrouk N, Chemtob C, Arnaud P, Toscani S, Dugue J. In vitro and in vivo evaluation of carbamazepine-PEG 6000 solid dispersions. *Int J Pharm.* 2001; 225:49-62.
35. Yagi N, Terashima Y, Kenmotsu H, Sekikawa M, Takada M. Dissolution behavior of probucol from solid dispersion systems of probucol-polyvinylpyrrolidone, *Chem. Pharm. Bull.* 1996; 44:241-244.
36. Bühl V. Polyvinylpyrrolidone Excipients for Pharmaceuticals. Povidone, Crospovidone and Copovidone. Springer. Berlin. 2005.
37. Khougaz K, Clas SD. Crystallization Inhibition in Solid Dispersions of MK-0591 and Poly(vinylpyrrolidone) Polymers. *J Pharm Sci.* 2000; 89(10):1325-1334.

38. Rowe RC, Sheskey PJ, Owen S, eds. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 5th ed. American Pharmaceutical Association, Washington DC, 2006.
39. Kolašinac N, Kachrimanis K, Homšek I, Grujić B, Djuric Z, Ibrić S. Solubility enhancement of desloratadine by solid dispersion in poloxamers. *Int J Pharm.* 2012; 436:161-170.
40. Karekar P, Vyas V, Shah M, Sancheti P, Pore Y. Physicochemical investigation of the solid dispersion systems of etoricoxib with poloxamer 188. *Pharm Dev Technn.* 2009; 14(4):373-379.
41. Vyas V, Sancheti P, Karekar P, Shah M, Pore Y. Physicochemical characterization of solid dispersion systems of tadalafil with poloxamer 407. *Acta Pharm.* 2009; 59:453–461.
42. Qian F, Tao J, Desikan S, Hussain M, Smith RL. Mechanistic Investigation of Pluronic® Based Nano-crystalline Drug-polymer Solid Dispersions. *Pharm Res.* 2007; 24(8):1551-1560.
43. Yin SX, Franchini M, Chen J, Hsieh A, Jen S, Lee T, Hussain M, Smith R. Bioavailability enhancement of a COX-2 inhibitor, BMS-347070, from a nanocrystalline dispersion prepared by spray-drying. *J Pharm Sci.* 2005; 94:1598-1607.
44. Konno H, Handa T, Alonzo DE, Taylor LS. Effect of polymer type on the dissolution profile of amorphous solid dispersions containing felodipine. *Eur J Pharm Biopharm.* 2008; 70:493-499.
45. Qian F, Wang J, Hartley R, Tao J, Haddadin R, Mathias N, Hussain M. Solution Behavior of PVP-VA and HPMC-AS-Based Amorphous Solid Dispersions and Their Bioavailability Implications. *Pharm Res.* 2012; 29:2766-2776.
46. Tanno T, Nishiyama Y, Kokubo H, Obara S. Evaluation of Hypromellose Acetate Succinate (HPMCAS) as a Carrier in Solid Dispersions. *Drug Dev Ind Pharm.* 2004; 30(1):9-17.
47. Ghosh I, Snyder J, Vippagunta R, Alvine M, Vakil R, Tong WQ, Vippagunta S. Comparison of HPMC based polymers performance as carriers for manufacture of solid dispersions using the melt extruder. *Int J Pharm.* 2011; 419:12-19.
48. Gibson M, ed. *Pharmaceutical preformulation and formulation: A practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form*, 2nd edition. Informa Healthcare USA, Inc. New York, 2009.
49. Stieger N, Aucamp M, Zhang SW, De Villiers MM. Hot-stage Optical Microscopy as an Analytical Tool to Understand Solid-state Changes in Pharmaceutical Materials. *American Pharmaceutical Review.* 2012.

Solid dispersion application in pharmaceutical technology: methods of preparation and characterization

Đorđe Medarević, Svetlana Ibrić*, Jelena Đuriš, Zorica Đurić

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

* Corresponding author: Prof dr Svetlana Ibrić

e-mail: svetlana.ibric@pharmacy.bg.ac.rs

Summary

A growing number of newly synthesized drugs exhibit low aqueous solubility, leading to poor bioavailability. Therefore, improving drug solubility and dissolution rate became one of the greatest challenges during formulation development. Solid dispersions formulation is one of the commonly investigated techniques for improving solubility of poorly soluble drugs. Solid dispersions are dispersions of one or more drugs in an inert carrier (matrix) in the solid state prepared by melting, solvent, or melting-solvent method. Generation of drug's amorphous form, drug dissolution within the matrix, reducing particle size and agglomeration, improved wetting and drug solubilization by the carrier molecules are the main mechanisms contributing to the improvement of solubility and dissolution rate by solid dispersions formulation. However, during 50 years research of this field, only a few such preparations appeared on the market. High drug:excipients ratio, difficulties in process scale up, poor reproducibility of physico-chemical characteristics and problems in ensuring of long term stability are the main problems in solid dispersions formulation. It is considered that the development and improvement of industrially feasible techniques, such as hot-melt extrusion and spray drying and wider availability of techniques for physico-chemical characterization will contribute to wider application of solid dispersion technique in drugs manufacturing.

Key words: solid dispersions, solubility improvement, amorphous state, hot-melt extrusion, spray drying

Ispitivanje uticaja faktora formulacije na brzinu rastvaranja karbamazepina i kinetiku bubrenja i erozije hidrofilnih ekstrudata

Jelena Đuriš, Jelena Radojičić, Đorđe Medarević, Svetlana Ibrić*

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

*Autor za korespondenciju: Prof. dr Svetlana Ibrić

e-mail: svetlana.ibric@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Primena ekstruzije topljenjem u farmaceutskoj industriji je u poslednjoj deceniji usmerena na razvoj formulacija sa teško rastvorljivim lekovitim supstancama, kao i na razvoj formulacija sa modifikovanim oslobađanjem lekovite supstance. Veliki broj faktora može uticati na brzinu oslobađanja leka iz dobijenih ekstrudata. Cilj rada predstavlja ispitivanje uticaja molekulske mase i udela polietilenoksidnih polimera (PEO), udela lekovite supstance i dužine ekstrudata na brzinu rastvaranja karbamazepina, kinetiku bubrenja i erozije ekstrudata, izrađenih postupkom ekstruzije topljenjem. Ekstrudati su sadržali karbamazepin (5-25%), Poloxamer 407 (15-25%) i 50-80% jednog od različitih polietilen oksidnih polimera PEO WSR (N60K, Coagulant, 301 i 303). Korишćeni su polimeri molekulskih masa $2-7 \times 10^6$. Brzina rastvaranja karbamazepina iz pripremljenih ekstrudata praćena je u toku 8 h.

Brzina oslobađanja karbamazepina se smanjuje sa povećanjem molekulske mase polimera, i udela polimera, kao i povećanjem udela karbamazepina. Dužina ekstrudata ne utiče značajno na brzinu rastvaranja karbamazepina. Analizom procesa bubrenja i erozije utvrđeno je da formulacije sa polimerima veće molekulske mase sporije bubre i pokazuju manji stepen erozije, što sve zajedno dovodi do smanjenja brzine rastvaranja karbamazepina. Karbamazepin se iz hidrofilnog matriksa oslobađa kombinacijom procesa difuzije i erozije, pri čemu je doprinos procesa difuzije značajniji.

Ključne reči: ekstruzija topljenjem, polietilen oksidi, karbamazepin, modifikovano oslobađanje lekovite supstance, bubrenje, erozija

Uvod

Ekstruzija topljenjem je jednostavan proces, široko korišćen u industriji plastike, gume, kao i prehrabenoj industriji. Poslednjih godina njena primena na polju farmaceutske industrije dobija sve veći značaj. Ekstruzija topljenjem predstavlja kontinuirani proces koji se koristi u proizvodnji različitih farmaceutskih oblika [1,2]. Kako voda i rastvarači nisu neophodni, smanjuje se broj koraka u samom procesu, ali i eliminišu dugotrajni procesi sušenja, koji mogu ugroziti stabilnost lekovite supstance [3].

Tokom procesa ekstruzije topljenjem, aktivna supstanca, ekstrudabilni polimeri i ostali ekscipijensi unose se u zagrejani deo uređaja cilindričnog oblika, mešaju rotiranjem pužastog elementa i oblikuju kroz kalup postavljen na kraju cilindra [4,5]. Zbog intenzivnog mešanja i povišenih temperatura koje se primenjuju u procesu, aktivni sastojci su prilično homogeno raspoređeni u ekstrudatima, formirajući čvrste disperzije ili čvrste rastvore, zavisno od sposobnosti mešanja sa ekstrudabilnim polimerom koji je odabran. Upotreba plastifikatora u ekstruziji topljenjem ima veliki značaj, s obzirom na to da oni omogućavaju odvijanje procesa pri nižim temperaturama. Dobijeni ekstrudati mogu biti prevedeni u prašak, mlevenjem, mogu biti sečeni i/ili peletizovani.

Primena ekstruzije topljenjem u farmaceutskoj industriji uglavnom je usmerena na razvoj formulacija sa teško rastvorljivim lekovitim supstancama, ali i formulacija sa modifikovanim oslobađanjem lekovite supstance. Dokazano je da se ekstruzijom topljenjem poboljšava brzina rastvaranja teško rastvorljivih lekova formiranjem čvrstih disperzija i čvrstih rastvora [6], a takođe i omogućava kontrolisano ili modifikovano oslobađanje leka [7], kao i maskiranje gorkog ukusa lekova [8].

Izvođenje procesa ekstruzije topljenjem zahteva upotrebu termoplastičnih veziva-polimera, voskova niske tačke topljenja, šećera ili ostalih poliola. Najčešće korišćeni polimeri i voskovi su etilceluloza, hidroksipropilceluloza, polietilen glikoli, polietilen oksidi, polimetakrilati, polivinilacetati, karnauba vosak. Svojstva veziva korišćenih u ovom procesu utiču kako na procesne uslove, tako i na karakteristike dobijenih farmaceutskih oblika, kao što su stabilnost i oslobađanje lekovite supstance [4,9].

Polietilen oksidni (PEO) polimeri su hidrofilni, linearni i neumreženi polimeri. Kada dođu u kontakt sa vodom polimerni lanci počinju da bubre usled formiranja vodoničnih veza između vode i polimera [10]. Termoplastični su i bioadhezivni, i predstavljaju jedne od najbrže hidratišućih polimera koji se primenjuju u farmaceutskoj industriji. Nejonska priroda polimera omogućava da oni ne pokazuju interakcije sa lekovitim supstancama ili medijumom u okruženju [11]. Neosetljivi na promenu pH, netoksični i jednostavnii za proizvodnju, PEO polimeri su uspešno korišćeni za izradu

bubrećih matriksa sa kontrolisanim oslobađanjem [12], hidrogelova [13] i mukoadhezivnih filmova [14]. Pogodni su u termoplastičnoj obradi, pri ekstruziji topljenjem, gde se temperatura kreće u rasponu od 80 do 190°C. Dobijeni ekstrudati pokazuju modifikovano oslobađanje supstance u zavisnosti od molekulske mase polimera. Primena PEO polimera u ekstruziji topljenjem često zahteva i upotrebu funkcionalnih ekscipijenasa, kao što su plastifikatori i/ili antioksidansi, a sve u cilju lakšeg izvođenja procesa i stabilizacije proizvoda [2]. Pokazano je i da su PEO polimeri manje molekulske mase podložniji degradaciji kada su izloženi povišenoj temperaturi i pritisku, u poređenju sa polimerima većih molekulskih masa [15]. Kada hidrofilni matriks izrađen od PEO polimera dođe u kontakt sa medijumom (vodom), polimer bubreći formira hidrogel na površini tablete. Nakon određenog vremena moguće je razlikovati tri regiona u okviru hidrogela. Prvi region je u velikoj meri hidratisan i predstavlja barijeru za difuziju medijuma dalje ka centru matriksa; drugi region delimično je nabubreo i relativno je čvrst; treći (centralni) region do koga medijum još nije stigao zadržava staklastu formu duži vremenski period. Kada proces bubrenja dostigne maksimum, počinje erozija matriks sistema zato što su nastale vodonične veze sa medijumom dovoljno jake da savladaju polimer-polimer interakcije, s obzirom na to da su PEO polimeri linearni i nisu unakrsno povezani. Kada jednom započne proces erozije, hidrogel se razbija u manje delove, nove površine su izložene svežem medijumu, što dovodi do oslobađanja sve većih količina aktivne supstance [16].

U ovom radu je ispitivan uticaj faktora formulacije hidrofilnih ekstrudata sa karbamazepinom, na brzinu oslobađanja karbamazepina, kao i na kinetiku bubrenja i erozije ekstrudata. Varirani su molekulska masa polimera, ideo polimera, ideo aktivne supstance i dužina ekstrudata. Vršena je i analiza kinetike bubrenja i erozije ekstrudata, tj. praćeno je kako molekulska masa polimera utiče na procese bubrenja i erozije hidrofilnih ekstrudata.

Eksperimentalni deo

Materijali

Za izradu ekstrudata korišćeni su sledeći materijali: karbamazepin (odgovara zahtevima Ph Eur. 7.0), Poloxamer 407 (Lutrol F-127, BASF, Nemačka) i polietilenoksidi različite molekulske mase: PEO *N60K*- $\text{Mr} \approx 2 \times 10^6$ (Polyox[®] WSR *N60K*, Dow, SAD), PEO *301*- $\text{Mr} \approx 4 \times 10^6$ (Polyox[®] WSR *301*, Dow, SAD), PEO *Coagulant*- $\text{Mr} \approx 5 \times 10^6$ (Polyox[®] WSR *Coagulant*, Dow, SAD) i PEO *303*- $\text{Mr} \approx 7 \times 10^6$ (Polyox[®] WSR *303*, Dow, SAD).

Izrada ekstrudata

Izrađeno je 13 formulacija čiji je sastav prikazan u Tabeli I.

Tabela I Kvantitativni sastav i dužina ispitivanih ekstrudata

Table I Quantitative composition and length of the tested extrudates

<i>Formulacija</i>	<i>Udeo karbamazepina (%)</i>	<i>Udeo poloksamera 407 (%)</i>	<i>Udeo PEO WSR (%)</i>	<i>Dužina (cm)</i>
F1	5	25	70 (N60K)	0.5
F2	10	20	70 (N60K)	0.5
F3	25	15	60 (N60K)	0.5
F4	25	20	55 (N60K)	0.5
F5	5	25	70 (303)	0.5
F6	25	15	60 (303)	0.5
F7	25	15	60 (N60K)	1
F8	25	15	60 (301)	1
F9	25	15	60 (Coagulant)	1
F10a	25	15	60 (303)	1
F10b	5	15	80 (303)	1
F11	25	25	50 (N60K)	0.5
F12	25	25	50 (303)	0.5

Formulacije su izrađivane na ekstruderu sa jednim pužastim elementom, RCP-0250 Microtruder (Randcastle extrusion systems, SAD). Materijal u ekstruderu je zagrevan na temperature od 90, 100, 105 i 110°C (u različitim zonama ekstrudera), dok je brzina rotacije pužastog elementa bila 25 obrtaja/min. Dužina ekstrudata je iznosila 0,5 i 1 cm.

Ispitivanje brzine rastvaranja karbamazepina iz ekstrudata

Ispitivanje brzine rastvaranja karbamazepina iz izrađenih formulacija vršeno je u aparaturi sa rotirajućim korpicama Erweka DT 600 (Hausenstamn, Nemačka). Ispitivanje je trajalo 8 časova, pri čemu je uzorkovanje u prvih sat vremena vršeno na 15 minuta, u sledećem satu na 30 minuta, dok je u sledećih 6 sati uzorkovanje vršeno na 60 minuta. Kao medijum je korišćena prečišćena voda u zapremini od 900 ml, pri temperaturi 37°C i brzini obrtanja korpice od 50 rpm. Određivanje količine oslobođenog karbamazepina vršeno je spektrofotometrijski na talasnoj dužini od 285 nm, na uređaju Evolution 300 (Termo Fisher Scientific, Laughborough, Velika Britanija).

Ispitivanje brzine i obima bubrenja i erozije ekstrudata

Za ispitivanje su korišćeni ekstrudati dužine 1 cm koji su potapani u plastične posude sa 10 ml prečišćene vode. Mase ekstrudata izmerene su pre potapanja u posude. U određenim vremenskim intervalima (15, 30, 45, 60, 90, 120, 180 i 240 min) po jedan ekstrudat je vađen i nakon ceđenja, njegova masa je odmeravana. Zatim su sušeni u sušnici na 120°C do konstantne mase, a zatim je odmeravana masa. Procenat apsorbovanog medijuma (A%) računat je na osnovu sledeće jednačine:

$$A (\%) = \frac{100(W_w - W_f)}{W_f} \quad (1)$$

gde je:

W_w – masa ekstrudata nakon bubrenja

W_f – masa ekstrudata nakon sušenja

Za izračunavanje procenta erozije (E%) korišćena je sledeća jednačina:

$$E (\%) = \frac{100(W_i - W_f)}{W_i} \quad (2)$$

gde je:

W_i – početna masa suvog ekstrudata.

Analiza profila brzine rastvaranja karbamazepina iz ekstrudata

Dobijeni profili brzine rastvaranja karbamazepina iz ekstrudata poređeni su na osnovu vrednosti faktora sličnosti f_2 , izračunatih prema sledećoj jednačini:

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\} \quad (3)$$

gde su:

n – broj uzorkovanja,

R_i – procenat lekovite supstance oslobođene nakon vremena i u referentnom preparatu,

T_i – procenat lekovite supstance oslobođene nakon vremena i u ispitivanom preparatu.

Ispitivani profili se mogu smatrati sličnima ako je $50 < f_2 < 100$ [17].

Profilni brzine rastvaranja analizirani su primenom različitih matematičkih modela u cilju boljeg razumevanja mehanizama oslobođanja lekovite supstance. Primenjeni su sledeći modeli:

$$\text{Kinetika nultog reda, } M = M_0 - k_0 t \quad (4)$$

$$\text{Korsmeyer - Peppas, } Q = kt^n \quad (5)$$

$$\text{Peppas - Sahlin, } Q = k_d t^m + k_r t^{2m} \quad (6)$$

gde su:

M_0 – količina nerastvorene supstance na početku procesa rastvaranja ($t = 0$),

M – količina nerastvorene supstance nakon vremena t ,

Q – količina rastvorene supstance nakon vremena t ,

k_0, k – odgovarajuće konstante brzine rastvaranja,

k_d, k_r – konstante koje se odnose na doprinos difuzije, odnosno erozije oslobođanju lekovite supstance,

n – difuzioni koeficijent Korsmeyer – Peppas modela,

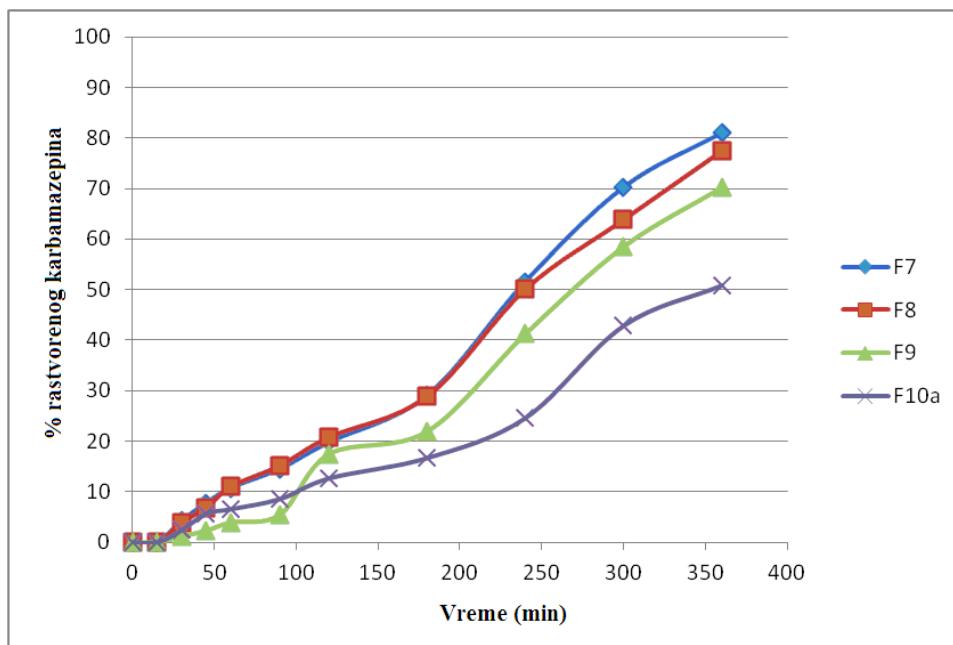
m – eksponent koji zavisi od geometrije matriks sistema.

Matematičko modelovanje izvršeno je primenom softvera SigmaPlot 12.5 (Systat Software, Chicago, SAD) i KinetDS 3 (Free Software Foundation, Boston, SAD)

Rezultati i diskusija

Uticaj molekulske mase polimera na brzinu rastvaranja karbamazepina

Za ispitivanje uticaja molekulske mase polimera na brzinu rastvaranja karbamazepina odabrane su 4 formulacije sa istim procentima karbamazepina, poloksamera i PEO polimera (F7, F8, F9 i F10a). Razlike su se ogledale u molekulskoj masi polimera, i to tako što je molekulska masa rasla od formulacije F7 ka formulaciji F10a ($M_r \approx 2 \times 10^6$; 4×10^6 ; 5×10^6 ; 7×10^6 , redom). Grafički prikaz poređenja profila brzine rastvaranja karbamazepina iz odabralih formulacija prikazan je na Slici 1.



Slika 1. Profili brzine rastvaranja karbamazepina iz formulacija F7, F8, F9 i F10a

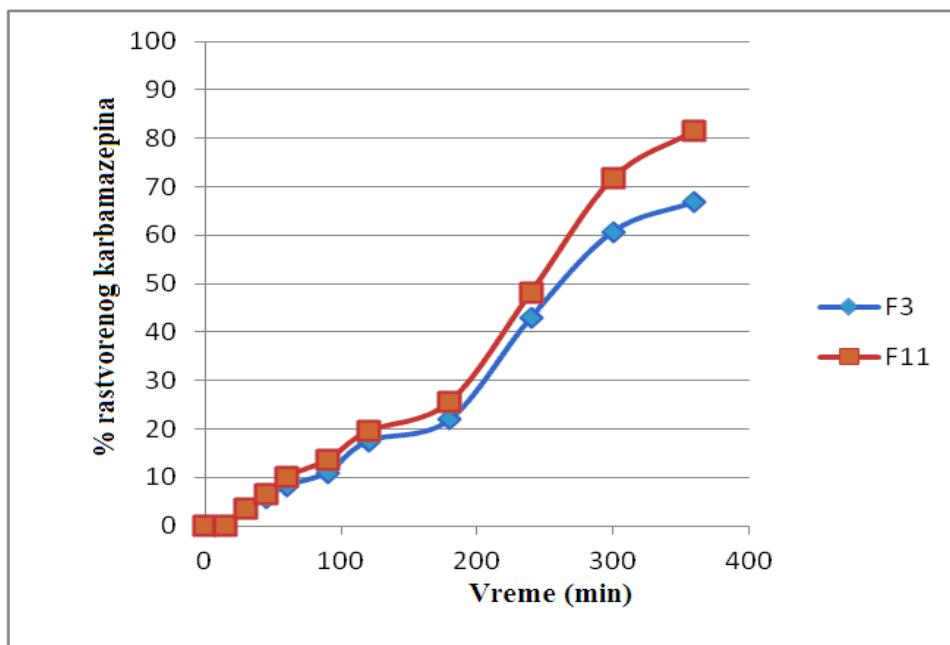
Figure 1. Dissolution profiles of carbamazepine from formulations F7, F8, F9 and F10a

Izračunate vrednosti faktora sličnosti za formulacije F7, F8 i F9 ($f_{2(F7-F8)}=75,90$, $f_{2(F7-F9)}=55,31$ i $f_{2(F8-F9)}=59,80$) su veće od 50, na osnovu čega se može zaključiti da su navedeni profili brzine rastvaranja slični. Profil brzine rastvaranja karbamazepina iz matriksa izrađenog sa PEO molekulske mase 7×10^6 (formulacija F10a) se značajno razlikuje od profila brzine rastvaranja iz formulacija F7, F8 i F9, što se jasno vidi iz izračunatih vrednosti faktora sličnosti $f_{2(F7-F10)}=38,37$, $f_{2(F8-F10)}=41,34$ i $f_{2(F9-F10)}=48,70$. Na osnovu ovoga se može zaključiti da molekulska masa PEO polimera veća od 5×10^6 ima značajan uticaj na brzinu rastvaranja karbamazepina iz hidrofilnih ekstrudata. Kod

formulacija izrađenih sa PEO veće molekulske mase, zabeleženo je sporije oslobađanje karbamazepina. Može se pretpostaviti da su zabeležene razlike u brzini oslobađanja leka iz ovih formulacija posledica različite kinetike hidratacije, bubrežnog i erozijskog polimera različite molekulske mase. Iz gore navedenih rezultata može se zaključiti da su PEO većih molekulske mase pogodniji za izradu formulacija u kojima se želi postići produženo oslobađanje lekovite supstance.

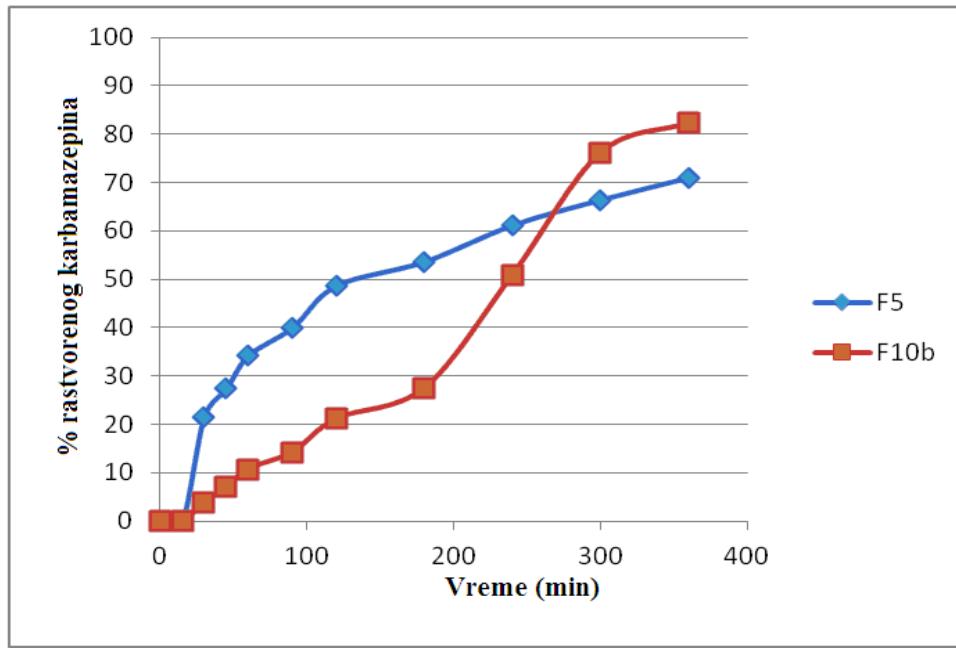
Uticaj udela polimera na brzinu rastvaranja karbamazepina

Za ispitivanje uticaja udela polimera na brzinu rastvaranja izabrane su formulacije sa istom vrstom, a različitim sadržajem PEO polimera. Udeo karbamazepina u poređenim formulacijama je bio identičan (F3 i F11-25%, F5 i F10b-5%), čime je zanemaren uticaj udela lekovite supstance na brzinu rastvaranja u ovoj analizi. Za ispitivanje uticaja udela polimera korišćene su 4 formulacije (F3, F5, F11 i F10b). U razmatranje su uzeta 2 tipa PEO polimera, i to N60K, $Mr \approx 2 \times 10^6$ (formulacije F3, 60% i F11, 50%), i tip 303, $Mr \approx 7 \times 10^6$ (formulacije F5, 70% i F10b, 80%). Uporedni profili brzine rastvaranja formulacija F3 i F11 prikazani su na Slici 2, a formulacija F5 i F10b na Slici 3.



Slika 2. Profili brzine rastvaranja karbamazepina iz formulacija F3 i F11

Figure 2. Dissolution profiles of carbamazepine from formulations F3 and F11



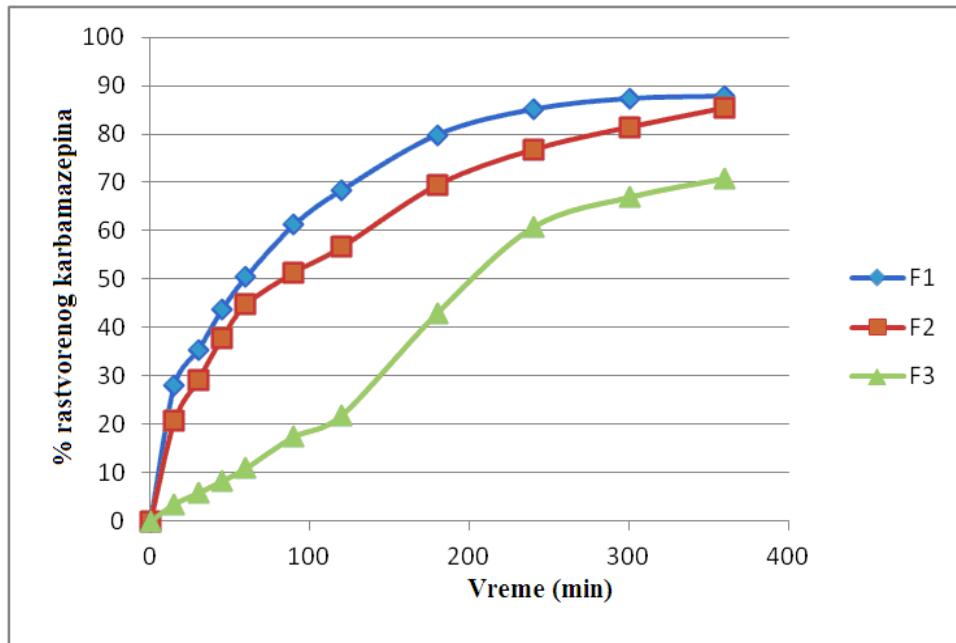
Slika 3. Profili brzine rastvaranja karbamazepina iz formulacija F5 i F10b

Figure 3. Dissolution profiles of carbamazepine from formulations F5 and F10b

Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da se povećanjem udela polimera usporava oslobođanje lekovite supstance. Međutim, važno je napomenuti da uticaj udela polimera na oslobođanje karbamazepina postaje značajan tek pri primeni PEO velike molekulske mase (formulacije F5 i F10b, Slika 3), što se jasno vidi iz izračunate vrednosti $f_2 = 35,31$. Kod formulacija sa polimerom manje molekulske mase (F3 i F11, Slika 2) udeo polimera u formulaciji ne utiče značajno na brzinu oslobođanja karbamazepina, što pokazuje i izračunata vrednost $f_2 = 54,71$. Može se prepostaviti da su brzine hidratacije, bubreњa i erozije kod formulacija izrađenih sa različitim udelom polimera manje molekulske mase slične, dok se kod primene različitih udela polimera veće molekulske mase ove brzine razlikuju.

Uticaj udela karbamazepina na brzinu rastvaranja iz ekstrudata

Za ispitivanje uticaja udela karbamazepina na brzinu rastvaranja iz ekstrudata odabrane su 3 formulacije, koje sadrže od 5 do 25% karbamazepina (F1-5%, F2-10% i F3-25%). Odabране formulacije se razlikuju i u sadržaju poloksamera i PEO polimera, ali ne u velikoj meri, čime je omogućeno ispitivanje uticaja udela lekovite supstance. Profili brzine rastvaranja kabamazepina iz ove 3 formulacije prikazani su na Slici 4.



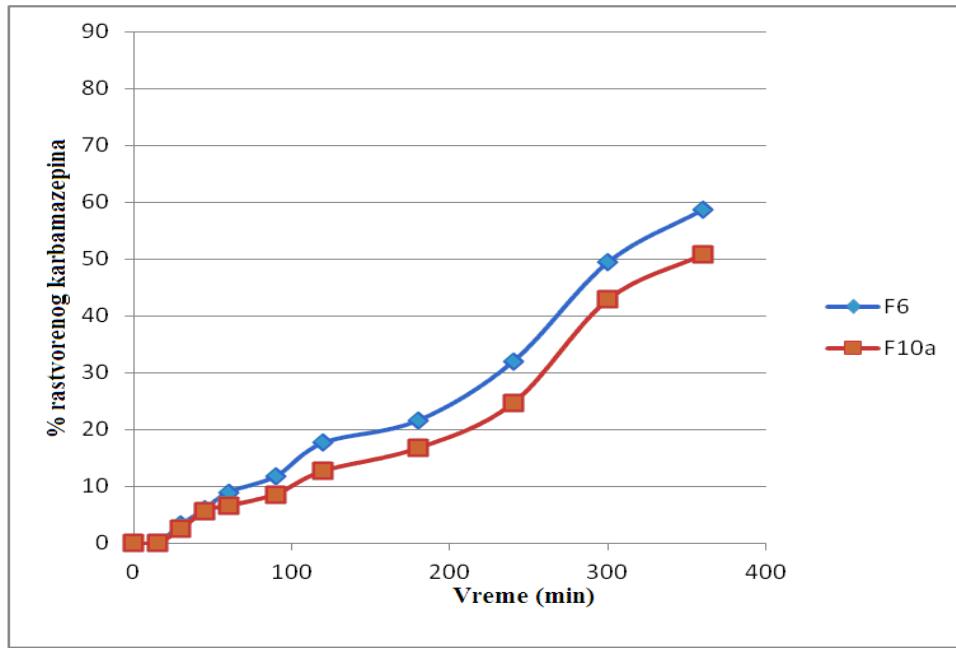
Slika 4. Profili brzine rastvaranja karbamazepina iz formulacija F1, F2 i F3
Figure 4. Dissolution profiles of carbamazepine from formulations F1, F2 and F3

Sa povećanjem udela aktivne supstance dolazi do usporavanja njenog oslobađanja, a to je vidljivo iz poređenja profila brzine rastvaranja. Pokazane su značajne razlike između formulacija F1 i F3 ($f_2 = 23,93$), koje sadrže najmanje i najveće udele karbamazepina, kao i između formulacija F2 i F3 ($f_2 = 29,55$), gde je razlika u udelima karbamazepina nešto manja. Između formulacija F1 i F2 nema značajnih razlika u brzini oslobađanja karbamazepina ($f_2 = 54,99$).

Uticaj dužine ekstrudata na brzinu rastvaranja karbamazepina

Pre početka ispitivanja uticaja svih faktora formulacije na brzinu oslobađanja karbamazepina, ekstrudati su sečeni na dužine od 0,5 i 1 cm. Za ispitivanje uticaja same dužine ekstrudata odabrane su formulacije F6 i F10a, koje imaju isti kvalitativni i kvantitativni sastav, a razlikuju se samo u dužini ekstrudata (F6-0,5 cm, F10a-1 cm).

Na osnovu profila brzine rastvaranja karbamazepina iz 2 ispitivane formulacije (Slika 5.) može se videti velika sličnost u brzini oslobađanja aktivne supstance, što pokazuje i vrednost faktora sličnosti ($f_2 = 65,76$).



Slika 5. Profili brzine rastvaranja karbamazepina iz formulacija F6 i F10a

Figure 5. Dissolution profiles of carbamazepine from formulations F6 and F10a

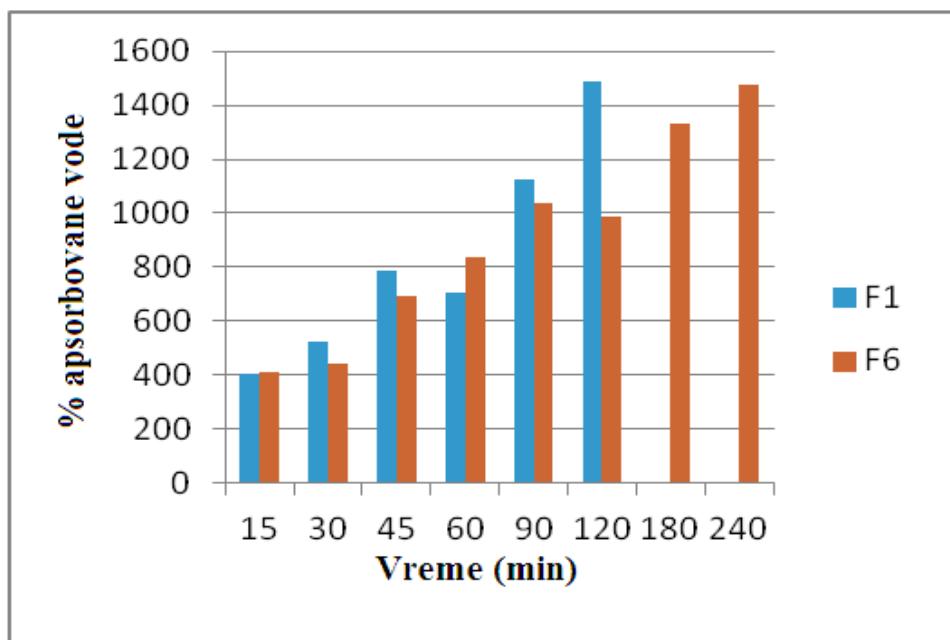
Kako nema razlike između upoređenih profila brzine rastvaranja, može se reći da dužina ekstrudata ne predstavlja značajan faktor koji utiče na oslobođanje karbamazepina. Ovo predstavlja veoma značajnu karakteristiku, jer je na taj način omogućeno prilagođavanje doziranja individualnom pacijentu (sečenjem ekstrudata), a da pritom ne dođe do promene u brzini oslobođanja leka.

Kinetika bubrenja i erozije ekstrudata

Ispitivanjem brzine rastvaranja karbamazepina uočeno je da proces oslobođanja lekovite supstance u velikoj meri zavisi od molekulske mase i udela polimera, kao i da je glavni mehanizam kontrole tog procesa sposobnost bubrenja i erozije hidrofilnog polimera. Stoga je urađeno ispitivanje koje ima cilj da pokaže u kojoj meri stepen hidratacije polimera utiče na brzinu oslobođanja lekovite supstance.

Za analizu kinetike bubrenja i erozije odabране su 2 formulacije, F1 i F6. Ove formulacije se razlikuju u sadržaju karbamazepina, poloksamera i polimera, ali pre svega u tipu polimera (F1 sadrži PEO najmanje molekulske mase, a F6 PEO najveće molekulske mase). Izbor ovih formulacija omogućava stvaranje jasne slike o kinetici bubrenja i erozije i posledično različitim mehanizmima oslobođanja leka u prisustvu

polimera različite molekulske mase. Nakon izračunavanja procenta apsorpcije vode, rezultati su predstavljeni grafički, u funkciji vremena na Slici 6.

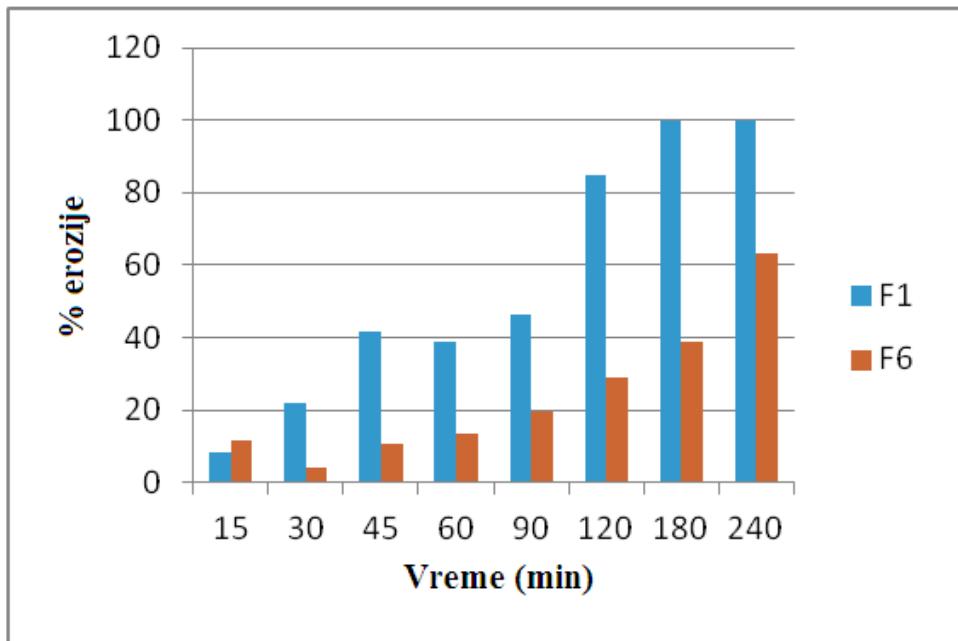


Slika 6. Kapacitet preuzimanja vode formulacija F1 i F6

Figure 6. Water uptake capacity of formualtion F1 and F6

Sa Slike 6 se uočava da sa povećanjem molekulske mase polimera dolazi do sporijeg bubrenja, tj. apsorbovanja manje količine vode. Kod polimera veće molekulske mase veća je površina linearnih, neumreženih lanaca samog polimera, pa je potrebno više vremena da voda difunduje, nagradi vodonične veze sa lancima, a zatim i da dođe do stvaranja hidrogelne barijere. Razlike između formulacija posebno su izražene u drugom, trećem i četvrtom satu praćenja. Već nakon trećeg sata dolazi do potpunog rastvaranja polimera najmanje molekulske mase, dok polimer najveće molekulske mase i dalje zadržava sposobnost apsorpcije određene količine vode. Sporije bubrenje polimera veće molekulske mase samim tim uzrokuje i usporavanje brzine rastvaranja karbamazepina.

Istovremeno je praćen i proces erozije hidrofilnih ekstrudata koji je posledica rastvaranja polimera, a rezultati su prikazani grafički na Slici 7.



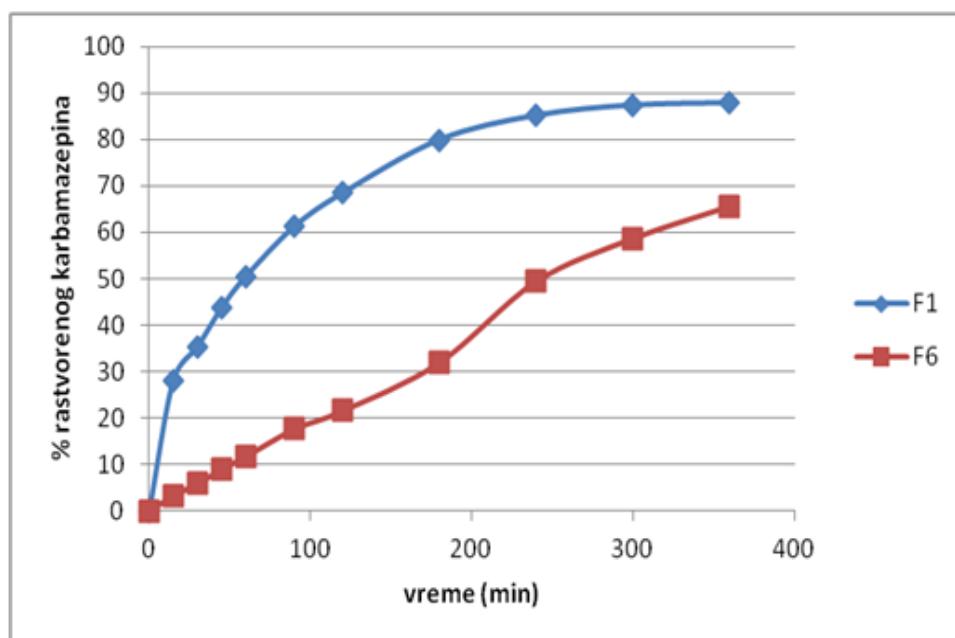
Slika 7. Stepen erozije formulacija F1 i F6

Figure 7. Degree of erosion of formulation F1 and F6

Primetno je da polimeri manje molekulske mase erodiraju u znatno većem stepenu u odnosu na polimere veće molekulske mase. Do trećeg sata ispitivanja formulacija F1 erodirala je u potpunosti. Za isto vreme formulacija F6 je dostigla vrednost procenata erozije od tek nešto ispod 40%, a do kraja ispitivanja procenat erozije je dostigao vrednost od oko 60%. Formulacije sa polimerima veće molekulske mase osim što sporije bubre, pokazuju i manji procenat erozije, što sve zajedno dovodi do usporavanja brzine rastvaranja karbamazepina. Kao što je već napomenuto, kod polimera velike molekulske mase potrebno je više vremena da voda dopre do svih polimernih lanaca. Posledično, više vremena proteći će da bi proces bubrenja dostigao svoj maksimum, posle koga kreće proces erozije.

Razlike između samih formulacija mogu se uočiti i na uporednom prikazu njihovih profila brzine rastvaranja (Slika 8.), iako se jasnije informacije dobijaju iz analize procesa bubrenja i erozije. Kod formulacije F1, do kraja trećeg sata ispitivanja oslobodilo se oko 80% karbamazepina, dok se kod formulacije F6 za isto vreme oslobodilo tek negde oko 30% karbamazepina. Jasna je veza između brzine oslobođanja karbamazepina iz ekstrudata i kinetike procesa bubrenja i erozije. Kod formulacije F1 proces erozije je znatno brži u odnosu na formulaciju F6, što je posledica bržeg

rastvaranja PEO niže molekulske mase, što posledično rezultuje i bržim oslobađanjem karbamazepina.



Slika 8. Profili brzine rastvaranja karbamazepina iz formulacija F1 i F6

Figure 8. Dissolution profiles of carbamazepine from formulations F1 and F6

Model - zavisna analiza profila brzine rastvaranja

Analizom dobijenih profila brzine rastvaranja karbamazepina iz matriksa primenom različitih matematičkih modela, pokazano je da se profili oslobađanja iz ispitivanih formulacija mogu opisati različitim kinetičkim modelima (Tabela II). Prilikom tumačenja rezultata važno je imati u vidu da se primjenjeni empirijski modeli zasnivaju na različitim pretpostavkama i da nijedan od njih ne uzima u obzir sve fenomene koji doprinose oslobađanju lekovite supstance. Stoga su oni korišćeni pre svega za poređenje različitih formulacija i donošenje pretpostavki o mehanizmima oslobađanja leka iz hidrofilnih matriksa.

Tabela II Parametri kinetike brzine oslobađanja karbamazepina iz hidrofilnih matriks ekstrudata**Table II** Parameters of the in vitro release kinetic for carbamazepine hydrophilic matrix extrudates

Formulacija	<i>Korsmeyer – Peppas</i>		<i>Kinetika nultog reda</i>	<i>Peppas – Sahlin</i>			
	r^2	n	r^2	k_d	k_r	m	r^2
F1	0,982	0,350	0,217	5,610	-0,089	0,588	0,998
F2	0,993	0,410	0,475	4,801	-0,064	0,570	0,999
F3	0,976	0,978	0,976	-3,840	1,507	0,363	0,980
F4	0,987	0,709	0,928	-20,815	13,169	0,211	0,993
F5	0,992	0,372	0,333	5,114	-0,086	0,542	0,999
F6	0,994	0,981	0,994	-0,243	0,284	0,470	0,994
F7	0,978	0,945	0,977	-4,960	2,102	0,349	0,981
F8	0,981	0,912	0,978	-5,978	2,683	0,326	0,985
F9	0,985	1,146	0,978	-4,251	1,213	0,394	0,992
F10a	0,993	1,207	0,981	0,207	0,002	0,830	0,995
F10b	0,974	0,976	0,974	-4,971	1,977	0,359	0,978
F11	0,981	1,022	0,981	-2,951	1,106	0,401	0,983
F12	0,996	1,026	0,996	0,408	0,011	0,693	0,997

r^2 – koeficijent determinacije

n – difuzioni koeficijent *Korsmeyer – Peppas* modela

k_d, k_r – konstante koje se odnose na doprinos difuzije, odnosno erozije
oslobađanju lekovite supstance,

m – eksponent *Peppas – Sahlin* modela koji zavisi od geometrije matriks sistema

Visoke vrednosti r^2 pokazuju da Peppas-Sahlin model najbolje opisuje oslobađanje karbamazepina iz ispitivanih sistema. Na osnovu ovoga se može zaključiti da oslobađanju leka doprinose i difuzija i erozija [18]. Ovakav zaključak ide u prilog teorijskom objašnjenju da kod hidrofilnih matriks sistema preovlađuje bimodalno oslobađanje, koje kombinuje procese difuzije i erozije. Visoke vrednosti r^2 dobijene su i

primenom Korsmeyer – Peppas matematičkog modela. Kinetika nultog reda opisuje sistem sa konstantnom brzinom oslobađanja leka i predstavlja imperativ kome se teži prilikom formulacije sistema sa kontrolisanim oslobađanjem leka. S obzirom da PEO matriks sistemi nisu inertni i da je proces oslobađanja leka kontrolisan procesima bubrenja i erozije, nije realno očekivati da se lekovita supstanca u toku celokupnog vremenskog perioda oslobađa konstantnom brzinom. Konstantna brzina oslobađanja leka se očekuje tek nakon uspostavljanja ravnoteže između procesa bubrenja i erozije, što dovodi do formiranja gel omotača konstantne debljine. Stoga je i očekivano lošije uklapanje profila brzine oslobođanja leka u model kinetike nultog reda u odnosu na Korsmeyer-Peppas i Peppas-Sahlin modele, što je pokazano kroz niže vrednosti r^2 . Najbolje uklapanje u model kinetike nultog reda pokazuju profili brzine rastvaranja karbamazepina iz formulacija F6 i F12 koje sadrže visok udio karbamazepina i PEO polimer velike molekulske mase. Ovakav rezultat opravdava primenu PEO polimera velike molekulske mase za formulaciju terapijskih sistema kojima se želi postići kontrolisano oslobođanje lekovite supstance.

Peppas-Sahlin model omogućava procenu doprinosa procesa difuzije (konstanta kd) i relaksacije, odnosno erozije (konstanta kr) oslobođanju lekovite supstance. Poređenjem apsolutnih vrednosti konstanti kd i kr uočljivo je da proces difuzije dominira kod svih ispitivanih formulacija, osim kod formulacije F6, gde je apsolutna vrednost konstante kr veća od vrednosti konstante kd , odnosno izraženiji je proces erozije. Negativni predznaci ukazuju da se procesi difuzije/erozije vremenom usporavaju.

Iz navedene analize profila brzine rastvaranja karbamazepina, korišćenjem matematičkih modela, može se zaključiti da je najbolje uklapanje postignuto korišćenjem Peppas-Sahlin matematičkog modela. Mehanizam oslobođanja aktivne supstance iz hidrofilnog matriks sistema uglavnom obuhvata kombinaciju procesa difuzije i erozije, uz napomenu da je difuzija dominantni proces kod većine formulacija.

Zaključak

Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da na brzinu oslobođanja karbamazepina iz hidrofilnih ekstrudata, izrađenih sa PEO polimerima, utiču molekulska masa i udio polimera, kao i udio karbamazepina dok uticaj dužine ekstrudata nije značajan. PEO polimeri visoke molekulske mase su se pokazali efikasnijim u postizanju kontrolisanog oslobođanja leka, za razliku od PEO niske molekulske mase, koji posle određenog vremena u potpunosti erodiraju, što rezultuje potpunim oslobođanjem leka. Model zavisnom analizom profila brzine rastvaranja

pokazano je da oslobađanju leka doprinose i proces difuzije i erozije, pri čemu je proces difuzije izraženiji kod većine formulacija. Iz svega navedenog se može zaključiti da je odabirom PEO polimera odgovarajuće molekulske mase i koncentracije, uz odgovarajući ideo lekovite supstance, moguće izraditi ekstrudate koji pokazuju željeni profil oslobađanja carbamazepina.

Zahvalnica

Ovaj rad je realizovan u okviru projekta TR34007, finansiranog od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

Literatura

1. Breitenbach J. Melt extrusion: from process to drug delivery technology. *Eur J Pharm Biopharm.* 2002; 54:107–17.
2. McGinity JW, Repka MA, Koleng JJ, Zhang F. Hot-melt Extrusion Technology. In: Swarbrick J, editor. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 3rd ed. New York: Informa Healthcare; 2007. p. 2004–20.
3. Chokshi RJ, Sandhu HK, Iyer RM, Shah NH, Malick AW, Zia H. Characterization of physico-mechanical properties of indomethacin and polymers to assess their suitability for hot-melt extrusion process as a means to manufacture solid dispersion/solution. *J Pharm Sci.* 2005; 94(11):2463–74.
4. Crowley MM, Zhang F, Repka MA, Thumma S, Upadhye SB, Kumar S, et al. Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion: Part I. *Drug Dev Ind Pharm.* 2007; 33:909–926.
5. Kolter K, Karl M, Nalawade S, Rottmann N. *Hot-Melt Extrusion with BASF Pharma Polymers-Extrusion Compendium*, 2nd ed. Ludwigshafen: BASF SE; 2011.
6. Perissutti B, Newton JM, Podczeck F, Rubessa F. Preparation of extruded carbamazepine and PEG 4000 as a potential rapid release dosage form. *Eur J Pharm Biopharm.* 2002; 53:125-32.
7. Follonier N, Doelker E, Cole ET. Evaluation of hot-melt extrusion as a new technique for the production of polymer-based pellets for sustained release capsules containing high loadings of freely soluble drugs. *Drug Dev Ind Pharm.* 1994; 20:1323-39.

8. McGinity JW, Zhang F, Repka M, Koleng JJ. Hot-melt extrusion process as a pharmaceutical process. *Am Pharm Rev.* 2001; 4:25-36.
9. Djuris J, Nikolakakis I, Ibric S, Djuric Z, Kachrimanis K. Preparation and characterization of carbamazepine-polyethylene oxide hot-melt extruded solid dispersions. In Proceedings of the 2nd Electronic Conference on Pharmaceutical Sciences, 1-31 May 2012; Sciforum Electronic Conferences Series, 2012 (preuzeto sa adresе: <http://www.sciforum.net/conference/ecps2012/paper/795>)
10. Maggi L, Segale L, Torre ML, Machiste EO, Conte U. Dissolution behaviour of hydrophilic matrix tablets containing two different polyethylene oxides (PEOs) for the controlled release of a water-soluble drug. *Biomaterials.* 2002; 23(4):1113-19.
11. Wu N, Wang LS, Tan DCW, Moochhala SM, Yang YY. Mathematical modeling and in vitro study of controlled drug release via a highly swellable and dissolvable polymer matrix polyethylene oxide with high molecular weights. *J Contr Release.* 102 (3):569-81.
12. Kim CJ. Drug release from compressed hydrophilic Polyox® - WSR tablets. *J Pharm Sci.* 1995; 84:303-06.
13. Savas H, Guven O. Investigation of active substance release from poly(ethylene oxide) hydrogels. *Int J Pharm.* 2001; 224:151-58.
14. Repka MA, Prodduturi S, Stodghill SP. Production and characterization of hot-melt extruded films containing clotrimazole. *Drug Dev Ind Pharm.* 2003; 29:757-65.
15. Crowley MM, Zhang F, Koleng JJ, McGinity JW. Stability of polyethylene oxide in matrix tablets prepared by hot-melt extrusion. *Biomaterials.* 2002; 23:4241-48.
16. Colombo P, Bettini R, Santi P, Peppas NA. Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behavior, mechanisms and optimal performance. *Pharmaceutical Science and Technology Today.* 2000; 3(6):198-204.
17. Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 1997.
18. Costa P, Sousa Lobo JM. Modeling and comparison of dissolution profiles. *Eur J Pharm Sci.* 2001; 13:123–33.

Investigation the influence of formulation factors on the carbamazepine released rate and swelling and erosion kinetics of hydrophilic extrudates

Jelena Đuriš, Jelena Radojičić, Đorđe Medarević, Svetlana Ibrić*

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

* Corresponding author: Prof dr Svetlana Ibrić

e-mail: svetlana.ibric@pharmacy.bg.ac.rs

Summary

Hot-melt extrusion has been widely used during last decade in the development formulation with poorly soluble drugs, as well as, modified released formulation. Numerous factors can influence on the drug released rate from prepared extrudates. The aim of this study is to investigate the influence of the polyethylene oxide (PEO) polymers molecular weight and proportion, proportion of carbamazepine and extrudates length on carbamazepine dissolution rate and extrudates swelling and erosion kinetics. Extrudates contained carbamazepine (5-25%), Poloxamer 407 (15-25%) and 50-80% of one of the different polyethylene oxide polymers PEO WSR (N60K, Coagulant, 301 i 303). Polymers of molecular mass $2-7 \times 10^6$ were used. Dissolution testing for the hot-melt extrudates was performed during 8 hours. Carbamazepine released rate is decreased with increasing molecular weight and proportion of polymer and increasing proportion of carbamazepine. Extrudates length doesn't affect carbamazepine dissolution rate significantly. Analyzing the processes of swelling and erosion it was concluded that formulations with PEO of higher molecular weight exhibit slower swelling swell and lower degree of erosion, that all cause decrease of carbamazepine dissolution rate. Carbamazepine is released from hydrophilic matrix systems by the combination of diffusion and erosion processes, with higher contribution of the diffusion process.

Key words: hot-melt extrusion, polyethylene oxides, carbamazepine, modified drug release, swelling, erosion

Konvencionalna medicinska sredstva za obradu rana – osobine i upotreba

Milica Drobac¹, Veljko Jeremić², Nada Kostić¹, Ana Vemić¹,
Dragana Vasiljević¹, Andelija Malenović^{1*}

¹ Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Vojvode Stepe 450,
11221 Beograd, Srbija

² Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Vojvode Stepe 458,
11221 Beograd, Srbija

*Autor za korespondenciju

Andelija Malenović, e-mail: andja@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Sveobuhvatna podela medicinskih sredstava koja se koriste za obradu rana je na konvencionalna sredstva, savremena sredstva (sa unapređenim karakteristikama), sredstva koja predstavljaju zamenu za kožu i sredstva za zaceljivanje kože. U ovom radu dat je pregled konvencionalnih medicinskih sredstava koja se koriste za obradu rana, njihove najznačajnije osobine i uobičajena upotreba. Konvencionalna medicinska sredstva koja se koriste za obradu rana su vate, gaze, zavoji i sredstva za prekrivanje rane.

Prema *Pravilniku o klasifikaciji opštih medicinskih sredstava*, navedena konvencionalna medicinska sredstva se svrstavaju u *Klasu I*, ako se upotrebljavaju kao mehanička prepreka, za kompresiju ili upijanje tečnosti iz rana (npr. vate, gaze, komprese, zavoji i sl.), ili u *Klasu IIa*, kada imaju specifične karakteristike da potpomažu proces isceljivanja rana i imaju svojstva da regulišu vlagu, temperaturu, nivo kiseonika i drugih gasova, pH vrednost, odnosno mikrookolinu rane (npr. parafinske (vazelinske) gaze).

Prednosti primene konvencionalnih medicinskih sredstava za obradu rana su: zaustavljanje krvarenja, stabilizacija rane, kao i niska cena. Nedostaci su što se obično lepe za ranu, ne održavaju odgovarajuću vlažnost rane i što moraju često da se menjaju.

Ključne reči: medicinska sredstva za obradu rana, podela i klasifikacija, vate, gaze, zavoji, sredstva za prekrivanje rane, parafinske (vazelinske) gaze

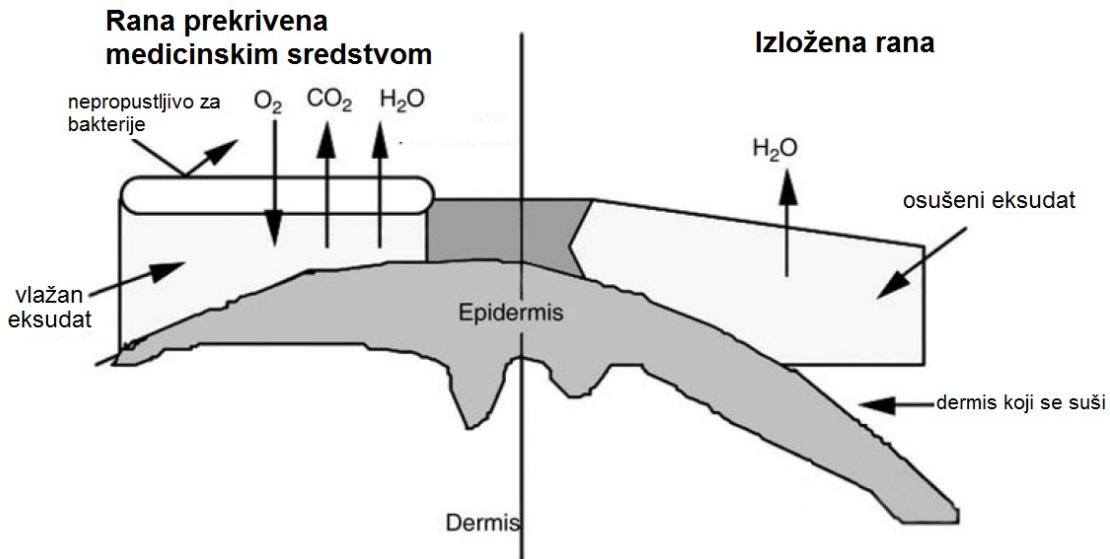
1. Uvod

Kroz istoriju, različiti materijali biljnog, životinjskog i mineralnog porekla korišćeni su kao sredstva za zarastanje rana, počevši od toplih ulja i voskova, o čemu postoje zabeleške na *Ebersovom papirusu*, sve do vlakana konoplje, koja je bila veoma popularna u 19. veku (1). Do 1960. godine, napredak u dizajnu i efikasnosti sredstava koja se koriste za zarastanje rana bio je veoma ograničen i uglavnom se svodio na adaptaciju već postojećih materijala. Proizvodi su primarno bili bazirani na principu „stavi i sakrij“ i zasnovani na predivu, gazi, vati i drugim pasivnim materijalima koji nisu uticali na proces zarastanja rana. Kod proizvoda novije generacije u potpunosti je odbačen tradicionalni pristup lečenju rana i „pokrij sve“ filozofija. Razvoj ovih sredstava bazira se na poznavanju humoralnih i celularnih faktora koji su povezani sa procesom lečenja, kao i na shvatanju da je kontrolisanje mikrookoline rane neophodno da bi se proces zarastanja rane podigao na optimalni nivo. Poznato je da na proces zarastanja rana utiče i okolina rane, tako da se optimalni uslovi za zarastanje rane mogu očekivati kada temperatura i vlažnost odgovaraju uslovima u subdermalnom sloju kože (2). Ovakvi proizvodi, koji kontrolišu mikrookolinu rane, smatraju se interaktivnim proizvodima.

I pored razvoja novih, savremenih medicinskih sredstava za tretman rana, koja pomažu proces zaceljenja rane, konvencionalna medicinska sredstva za ovu namenu (gaze, komprese, zavojji i dr.) nisu izgubila na značaju.

2. Zahtevi za sredstva koja se koriste za obradu rana

Osnovna funkcija sredstava koja se koriste za obradu rana je da obezbede zaštitu od infekcije i upijanje krvi i eksudata, da podstaknu zarastanje rane i eventualno posluže za primenu leka na ranu. Zahtevi koje ova medicinska sredstva treba da ispune da bi doprinela stvaranju prihvatljive mikrookoline na mestu povrede su: 1. održavanje visokog stepena vlažnosti na površini rane, odnosno na unutrašnjoj površini primjenjelog sredstva, 2. uklanjanje viška eksudata i toksičnih materija, 3. omogućavanje razmene gasova, 4. obezbeđivanje termalne izolacije, 5. obezbeđivanje zaštite od sekundarne infekcije, 6. da ne sadrže mehanička onečišćenja, 7. da ne sadrže toksične materije, 8. da se lako menjaju, a da pri tom ne dovode do traume na mestu primene i 9. da budu kompatibilna sa humoralnim i celularnim faktorima koji su značajni za proces lečenja, odnosno zarastanja rane (1). Na Slici 1. prikazan je proces zarastanja rane u prisustvu medicinskog sredstva i bez prisustva medicinskog sredstva.



Slika 1. Proces zarastanja rane sa medicinskim sredstvom i bez prisustva medicinskog sredstva (2)

Figure 1. Wound healing process with the presence of medical device and without the presence of medical device (2)

Održavanje odgovarajućeg stepena vlažnosti na mestu oštećenja kože, kao i uspešno uklanjanje eksudata ima veoma važnu ulogu u sprečavanju stvaranja okluzivnog, suvog ožiljka ili kraste, koji onemogućava razmenu gasova i migraciju epitelnih ćelija, kao i vlaženje rane. Rezultat svega ovoga je sporije zarastanje rane, uz istovremeno visok stepen moguće kontaminacije i pojavu infekcije. Za brže zarastanje epiderma potrebno je održavanje visokog stepena vlažnosti između rane i primjenjenog medicinskog sredstva. Uklanjanje viška eksudata sprečava nepotrebnu maceraciju tkiva, kao i uklanjanje egzotoksina i ostataka ćelija, koji mogu usporiti zarastanje rane i produžiti inflamatornu fazu.

Pod razmenom gasova između rane i okoline podrazumeva se transmisija vodene pare (veoma bitno kod rana sa velikom količinom eksudata, kao što su npr. opeketine, sakralne ulceracije ili ulceracije na nogama), kiseonika (epitelizacija rane se ubrzava prisustvom atmosferskog kiseonika) i ugljen-dioksida. Razmena gasova je takođe bitna za održavanje optimalne pH vrednosti rane (2).

Termalna izolacija obezbeđuje održavanje optimalne temperature na mestu povrede. To je veoma bitan faktor, jer je fagocitna i mitotička aktivnost ćelija vrlo osetljiva na temperature niže od 28°C . Prema tome, medicinsko sredstvo bi trebalo na

mestu povrede da održava temperaturu od 30 °C do 37 °C, što bi kao rezultat imalo visoku mitotičku aktivnost ćelija, bržu epitelizaciju i poboljšane granulacije (angiogeneze) (2).

Ranu treba zaštititi od sekundarnih infekcija, ili ako je već kontaminirana treba sprečiti razmnožavanje mikroorganizama. Primjeno medicinsko sredstvo bi trebalo da bude nepropustljivo za mikroorganizme, koji se mogu naći i u vazduhu, dospeti u kontakt sa ranom, penetrirati u nju i inficirati je. Takođe, sredstvo treba da bude i barijera za mikroorganizme koji se mogu preneti iz rane, preko medicinskog sredstva, i na taj način dospeti u vazduh i postati izvor ukrštene infekcije. Mehanička onečišćenja i/ili toksične materije, koje mogu kontaminirati ranu, odgovorne su za njeno sporije zarastanje (2).

Lepljenje unutrašnje strane medicinskog sredstva za ranu zavisi od stepena adhezivnosti suvog eksudata, pa pri zameni sredstva na mestu aplikacije može da nastane trauma.

Pored navedenih zahteva koji doprinose stvaranju prihvatljive mikrookoline na mestu povrede, medicinska sredstva koja se koriste za obradu rana trebalo bi i da imaju veličinu koja odgovara veličini rane, da pokazuju odgovarajući stepen upijanja eksudata (različit za suve rane i rane sa velikom količinom eksudata), da budu komforna za pacijenta, da se jednostavno primenjuju i da ostanu sterilna tokom definisanog roka upotrebe (2).

3. Klasifikacija medicinskih sredstva koja se koriste za obradu rana

Prema Zakonu o lekovima i medicinskim sredstvima (3), opšta medicinska sredstva su svi instrumenti, aparati, uređaji i proizvodi koji se primenjuju na ljudima, bilo da se koriste samostalno ili u kombinaciji, uključujući i softver potreban za pravilnu primenu, a koriste se radi: 1. utvrđivanja dijagnoze, prevencije, praćenja, lečenja ili ublažavanja bolesti; 2. utvrđivanja dijagnoze, praćenja, lečenja ili ublažavanja povreda ili invaliditeta; 3. ispitivanja, zamene ili modifikacije anatomske ili fiziološke funkcije; 4. kontrole začeća. Prema Pravilniku o klasifikaciji opštih medicinskih sredstava (4) i Direktivi Saveta Evrope 93/42/EEC (5) koja se odnosi na opšta medicinska sredstva, medicinska sredstva za obradu rana se, prema *Pravilu 4*, svrstavaju u neinvazivna medicinska sredstva, koja su u kontaktu s oštećenom kožom. Prema ovom pravilu, navedena medicinska sredstva mogu biti klasifikovana u:

1. *Klasu I*, ako se upotrebljavaju kao mehanička prepreka, za kompresiju ili upijanje tečnosti iz rana (vate, gaze, komprese, zavoji, tubularni zavoji, flasteri i sl.),

2. *Klasu IIa*, u slučajevima kada medicinska sredstva imaju specifične karakteristike i potpomažu proces isceljivanja rana tako što imaju svojstvo da regulišu mikrookolinu rane regulacijom vlage, temperature, nivoa kiseonika i drugih gasova ili pH vrednost (adhezivni zavojni materijali, adhezivni zavojni materijali obloženi polimernom prevlakom ili hidrogelom i impregnirane prekrivke od gaze koje ne sadrže lekove i sl.),
3. *Klasu IIb*, ako se koriste za rane sa oštećenim epidermom kojima je potrebna sekundarna pomoć da zacele (prekrivke za hronično zagonjene rane, za teške opekomine koje zahvataju veliku površinu kože, prekrivke za rane koje sadrže sredstva za obnovu tkiva i predstavljaju privremenu zamenu za kožu i sl.).

Pored navedene klasifikacije, u literaturi (6-8) se mogu sresti i druge podele medicinskih sredstava koja se koriste za obradu rana, kao npr.:

- prema funkciji koju imaju u kontaktu s ranom (sredstva s antibakterijskim supstancama, okluzivna sredstva, adsorbensi i dr.) (6);
- prema tipu materijala koji se koristi za izradu sredstva (alginati, hidrokoloidi, kolagen i dr.) (7);
- prema farmaceutskom obliku (gelovi, kremovi, pene, flasteri i dr.) (8).

S druge strane, mogu se podeliti i na primarna sredstva, sekundarna sredstva i tzv. „ostrva“ (9). Primarnim se nazivaju medicinska sredstva koja su u direktnom fizičkom kontaktu sa površinom rane, a sekundarna su sredstva koja se stavljuju preko primarnih. „Ostrvima“ se nazivaju sredstva kod kojih je centralni deo od materijala koji ima sposobnost upijanja, a okružen je materijalom koji omogućava adheziju za površinu kože.

Međutim, najsveobuhvatnija podela medicinskih sredstava za rane je na (10):

- konvencionalna (tradicionalna) medicinska sredstva,
- savremena sredstva sa unapređenim karakteristikama,
- sredstva koja predstavljaju zamenu za kožu,
- sredstva za zaceljivanje kože.

U ovom radu je dat pregled konvencionalnih sredstava koja se koriste za obradu rana, njihove najznačajnije osobine i uobičajena upotreba.

4. Konvencionalna medicinska sredstva za obradu rana

Konvencionalna medicinska sredstva koja se koriste za obradu rana su: vate, gaze, zavoji i prekrivke za rane. Ova sredstva se mogu primenjivati kao primarna ili sekundarna sredstva, ili kao deo složenijih sredstava (npr. Gemdžijeva maramica), u kojima imaju specifičnu funkciju. Uloga ovih sredstava je da zaštite ranu od infekcije,

kao i da spreče da bakterije iz rane zagade okolinu, da zaštite ranu od mehaničkih povreda, da apsorbuju eksudat, kao i da doprinesu poboljšanju komfora pacijenta. S druge strane, nedostatak ovih sredstva je što mogu da se lepe za rane i što mogu da dovode do isušivanja rane, jer nemaju mogućnost održavanja odgovarajuće vlažnosti rane, što može dovesti do nastanka nekroze. Još jedan od nedostataka je i potreba da se često menjaju. Mogu da se koriste kao (1):

1. upijajuća sredstva
2. sredstva kojima se oblažu i prekrivaju rane.

4.1. Upijajuća sredstva

Vata

Vata (lat. *Lana, Lanugo*) je bela, laka masa dobijena od prirodnih (pamučnih) ili celuloznih (viskoznih cel) vlakana. Ph. Eur. 7.0 propisuje pamučnu upijajuću vatu (*Lanugo gossypii absorbens*) i viskoznu upijajuću vatu (*Lanugo cellulosi absorbens*) (11).

Pamučnu upijajuću vatu (*Lanugo gossypii absorbens*) čine dlake sa semenjače različitih vrsta roda *Gossypium* L., koje se operu, prečiste, izbele i pažljivo paralelizuju. Može da se dobije i od svežih iščešaka (otpadaka) pamuka dobrog kvaliteta. Ne sadrži dodate materije za bojenje. Bele je boje i sastoji se od vlakana prosečne dužine najmanje 10 mm. Može da sadrži, samo u tragovima, ostatke lista, perikarpijuma, semenjače ili druge nečistoće. Pri razvlačenju pruža znatan otpor, a kada se lagano protrese ne ispušta značajniju količinu prašine (11).

Viskozna upijajuća vata (*Lanugo cellulosi absorbens*) je bela ili slabo žuta masa, sjajna ili mat, mekana na dodir. Čine je izbeljena, pažljivo paralelizovana vlakna regenerisane celuloze dobijena viskoznim postupkom, sa ili bez dodavanja titan (IV)-oksida, linearne gustine od 1,0 dtex do 8,9 dtex (dtex = masa 10000 m vlakana, izražena u g) i isečena tako da je pogodne komercijalne dužine. Ne sadrži dodate materije za bojenje (11). Titan (IV)-oksid se koristi kao sredstvo za matiranje vlakana, čime se prigušuje sjaj viskoznih vlakana koja postaju sličnija pamuku (12).

Ph. Jug. IV propisuje više vrsta pamučne, viskozne (celulozne), kao i vate od mešavine ove dve vrste vlakana (Tabela I) (13).

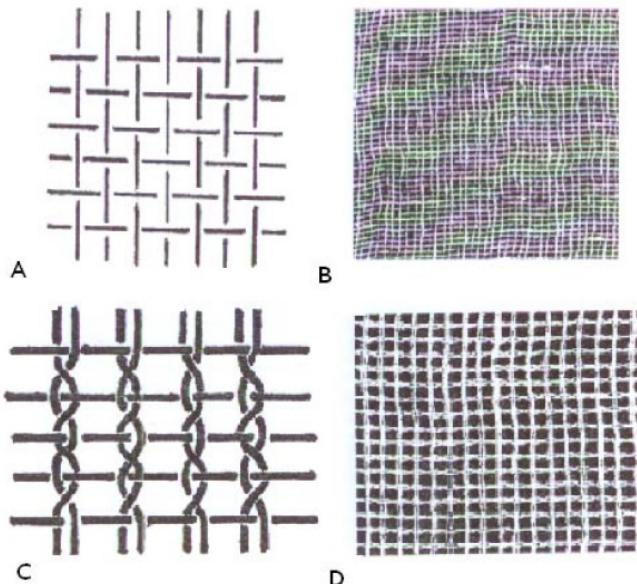
Tabela I Vrste vate prema Ph. Jug. IV**Table I** Waddings according to Ph. Jug. IV

Vrste pamučne vate	Vrste vate iz mešavine pamučnih i viskoznih vlakana	Vrste viskozne vate
<i>Lana gossypii cardata cruda</i> , sirova pamučna vata	<i>Lana gossypii depurata mixta</i> , vata iz mešavine pamučnih i viskoznih cel-vlakana (P/C 50%)	<i>Lana cellulosi ligni regenerata</i> , vata iz sjajnih viskoznih cel-vlakana
<i>Lana gossypii depurata</i> , prečišćena pamučna vata	<i>Lana gossypii depurata mixta sterilis</i> , sterilna vata iz mešavine pamučnih i viskoznih cel-vlakana (P/C 50%)	<i>Lana cellulosi ligni regenerata sterilis</i> , sterilna vata iz sjajnih cel-vlakana
<i>Lana gossypii depurata sterilis</i> , sterilna prečišćena pamučna vata		<i>Lana cellulosi ligni regenerata delustrata</i> , vata iz matiranih viskoznih cel-vlakana
<i>Lana gossypii depurata pro oculis</i> , prečišćena pamučna vata za oči		<i>Lana cellulosi ligni regenerata delustrata sterilis</i> , sterilna vata iz matiranih viskoznih cel-vlakana
<i>Lana gossypii depurata pro oculis sterilis</i> , sterilna prečišćena pamučna vata za oči		

Zbog velike hidrofilnosti, vata služi prvenstveno za uklanjanje suvišne tečnosti i sekreta upijanjem. Može da se koristi i za nanošenje određenih lekova na kožu, sluzokožu ili zube, a u kombinaciji sa drugim materijalima može se koristiti i za izradu/oblaganje sredstava za imobilizaciju. Koristi se isključivo kao sekundarno sredstvo i nikada se ne sme stavljati direktno na ranu, jer vlakna u masi vate nisu organizovana, pa mogu prodreti duboko u ranu i ometati njeno zarastanje. Iz navedenih razloga, vata se stavlja na ranu preko gaze. Pamučna vata je dostupna u različitim dužinama i sa različitim prečnikom pamučnih vlakana. Može biti u laminarnom obliku, u rolni ili spakovana u obliku lopte (2).

Gaza

Gaza (lat. *Tela*) je najčešće korišćeno upijajuće sredstvo. To je lagana, retka, prečišćena tkanina skoro bele ili bele boje, sastavljena od pamučnih ili viskoznih cel-vlakana. Dobro je upijajuće sredstvo, ali sposobnost upijanja može biti smanjena usled dugog stajanja ili izlaganja topotili. Struktura gaze prikazana je na Slici 2 (14).



Slika 2. Struktura gaze: A. grafički prikaz običnog tkanja, B. gaza običnog tkanja, C. grafički prikaz leno tkanja D. gaza leno tkanja (14)

Figure 2. Gauze structure: A. graphical representation of plain weave, B. plain weave gauze, C. graphical representation of leno weave, D. leno weave gauze (14)

Gaza se koristi za izolaciju rana i povreda. Kada se primenjuje na rane mora biti sterilna. Fiksira se pomoću zavoja ili flastera (15). Može se koristiti u preoperativnom, operativnom i postoperativnom toku za upijanje sekreta. Tokom operacije, obično obavlja i druge funkcije kao što su: zaštita tkiva i organa prekrivanjem površina koje nisu uključene u postupak, pomaganje u primeni vlažnog zagrevanja koje uspostavlja vitalnost oštećenog tkiva, pri disekciji, itd (2).

Ph. Jug. IV propisuje četiri vrste gaza: pamučna gaza (*Tela gossypii*), sterilna pamučna gaza (*Tela gossypii sterilis*), gaza iz viskoznih cel-vlakana (*Tela cellulosi*) i sterilna gaza iz viskoznih cel-vlakana (*Tela cellulosi sterilis*) (13). Evropska farmakopeja (Ph. Eur. 7.0) ne navodi monografiju gaza (11). Američka farmakopeja

(USP 32/NF 27) propisuje upijajuću gazu (eng. *Absorbent Gauze*) koja može biti izrađena od pamučnih vlakana, ili mešavine pamučnih i do 53% (m/m) viskoznih cel-vlakana (16).

Na tržištu se gaze nalaze u pakovanjima u kojima su presavijene u kvadrate ili pravougaonike različitih dimenzija i broja slojeva npr. 5 cm x 5 cm, 10 cm x 15 cm, dok broj slojeva može varirati od 4 do 32 (2). Proizvodi od gaze su brojni i imaju široku primenu: komprese, tuferi, trake, tamponade. Za upotrebu u operacionim salama postoje gaze koje propuštaju X-zrake i gaze koje ne propuštaju X-zrake.

Komprese od netkanog materijala

Ova vrsta medicinskih sredstava (Slika 3) sastoji se od neuplenenih viskoznih vlakana i dostupna je u savijenom obliku različitih dimenzija. Imaju nižu upijajuću sposobnost od pamučne gaze, ali upijaju mnogo brže usled nasumične orijentacije viskoznih vlakana. Najčešće se koriste kao spoljašnji sloj u prekrivkama za rane, a ponekad su obložene polimerom radi smanjenja lepljenja prilikom zamene sredstva (2).



Slika 3. Komprese od netkanog materijala (17)

Figure 3. Non-woven compresses (17)

Celulozni sunderi

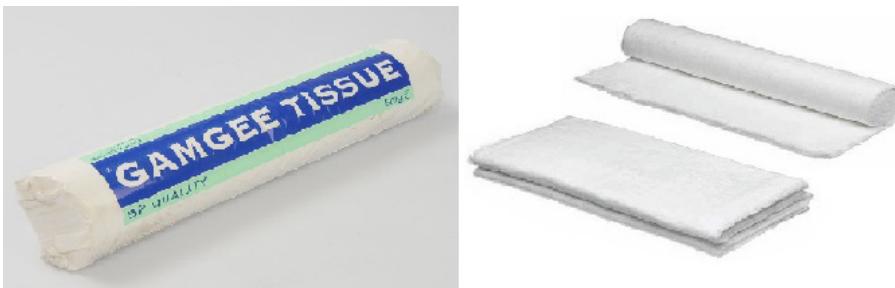
Celulozni sunderi se koriste za upijanje eskudata na usko lokalizovanim područjima. Dostupni su u obliku listova i tankih traka. Jedna od karakteristika ovih sundera je da se mogu osipati, tako da se moraju preduzeti mere predostrožnosti ako se razmatra njihova upotreba u hirurgiji (2).

Kombinacija gaze i celulozne (viskozne) vate

Ova vrsta medicinskih sredstava se sastoji od debljeg sloja celulozne (viskozne) vate koji je u obliku valjka i koji je obavijen gazom. Koriste se za upijanje eksudata, ali i za zaštitu rane. Na ranama sa velikom količinom eksudata ovo medicinsko sredstvo obrazuje polučvrstu masu koja se može zlepiti za ranu, što predstavlja značajnu poteškoću u praksi (2).

Kombinacija gaze i pamučne vate (Gemdžijeva maramica)

Gemdžijeva maramica (Slika 4) predstavlja debeo sloj pamučne vate između dva sloja gaze. Valjkastog je oblika. Upotreba joj je ista kao i kod gaze sa celuloznom vatom, ali Gemdžijeva maramica ima prednost pošto ima veću sposobnost upijanja i teže dolazi do kolapsa na ranama sa velikom količinom eksudata. Iz tog razloga se koristi za previjanje i zaštitu površina sa velikom količinom eksudata, kao što su opekomine. Mnogo je mekša od medicinskih sredstava koja su kombinacija gaze i celulozne (viskozne) vate, pa bolje prijanja na površinu rane, ali je uvek treba koristiti kao sekundarno sredstvo (2).



Slika 4. Gemdžijeva maramica (18)

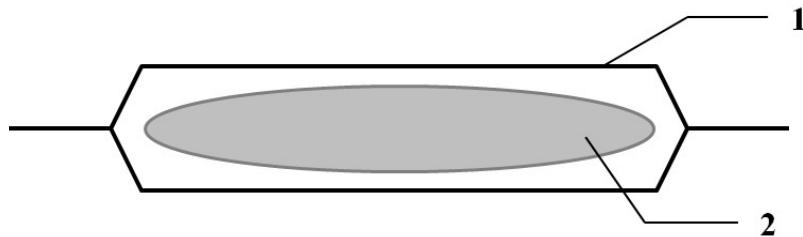
Figure 4. Gamgee tissue (18)

4.2. Sredstva koja se koriste za prekrivanje rana

Sredstva koja se koriste za prekrivanje rana su u širokoj upotrebi. Mogu se podeliti na: 1. prekrivke sa jednoslojnim jezgrom, 2. prekrivke sa višeslojnim jezgrom, 3. proizvode obložene filmom i 4. prekrivke sa niskim stepenom lepljenja za površinu rane.

Jednostavna sredstva ovog tipa (prekrivke sa jednoslojnim i višeslojnim jezgrom) izrađuju se od materijala koji se koriste za izradu konvencionalnih sredstava, ali imaju unapređene karakteristike i mogu se uslovno svrstati u grupu tradicionalnih sredstava.

Najjednostavnija sredstva ovog tipa su prekrivke sa jednoslojnim jezgrom. Izrađuju se od pamučnih ili viskoznih vlakna koja predstavljaju unutrašnji upijajući sloj (jezgro) sa spoljašnjim slojem od gaze ili netkanog materijala (od sintetičkih ili polusintetičkih vlakana) (Slika 5). Najčešće se kao spoljašnji sloj bira netkani materijal, kako bi se sprečilo lepljenje za ranu i/ili prodor vlakana u ranu.



**Slika 5. Grafički prikaz prekrivke sa jednoslojnim jezgrom
(1 - spoljašnji sloj i 2 - jezgro)**

**Figure 5. Graphical representation of a cover with single-layer core
(1 – the outer layer, 2 – core)**

Prekrivke sa višeslojnim jezgrom imaju spoljašnji sloj od pamuka, viskoze ili netkanih materijala, koji su kombinovani sa polimerima (npr. polipropilen), da bi se smanjilo lepljenje za ranu. Odložen prolaz tečnosti kroz sredstvo postiže se upotrebom sloja koji usporava protok tečnosti. Ovaj sloj se sastoji od gornjeg i donjeg dela, kojima se znatno poboljšava lateralno kretanje tečnosti u okviru prekrivke.

Zavoji

U posebnu grupu konvencionalnih medicinskih sredstava mogu se svrstati zavoji. Predstavljaju trakasto satkanu tkaninu od pamučnih ili viskoznih cel-vlakana. Dele se na mul zavoje (od retke bele tkanine) i kaliko zavoje (od guste žućkasto-bele tkanine). U zavisnosti od toga kako se izrađuju (pojedinačno tkanje ili rezanje veće tkanine) dele se na zavoje utkanog ruba i zavoje rezanog ruba. Zavoji utkanog ruba izrađuju se pojedinačno, tkanjem odgovarajuće prede, dok se zavoji rezanog ruba izrađuju rezanjem veće tkanine. Primenuju se za učvršćivanje drugog zavojnog materijala, odnosno kao čvrsti površinski sloj ispod koga se stavlja odgovarajuće primarno medicinsko sredstvo za prekrivanje rana npr. hidrofilna gaza. Služe i za izolaciju, zaštitu i imobilizaciju povreda i preloma (15, 19).

Posebnu grupu zavoja za fiksiranje predstavljaju elastični zavoji koji su najčešće izrađeni od poliamida, u kombinaciji sa pamučnim i celuloznim vlaknima (12).

4.3. Impregnirana sredstva

Impregnirana sredstva su najčešće gaze, koje su impregnirane različitim supstancama, npr. vazelinom ili rastvorima različitih lokalnih antiseptika, kao što su povidon-jod (10%) ili hlorheksidin (0,5%). Namjenjena su za prekrivanje rana sa ciljem da izvrše izolaciju rane. Prednost ovih sredstava je nizak stepen lepljenja za površinu rane, dok su glavni nedostaci mogućnost onečišćenja rane vazelinom ili nitima gaze (2, 19).

Parafinske gaze

Parafinske gaze (Slika 6) se sastoje od izbeljenog pamuka ili veštačke svile, koji su impregnirani belim ili žutim vazelinom. Uloga vazelina je da spreči lepljenje gaze za ranu. Ove gaze su sterilne. Najčešće se koriste kod blažih opeketina, sa ciljem da spreče gubitak vode iz kože. Takođe se mogu koristiti kod razderotina, abrazija, ulceracija, ali i kod transplantacije kože, za pokrivanje mesta skidanja ili implantiranog mesta (2). Na domaćem tržištu mogu se naći pod nazivom parafinska ili vazelinska gaza, u pojedinačnim pakovanjima ili u pakovanjima za višekratnu upotrebu.



Slika 6. Parafinske gaze (20)
Figure 6. Paraffin impregnated gauze (20)

5. Zaključak

Medicinska sredstava koja se koriste za obradu rana treba da obezbede zaštitu rane od infekcije, omoguće upijanje krvi i eksudata, da podstaknu zarastanje rane i da eventualno posluže za primenu leka na ranu. Konvencionalna medicinska sredstva koja

se koriste za obradu i previjanje rana (vate, gaze i zavoji) mogu se primenjivati kao primarna sredstva, sekundarna sredstva, ili su kao deo nekog složenog sredstva (npr. Gemdžijeva maramica), u kome obavljaju specifičnu funkciju. Nedostaci ovih sredstava (mogućnost lepljenja za ranu, nedovoljna zaštita rane od isušivanja, potreba da se često menjaju), mogu se delimično eliminisati primenom impregniranih medicinskih sredstava za rane, kao što su npr. parafinske (vazelinske) gaze. Ove sterilne gaze se najčešće koriste kod blažih opeketina, razderotina, abrazija, ulceracija, ali i kod transplantacije kože.

6. Literatura

1. Boateng JS, Matthews KH, Stevens HN, Eccleston GM. Wound healing dressings and drug delivery systems: a review. *J Pharm Sci* 2008; 97: 2892-923.
2. Cockbill, SME. Dressings in wound management. In: Swabrick J, editor. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 3rd ed. New York: Informa Healthcare; 2007. p. 1023-38.
3. Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima. Sl. glasnik RS" br. 30/2010.
4. Pravilnik o klasifikaciji opštih medicinskih sredstava. Sl. glasnik RS br. 46/2011.
5. European Community: Council Directive 93/42/EEC concerning medical devices. Official Journal of the European Union, L 169, 12. 07. 1993.
6. Purna SK, Babu M. Collagen based dressings – a review. *Burns* 2000; 26: 54-62.
7. Queen D, Orsted H, Sanada H, Sussman G. A dressing history. *Int Wound J* 2004; 1: 59-77.
8. Falabella AF. Debridement and wound bed preparation. *Dermatol Ther* 2006; 19: 317-25.
9. Van Rijswijk L. Ingredient-based wound dressing classification: a paradigm shift that is passé and in need of replacement. *J Wound Care* 2006; 15: 11-4.
10. Thomas S, editor. *Wound management and dressings*. 1st ed. London: Pharmaceutical Press. 1990:1-14.
11. European Pharmacopoeia 7th edition. Strasburg: Council of Europe, 2010.
12. Popović R, Ognjanović J, Bodiroga M. Zavojni materijal-opšti pregled i ispitivanje kvaliteta. *Arh farm.* 1991; 41 (1-2): 35-49.
13. *Pharmacopoeia Jugoslavica editio quatra*. Beograd: Savezni zavod za zdravstvenu zaštitu, 1984.

14. Rigby AJ, Anand SC. Medical textiles. In: Horrocks AR, Anand SC, editors. Handbook of Technical Textiles. Cambridge: Woodhead Publishing Limited in association with The Textile Institute; 2004. p. 407-23.
15. Kovačević N. Osnovi farmakognozije. Beograd: Srpska školska knjiga, 2004.
16. The United States Pharmacopoeia 32, The National Formulary 27, USP 32/NF 27, Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2009.
17. <http://www.mojalekarna.com> (poslednji pristup 27. 12. 2013.)
18. <http://www.chemist.net/medicines-first-aid-supplies-dressings-bandages/robinson-health-care/gamgee-tissue-blue-label-500g-pd-12265.html> (poslednji pristup 27. 12. 2013.)
19. Barbolt TA, Liu SH. Surgical Supplies. In: Allen LV, editor. Remington: the science and practice of pharmacy. London: Pharmaceutical Press; 2012. p. 2055-58.
20. <http://www.amazon.co.uk/Paraffin-Gauze-Dressing-5cm-x5/sim/B00C7BSVHO/2> (poslednji pristup 27. 12. 2013.)

Traditional medical devices in wound treatment - characteristics and usage

**Milica Drobac¹, Veljko Jeremić², Nada Kostić¹, Ana Vemić¹,
Dragana Vasiljević¹, Andelija Malenović^{1*}**

¹ University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Vojvode Stepe 450,
11 221 Belgrade, Serbia

² Medicines and Medical Devices Agency of Serbia, Vojvode Stepe 458,
11 221 Belgrade, Serbia

Summary

Overall, the medical devices used in the treatment of wounds could be divided into traditional dressings, modern dressings (with advanced features), skin replacement products and wound healing devices. This paper provides an overview of traditional dressings, their most important characteristics and their common usage. Traditional dressings include cotton wool, gauzes, bandages and wound dressing pads.

According to the *Regulation on the classification of general medical devices*, given traditional dressings are classified into Class I, if used as a mechanical barrier, for compression or for absorption of the fluid from the wound (e.g. cotton wool, gauzes, compresses, bandages and the like), or into Class IIa, if they possess specific characteristics to support the wound healing and have properties that regulate humidity, temperature, levels of oxygen and other gases, pH value, and the wound microenvironment (e.g. paraffin impregnated gauze).

The advantages of the traditional dressings reflect in their ability to stop the bleeding, to stabilize the wound and in their low price. The disadvantages are that they usually adhere to the wound, do not maintain the moisture and need an often change.

Key words: medical devices for the wound treatment, division and classification, cotton wool, gauzes, bandages, wound dressing pads, paraffin impregnated gauze.

Sportska farmacija – uloga farmaceuta u borbi protiv dopinga u sportu

Darko Ivanović, Biljana Stojanović*

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za analitiku lekova,
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

* Autor za korespondenciju: jancic.stojanovic@pharmacy.bg.ac.rs
tel.: +381 11 3951 333; fax.: +381 11 3972 840;

Kratak sadržaj

U ovom radu prikazani su uloga i značaj farmaceuta u borbi protiv dopinga u sportu. Objedinjujući uloge farmaceuta u Sportsku farmaciju, prikazani su različiti segmenti u kojima se jasno naglašava koje je mesto i značaj farmaceuta. U ovoj disciplini farmaceut ima sledeće uloge: savetodavnu i edukativnu u prevenciji dopinga, rad u kontrolnim laboratorijama, zatim pravilno dizajniranje dijete, praćenje primene lekova, snabdevanje lekovima, kao i praćenje i analiziranje uticaja lekova na biohemijske i hematološke parametre. U svakom slučaju farmaceut treba da bude sastavni deo tima koji je odgovoran za pravilnu upotrebu lekova i dijetetskih suplemenata u sportu, bez obzira da li se radi o profesionalnim sportistima ili o sportistima amaterima. U radu je takođe prikazano na koji način se farmaceuti mogu uključiti u sportsku farmaciju, uzimajući u obzir iskustva koja postoje širom sveta. S obzirom na multidisciplinarnost koja je ovde posebno naglašena, jasno je da edukacija ima poseban značaj jer podrazumeva angažovanje stručnjaka iz različitih oblasti farmacije čime se i dodatno potvrđuje značaj Sportske farmacije.

Ključne reči: sportska farmacija, farmaceut, multidisciplinarnost, analitika lekova

1. Uvod

Sportska farmacija je multidisciplinarnog karaktera i govori o ulozi i značaju farmaceuta u praćenju zloupotrebe primene lekova u sportu, odnosno *dopinga* i *antidopinga*. Farmaceut ima sledeće uloge: savetodavnu i edukativnu u prevenciji dopinga, rad u kontrolnim laboratorijama (analiza materijala – sakupljanje, čuvanje i priprema uzoraka, *skrining* testovi i primena različitih instrumentalnih metoda za kvalitativnu i kvantitativnu analizu), zatim pravilno dizajniranje dijete, snabdevanje lekovima, kao i praćenje i analiziranje uticaja lekova na biohemijske i hematološke parametre. Posebna pažnja posvećena je ergogenim efektima (poboljšanje psihofizičkih sposobnosti sportista) pojedinih farmakoloških grupa lekova, načinima primene kod sportista, kao i mehanizmima kojima se ti efekti ostvaruju. Takođe, pridaje se značaj neželjenim efektima i rizicima po zdravlje kojima se izlažu sportisti prilikom primene doping sredstava. Kroz *Sportsku farmaciju* osposobljavaju se farmaceuti za primenu stečenih znanja u praćenju korišćenja lekova u sportu, poznavanju zakonske regulative u oblasti sporta i sankcionisanju dopinga, prevenciji i kontroli dopinga, edukaciji sportista i rekreativaca o upotrebi i zloupotrebi lekova. Važan aspekt jeste i praćenje efekata racionalne primene dijetetskih suplemenata, polazeći od činjenice da oko 70 % profesionalnih sportista i sportista amatera koristi neke od suplemenata. Kako suplementi često mogu biti kontaminirani doping supstancama postoji opasnost od nenamernog dopinga, odnosno isključenja sportiste sa takmičenja. Uloga farmaceuta je i u analizi dijetetskih suplemenata na prisustvo zabranjenih supstanci.

Multidisciplinarna znanja stečena izučavanjem *Sportske farmacije* kvalifikuju diplomiranog farmaceuta za rad u antidoping agencijama i laboratorijama za antidoping kontrolu. Pored toga, u sistemu zdravstvenih ustanova – apotekama, ima i edukativnu i savetodavnu ulogu prilikom izdavanja farmaceutskih preparata bez recepata. Na ovaj način farmaceut postaje značajan deo tima sa lekarima i kolegama sa Fakulteta sporta i fizičkog vaspitanja u borbi protiv dopinga u sportu. Sprovođenje učestalih doping kontrola kod profesionalnih sportista samo je jedan od načina za borbu protiv dopinga. Drugi način, koji se odnosi i na profesionalne i na rekreativne sportiste, jeste edukacija o potencijalnim zdravstvenim rizicima koje primena doping sredstava sa sobom nosi.

Ishod učenja *Sportske farmacije* jeste osposobljenost farmaceuta za primenu stečenih znanja u praćenju korišćenja lekova u sportu; poznavanje zakonske regulative u oblasti sporta (*Svetski antidoping program* i *Svetski antidoping kodeks* [1,2]); prevencija, kontrola dopinga i sankcionisanje dopinga [3]; edukacija sportista o upotrebi i zloupotrebi lekova (odvraćanje sportista od upotrebe zabranjenih supstanci i zabranjenih metoda; upoznavanje sa posledicama po zdravlje sportista); poznavanje,

uvodenjenje i razvoj novih instrumentalnih tehnika koje se koriste u otkrivanju i određivanju sadržaja zabranjenih supstanci i zabranjenih metoda u sportu; praćenje efekata racionalne primene dijetetskih suplemenata – izvora nutrijenata i uticaja lekova na biohemiske parametre kod sportista.

Doping kontrola je proces koji podrazumeva: planiranje testiranja i distribuiranje plana testiranja; prikupljanje uzorka, rad sa uzorcima, laboratorijsku analizu uzorka; razmatranje izuzetaka usled primene supstanci u terapijske svrhe; pripremanje izveštaja o rezultatima laboratorijskih ispitivanja, saslušavanje sportista, analiza žalbi i dr. Analizu uzorka sprovode laboratorije akreditovane od strane *Svetske antidoping agencije* (eng. *World Anti-Doping Agency – WADA*). Ove laboratorije, primenom odgovarajućih instrumentalnih metoda, obezbeđuju dokaze da je kod sportiste otkriveno prisustvo zabranjene supstance ili njenog metabolita ili markera, odnosno da je u urinu ili drugim biološkim tečnostima otkrivena zabranjena supstanca u koncentraciji većoj od dozvoljene. Laboratorije moraju sprovesti doping kontrolu u skladu sa *Internacionalnim standardom za laboratorije* (eng. *International Standard for Laboratories – ISL*) [4] i odgovarajućim preporukama datim u *Tehničkom dokumentu* (eng. *Technical Document*) [5]. Postupak izbora sportiste i sakupljanja uzorka strogo su kontrolisani od strane odgovorne antidoping organizacije. Za testiranje tokom takmičenja sportisti se biraju na osnovu plasmana na takmičenju, nasumice ili pak ciljano, dok se izvan takmičenja sportistima mora najaviti uzimanje uzorka za testiranje. Svaka međunarodna federacija i nacionalna antidoping organizacija u obavezi su da pripreme Listu vrhunskih sportista registrovanih za testiranje. Uzimanje uzorka za testiranje na doping, kao i dalja procedura transporta, analize i pripreme izveštaja, sprovodi se po veoma precizno definisanom protokolu. Transport uzorka do akreditovane laboratorije mora se obaviti u što kraćem roku i to tako da se obezbede integritet, identitet i bezbednost uzorka. U slučaju pozitivnog rezultata (nepovoljni analitički nalaz) potrebno je da dve ovlašćene osobe, nezavisno jedna od druge, ponove analizu pre pisanja izveštaja i obaveštavanja nadležne antidoping organizacije, koja zatim obaveštava sportistu o pozitivnom rezultatu na doping.

2. Uloga analitike lekova u doping kontroli i kontroli prisustva nedozvoljenih supstanci u dijetetskim suplementima

2.1. Uloga analitike lekova u razvoju metoda

Jedna od osnovnih uloga Analitike lekova u kontroli prisustva supstanci zabranjenih u sportu – doping sredstva, ogleda se u razvoju metoda koje će omogućiti dobijanje preciznog i tačnog rezultata iz uzorka koji se analizira. Pouzdanost rezultata je u direktnoj vezi sa odgovarajućom primenjenom instrumentalnom metodom. Da bi se dobila metoda odgovarajuće pouzdanosti neophodno je dobro poznavanje prirode analita, poznavanje matriksa koji se analizira i veliko iskustvo u primeni same metode koja se koristi za analizu. Pored toga, značajno je naglasiti da je razvoj metode dodatno otežan i činjenicom da se često radi o analizi tragova, pri čemu su neke od supstanci koje se zloupotrebljavaju u sportu i fiziološki prisutne u organizmu. Kao primer ovakvih poteškoća može se navesti dokazivanje zloupotrebe 19-nortestosterona čiji je metabolit 19-norandrosteron normalno prisutan u urinu, pogotovo kod trudnica, ali je isto tako i metabolit noretisterona koji se ne nalazi na listi zabranjenih supstanci. Da bi se potvrdila zloupotreba nandrolona, potrebno je odrediti sadržaj 19-norandrosterona koji kod takmičara ne sme biti iznad 2 ng mL^{-1} urina. Potvrda egzogenog 19-norandrosterona izvodi se krajnje sofisticiranom tehnikom GC/C/IRMS (eng. *Gas Chromatography/Combustion/Isotope Ratio Mass Spectrometry*), što dodatno pokazuje složenost postupaka i analitičkih metoda koje se koriste u analizi dopinga [6].

Sam postupak koji se koristi u otkrivanju prisustva doping sredstva mora zadovoljiti veoma visoke kriterijume, kao što su visoka selektivnost i osetljivost i to iz sledećih razloga [7]:

1. uzorci koji se analiziraju (urin i krv) složenog su sastava
2. supstance koje se analiziraju različite su hemijske strukture, različitih fizičko–hemijskih osobina, kao i različitih molekulskih masa
3. zapremine uzorka su ograničene
4. analiza se mora uraditi u veoma kratkom vremenskom periodu; uglavnom je potrebno dobiti rezultate u roku od 24 do 48 sati tokom važnih sportskih događaja.

Pored toga, veoma često su karakteristični metaboliti bitni za potvrdu prisustva neke supstance koja je predmet ispitivanja tokom doping kontrole. To značajno povećava broj ciljnih jedinjenja čime se povećava složenost celog postupka [8]. Da bi se ceo ovaj postupak sproveo na najefikasniji način *Svetska antidoping agencija* preporučuje da se u antidoping laboratorijama postupak izvodi u dve faze [9]. Prva faza

je tzv. *faza skrininga* koja obuhvata detekciju najvećeg broja traženih supstanci u složenom matriksu, npr. urin ili krv. Ova faza mora biti brza, selektivna i osetljiva uz izbegavanje lažno negativnih rezultata i svodeći lažno pozitivne rezultate na minimum (do 10 %). Ova faza obezbeđuje informaciju o prisustvu ili odsustvu doping sredstva.

Druga faza je *faza određivanja sadržaja* prisutnog doping sredstva. Samo određene supstance sa *Liste zabranjenih supstanci*, kao što su salbutamol i formoterol (bronhodilatatori), efedrin, metilefedrin, pseudoefedrin i katin (psihostimulansi), zahtevaju određivanje jer se smatraju doping sredstvom samo onda kada su prisutne iznad određene koncentracije. Pored toga, kvantitativna analiza je potrebna i kada je visok nivo endogenih supstanci, npr. endogenih anaboličko-androgenih steroida (testosterona, njegovih prekursora i metabolita).

U cilju uspešnog izvođenja obe navedene faze neophodno je razviti odgovarajuću strategiju koja, za početak, podrazumeva adekvatnu pripremu uzorka. Kao metode za pripremu uzorka koje omogućavaju da se iz složenog biološkog matriksa izdvoji prečišćen analit, najčešće se koriste tečno-tečna ekstrakcija (eng. *Liquid Liquid Extraction* – LLE), čvrsto-tečna ekstrakcija (eng. *Solid Phase Extraction* – SPE), precipitacija proteina (eng. *Protein Precipitation* – PP), kao i mnoge druge metode.

Nakon pripreme uzorka prelazi se u prvu fazu u kojoj se vrši identifikacija eventualno prisutnog doping sredstva. U ovoj fazi primenjuje se jedna od sledećih metoda: gasna hromatografija spregnuta s masenom spektrometrijom (eng. *Gas Chromatography Mass Spectrometry* – GC/MS), tečna hromatografija spregnuta s masenom spektrometrijom (eng. *Liquid Chromatography Mass Spectrometry* – LC/MS), kao i imunološke metode – analiza proteina i peptida. Primenjene metode treba da omoguće da se u prisustvu velikog broja supstanci, metabolita i bioloških markera identificuje prisustvo supstance zabranjene u sportu. Prema postupku koji predlaže *Svetska antidoping agencija*, ova faza se izvodi na uzorku A. U slučaju negativnog rezultata (nije identifikovano prisustvo supstance zabranjene u sportu) izdaje se izveštaj, dok se u slučaju nejasnog rezultata, u cilju razjašnjavanja rezultata, ponovo radi analiza na istom uzorku. U slučaju potvrde prisustva supstance zabranjene u sportu, prelazi se u sledeću fazu u kojoj se vrši kvantitativna analiza kojom se određuje koncentracija prisutne supstance. Ova faza ispitivanja radi se na uzorku B, a primenjuje se metoda specifična za identifikovanu supstancu. Kvantitativna analiza vrši se primenom odgovarajuće instrumentalne metode, u zavisnosti od prirode identifikovanog doping sredstva.

Svaka od ovih metoda mora biti na odgovarajući način razvijena i validirana, što uključuje ispitivanje velikog broja parametara kojim se potvrđuje opravdanost primene

metode u analizi odgovarajućeg uzorka. Zadatak eksperimentatora jeste da u svim ovim fazama i metodama jasno identificuje kritične korake, ponudi odgovarajuće rešenje kojim se izbegava dobijanje nejasnih rezultata i da određenim postupcima potvrdi primenjivost date metode.

U cilju izbegavanja grešaka i dobijanja reproduktivnih rezultata *Svetska antidoping agencija* je definisala minimalne zahteve i standarde koje svaka akreditovana antidoping laboratorijska mora ispuniti. Definisana su pravila za detekciju, identifikaciju i potvrdu prisustva nedozvoljene supstance. Primer: prema zahtevima *Svetske antidoping agencije* da bi identifikacija analita bila pouzdana, na primer primenom LC metode, retenciono vreme analita u uzorku urina sportiste ne sme se razlikovati više od 2 %, tj. $\pm 0,1$ minut u odnosu na retenciono vreme iste supstance u opterećenom uzorku urina ili u odnosu na referentni standard. Iz tog razloga, sve laboratorijske moraju dati usaglašene rezultate. Da bi se to postiglo dati su vrlo jasni kriterijumi za primenjene metode i oni su opisani u *Tehničkom dokumentu* [5]. Između ostalog, potrebno je da tehnike i procedure koje se primenjuju imaju odgovarajuću preciznost, tačnost, specifičnost i osetljivost. Metode koje se primenjuju za doping kontrolu uglavnom uključuju skupe tehnologije i posebno stručno kvalifikovano osoblje.

S druge strane, analitika lekova ima značajno mesto i u analitici dijetetskih suplemenata. Poznato je da sportisti upotrebljavaju veliki broj dijetetskih suplemenata. Pojedine publikacije ukazuju na činjenicu da dijetetski suplementi mogu biti kontaminirani supstancama koje nisu dozvoljene u sportu. Do kontaminacije može doći kao posledica unakrsne kontaminacije preparata ili loše obezbeđenog transporta sirovina za izradu dijetetskih suplemenata. Na primer, poznato je da su, na nemačkom i španskom tržištu, neki suplementi koji sadrže vitamin C i kalcijum bili kontaminirani anabolikom metadienonom, dok su multivitaminski kompleks i magnezijum bili kontaminirani anabolikom stanozololom [9]. Prisustvo anabolika kao onečišćenja u dijetetskim suplementima može dovesti do pozitivnih rezultata pri doping kontroli. Iz tog razloga, neophodno je imati odgovarajući postupak koji omogućava da se dijetetski suplement uspešno analizira i proveri prisustvo neželjene supstance.

Složenost uzoraka, kao što su multikomponentni vitaminski proizvodi i smeše više biljnih ekstrakata znatno otežava analizu. Sve to zahteva razvoj i primenu osetljivih metoda koje će omogućiti nedvosmislenu identifikaciju, kao i određivanje sadržaja supstance koja nije dozvoljena u sportu, a može se naći u ovakvim preparatima. Složenost takve metodologije može se sagledati na primeru analize dijetetskih

suplemenata koji sadrže 49 komponenti steroidne strukture primenom tečne hromatografije spregnute s masenom spektrometrijom [11].

Uloga i značaj analitike lekova ogleda se u razvoju osetljivih i savremenih metoda, kao i njihovoj primeni u kvalitativnoj i kvantitativnoj analizi velikog broja različitih supstanci koje se nalaze na *Listi zabranjenih supstanci*. Svetska antidoping agencija propisala je *Listu zabranjenih supstanci i zabranjenih metoda*. Svetska antidoping agencija definisala je sledeće kriterijume po kojima se supstanca stavlja na *Listu zabranjenih supstanci* [12]:

1. mogućnost da supstanca poboljša sportske rezultate,
2. stvarni i potencijalni rizik po zdravlje sportiste,
3. narušavanje sportskog duha.

Ukoliko su dva od ova tri kriterijuma ispunjena, supstanca se stavlja na *Listu zabranjenih supstanci*.

U profesionalnom sportu, pored Svetske, i nacionalne antidoping agencije zabranjuju upotrebu anaboličkih agenasa (testosteron, anaboličko-androgeni steroidi i dr.), zatim peptidnih hormona (eritropoetin, hormon rasta, insulin i dr.), (psiho)stimulanasa (amfetamin, efedrin, kokain i dr.), diuretika, narkotika, kanabinoida, sistemski primenjenih glukokortikoida i drugih farmakološki aktivnih supstanci. Neki lekovi sa ove liste, na primer insulin, mogu se legalno koristiti u takmičarskom sportu samo ako je to indikovano, tj. neophodno u terapiji određenog oboljenja od kojeg sportista boluje (npr. insulin-zavisan dijabetes melitus). Primenu leka sportista treba da prijavi nacionalnoj antidoping agenciji (*Antidoping agencija Republike Srbije, ADAS*) ili međunarodnoj federaciji za svoj sport, uz priloženu medicinsku dokumentaciju, u cilju dobijanja izuzeća za primenu u terapijske svrhe (eng. *Therapeutical Use Exemption, TUE*).

2.2. Uloga farmaceuta u sakupljanju uzoraka

Sakupljanje uzoraka predstavlja jedan od kritičnih koraka tokom doping kontrole. Ovaj postupak je složen i sastoji se iz više faza koje uključuju izbor sportiste, zatim obaveštavanje sportiste o kontroli, sakupljanje uzoraka (označavaju se kao: uzorak A – crvena etiketa i uzorak B – plava etiketa), zatim transport uzoraka, kao i pripremu dokumentacije. Zbog mogućnosti manipulacije potrebno je da ove faze sprovodi stručno obučeno osoblje i da postupak bude dobro isplaniran i organizovan. Farmaceuti mogu proći odgovarajuću obuku i treninge i time steći kompetentnost da učestvuju u nekoj od

faza u ovom postupku. Postoje preporuke da farmaceuti učestvuju u fazi razvoja i implementacije procedura za sakupljanje uzoraka.

3. Sportski farmaceut

Mnogobrojne su mogućnosti za farmaceute iz prakse da se uključe u sportsku farmaciju. Pored savetovanja sportista o upotrebi i zloupotrebi lekova, farmaceuti vrše edukaciju i trenera, kao i svih onih koji su na bilo koji način uključeni u sportske aktivnosti (fizikalni terapeuti, sportske sudske poslove...). Posebna uloga sportskog farmaceuta, u okviru edukacije, jeste i u odvraćanju sportista od upotrebe doping sredstava, kao i u pružanju stručnih informacija o posledicama korišćenja nedozvoljenih sredstava po zdravlje sportista i navođenju mogućih socijalnih posledica. Farmaceuti obavljaju snabdevanje lekovima, medicinskim sredstvima, kao i ostalim preparatima vezanim za sport, učestvuju u lečenju sportskih povreda i prate ishode primenjenih terapija.

Interesantan je primer Univerziteta Severna Karolina (SAD) gde je *Program sportske farmacije* uključen u studijski program još davne 1980. godine. Ovaj program bavi se ulogom farmaceuta u edukaciji, terapiji sportista, kontroli sportista, distribuciji lekova, kao i analizi troškova lečenja (farmakoekonomija), itd. O nedozvoljenim sredstvima u sportu farmaceuti pružaju informacije u školama i koledžima, zatim u sportskim centrima, teretanama, kao i banjama, spa centrima, itd. Učestvuju u testiranju studenata sportista tokom takmičenja. Farmaceuti obezbeđuju monitoring terapije lekovima i sprovode edukaciju studenata učesnika različitih sportskih takmičenja. Farmaceuti moraju da obezbede pravilno skladištenje i distribuciju lekova koji se koriste u zdravstvenim ustanovama i sportskim objektima u sklopu kampusa. Pored toga, pripremaju i tzv. „medicinsku torbicu“ kao deo sportske opreme, koja mora da sadrži sve potrebne lekove u dovoljnim količinama koji će se koristiti na sportskim takmičenjima i van kampusa. Primena ovog programa poboljšala je sportske rezultate studenata sportista i omogućila da se obezbedi adekvatna snabdevnost lekovima sa minimalnim gubicima, odnosno sa smanjenim troškovima [13].

Značaj farmaceuta potvrđen je aktivnostima u okviru *Svetske antidoping agencije*, a sastoji se u edukaciji sportista kroz davanje najnovijih informacija o lekovima sa *Liste zabranjenih supstanci* putem *Global DRO* (eng. *Global Drug Reference On Line*) [14].

Značaj uloge sportskog farmaceuta potvrđen je na primeru Japana gde je ostvarena saradnja između *Japanske antidoping agencije* i *Japanskog farmaceutskog društva* 2009. godine. Ova saradnja uspostavljena je kako bi se rešio problem nemernog dopinga, poznatog kao „doping izazvan nepažnjom“, koji nastaje korišćenjem lekova koji se izdaju bez recepta, kao i energetskih napitaka, koji mogu

dati pozitivnu reakciju na zabranjene supstance. Gorući problem sportskih manifestacija u Japanu bio je povećan broj sportskih povreda kao posledica korišćenja zabranjenih supstanci. Pomenutom saradnjom definisan je, organizovan i realizovan *Program sportskih farmaceuta* koji stiču znanja o važećim antidoping pravilima i postojećim regulativama. Farmaceuti, nakon obavljenе stručne obuke, praktičnog seminara i položenog ispita, dobijaju sertifikat *Sportskog farmaceuta*. Na taj način, oni su obrazovani, osposobljeni i akreditovani za kompetentnu obuku sportista. Njihov zadatak ogleda se u davanju tačnih informacija o dopingu, kao i posledicama korišćenja nedozvoljenih supstanci po zdravlje sportista [15].

Aktivna uloga farmaceuta u prevenciji dopinga ogleda se i u pripremama postera sa objašnjenjima o opasnostima koje nosi doping, kao i o etičkim problemima, tj. o opasnostima koje predstavlja doping, kako po sportiste tako i po društvo u celini. Farmaceuti pripremaju i vodiče o lekovima koji se mogu koristiti tokom takmičenja. Japansko Ministarstvo obrazovanja, kulture, sporta, nauke i tehnologije je 2007. godine izdalo *Antidoping vodič* i propisalo ulogu farmaceuta u antidoping aktivnostima [16].

O velikom značaju farmaceuta u antidopingu najbolje govori primer farmaceuta, bračnog para dr Audrey Kinahan i Brendana Rochford, vlasnika apoteke (*Galway's University Late Night Pharmacy*) u Irskoj. Oni su još 2001. godine osvojili nagradu za website *Eirpharm* sa bazom podatka koja sportistima pruža informacije o dozvoljenim i zabranjenim lekovima u sportu. To je jedinstveni servis koji je usvojen od *Irskog sportskog saveza* (eng. *Irish Sports Council*). Ovaj sajt tokom 2007. godine imao je više od 300.000 poseta. Zbog velikog doprinosa u antidopingu dr Audrey Kinahan, kao jedan od eksperata, priključena je *Svetskoj antidoping agenciji*. Tako je postala deo grupe od 11 svetskih naučnih eksperata koji rade u okviru *Svetske antidoping agencije* na *Listi zabranjenih lekova*. Iz tog razloga učestvovala je i na naučnim sastancima *Svetske antidoping agencije* u Montrealu i Lozani [17].

Internacionalno udruženje farmaceuta (eng. *International Pharmaceutical Federation* – FIP), na Kongresu koji je održan u Kairu 2005. godine, donelo je *Preporuke o ulozi farmaceuta u borbi protiv dopinga u sportu*. Ovim dokumentom definisane su aktivnosti koje bi trebalo da sprovode vlade zemalja članica, nacionalna farmaceutska društva, farmaceuti, kao i proizvođači lekova [12].

Vlade država treba da:

- preduzmu efikasne mere kako bi otkrile i sprečile ilegalno snabdevanje lekovima preko fitnes klubova, uključujući i nabavku putem interneta, koji se koriste za poboljšanje sportskih rezultata;

- obezbede odgovarajuću finansijsku pomoć *Svetskoj antidoping agenciji* i osiguraju njenu nadležnost i nezavisnost od sportskih društava;
- preko nezavisnih nacionalnih antidoping agencija, koristeći usluge laboratoriјa akreditovanih od strane *Međunarodnog olimpijskog komiteta* (MOK) za testiranje zabranjenih lekova, osiguraju strogu primenu zakona, zatim proceduru kontrole, kao i metode analize usaglašene na međunarodnom nivou.

Farmaceutska društva treba da:

- zahtevaju od nacionalnih sportskih saveza da svoje sportiste, koji koriste lekove, obavežu da obaveste farmaceuta o svom učestvovanju na sportskim takmičenjima;
- učestvuju u kampanjama, zajedno s nacionalnim antidoping agencijama, nacionalnim olimpijskim komitetima i odgovarajućim vladinim odeljenjima, na podizanju svesti sportista o opasnostima dopinga;
- podrže snabdevanje farmaceuta edukativnim materijalima, namenjenim sportistima, o opasnostima i posledicama dopinga;
- obezbede da osnovno i kontinuirano obrazovanje farmaceuta uključuje informacije o supstancama i metodama koje se koriste za doping u sportu, kao i o rizicima po zdravlje sportista;
- obezbede da materijal za kontinuirano obrazovanje farmaceuta sadrži informacije o *Kodeksu Svetske antidoping agencije*.

Farmaceuti treba da:

- budu u toku sa sadržajem *Kodeksa Svetske antidoping agencije* i Liste doping sredstava;
- promovišu koristi po zdravlje od bavljenja sportom, uključujući učešće u sportskim aktivnostima i za one sa određenim medicinskim problemima;
- budu oprezni i razlikuju opravdanu upotrebu leka od nedozvoljene, zatim da, kada okolnosti dozvoljavaju, odbiju snabdevanje lekom ako je jasna namera da će se koristiti za nezakonito poboljšanje sportskih rezultata;
- kada saznaju da se neki sportista takmiči u nekom sportu to uvedu u njegov medicinski karton;
- pruže obaveštenja takmičarima o lekovima koji sadrže neku od supstanci sa *Liste zabranjenih supstanci*;
- pruže obaveštenja onima koji se bave nekim sportskim aktivnostima o koristima dijetetskih suplemenata, kao i mogućim rizicima u vezi s njihovom upotrebom.

Proizvođači lekova treba da sarađuju sa *Svetском antidoping agencijом*:

- obaveštavanjem *Agencije* o svakom novom medicinskom proizvodu koji potencijalno može da se koristi za poboljšanje rezultata u sportu;
- pomaganjem *Agenciji* da razvije metode testiranja i detekcije supstanci sa *Liste zabranjenih supstanci*, kao i metode za nove supstance koje mogu poboljšati rezultate sportista.

4. Zaključak

U radu je opisana uloga farmaceuta u borbi protiv dopinga u sportu. Prikazane su i objašnjene različite uloge u kojima farmaceut može dati značaj kao pojedinac ali i kao deo tima koji brine o zdravlju sportista. U cilju postizanja odgovarajućih znanja i veština potrebna je edukacija koja podrazumeva učestvovanje stručnjaka iz različitih oblasti farmacije, što je i postignuto *Sportskom farmacijom*.

Zahvalnica

Autori se zahvaljuju Ministarstvu za prosvetu, nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije za podršku u okviru istraživanja na Projektu 172052.

5. Literatura

1. World Anti-Doping Code, World Anti-Doping Agency (WADA), Kanada 2009.
2. Paul D. A Guide to the World Anti-Doping Code. Cambrige: Cambrige University Press; 2008.
3. Zakon o sprečavanju dopinga u sportu. Službeni glasnik RS. br. 101/2005.
4. The World Anti-Doping Code. International Standard for Laboratories. World Anti-Doping Agency (WADA), Canada 2009.
5. World Anti-Doping Agency (WADA), The World Anti-Doping Code. Identification Criteria for Qualitative Assays. Technical Document. Montreal 2010.
6. de la Torre X, Colamonci C, Curcio D, Molaioni F, Pizzardi M, Botre F. A simplified procedure for GC/C/IRMS analysis of underivatized 19-norandrosteron in urine following HPLC purification. Steroids 2011; 76: 471–477.

7. Badoud F, Guillarme D, Boccard J, Grata E, Saugy M, Rudaz S, Veuthey JL. Analytical aspects in doping control: Challenges and perspectives. *J Forensic Sci Inter.* 2011; 213: 49–61.
8. Mueller KR, Grosse J, Lang R, Thieme D. Chromatographic techniques: the basis of doping control. *J Chromatogr B: Biomed Sci Appl* 1995; 674: 1–11.
9. World Anti-Doping Agency (WADA), http://www.wada-ama.org/Documents/World_Anti-Doping_Program/WADP-Prohibited-list/2014/WADA-prohibited-list-2014-EN.pdf
10. Geyer H, Parr MK, Koehler K, Mareck U, Schänzer W. Nutritional supplements cross-contaminated and faked with doping substances. *J Mass Spect.* 2008; 43: 892–902.
11. Van Poucke C, Detavernier C, Van Cauwenberghe R, Van Peteghem C. Determination of anabolic steroids in dietary supplements by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Anal Chim Acta* 2007; 586: 35–42.
12. International Pharmaceutical Federation, FIP Statement of professional standards the role of the pharmacist in the fight against doping in sport, FIP Council, Cairo 2005.
13. Price KO, Huff PS, Isetts BJ, Goldwire MA. University-based sports pharmacy program. *Am J Health Syst Pharm* 1995; 52(3): 302–9.
14. www.globaldro.com/ 23. februar 2014.
15. Asakawa S. Current situation and measures to promote anti-doping activities in Japan. *Yakugaku Zasshi* 2011; 131(12): 1755–6.
16. Kasashi K. Anti-doping reference for pharmacists. *Yakugaku Zasshi* 2009; 129(12): 1475–81.
17. www.archive.galwayindependent.com/ 20. februar 2014.

Sports pharmacy – pharmacists role in doping in sport

Darko Ivanović, Biljana Stojanović*

University of Belgrade–Faculty of Pharmacy, Department of Drug Analysis,
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

* Corresponding author: jancic.stojanovic@pharmacy.bg.ac.rs;
tel.: +381 11 3951 333; fax.: +381 11 3972 840;

Summary

In this paper, the role and importance of pharmacists in prevention of doping in sports is presented. Integrating all the competencies of a pharmacist into Sports pharmacy all the segments that emphasize the position and significance of pharmacists are presented. Regarding this discipline pharmacists assume the following responsibilities: advisory and education in doping prevention, work in laboratories for doping control, designing of a dietary regimen, drug application, drug supply and the analysis of drugs' influence on biochemical and hematological parameters as well. As a matter of fact, pharmacist should be an integral part of the team responsible for proper usage of drugs and dietary supplements not only in professional, but also in amateur sports. Acknowledging all the worldwide experience, the ways in which the pharmacists can take part in Sports pharmacy are also addressed in this paper. Regarding the fact that this discipline demands multidisciplinary approach, it is rather clear that experts from different areas of pharmacy should be included in pharmacists' education, thereby confirming the significance of Sports pharmacy.

Key words: sports pharmacy, pharmacist, multidisciplinary, drug analysis

Prilozi – Contributions

POZIV ZA VI KONGRES FARMACEUTA SRBIJE SA MEĐUNARODNIM UČEŠĆEM, BEOGRAD, 15 – 19. OKTOBAR 2014. GODINE

Poštovane koleginice i kolege,

Izuzetno je zadovoljstvo, čast ali i privilegija pozvati Vas na VI Kongres farmaceuta Srbije sa međunarodnim učešćem, u organizaciji Saveza farmaceutskih udruženja Srbije, koji će se održati u Beogradu od 15. do 19. oktobra 2014. godine u hotelu „Crowne Plaza”.

U skladu sa ulogom i značajem farmacije, tema ovogodišnjeg kongresa *Farmacija u službi zdravlja - nauka i praksa* ima za cilj da ukaže da usvajanjem novih znanja i još boljom praksom možemo učiniti značajan korak i dodatno doprineti zdravlju pacijenata i društva u celini.

Već po tradiciji, tokom Kongresa upoznaćemo se sa najnovijim saznanjima iz različitih oblasti farmacije kao što su farmaceutska hemija, analitika lekova, farmaceutska tehnologija, kozmetologija, farmakologija, farmakokinetika, farmaceutska zdravstvena zaštita, socijalna farmacija, toksikologija, biohemija, bromatologija, i dr. preko predavanja brojnih eminentnih domaćih i inostranih naučnika i stručnjaka, ali će važno mesto zauzeti i praksa, a značajno učešće će imati i farmaceutske kuće koje će nas upoznati sa svojim dostignućima, rezultatima i preparatima.

Rad kongresa će se odvijati kroz 7 plenarnih predavanja i 20 sesija, i to:

- Savremeni pristupi u dizajniranju i razvoju lekova
- Novi izazovi u analitici lekova
- Nova saznanja o biljkama i njihovim sastojcima danas - efikasniji biljni lekovi sutra
- Od biljaka do lekovitih proizvoda

- Uticaj dizajna formulacije na efekte aktivnih supstanci: oralni i parenteralni farmaceutski oblici
- Uticaj dizajna formulacije na efekte aktivnih supstanci: dermatološki lekovi i kozmetički proizvodi
- Gojaznost kao faktor rizika za kardiovaskularne bolesti
- Novine u lečenju malignih oboljenja
- Savremeni pristupi u lečenju psihijatrijskih oboljenja i bola
- Imunomodulacija: nove ciljne molekule i novi imunomodulatori (Katedra za fiziologiju)
- Hranom do zdravlja
- Koncept farmaceutske zdravstvene zaštite kao osnov kompetentnosti farmaceuta
- Farmaceutska zdravstvena zaštita - razvoj, implementacija, istraživanja i potrebe u obrazovanju
- Od kvalifikacija do kompetencija farmaceuta
- Kako od intervencija farmaceuta stići do kvalitetnih farmaceutskih usluga?
- Nauka i praksa u službi zdravlja
- Pravci razvoja savremene bolničke farmacije
- Aspekti centralizovane pripreme lekova za hemoterapiju u uslovima bolničke apoteke
- Zagađivači oko nas i u nama
- Trendovi u edukaciji farmaceuta
- Regulativa u farmaciji,

u okviru kojih ćemo čuti usmena predavanja, a veliki broj radova će biti prezentovan u obliku postera. Ne treba zaboraviti ni satelitske simpozijume, okrugle stolove, panel diskusije ali ni trenutke druženja i razmene iskustava.

Kvalitetu Kongresa će sigurno doprineti i prijatan i udoban ambijent tek otvorenog hotela „Crowne Plaza”, koji će, nadam se, u potpunosti zadovoljiti potrebe svih učesnika.

Pozivamo Vas da zajedno dođemo do novih znanja, kompetencija, donesemo nove odluke, a sve sa ciljem da ojačamo ulogu i značaj naše farmacije!

Prof. dr Vesna Matović

Predsednik Naučnog i Organizacionog odbora i

Savez farmaceutskih udruženja Srbije